

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Luspatercept  
Neubewertung Orphan > 30 Mio:  
Myelodysplastisches Syndrom mit  
transfusionsabhängiger Anämie,  
vorbehandelt**

Berlin, den 05. September 2023

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelodysplastisches Syndrom mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1610,

Auftrag: A23-44, Version 1.0, Stand: 11.08.2023:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6657/2023-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Luspatercept\\_D-946.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6657/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-946.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2023-05-15-D-946:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/957/#stellungennahmen>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
Arzneimittel.....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>5</b>
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .....	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Primärer Endpunkt.....	6
Studienpopulation.....	6
Studiendauer .....	6
Einschlusskriterien.....	7
Erlaubte Begleitbehandlung .....	7
Patientencharakteristika.....	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung .....	7
Endpunkte.....	8
Effektivität.....	8
Sicherheit.....	9
Diskussion .....	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
Fazit .....	10
Literaturverzeichnis .....	11

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Bei Patientinnen und Patienten mit MDS (myelodysplastische Syndrome bzw. seit der WHO-Klassifikation 2022 myelodysplastische Neoplasien) sind hämatopoetische Stammzellen des Knochenmarks genetisch verändert. Durch die klonale Vermehrung dieser Zellen wird die normale Blutbildung zunehmend verdrängt.

Gemäß der WHO-Klassifikation von 2016 bilden Ringsideroblasten-positive MDS-Patienten eine eigene Untergruppe der MDS. Diese ist gekennzeichnet durch niedrige Blastenzahlen (< 5 % im Knochenmark bzw. < 1 % Blasten im peripheren Blut) und durch einen hohen Anteil der Ringsideroblasten an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark ( $\geq 15$  % bzw. bei nachgewiesener SF3B1-Mutation  $\geq 5$  %). Zudem liegt definitionsgemäß keine isolierte Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5 (del(5q)-Anomalie) vor. Die aktualisierte WHO-Klassifikation von 2022 beschreibt diese Patientengruppe in erster Linie genetisch („MDS mit niedrigen Blasten und SF3B1“), schließt aber auch weiterhin Patienten ohne Nachweis einer SF3B1-Mutation ein, wenn  $\geq 15$  % Ringsideroblasten vorliegen. Im Folgenden wird für diese Patientengruppe die Abkürzung MDS-RS (MDS With Ring Sideroblasts) verwendet.

Zu Beginn der Erkrankung dominieren oft unspezifische, Anämie-bedingte Symptome wie Fatigue. Risiko-Scores ermöglichen es, die individuelle Überlebenschance und das Progressionsrisiko in eine akute myeloische Leukämie einzuschätzen. Als validierte Instrumente stehen das International Prognostic Scoring System (IPSS) und dessen weiterentwickelte Version, das IPSS-R (IPSS-revised), sowie das molekulare IPSS (IPSS-M) zur Verfügung. Das IPSS-R berücksichtigt den medullären Blastenanteil, die Zytogenetik, die Thrombozytenzahl, die Neutrophilenzahl und den Hämoglobin-Wert. Das IPSS-M basiert darüber hinaus auch auf molekulargenetischen Veränderungen. Die individuellen Therapieoptionen werden neben der Risikokategorie auch vom Alter und den Komorbiditäten beeinflusst.

### Arzneimittel

Luspatercept ist seit dem 25.06.2020 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin(EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Die Ausreifung von Erythrozyten wird durch verschiedene Liganden der TGF- $\beta$ (Transforming-Growth-Factor- $\beta$ )-Superfamilie über SMAD2- und SMAD3-abhängige Signalwege inhibiert. Bei MDS können diese Liganden überexprimiert sein. Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie

bindet. Hierdurch soll der hemmende Effekt auf die Erythropoese aufgehoben und die Ausreifung funktionsfähiger Erythrozyten gefördert werden.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Luspatercept wird bewertet bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS-RS. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.13]

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist <sup>b</sup>	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. Sofern erforderlich, kann in der vorliegenden Indikation auch die Anwendung von Epoetin, ggf. in Kombination mit G-CSF, indiziert sein.  
G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MDS: myelodysplastische Syndrome

