

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089- 0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. November 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

**Luspatercept
(Myelodysplastische Syndrome)**

veröffentlicht am 2. November 2020

Vorgangsnummer 2020-08-01-D-561

IQWiG Bericht Nr. 986

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Luspatercept (Reblozyl®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Transfusionsabhängigkeit
 4. 3. 2. 2. Transfusionsfrequenz
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Bericht des G-BA
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der Myelodysplastischen Syndrome (MDS). Luspatercept ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund myelodysplastischen Syndrome (MDS) mit Ringsideroblasten (MDS-RS), die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, und ein sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko zur Transformation in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) haben. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Luspatercept

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	-	erheblich	Hinweis	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der Therapie der transfusionspflichtigen Anämie bei Patienten mit MDS-RS nach Versagen von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) ist die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist MEDALIST, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert.
- Luspatercept führte bei etwa einem Drittel der Patienten zur Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen.
- Die Anzahl von Transfusionen über 16 Wochen wurde unter Luspatercept um etwa 40% gesenkt.
- Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert.
- Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen ist in den beiden Studienarmen gleich. Häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen sind u. a. Fatigue, Diarrhoe und Übelkeit.

Luspatercept führt zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes und zur Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit. Der von den behandelnden ÄrztInnen erlebte Gewinn an Lebensqualität wird durch die in der Zulassungsstudie eingesetzten Fragebögen nicht erfasst. Ebenfalls nicht erfasst wird der nachhaltige Einfluss auf die Reduktion der sekundären Hämochromatose und die mögliche Verlängerung der Überlebenszeit, sowie die Schonung der wertvollen Ressource der Erythrozytenkonzentrate.

Patienten mit MDS-RS (<5% KM-Blasten, ≥15% Ringsideroblasten im KM bzw. ≥5% Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1) und einer transfusionsbedürftigen Anämie sollten mit Luspatercept behandelt werden, wenn Sie auf ESF nicht angesprochen haben oder keine hohe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aufweisen.

2. Einleitung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoietischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie gekennzeichnet sind. Leitbefund ist meist eine Anämie, oft auch Bi- oder Panzytopenie [1].

Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [2]. Im Alter über 70 Jahre steigt die Inzidenz auf >30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer.

Die Diagnostik aus dem peripheren Blut und die zyto-histo-morphologische Knochenmarkdiagnostik in Kombination mit der Zytogenetik stellen den aktuellen Goldstandard in der MDS-Diagnostik dar. Risikoscores wie der IPSS und der IPSS-R erlauben eine Abschätzung der Prognose der Patienten hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens und des Risikos einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML). Das meist fortgeschrittene Alter und die häufigen Komorbiditäten der Patienten einerseits sowie die Therapietoxizität und oft unbefriedigenden Ansprechraten der konventionellen Therapieansätze andererseits stellen eine komplexe Herausforderung an das Management von MDS-Patienten dar.

3. Stand des Wissens

Die Therapiemöglichkeiten sollten immer auf den Patienten individuell abgestimmt sein mit dem Ziel des Gewinns an Lebensqualität und Lebenszeit.

Zur Abschätzung der Prognose können neben Alter, Geschlecht und Komorbiditäten vor allem krankheitsbiologische Parameter herangezogen werden. Die wichtigsten zusätzlichen Prognoseparameter sind der medulläre Blastenanteil und zytogenetische Befunde, gefolgt von Transfusionsbedarf, Blutzellwerten und LDH. Es stehen zwei wichtige validierte Prognosesysteme zur Verfügung, die zur Abschätzung des individuellen Risikos des Patienten Anwendung finden können (IPSS, IPSS-R), siehe [Tabellen 2 und 3](#) [3-6]. Mithilfe dieser Prognosescores werden die Patienten verschiedenen Risikogruppen zugeordnet, wodurch die Therapieplanung unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten wesentlich beeinflusst wird. Die aktuelle Version des Internationalen Prognose Scoring Systems (IPSS-R) [3] berücksichtigt wie der ursprüngliche IPSS als entscheidende Parameter den Einfluß der Zytopenien, der chromosomalen Veränderungen sowie den Gehalt an Knochenmarkblasten. Im Vergleich zum IPSS erweitert der IPSS-R die Anzahl der zytogenetischen Kategorien [7], modifiziert die Gewichtung des Anteils der Knochenmarkblasten und geht detaillierter auf die Ausprägung der Zytopenien ein.

