

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 4 E**

*Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	10
4.2 Methodik .....	13
4.2.1 Fragestellung .....	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	14
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	16
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	17
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	18
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	19
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	20
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	21
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	22
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	22
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	23
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	25
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	25
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	26
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	29
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	29
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	29
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	29
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	30
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	32
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	32
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	34
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	36
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	37
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	37
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT .....	42
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	44

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	44
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	44
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	44
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	45
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	45
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	45
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	48
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	48
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	48
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	48
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	49
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	50
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	50
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	51
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	51
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	51
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	51
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	52
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	52
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	52
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	53
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	53
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	54
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	54
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	54
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	56
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	56
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	56
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	56
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	57
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	57
4.6	Referenzliste.....	58
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>60</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>63</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>65</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>66</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>80</b>

**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 83**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	15
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	30
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	32
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	35
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	40
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	43
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	43
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	45
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	46
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	47
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	47

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	49
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	50
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	50
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	52
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	53
Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	56
Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .....	80
Tabelle 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für geeignete Studien .....	84

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	31
---	----

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIce	Arzneimittelinformationssysteme
AWG	Anwendungsgebiet
BMS	Bristol Myers Squibb
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPO	Erythropoetin
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-revised
ITT	Intention to Treat
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
PT	Preferred Term (Bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RS	Ringsideroblasten
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Luspatercept (Reblozyl®) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS (Myelodysplastische Syndrome)<sup>1</sup> ohne Ringsideroblasten (RS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-revised [IPSS-R]), die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (Anwendungsgebiet [AWG] E) [3]. Die Bewertung erfolgt auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gegenüber der von Bristol Myers Squibb (BMS) zugrunde gelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer bedarfsgerechten Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie (siehe Modul 3 E).

Luspatercept ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V (Orphan Drug). Der Orphan-Drug-Status wurde am 14.03.2024 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [4]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf eine Indikationserweiterung von Luspatercept, die nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zugelassen wurde.

Das gesamte laut aktueller Fachinformation zugelassene AWG von Luspatercept bei MDS umfasst die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS bei Erwachsenen [3]. Das AWG der Erstzulassung von Luspatercept vom 25.06.2020 zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten (RS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wurde vom G-BA bereits bewertet (AWG B) und wird daher in diesem Dossier nicht betrachtet [5].

Das vorliegende Dossier befasst sich somit ausschließlich mit den folgenden neu hinzugekommenen AWG D und E von Luspatercept:

---

<sup>1</sup> In der aktualisierten Klassifikation der World Health Organization (WHO) aus dem Jahr 2022 wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um zu verdeutlichen, dass es sich bei MDS um Neoplasien handelt und um eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen (die gängige Abkürzung MDS wurde dabei unverändert beibehalten) [1]. Entsprechend wurde auch die Leitlinie der DGHO aktualisiert [2]. Im vorliegenden Dossier wird analog zum genannten AWG in der Fachinformation von Luspatercept weiterhin die Bezeichnung „myelodysplastische Syndrome“ mit der Abkürzung MDS verwendet.

- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (AWG D)
- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E)

Das vorliegende Modul 4 E bezieht sich ausschließlich auf das AWG E von Luspatercept. Zu AWG D wurde ein separates Modul 4 erstellt (siehe Modul 4 D).

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Identifikation geeigneter Studien für die Beantwortung der Fragestellung wurden spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Insbesondere erfolgte durch diese Kriterien eine Einschränkung auf Studien im RCT-Design, die im vorliegenden AWG E einen direkten Vergleich zwischen Luspatercept und der zugrunde gelegten zVT ermöglichen. Eine vollständige Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

### **Datenquellen**

Um geeignete Studien zu finden, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library sowie eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und dem Suchportal der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) vorgenommen. Zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, konnte jedoch keine RCT mit Luspatercept identifiziert werden.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Da in AWG E keine geeigneten Studien für die Nutzenbewertung vorliegen, beinhaltet das vorliegende Modul 4 E weder Angaben zur Aussagekraft von Nachweisen noch eine Analyse von Daten oder eine Evidenzsynthese.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Da in AWG E keine geeigneten Studien vorliegen, sind auch keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung in diesem AWG verfügbar.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E).

Für die Nutzenbewertung in diesem AWG konnten keine Studien identifiziert werden, sodass keine passende Evidenz für die Beantwortung der Fragestellung vorliegt. Da keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung vorliegen, ist eine Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber der zVT nicht möglich. Ein **Zusatznutzen** von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ist somit **nicht belegt**.

Die Erweiterung der Zulassung von Luspatercept für das AWG E, die trotz des Fehlens passender Evidenz erteilt wurde, unterstreicht den Mangel an Therapieoptionen und damit den hohen therapeutischen Bedarf im AWG E.

Bislang stand für Patient:innen im AWG E mit der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie nur eine unzureichende Therapieoption zur Verfügung (siehe Modul 3 E). EK-Transfusionen können mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und Komplikationen verbunden sein, wirken nur transient, sind sehr zeitaufwändig und können daher das Sozialleben der Patient:innen beeinträchtigen [6]. Eine Chelattherapie wird hingegen nur eingesetzt, um das durch die EK-Transfusionen hervorgerufene überschüssige Eisen zu binden und aus dem Körper auszuschleusen [7]. Somit dient die Chelattherapie lediglich zur Vermeidung bzw. zur Verminderung der durch die EK-Transfusionen bedingten Komplikationen und Nebenwirkungen, wobei die Behandlung mit einer Chelattherapie selbst mit belastenden Einschränkungen und Nebenwirkungen einhergehen kann [7].

Der medizinische Nutzen von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von

- Niedrigrisiko-MDS mit RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, (AWG B) [5, 8] und
- Niedrigrisiko-MDS (mit und ohne RS), die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, (AWG D) [9]

wurde jeweils im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen (MEDALIST bzw. COMMANDS).