Die AkdÄ stimmt der durch den G-BA festgelegten ZVT zu. Die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) soll bei MDS-RS die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten verbessern und Transfusionen vermeiden. Bei fehlender Eignung für eine ESF-Therapie oder unzureichendem Ansprechen auf die ESF-Therapie erfolgt eine bedarfsgerechte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK). Durch den G-BA wurde weder präzisiert, wann genau Patienten auf die Therapie mit ESF „nicht zufriedenstellend“ angesprochen haben oder für diese „nicht geeignet“ sind, noch wurden die Kriterien für eine „bedarfsgerechte“ Transfusions- und Chelattherapie genannt. Im Folgenden werden diese Punkte deshalb näher ausgeführt:

- 1. Eignung für ESF-Therapie bei MDS-RS:** Im deutschsprachigen Raum liegt zur Therapie der MDS die Onkopedia-Leitlinie (1) vor, die unter Beteiligung der DGHO (deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie) erstellt wurde. International relevant ist außerdem die NCCN(National Comprehensive Cancer Network)-Leitlinie (2). Laut Onkopedia-Leitlinie ist die ESF-Therapie bei sEPO (EPO-Spiegel im Serum) < 200 U/l indiziert. Die gewählte Grenze von 200 U/l entspricht der Zulassung von Epoetin alfa (3). Der Nordic-Score, mit welchem die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf ESF eingeschätzt wird, verwendet als Schwellenwerte für sEPO < 100 U/l und > 500 U/l. Bei einem geringen Transfusionsbedarf (< 2 EK/Monat) ist laut Nordic-Score bei sEPO 100–500 U/l von einem mittleren Ansprechen auf ESF (ca. 23 %) auszugehen. Entsprechend empfiehlt die NCCN-Leitlinie bei MDS-RS die Gabe von ESF bis zu einem sEPO von 500 U/l.

2. **Ansprechen auf ESF-Therapie:** Entsprechend den IWG(International Working Group)-Kriterien sollte die ESF-Therapie zu einem Hämoglobin(Hb)-Anstieg von mindestens 1,5 mg/dl bzw. zu einer Abnahme des Transfusionsbedarfs von mindestens 4 EK/8 Wochen führen (4). Ein Ansprechen auf ESF sollte spätestens sechs Monate nach Therapiebeginn eintreten. Die Kombination von ESF mit niedrigen Dosen von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor) kann dabei die Wirkung von ESF verbessern (1, 2).
3. **Indikation für EK-Transfusionen bei chronischer Anämie:** Die DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) empfiehlt in ihrer Initiative „Klug entscheiden“, bei chronischer Anämie die Indikation für Transfusionen in Abhängigkeit von kardiopulmonalen oder vaskulären Symptomen zu stellen. Bei Patienten ohne schwere kardiale Begleiterkrankung treten diese klinischen Trigger in der Regel bei einem Hb-Wert zwischen 6–9 g/dl auf (5).
4. **Indikation für Chelattherapie:** Zur Vermeidung einer sekundären Hämochromatose sollte bei MDS mit niedrigem Risiko eine Therapie mit Eisenchelatoren (Deferasirox, Desferoxamin) erfolgen, wenn Patienten mindestens 20 EK erhalten haben bzw. der Serumferritinspiegel >1000 ng/ml liegt (1, 2).

### Eingeschlossene Studien

Zur Nutzenbewertung wird die Studie MEDALIST vorgelegt. Diese multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) vergleicht Luspatercept gegen Placebo bei Patienten mit MDS-RS. Die Studiencharakteristika werden im Folgenden beschrieben: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14–I.30, Dossier pU, Modul 4A, S. 71–91]

### **Primärer Endpunkt**

- Transfusionsvermeidung von  $\geq 8$  Wochen während der primären Behandlungsphase

### **Studienpopulation**

- Luspatercept: n = 153
- Placebo: n = 76

### **Studiendauer**

- Screening  $\leq 5$  Wochen
- primäre Behandlungsphase 24 Wochen
- Extensionsphase von Woche 25 bis Woche 48 oder bis zum Verlust des klinischen Nutzens/Krankheitsprogression (Beurteilung zu Woche 25 und zu jedem 8. Zyklus)
- Follow-up Phase bis 3 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation

## Einschlusskriterien

- MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R
- Ringsideroblasten  $\geq 15$  %, Blasten im Knochenmark  $< 5$  %
- transfusionsabhängige Anämie, operationalisiert als
  - Transfusion von durchschnittlich  $\geq 2$  EK/8 Wochen für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung
  - kein transfusionsfreies Intervall von  $\geq 56$  Tagen innerhalb von 16 Wochen vor Randomisierung
  - Hb-Wert von  $\leq 10,0$  g/dl innerhalb von 7 Tagen vor einer EK-Transfusion
- unzureichendes Ansprechen auf eine ESF-Therapie oder fehlende Eignung für eine ESF-Therapie, operationalisiert als unwahrscheinliches Ansprechen bei sEPO  $> 200$  U/l oder Unverträglichkeit
- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology-Performance Status)  $\leq 2$

## Erlaubte Begleitbehandlung

- Kortikosteroide zur Behandlung anderer Erkrankungen als MDS
- Eisenchelatherapie
- EK-Transfusionen nach Ermessen des Studienarztes

## Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen ausgeglichen. 80 % der Patienten stammten aus Europa. Es wurden mehrheitlich männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren eingeschlossen. Bei 85 % der Patienten lag sEPO  $< 500$  U/l. Nahezu alle Patienten hatten eine Vortherapie mit ESF erhalten und sie aufgrund unzureichenden Ansprechens abgebrochen. Bei einem Drittel der Patienten war zusätzlich eine Therapie mit G-CSF erfolgt. Vor Studieneinschluss waren im Mittel 6 EK/8 Wochen transfundiert worden. Das Serum-Ferritin lag im Median bei etwa 1100  $\mu\text{g/l}$ . Knapp die Hälfte der Patienten hatte eine Vortherapie mit Eisenchelatoren erhalten.

## Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die Verabreichung von Luspatercept erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation. Aus Sicht der AkdÄ schränken jedoch folgende Punkte die Aussagesicherheit der Studie MEDALIST ein: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.20–I.31; Dossier pU, Modul 4A, S. 91]

- 1. Studiendauer:** Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung die primäre Behandlungsphase (Woche 1–24) heran, da in der anschließenden Extensionsphase nur diejenigen Patienten weiterbehandelt wurden, die nach Einschätzung der Prüfarzte von der Studienmedikation klinisch profitierten und keinen Krankheitsprogress erlitten. Die Extensionsphase wurde lediglich von 54 % der Patienten im Luspatercept-Arm und von 16 % der Patienten im Placebo-Arm abgeschlossen. Auch der pU stellt die Ergebnisse zu Woche 48 deshalb nur ergänzend dar. Aus Sicht der AkdÄ wären verwertbare Stu-

diendaten über mindestens 52 Wochen notwendig, um den klinischen Nutzen verlässlich beurteilen zu können. Sichere Aussagen zur Verträglichkeit erfordern eine noch längere Studiendauer.

2. **Übertragbarkeit auf die Zielpopulation:** Die Mehrzahl der untersuchten Patienten hatte in der Vorgeschichte eine ESF-Therapie aufgrund unzureichenden Ansprechens abgebrochen. Das Studienprotokoll definiert die Kriterien dieser „Non-Response“ nicht (6). Bei mehr als einem Viertel der Patienten betrug der Transfusionsbedarf zu Studienbeginn weniger als 4 EK/8 Wochen. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine Präzisierung der Non-Response auf ESF erforderlich, um die Vergleichbarkeit von Ziel- und Studienpopulation beurteilen zu können.
3. **Umsetzung der ZVT, Transfusionen:** Die Indikation zur Transfusion soll laut aktueller Empfehlung der DGIM (5) bei chronischer Anämie anhand der Klinik gestellt werden. Das Studienprotokoll von MEDALIST empfiehlt jedoch symptomunabhängig eine Transfusion bei einem Hb-Wert  $\leq 9$  g/dl. Laut Amendment vom 09.05.2017 sollte die Transfusion um mindestens sieben Tage aufgeschoben werden, wenn der Hb-Wert um  $\geq 1$ g/dl im Vergleich zum Hb-Schwellenwert angestiegen ist. Der Hb-Schwellenwert ist dabei definiert als Mittelwert aller dokumentierten Hb-Werte vor Transfusion im 16-Wochen-Intervall vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Bei Komorbiditäten oder Anämie-typischen Symptomen ist – sowohl laut Originalprotokoll als auch im Amendment – eine Transfusion bei höheren Hb-Werten möglich. Die Begleiterkrankungen, die andere Hb-Schwellenwerte erlauben, werden nicht definiert. Insgesamt ist davon auszugehen, dass in der Studie MEDALIST Transfusionen in erster Linie aufgrund des Hb-Wertes erfolgten. Dies entspricht nicht einer leitliniengerechten Versorgung.
4. **Umsetzung der ZVT, Chelattherapie:** Das Studienprotokoll nennt keine Kriterien für die Chelattherapie. Es ist nicht nachvollziehbar, warum im Studienverlauf bei weniger als der Hälfte der Patienten eine Chelattherapie erfolgte, obwohl das Serum-Ferritin im Median bei etwa 1100  $\mu$ g/l lag. Insbesondere ist unklar, weshalb im Placebo-Arm trotz im Mittel leicht zunehmender Transfusionen (Zunahme um 1 EK/24 Wochen) und steigendem Serum-Ferritin (Anstieg um 226  $\mu$ g/l) häufiger die Chelattherapie abgesetzt wurde als im Luspatercept-Arm (10 % vs. 3 %), in welchem weniger EK-Transfusionen verabreicht wurden (Reduktion um 5 EK/24 Wochen) und das Serum-Ferritin im Studienverlauf unverändert blieb. Aus Sicht der AkdÄ legen diese Daten nahe, dass insbesondere im Placebo-Arm die Chelattherapie in der primären Behandlungsphase nicht adäquat erfolgte.