Tabelle 2: Definition des IPSS (International Prognostic Scoring System)

Score-Punkte					
	0	0,5	1	1,5	2
Med. Blasten (%)	<5	5-10	-	11-20	21-29
Karyotyp*	günstig	intermediär	schlecht	-	-
Zahl der Zytopenien**	0/1	2/3	-	-	-
Risiko-Score			Punkte		
Low-risk			0		
Intermediate-I risk			0,5-1		
Intermediate-II risk			1,5-2		

Score-Punkte					
	0	0,5	1	1,5	2
High-risk	≥2,5				

* *günstig: normal, -Y, del(5q), del(20q). schlecht: komplex (≥ 3 Anomalien) oder Aberrationen von Chromosom 7. intermediär: andere*

** *Hämoglobin <10 g/dl, Neutrophile <1,8 /nl, Thrombozyten <100 /nl.*

Tabelle 3: Definition des IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised)

Score-Punkte							
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	A	-	B	-	C	D	E
Blasten (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Hb-Wert (g/dl)	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombos (/nl)	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥800	<800	-	-	-	-	-
Risiko-Score			Punkte				
sehr niedriges Risiko			≤1,5				
niedriges Risiko			2-3				
intermediäres Risiko			3,5-4,5				
hohes Risiko			5-6				
sehr hohes Risiko			>6				

A: *Sehr gut (-Y, del(11q))*

B: *Gut (Normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon mit del(5q) außer chr7)*

C: *Intermediär (del(7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- oder Doppel-Klone)*

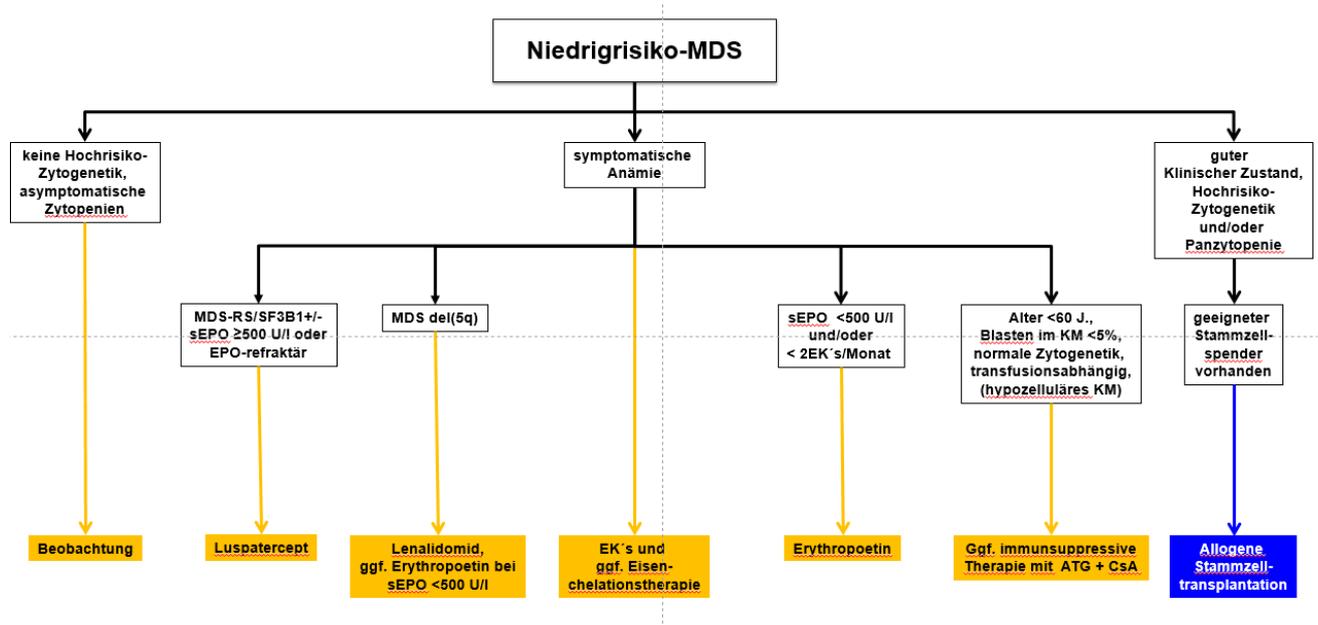
D: *Schlecht (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen))*