Vor dem Hintergrund der bereits nachgewiesenen Wirksamkeit von Luspatercept in den angrenzenden AWG B und D und mangels einer hinreichenden Therapiealternative kann Luspatercept als entsprechend zugelassenes Arzneimittel auch für Patient:innen in AWG E eine relevante Therapieoption darstellen.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS (Myelodysplastische Syndrome)<sup>2</sup> ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-revised [IPSS-R]), die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E) [3]. Die Bewertung erfolgt auf Basis von RCT gegenüber der von BMS zugrunde gelegten zVT, einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie (siehe Modul 3 E).

---

<sup>2</sup> In der aktualisierten Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2022 wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um zu verdeutlichen, dass es sich bei MDS um Neoplasien handelt und um eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen (die gängige Abkürzung MDS wurde dabei unverändert beibehalten) [1]. Entsprechend wurde auch die Leitlinie der DGHO aktualisiert [2]. Im vorliegenden Dossier wird analog zum genannten AWG in der Fachinformation von Luspatercept weiterhin die Bezeichnung „myelodysplastische Syndrome“ mit der Abkürzung MDS verwendet.

Luspatercept ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V (Orphan Drug). Der Orphan-Drug-Status wurde am 14.03.2024 durch den COMP bestätigt [4]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf eine Indikationserweiterung von Luspatercept, die nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zugelassen wurde.

Das gesamte laut aktueller Fachinformation zugelassene AWG von Luspatercept bei MDS umfasst die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS bei Erwachsenen [3]. Das AWG der Erstzulassung von Luspatercept vom 25.06.2020 zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten (RS), die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zu-friedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wurde vom G-BA bereits bewertet (AWG B) und wird daher in diesem Dossier nicht betrachtet [5, 10].

Das vorliegende Dossier befasst sich somit ausschließlich mit den folgenden neu hinzugekommenen AWG D und E von Luspatercept:

- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (AWG D)
- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E)

Das vorliegende Modul 4 E bezieht sich ausschließlich auf das AWG E von Luspatercept. Zu AWG D wurde ein separates Modul 4 eingereicht (siehe Modul 4 D).

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Um geeignete Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien u. a. hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der erhobenen Endpunkte und des Studiendesigns definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-1.

Im Anschluss erfolgten eine systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche nach Studien, die die definierten Kriterien erfüllten.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Selektionskriterien	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1 Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	A1 Population nicht wie in E1 definiert.
2 Intervention	E2 Luspatercept gemäß Fachinformation [3]	A2 Intervention nicht wie in E2 definiert
3 Vergleichstherapie	E3 Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelationstherapie	A3 Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT
4 Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wird berichtet	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet
5 Studiendesign	E5 Studie im RCT-Design oder Meta-Analyse aus RCT	A5 Keine Studie im RCT-Design oder daraus abgeleitete Meta-Analyse
6 Studienlänge	E6 Studiendauer $\geq$ 24 Wochen	A6 Studiendauer $<$ 24 Wochen
7 Ergebnisdarstellung	E7 Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A7 Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studienergebnisse (Sekundärliteratur, Review); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch

Selektionskriterien	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
8 Registereintrag	E8 -	A8 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EK: Erythrozytenkonzentrat; EPO: Erythropoetin; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; MDS: Myelodysplastische Neoplasien; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf das gemäß Zulassungserweiterung neu hinzugekommene AWG E von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Die Selektionskriterien wurden dementsprechend gewählt.

Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) definiert die durch die Zulassungserweiterung neu hinzugekommene Patientenpopulation im vorliegenden AWG E von Luspatercept [3]. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) ist Luspatercept in der zugelassenen Darreichungsform und Dosierung [3]. Die erforderliche Vergleichstherapie (Selektionskriterium 3) beschreibt die von BMS zugrunde gelegte zVT (detaillierte Begründung siehe Modul 3 E, Kapitel 3.1). Studien müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus einer der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit enthalten, um für die Nutzenbewertung von Relevanz zu sein (Selektionskriterium 4). Um eine hinreichende Aussagekraft der Ergebnisse sicherzustellen, wurden ausschließlich RCT (Evidenzgrad 1b) oder Meta-Analysen aus RCT eingeschlossen (Selektionskriterium 5). Um relevante Behandlungseffekte im Kontext der zugrundeliegenden chronischen Erkrankung nachweisen zu können, wurde eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen vorausgesetzt (Selektionskriterium 6). Das Selektionskriterium 7 (Ergebnisdarstellung) beinhaltet die Einschränkung auf Studien, zu denen ausreichende Informationen verfügbar sind, um eine adäquate Bewertung und Einordnung der Ergebnisse sicherzustellen. Das Selektionskriterium 8 (Registereintrag) betrifft ausschließlich Treffer aus anderweitig durchsuchten Registern, die in einer separaten Suche in Studienregistern identifiziert wurden (anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library).

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Luspatcept wurde in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review

& Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions“), EMBASE und The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Die Suche wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt, welche in Anhang 4-A detailliert dokumentiert ist. In MEDLINE und EMBASE wurde die Suche mittels eines validierten Suchfilters auf RCT eingeschränkt. Für die Suche in der Cochrane Datenbank wurde der Suchblock nach der Intervention auf die Kategorie „Trials“ eingeschränkt. Die Suchstrategie wurde weder zeitlich noch sprachlich eingeschränkt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Luspatercept in Studienregistern wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und dem Suchportal der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Abschnitt 4.2.2 durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Recherchestrategie wurde weder zeitlich, sprachlich noch anhand des Status der Studie eingeschränkt. Eine detaillierte Dokumentation der Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und dem Suchportal ICTRP befindet sich in Anhang 4-B.