## Endpunkte

### Effektivität

Im Zeitraum bis Woche 24 sank die mittlere Transfusionslast unter Luspatercept um fünf EK-Einheiten, während sie im Placebo-Arm um eine EK-Einheit anstieg. Unter Luspatercept erhielten in diesem Zeitraum signifikant mehr Patienten keine Transfusionen als unter Placebo (NNT 9). Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30



(European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30) erfasst. Dabei gaben signifikant mehr Patienten unter Luspatercept eine schlechtere körperliche Funktion (NNH 5) und eine Zunahme der Fatigue (NNH 5) an. Schlaflosigkeit war unter Placebo signifikant häufiger als unter Luspatercept (siehe Tabelle 2). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.32–I.41, I.58–I.63, Dossier pU, Modul 4A, S. 93–170]

**Tabelle 2:** Wirksamkeit von Luspatercept in der Studie MEDALIST (Woche 24)

	Luspatercept n = 153	Placebo n = 76	RR (95 % CI) p-Wert
Transfusionsvermeidung über 24 Wochen	13,1 %	1,3 %	9,84 (1,36–71,31) p = 0,024
körperliche Funktion* (Verslechterung um ≥ 10 Punkte)	30,9 %	13,0 %	2,33 (1,12–4,87) p = 0,024
Fatigue* (Verslechterung um ≥ 10 Punkte)	45,9 %	25,9 %	1,76 (1,07–2,89) p = 0,028

\*entsprechend EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30)  
CI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko

## Sicherheit

Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden UE (SUE) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Unter Luspatercept bestand eine signifikante Häufung von gastrointestinalen (51 % vs. 33 %; relatives Risiko [RR] 1,55; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,08–2,23; p = 0,016) und neurologischen (39 % vs. 24 %; RR 1,63; 95 % CI 1,03–2,56; p = 0,036) UE. Die signifikante Erhöhung schwerer UE des Nervensystems unter Luspatercept (5,2 % vs. 0 %; p = 0,044) beruhte auf wenigen Fällen (8 vs. 0 Fälle), bei denen es sich überwiegend um Synkopen und Präsynkopen handelte.

## Diskussion

Insgesamt scheint Luspatercept gut verträglich zu sein. Es fällt jedoch eine Häufung von gastrointestinalen und neurologischen UE auf. Die Patientenzahl und Studiendauer von MEDALIST ermöglichen keine sichere Beurteilung seltener oder spät auftretender SU-E.

Die gezeigte Reduktion an Transfusionen unter Luspatercept führte nicht zu einer verbesserten Lebensqualität oder geringeren Symptomatik. Im Gegenteil gaben Patienten unter Luspatercept signifikant häufiger eine schlechtere körperliche Funktion und eine vermehrte Fatigue an. Auch andere Anämie-typische Symptomen wie Schwindel und Dyspnoe, die als UE erfasst wurden, traten häufiger unter Luspatercept auf (Schwindel: 15 % vs. 5 %, Dyspnoe: 12 % vs. 4 %). Aus Sicht der AkdÄ wäre eine Erfassung Anämie-typischer Symptome mit spezifischen Tests bzw. Scores wünschenswert gewesen, z. B. die körperliche Belastbarkeit mittels 6-Minuten-Gehstrecke und Timed-„Up-and-Go“-Test sowie die Fatigue mittels BFI(Brief Fatigue Inventory)-Score.