E: *Sehr schlecht (komplex >3 Aberrationen)*

Patienten, die der Risikogruppe „intermediate-2 oder high“ nach IPSS zugeordnet werden, haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 1-2 Jahren. Patienten der „intermediate-1 oder low“-Risikogruppen haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 3-5 Jahren.

Ein Algorithmus für die Therapie von Patienten mit MDS und sehr niedrigem, niedrigem und intermediärem Risiko ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [1].

Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Niedrigrisiko)



Gelb: palliativ, blau: kurativ.

Legende: MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten; SF3B1+ (positiv): Mutation im SF3B1-Gen, SF3B1- (negativ): keine Mutation im SF3B1-Gen (Wildtyp); sEPO: Erythropoietinspiegel im Serum; ATG: Antithymozytenglobulin, CsA: Cyclosporin.

In Abhängigkeit vom Alter und von Begleiterkrankungen ist bei vielen MDS-Patienten aufgrund der geringgradigen Zytopenie zunächst eine „watch and wait“-Strategie ausreichend. Bei einem wesentlichen Teil der Patienten stellt jedoch die Anämie die häufigste Indikation zum Therapiebeginn dar. Eine Anämie führt vor allem bei älteren Patienten zu Fatigue, zu erhöhter Sturzhäufigkeit mit Frakturgefahr, zu verminderter Kognition und Lebensqualität sowie zu einem verkürzten Überleben.

Wenn ein MDS-Patient therapiebedürftig ist, bildet die Basis der Behandlung eine gute supportive Therapie. Hauptbestandteil der supportiven Therapie bei anämischen Patienten ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand (nicht in Abhängigkeit vom Hb-Wert; Ausnahme: Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen sollten mit dem Hb-Wert über 10 g/dl gehalten werden).

Polytransfundierte Patienten sind längerfristig durch die begleitende sekundäre Hämochromatose (Kardiomyopathie) bedroht. Deshalb kann bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren, die mindestens 20 Erythrozytenkonzentrate erhalten bzw. einen Serumferritinspiegel von >1000 ng/ml haben, eine Therapie mit Eisenchelatoren (Deferasirox, Desferoxamin) erwogen werden [8-10].

Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF, klassisch: subkutanes Erythropoetin 40 000 IE/Woche, bei unzureichender Wirkung ggf. steigern auf 80 000 IE/Woche, einmal pro Woche); Verzögerungserthropoetin: 300 µg wöchentlich bzw. 500 µg zweiwöchentlich subkutan) soll in Anlehnung an den sogenannten „Nordic Score“ [11] erfolgen (Abbildung 1). Die Kombination mit niedrigen Dosen von G-CSF (100 µg G-CSF s. c. 1 mal pro Woche mit dem Hintergrund, die Wirksamkeit von Erythropoetin zu modulieren, nicht, um die Leukozyten anzuheben – s. o.) kann die Wirkung von Erythropoetin, insbesondere bei Patienten mit MDS-RS, die refraktär auf eine alleinige Erythropoetin-Behandlung sind, verbessern.

Unter Berücksichtigung der prädiktiven Faktoren

Erythropoetinspiegel <200 (500) U/l

geringe Transfusionsabhängigkeit (maximal 2 EK in 8 Wochen)

IPSS LOW/INT-1 MDS

kann ein Ansprechen bei bis zu 75 % der entsprechend ausgewählten Patienten erreicht werden (**Abbildung 2**) [11, 12]. In der Regel ist das Ansprechen nach spätestens 6 Monaten Therapie zu erwarten. Bleibt es aus, sollte die Behandlung beendet werden. Ein Ansprechen ist durchaus auch bei Patienten mit einem Epo-Spiegel bis zu 500 U/l möglich.