Da in der Studienregistersuche bzw. bibliografischen Literaturrecherche keine Studie identifiziert werden konnte, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist, wurde auf eine Suche nach weiteren Ergebnisberichten in den Studienergebnisdatenbanken der European Medicines Agency (EMA) (Clinical Data) und des Arzneimittelinformationssystems (AMIce) verzichtet.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>3</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

---

<sup>3</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wurde nach der Intervention („Luspatercept“), und der Indikation („Myelodysplastische Syndrome“, „MDS“) durchsucht.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern wurde anhand der folgenden Schritte nacheinander von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen geklärt.

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche erfolgte in einem vierstufigen Prozess:

1. Entfernung von Duplikaten
2. Ausschluss von Referenzen, bei denen klar erkennbar war, dass es sich um keine Berichterstattungen handelt, welche ausreichende Informationen zur Beurteilung der Methodik und Ergebnissen liefern

3. Ausschluss nicht relevanter Ergebnisse durch Titel- und Abstract-Screening anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien; Ergebnisse, die nicht eindeutig anhand des Titels und/oder Abstracts ausgeschlossen werden konnten, wurden im 4. Schritt überprüft; ausgeschlossene Meta-Analysen wurden zusätzlich auf die Darstellung relevanter Studien geprüft
4. Ausschluss nicht relevanter Ergebnisse nach Volltext-Screening

### Suche in Studienregistern

Zur Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Suche in Studienregistern wurden solche Studienregistereinträge ausgeschlossen, die den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Einschlusskriterien nicht entsprachen. Grundlage dieser Einschätzung waren alle in den Studienregistern hinterlegten Informationen. Die Selektion relevanter Studien erfolgte für jedes Studienregister einzeln.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da für das vorliegende AWG E keine klinische Studie identifiziert werden konnte, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist, entfällt die Bewertung der Verzerrungsaspekte.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>4</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>5</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>6</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

---

<sup>4</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>5</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>6</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Da für das vorliegende AWG E keine klinische Studie identifiziert werden konnte, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist, entfällt die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Da für das vorliegende AWG E keine klinische Studie identifiziert werden konnte, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist, entfällt die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>7</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>9, 7</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

---

<sup>7</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>8</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Da für das vorliegende AWG E keine klinische Studie identifiziert werden konnte, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da für das vorliegende AWG E keine klinische Studie identifiziert werden konnte, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist, entfällt die Beschreibung der Sensitivitätsanalysen.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da für das vorliegende AWG E keine klinische Studie identifiziert werden konnte, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist, entfällt die Beschreibung der Subgruppenanalysen.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>11</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>12</sup> und Rücker (2012)<sup>13</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen

<sup>10</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDs\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>11</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>14</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>15, 16, 17</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>14</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>15</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>16</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>17</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung zu AWG E wurde – auch unter Berücksichtigung anderer Komparatoren als der zVT – keine RCT mit Luspatercept identifiziert (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Ein adjustierter indirekter Vergleich in AWG E war somit nicht möglich.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Keine	-	-	-	-	-

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 04.03.2024

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.*

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

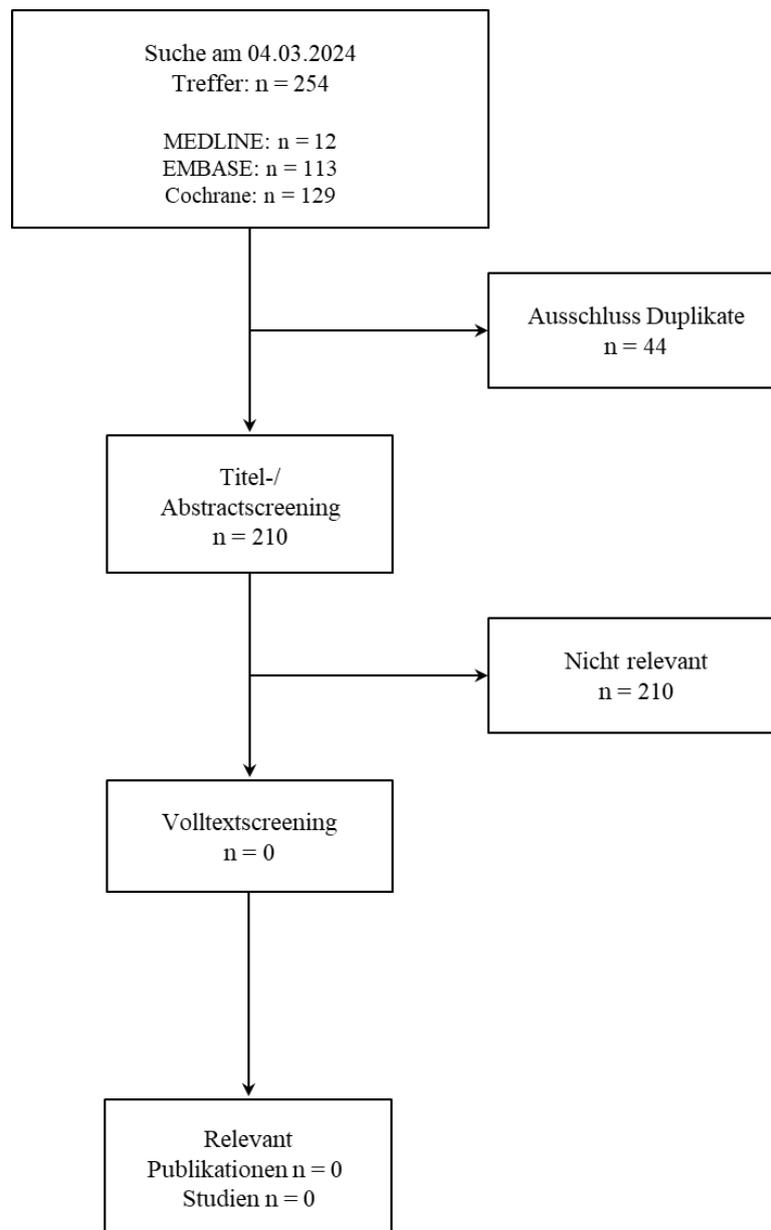


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.03.2024

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.03.2024

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
Keine	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
-	-	-	-