Es erscheint pathophysiologisch plausibel, dass eine deutliche Reduktion von Transfusionen das Risiko für eine sekundäre Häm siderose senkt. Allerdings ist unklar, ob in der klinischen Versorgung durch Luspatercept die Transfusionslast in ähnlichem Ausmaß reduziert würde wie in der Studie MEDALIST. In der Studie MEDA-LIST wurden Transfusionen in erster Linie von Hb-Werten, nicht durch die Symptomatik, getriggert. Da sich unter Luspatercept die Anämie-typische Symptomatik verschlechterte, ist damit zu rechnen, dass bei einer klinischen Indikationsstellung unter Luspatercept deutlich mehr EK verabreicht würden als unter den Hb-Wert dominierten Transfusionskriterien der Studie MEDALIST.

Die primäre Behandlungsphase der Studie MEDALIST ist zu kurz, um Effekte auf die sekundäre Häm siderose nachweisen zu können. Lediglich die Gesamtmortalität wurde über einen ausreichend langen Zeitraum (etwa 200 Wochen) erfasst. Sofern Organkomplikationen durch die reduzierte Transfusionslast vermieden wurden, hatte dies keine Auswirkungen auf die Sterblichkeit: Die Mortalität unterschied sich nicht zwischen den Studienarmen. Der pU verweist deshalb auf den Surrogatparameter Serum-Ferritin. Die klinische Relevanz des Behandlungsunterschieds von im Mittel 180 µg/l ist fraglich. Zudem bestehen, wie oben ausgeführt, aus Sicht der AkdÄ Zweifel an einer adäquaten Chelattherapie im Placebo-Arm. Bei einer leitliniengerechten Chelattherapie wäre der Unterschied hinsichtlich des Serum-Ferritins vermutlich deutlich geringer.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Das IQWiG sieht hinsichtlich der Transfusionsvermeidung einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dem ein Anhaltspunkt für einen als beträchtlich eingeschätzten geringeren Nutzen (Verschlechterung der körperlichen Funktion) gegenübersteht. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu. Wie oben dargelegt, ist ein patientenrelevanter Nutzen durch die reduzierte Transfusionslast plausibel, aber in seinem Ausmaß durch die inadäquat durchgeführte ZVT und zu kurze Studiendauer nicht beurteilbar. Bei Patienten mit MDS-RS steht der bestmögliche Erhalt der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität im Vordergrund. Eine Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik stellt deshalb einen beträchtlichen Schaden dar. Zusammenfassend steht aus Sicht der AkdÄ dem unsicheren Nutzen der Transfusionsvermeidung (NNT 9) ein unmittelbar patientenrelevantes Risiko für eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch zunehmende Fatigue (NNH 5) und eine Verschlechterung der körperlichen Funktion (NNH 5) gegenüber.

### **Fazit**

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Luspatercept bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS-RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, **nicht belegt** ist.

## **Literaturverzeichnis**

1. Hofmann WK, Platzbecker U, Götze K, Haase D, Thol F, Stauder R et al. Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen; Februar 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>.
2. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Bennett JM, Borate U, Brunner AM et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Myelodysplastic syndromes; Version 1.2023. Plymouth Meeting; 12.9.2022. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/home>.
3. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation "Erypo® FS 1000 I.E./0,5 ml 2000 I.E./0,5 ml 3000 I.E./0,3 ml 4000 I.E./0,4 ml 10.000 I.E./ml 40.000 I.E./ml"; Juni 2021.
4. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2):419–25. doi: 10.1182/blood-2005-10-4149.
5. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Klug entscheiden: Empfehlungen [Stand: 24.08.2023]. Verfügbar unter: [https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht?tx\\_news\\_pi1%5Baction%5D=detail&tx\\_news\\_pi1%5Bnews%5D=413&cHash=71ad5a51d569ec2f0f4fa2aa502e8ac2](https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&tx_news_pi1%5Bnews%5D=413&cHash=71ad5a51d569ec2f0f4fa2aa502e8ac2).
6. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (Protocol). *The New England journal of medicine* 2020; 382(2):140–51. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.