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
-	-	-	-	-

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
-	-

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>18</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
-	-	-	-	-	-	-
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
-	-	-	-	-	-	-
k.A.: keine Angabe.						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur*

*Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Entfällt, da für das vorliegende AWG E von Luspatercept keine relevante RCT für die Nutzenbewertung identifiziert wurde.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer*

**Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
-	-	-	-	-	-

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-21: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
-	-	-	-	-	-	-

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms*

*etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

##### **4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
-	-

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für das vorliegende AWG E von Luspatercept konnten keine Studien identifiziert werden, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet sind.

##### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E).

Für die Nutzenbewertung in diesem AWG konnten keine Studien identifiziert werden, sodass keine passende Evidenz für die Beantwortung der Fragestellung vorliegt. Da keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung vorliegen, ist eine Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber der zVT nicht möglich. Ein **Zusatznutzen** von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ist somit **nicht belegt**.

Die Erweiterung der Zulassung von Luspatercept für das AWG E, die trotz des Fehlens passender Evidenz erteilt wurde, unterstreicht jedoch den Mangel an Therapieoptionen und damit den hohen therapeutischen Bedarf im AWG E.

Bislang stand für Patient:innen im AWG E mit der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie nur eine unzureichende Therapieoption zur Verfügung (siehe Modul 3 E). EK-Transfusionen können mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und Komplikationen verbunden sein, wirken nur transient, sind sehr zeitaufwändig und können daher das Sozialleben der Patient:innen beeinträchtigen [6]. Eine Chelattherapie wird hingegen nur eingesetzt, um das durch die EK-Transfusionen hervorgerufene überschüssige Eisen zu binden und aus dem Körper auszuschleusen [7]. Somit dient die Chelattherapie lediglich zur Vermeidung bzw. zur Verminderung der durch die EK-Transfusionen bedingten Komplikationen und Nebenwirkungen, wobei die Behandlung mit einer Chelattherapie selbst mit belastenden Einschränkungen und Nebenwirkungen einhergehen kann [7].

Der medizinische Nutzen von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von

- Niedrigrisiko-MDS mit RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG B) [5, 8], und
- Niedrigrisiko-MDS (mit und ohne RS), die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (AWG D) [9]

wurde jeweils im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen (MEDALIST bzw. COMMANDS).

Vor dem Hintergrund der bereits nachgewiesenen Wirksamkeit von Luspatercept in den angrenzenden AWG B und D und mangels einer hinreichenden Therapiealternative kann Luspatercept als entsprechend zugelassenes Arzneimittel auch für Patient:innen in AWG E eine relevante Therapieoption darstellen.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>21</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>22</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

---

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>20</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>22</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703-19.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2024): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). [Zugriff: 18.03.2024]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html).
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency (2020): Orphan Maintenance Assessment Report – Reblozyl (Luspatercept),. [Zugriff: 26.10.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt). [Zugriff: 26.01.2024]. URL:

- [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6259/2023-11-02\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_D-946\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6259/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-946_BAnz.pdf).
6. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A (2019): Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *HemaSphere*; 3(6):e314.
  7. Mitchell M, Gore SD, Zeidan AM (2013): Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand? *Expert Rev Hematol*; 6(4):397-410.
  8. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. (2020): Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*; 382(2):140-51.
  9. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. (2023): 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*; 402(10399):373-85.
  10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII-Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 03.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_MDS\\_D-561\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf).
  11. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>23</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions	
<b>Datum der Suche</b>	04.03.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 01. März 2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für RCT nach Wong et al. 2006 [11]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1 <sup>a</sup>	luspatercept*.mp.	200
2	reblozyl*.mp.	14
3	(ACE-536 OR ACE536 OR ACE 536).mp.	15
4	#1 OR #2 OR #3	205
5	exp myelodysplastic syndromes/ OR myelodysplas*.mp.	33431
6	anemia*.mp. OR anaemia*.mp.	225420
7	#5 AND #6	9599
8	#4 AND #7	76
9	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1125357
10	#8 AND #9	12
a: Für Luspatercept lag kein MeSH-Term vor. MeSH: Medical Subject Headings; RCT: Randomized Controlled Trial		

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid Embase	
<b>Datum der Suche</b>	04.03.2024	
<b>Zeitsegment</b>	Embase 1974 bis 01. März 2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für RCT nach Wong et al. 2006 [11]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp luspatercept/ OR luspatercept*.mp.	774
2	reblozyl*.mp.	29
3	(ACE-536 OR ACE536 OR ACE 536).mp.	130
4	#1 OR #2 OR #3	798
5	exp myelodysplastic syndromes/ OR myelodysplas*.mp.	63955
6	anemia*.mp. OR anaemia*.mp.	441451
7	#5 AND #6	19935

8	#4 AND #7	320
9	Random*.tw. OR Placebo*.mp. OR Double-blind*.tw.	2319956
10	#8 AND #9	113
RCT: Randomized Controlled Trial		

### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Datum der Suche</b>	04.03.2024	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1 <sup>a</sup>	luspatercept*.mp.	128
2	reblozyl*.mp.	1
3	(ACE-536 OR ACE536).mp.	25
4	#1 OR #2 OR #3	129
a: Für Luspatercept lag kein MeSH-Term vor. MeSH: Medical Subject Headings		

### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Clinicaltrials.gov**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.03.2024
<b>Suchoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	luspatercept OR reblozyl OR ACE-536 OR ACE536 [other terms] AND myelodysplastic syndromes [condition/disease] OR myelodysplastic neoplasms [condition/disease]
<b>Treffer</b>	25

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.03.2024
<b>Suchoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	(luspatercept* OR reblozyl* OR ACE-536 OR ACE536) AND myelodysplastic syndrome*
<b>Treffer</b>	7

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im ICTRP Search Portal der WHO**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.03.2024
<b>Suchoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	(luspatercept OR reblozyl OR ACE-536 OR ACE536) AND myelodysplastic syndrome*
<b>Treffer</b>	40

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Clinicaltrials.gov*

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT01749514	Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA (2012): A536-03 - A Phase 2, Open Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT01749514). Stand des Eintrags: 04.05.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01749514">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01749514</a>	A2
2	NCT05925504	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China (2023): Lusp-MDS - Safety and Efficacy Study of the Tapering Dose of Luspatercept in Patients With Lower-risk Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT05925504). Stand des Eintrags: 29.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05925504">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05925504</a>	A3
3	NCT06073860	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-005 - Reblozyl® (Luspatercept) Post-Marketing Surveillance in Korean Patients With Myelodysplastic Syndrome or Beta Thalassemia - ClinicalTrials.gov (NCT06073860). Stand des Eintrags: 10.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06073860">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06073860</a>	A1
4	NCT04973280	Celgene (2021): ACE-536-MDS-005 - A Study to Evaluate the Effectiveness of the Additional Risk Minimisation Measures (aRMMs) for REBLOZYL Among Healthcare Professionals (HCPs) in the European Economic Area (EEA) - ClinicalTrials.gov (NCT04973280). Stand des Eintrags: 06.09.2022. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04973280">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04973280</a>	A1
5	NCT05181592	GWT-TUD GmbH (2021): LUSPLUS - A Phase IIIb, Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		and Safety of Luspatercept in Patients With Lower-risk MDS and Ring-sideroblastic Phenotype (MDS-RS) - ClinicalTrials.gov (NCT05181592). Stand des Eintrags: 12.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05181592">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05181592</a>	
6	NCT04477850	Celgene (2020): ACE-536-MDS-004 U1111-1251-9249 (Other Identifier: WHO) - A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Bridging Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes(MDS) in Chinese and Japanese Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions - ClinicalTrials.gov (NCT04477850). Stand des Eintrags: 12.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04477850">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04477850</a>	A3
7	NCT05949684	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-025 2022-500430-29-00 (Other Identifier: EU CTR Number) - A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive Participants Who Are Non-Transfusion Dependent (NTD): The "ELEMENT-MDS" Trial - ClinicalTrials.gov (NCT05949684). Stand des Eintrags: 23.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05949684">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05949684</a>	A1
8	NCT05005182	Mayo Clinic (2021): MC200805 NCI-2021-08519 ( Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) ) 20-013021 (Other Identifier: Mayo Clinic Institutional Review Board) - Phase II Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) in Patients With Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms With Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) and Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, Unclassifiable With Ring Sideroblasts (MDS/MPN-U With RS) - ClinicalTrials.gov (NCT05005182). Stand des Eintrags: 22.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05005182">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05005182</a>	A1
9	NCT06113302	M.D. Anderson Cancer Center (2023): 2022-1080 NCI-2023-09312 (Other Identifier: NCI-CTRP Clinical Trials Registry) - A Pilot, Open-Label Study of Luspatercept for Patients With Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT06113302). Stand des Eintrags: 29.11.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06113302">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06113302</a>	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
10	NCT04064060	Celgene (2019): ACE-536-LTFU-001 U1111-1235-8123 (Registry Identifier: WHO) 2018-002915-93 ( EudraCT Number ) - A Phase 3b, Open-label, Single-arm, Rollover Study to Evaluate Long-term Safety in Subjects Who Have Participated in Other Luspatercept (ACE-536) Clinical Trials - ClinicalTrials.gov (NCT04064060). Stand des Eintrags: 15.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04064060">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04064060</a>	A3
11	NCT05924100	Associazione Qol-one (2023): QOL-ONE Phoenix - Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes With del5q, Refractory/Resistant/Intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusions - ClinicalTrials.gov (NCT05924100). Stand des Eintrags: 29.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05924100">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05924100</a>	A1
12	NCT06045689	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-1060 - A Phase 3b, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Luspatercept (BMS-986346/ACE-536) Initiated at Maximum Approved Dose in LR-MDS With IPSS-R Very Low-, Low-, or Intermediate-risk Who Require RBC Transfusions (MAXILUS) - ClinicalTrials.gov (NCT06045689). Stand des Eintrags: 28.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06045689">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06045689</a>	A3
13	NCT05384691	University of Leipzig (2022): LENNON Trial - A Phase II, Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy of Luspatercept in Erythropoiesis-stimulating Agent Naive Lower-risk MDS Patients With or Without Ring Sideroblasts Who do Not Require RBC Transfusions - ClinicalTrials.gov (NCT05384691). Stand des Eintrags: 31.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05384691">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05384691</a>	A1
14	NCT04539236	Mikkael Sekeres, MD (2020): 20201503 CASE2920 (Other Identifier: Case Comprehensive Cancer Center) - A Multicenter, Phase Ib/II Study That Combines Luspatercept and Lenalidomide (L2) in Lower-risk, Non-del(5q) MDS Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04539236). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04539236">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04539236</a>	A3
15	NCT05181735	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): COMBOLA 2021-000596-37 ( EudraCT Number ) - A Randomized Phase I/ II Multicenter Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA - ClinicalTrials.gov (NCT05181735). Stand des Eintrags: 03.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05181735">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05181735</a>	A1

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05181735">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05181735</a>	
16	NCT06006949	Peking Union Medical College Hospital (2023): Lus-2 - Roxadustat Combined With Luspatercept Versus Luspatercept Monotherapy in the Treatment of Refractory Myelodysplastic Syndrome With Ring Sideroblasts (MDS-RS): A Prospective Randomized Controlled Study - ClinicalTrials.gov (NCT06006949). Stand des Eintrags: 23.08.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06006949">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06006949</a>	A2
17	NCT05568225	Forma Therapeutics, Inc. (2022): 4202-ONC-203 - A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Etavopivat for the Treatment of Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT05568225). Stand des Eintrags: 12.12.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05568225">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05568225</a>	A2
18	NCT05732961	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2023): MCC-21405 - A Phase 2, Single Arm Study of Luspatercept for the Treatment of Anemia in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or Non-Proliferative Myelodysplastic Syndromes/ Myeloproliferative Neoplasms (MDS/MPN) - ClinicalTrials.gov (NCT05732961). Stand des Eintrags: 25.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05732961">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05732961</a>	A3
19	NCT05931718	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico (2023): CYTOPAN - Evaluation of the Diagnostic/Therapeutic Course of Patients With Autoimmune Cytopenias (Autoimmune Hemolytic Anemia AIHA, Immune Thrombocytopenia ITP, Chronic Idiopathic/Autoimmune Neutropenia CIN/AIN) and Identification of Predictive and Prognostic Markers. - ClinicalTrials.gov (NCT05931718). Stand des Eintrags: 05.07.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05931718">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05931718</a>	A1
20	NCT05520749	Fondazione Italiana Sindromi Mielodisplastiche-ETS (2022): FISiM-Luspatercept (ICH 3140) - Efficacy and Safety of Luspatercept in Adult Patients With Transfusion-dependent Anemia Due to Very Low-, Low- and Intermediate-risk (IPSS-R) Myelodysplastic Syndrome With Ring Sideroblasts: a Retrospective Multicenter Study by FISiM-ETS - ClinicalTrials.gov (NCT05520749). Stand des Eintrags: 15.02.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05520749">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05520749</a>	A3
21	NCT05891249	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-023 - A Phase 4 Study to Evaluate Safety and Effectiveness of	A1

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions in Subjects Who Have Had Unsatisfactory Response to or Are Ineligible to Erythropoietin Based Therapy and in Subjects With Transfusion Dependent Anemia Due to Beta-Thalassemia - ClinicalTrials.gov (NCT05891249). Stand des Eintrags: 28.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05891249">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05891249</a>	
22	NCT02631070	Celgene (2015): ACE-536-MDS-001 2015-003454-41 (EudraCT Number) - A Phase 3, Double-blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo for the Treatment of Anemia Due to the IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes in Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions. - ClinicalTrials.gov (NCT02631070). Stand des Eintrags: 17.12.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631070">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631070</a>	A3
23	NCT03900715	Celgene (2019): ACE-536-MDS-003 U1111-1224-6268 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Japanese Subjects Who Are Not Requiring Red Blood Cell Transfusion - ClinicalTrials.gov (NCT03900715). Stand des Eintrags: 15.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03900715">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03900715</a>	A1
24	NCT02268383	Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA (2014): A536-05 2014-001280-13 (EudraCT Number) - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 - ClinicalTrials.gov (NCT02268383). Stand des Eintrags: 04.05.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02268383">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02268383</a>	A3
25	NCT03682536	Celgene (2018): ACE-536-MDS-002 U1111-1218-1810 ( Registry Identifier: WHO ) 2022-501485-22-00 ( Other Identifier: EU CTR ) - A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Epoetin Alpha for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Due to Myelodysplastic Syndrome (MDS) ESA in Native Subjects Who Require Red Blood	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Cell Transfusions - ClinicalTrials.gov (NCT03682536). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682536">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682536</a>	

*EU Clinical Trials Register*

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001 - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials. - EU-CTR (2018-002915-93). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93</a>	A3
2	2020-004899-18	GWT-TUD GmbH (2021): LUSPLUS - A phase IIIb, open-label, single arm study to evaluate the efficacy and safety of luspatercept in patients with lower-risk MDS and ring-sideroblastic phenotype (MDS-RS) - EU-CTR (2020-004899-18). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004899-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004899-18</a>	A3
3	2021-001538-20	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2022): QOL-ONEPhoenix - Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes with del5q refractory/resistant/intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusion. - EU-CTR (2021-001538-20). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001538-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001538-20</a>	A3
4	2014-001280-13	Acceleron Pharma Inc. (2014): A536-05 - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 - EU-CTR (2014-001280-13). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001280-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001280-13</a>	A3
5	2012-002523-14	Acceleron Pharma Inc. (2012): A536-03 - A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - EU-CTR (2012-002523-14). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002523-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002523-14</a>	A2
6	2015-003454-41	Celgene Corporation (2015): ACE-536-MDS-001 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety Of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo For The Treatment Of Anemia Due To IPSS-R Very Low, Low, Or Intermediate Risk	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Myelodysplastic Syndromes In Subjects With Ring Syderoblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions - EU-CTR (2015-003454-41). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003454-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003454-41</a>	
7	2017-003190-34	Celgene Corporation (2018): ACE-536-MDS-002 - 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. - EU-CTR (2017-003190-34). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003190-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003190-34</a>	A3

*ICTRP Search Portal der WHO*

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT06113302	M.D. Anderson Cancer Center (2023): NCI-2023-09312 2022-1080 - A Pilot, Open-Label Study of Luspatercept for Patients With Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - WHO ICTRP (NCT06113302). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06113302">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06113302</a>	A3
2	NCT06073860	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-005 - Reblozyl® (Luspatercept) Post-Marketing Surveillance in Korean Patients With Myelodysplastic Syndrome or Beta Thalassemia - WHO ICTRP (NCT06073860). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06073860">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06073860</a>	A1
3	ChiCTR2300075883	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (9-19): - A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of luspatercept for the treatment of anemia due to myelodysplastic syndromes with SF3B1 mutation in transfusion-dependent patients failed to hypomethylating agents - WHO ICTRP (ChiCTR2300075883). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300075883">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300075883</a>	A1
4	NCT06045689	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-1060 - A Phase 3b, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Luspatercept (BMS-986346/ACE-536) Initiated at Maximum Approved Dose in LR-MDS With IPSS-R Very Low-, Low-, or Intermediate-risk Who Require RBC Transfusions (MAXILUS) - WHO ICTRP (NCT06045689). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06045689">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06045689</a>	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		689	
5	NCT06006949	Peking Union Medical College Hospital (2023): Lus-2 - Roxadustat Combined With Luspatercept Versus Luspatercept Monotherapy in the Treatment of Refractory Myelodysplastic Syndrome With Ring Sideroblasts (MDS-RS): A Prospective Randomized Controlled Study - WHO ICTRP (NCT06006949). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06006949">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06006949</a>	A2
6	NCT05949684	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-025 2022-500430-29-00 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive Participants Who Are Non-Transfusion Dependent (NTD): The "ELEMENT-MDS" Trial - WHO ICTRP (NCT05949684). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05949684">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05949684</a>	A1
7	NCT05925504	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital (2023): Lusp-MDS - Safety and Efficacy Study of the Tapering Dose of Luspatercept in Patients With Lower-risk Myelodysplastic Syndromes - WHO ICTRP (NCT05925504). Stand des Eintrags: 03.07.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05925504">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05925504</a>	A3
8	NCT05924100	Associazione Qol-one (2023): QOL-ONE Phoenix - Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes With del5q, Refractory/Resistant/Intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusions - WHO ICTRP (NCT05924100). Stand des Eintrags: 03.07.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05924100">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05924100</a>	A1
9	NCT05931718	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico (2023): CYTOPAN - Evaluation of the Diagnostic/Therapeutic Course of Patients With Autoimmune Cytopenias (Autoimmune Hemolytic Anemia AIHA, Immune Thrombocytopenia ITP, Chronic Idiopathic/Autoimmune Neutropenia CIN/AIN) and Identification of Predictive and Prognostic Markers. - WHO ICTRP (NCT05931718). Stand des Eintrags: 01.07.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05931718">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05931718</a>	A1
10	NCT05891249	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-023 - A Phase 4 Study to Evaluate Safety and Effectiveness of	A1

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions in Subjects Who Have Had Unsatisfactory Response to or Are Ineligible to Erythropoietin Based Therapy and in Subjects With Transfusion Dependent Anemia Due to Beta-Thalassemia - WHO ICTRP (NCT05891249). Stand des Eintrags: 01.11.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05891249">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05891249</a>	
11	ChiCTR2300070683	The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University (4-20): - Prospective, single arm, multicenter clinical study on the efficacy and safety of luspatercept combined with recombinant human erythropoietin in the treatment of low-risk myelodysplastic syndromes with anemia - WHO ICTRP (ChiCTR2300070683). Stand des Eintrags: 04.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070683">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070683</a>	A3
12	CTRI/2023/03/050272	BRISTOL MYERS SQUIBB INDIA PRIVATE LIMITED (2023): CA056023 ,Amendment no 01 dated 02 Sep 2022 - A Phase IV study of luspatercept for the treatment of transfusion-dependent anemia associated with myelodysplastic syndromes (MDS) & beta-thalassemia (Beta-Thal) in India - WHO ICTRP (CTRI/2023/03/050272). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/03/050272">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/03/050272</a>	A1
13	NCT05732961	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2023): MCC-21405 - A Phase 2, Single Arm Study of Luspatercept for the Treatment of Anemia in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or Non-Proliferative Myelodysplastic Syndromes/ Myeloproliferative Neoplasms (MDS/MPN) - WHO ICTRP (NCT05732961). Stand des Eintrags: 05.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05732961">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05732961</a>	A3
14	NCT05520749	Fondazione Italiana Sindromi Mielodisplastiche-ETS (2022): FISiM-Luspatercept (ICH 3140) - Efficacy and Safety of Luspatercept in Adult Patients With Transfusion-dependent Anemia Due to Very Low-, Low- and Intermediate-risk (IPSS-R) Myelodysplastic Syndrome With Ring Sideroblasts: a Retrospective Multicenter Study by FISiM-ETS - WHO ICTRP (NCT05520749). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05520749">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05520749</a>	A3
15	LBCTR2019100218	Celgene Corporation (2022): IND 112562 - A Phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		term safety in subjects who have participated in other luspatercept (ACE-536) clinical trials - WHO ICTRP (LBCTR2019100218). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019100218">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019100218</a>	
16	NCT05384691	University of Leipzig (2022): LENNON Trial - A Phase II, Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy of Luspatercept in Erythropoiesis-stimulating Agent Naive Lower-risk MDS Patients With or Without Ring Sideroblasts Who do Not Require RBC Transfusions - WHO ICTRP (NCT05384691). Stand des Eintrags: 01.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05384691">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05384691</a>	A3
17	2021-001538-20	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2022): QOL-ONEPhoenix - Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes with del5q refractory/resistant/intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusion. - QOL-ONE Phoenix - WHO ICTRP (2021-001538-20). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001538-20-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001538-20-IT</a>	A3
18	NCT05181735	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): COMBOLA 2021-000596-37 - A Randomized Phase I/ II Multicenter Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA - WHO ICTRP (NCT05181735). Stand des Eintrags: 01.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05181735">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05181735</a>	A1
19	NCT05181592	GWT-TUD GmbH (2021): LUSPLUS - A Phase IIIb, Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Luspatercept in Patients With Lower-risk MDS and Ring-sideroblastic Phenotype (MDS-RS) - WHO ICTRP (NCT05181592). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05181592">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05181592</a>	A3
20	NCT04973280	Celgene (2021): ACE-536-MDS-005 - A Study to Evaluate the Effectiveness of the Additional Risk Minimisation Measures (aRMMs) for REBLOZYL Among Healthcare Professionals (HCPs) in the European Economic Area (EEA) - WHO ICTRP (NCT04973280). Stand des Eintrags: 01.09.2022. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04973280">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04973280</a>	A1
21	2020-004899-18	GWT-TUD GmbH (2021): LUSPLUS - A phase IIIb, open-label, single arm study to evaluate the efficacy and safety of luspatercept in patients with lower-risk MDS and	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		ring-sideroblastic phenotype (MDS-RS) - WHO ICTRP (2020-004899-18). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004899-18-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004899-18-DE</a>	
22	NCT04539236	Mikkael Sekeres, MD (2020): CASE2920 20201503 - A Multicenter, Phase Ib/II Study That Combines Luspatercept and Lenalidomide (L2) in Lower-risk, Non-del(5q) MDS Patients - WHO ICTRP (NCT04539236). Stand des Eintrags: 09.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539236">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539236</a>	A3
23	NCT04477850	Celgene (2020): U1111-1251-9249 ACE-536-MDS-004 - A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Bridging Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes(MDS) in Chinese and Japanese Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions - WHO ICTRP (NCT04477850). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04477850">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04477850</a>	A3
24	NL-OMON47664	Celgene Corporation (9-16): 2015-003454-41 NCT02631070 NL55975.028.16 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety Of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo For The Treatment Of Anemia Due To IPSS-R Very Low, Low, Or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes In Subjects With Ring Syderoblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions - MEDALIST / ACE-536-MDS-001 - WHO ICTRP (NL-OMON47664). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47664">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47664</a>	A3
25	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001 2018-002915-93-SE - WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-GR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-GR</a>	A3
26	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): 2018-002915-93-SE ACE-536-LTFU-001 -WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-FR</a>	A3
27	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001 2018-002915-93-DE - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials. - WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL:	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-NL</a>	
28	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): 2018-002915-93-DE ACE-536-LTFU-001 - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials. - WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-SE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-SE</a>	A3
29	NCT03900715	Celgene (2019): U1111-1224-6268 ACE-536-MDS-003 - A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Japanese Subjects Who Are Not Requiring Red Blood Cell Transfusion - WHO ICTRP (NCT03900715). Stand des Eintrags: 02.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03900715">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03900715</a>	A1
30	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001 - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials. - WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-DE</a>	A3
31	2015-003454-41	Celgene Corporation (2015): ACE-536-MDS-001 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety Of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo For The Treatment Of Anemia Due To IPSS-R Very Low, Low, Or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes In Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions - MEDALIST - WHO ICTRP (2015-003454-41). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003454-41-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003454-41-DE</a>	A3
32	NCT02631070	Celgene (2015): ACE-536-MDS-001 2015-003454-41 - A Phase 3, Double-blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo for the Treatment of Anemia Due to the IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes in Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions. - WHO ICTRP (NCT02631070). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631070">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631070</a>	A3
33	DRKS00007625	Acceleron Pharma, Inc. (2015): 2014-001280-13 NCT02268383 - A Phase 2, Open-Label Extension Study	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		to Evaluate the Long-Term Effects of ACE 536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 - A536-05 - WHO ICTRP (DRKS00007625). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007625">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007625</a>	
34	2014-001280-13	Acceleron Pharma Inc. (2014): A536-05 - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 - WHO ICTRP (2014-001280-13). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001280-13-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001280-13-DE</a>	A3
35	DRKS00004531	Acceleron Pharma, Inc. (2013): NCT01749514 1704/01 2012-002523-14 - A Phase 2, Open Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - A536-03 - WHO ICTRP (DRKS00004531). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004531">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004531</a>	A2
36	NCT01749514	Acceleron Pharma Inc. (2012): A536-03 - A Phase 2, Open Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - WHO ICTRP (NCT01749514). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749514">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749514</a>	A2
37	2012-002523-14	Acceleron Pharma Inc. (2012): A536-03 - A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - WHO ICTRP (2012-002523-14). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002523-14-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002523-14-DE</a>	A2
38	NL-OMON52493	Celgene Corporation (2-20): NCT03682536; U1111-1218-1810 2017-003190-34 NL66370.028.18 - 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. - The Commands Trial - WHO ICTRP (NL-OMON52493). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-</a>	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		OMON52493	
39	NCT03682536	Celgene (2018): U1111-1218-1810 ACE-536-MDS-002 2022-501485-22-00 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Epoetin Alpha for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Due to Myelodysplastic Syndrome (MDS) ESA in Native Subjects Who Require Red Blood Cell Transfusions - WHO ICTRP (NCT03682536). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682536">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682536</a>	A3
40	2017-003190-34	Celgene Corporation (2018): ACE-536-MDS-002 - 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. - The Commands Trial - WHO ICTRP (2017-003190-34). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003190-34-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003190-34-GB</a>	A3

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-29 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-29 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Da zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung keine relevante RCT identifiziert wurde, entfällt die nachfolgende Beschreibung der Methodik.

Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	-
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	-
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	-
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	-
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	-
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	-
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	-
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	-
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	-
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	-
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	-
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	-
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	-
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	-
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	-
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	-
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	-
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	-
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Da zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung keine relevante RCT identifiziert wurde, entfällt die Darstellung eines Patientenflusses gemäß CONSORT.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für geeignete Studien

**Studie: Nicht zutreffend**

Da zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung keine relevante RCT identifiziert wurde, entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 4.2.4).

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---