Eine eigene Gruppe bilden Patienten mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 und einer transfusionspflichtigen Anämie bei IPSS-Risiko „LOW“ bzw. „INT-1“. Hier führt die orale Therapie mit dem Immunmodulator Lenalidomid bei etwa 60 % der MDS-Patienten zum Ansprechen mit dem Ergebnis einer Transfusionsunabhängigkeit sowie bei einem Teil der Patienten zu einer zytogenetischen Remission [13].

Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen beim MDS ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinates Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Damit bietet Luspatercept eine neue Option zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie. Luspatercept besteht aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen Aktivinrezeptors Typ IIB, gekoppelt an die humane IgG1 Fc Domäne.

Daten randomisierter Studien zu Luspatercept sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Luspatercept bei Niedrigrisiko-MDS

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusionsfreiheit ²		ÜL ³ (HR ⁴)
					8 Wochen	24 Wochen	
Fenaux, 2020 [14]	MDS Niedrigrisiko transfusions- abhängig	Placebo	Luspatercept	229	13,2 vs 37,9 ⁵ 5,06 ⁶ p < 0,001	1,3 vs 13,1 10,19 ⁶ p = 0,003	n.e. vs n.e. ⁷ n. s. ⁹

¹ N – Anzahl Patienten; ² Transfusionsfreiheit – Rate transfusionsunabhängiger Patienten, in %; ³ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Odds Ratio für Neue Therapie**; ⁷n. e. – Median nicht erreicht; ⁹n. s. – nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Luspatercept von der FDA im April 2020, von der EMA im Juni 2020 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Luspatercept

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es für diese Patienten keine Standardtherapie außer den regelmäßigen Transfusionen gibt, ist Placebo als Vergleich sinnvoll.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist MEDALIST, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Februar 2016. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In die Studie wurden 229 Niedrigrisiko-MDS-Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie aufgenommen. Patienten hatten bereits Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF) erhalten (95,2% der Patienten) oder waren dafür nicht geeignet (4,8% der Patienten). Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Luspatercept-Arms. Die Risikogruppen nach dem IPPS-R Score teilen sich folgendermaßen auf:

- sehr niedrig 24 Patienten (10,5%)
- niedrig 166 Patienten (72,5%)
- intermediär 38 Patienten (16,6%)
- hoch 1 Patienten (0,4%)

Die Daten des Dossiers basieren auf Datenschnitten vom 8. Mai 2018, 7. Januar 2019 und 1. Juli 2019. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [14].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in Studien bei Patienten mit MDS. Luspatercept führt in den bisherigen Auswertungen nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, allerdings war die Rate von Ereignissen beim letzten Datenschnitt mit 19,7% niedrig.

Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven deutet eine Separation nach etwa 1 Jahr an, mit einer besseren Prognose für Patienten im Luspatercept-Arm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit

Die Transfusionsfreiheit war primärer Endpunkt von MEDALIST. Sie wurde im Luspatercept-Arm über 8 Wochen bei 37,9% der Patienten erreicht, verglichen mit 13,2% im Placebo-Arm. Über 24 Wochen lag der Unterschied bei **1,3** vs **13,1**%.

4. 3. 2. 2. Transfusionslast

Die mittlere Zahl von Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 16 Wochen wurde durch Luspatercept von 10,44 auf 6,09 gesenkt, während sie im Kontrollarm in diesem Zeitraum stabil hoch blieb.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebogen EORTC-QLQ-C30 und QoL-E erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war in beiden Armen gleich hoch (**35,3** vs **35,5**%). Die Daten im Dossier des pU liegen etwas niedriger als in der Primärpublikation (**42** vs **45**%) [14]. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept- häufiger als im Placebo-

Arm auftraten, waren Fatigue (27%), Diarrhoe (22%), Asthenie (20%), Übelkeit (20%), Schwindel (20%) und Rückenschmerzen (19%). Die Rate von Therapieabbrüchen ist in beiden Studienarmen gleich.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Kritisiert werden unvollständige Daten zur Symptomatik.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Im Vordergrund bei Patienten mit MDS-RS und transfusionspflichtiger Anämie stehen die Symptome der Blutarmut mit Einschränkung der Lebensqualität, die Belastungen durch die regelmäßig erforderlichen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und die Eisenüberladung im Vordergrund. Letztere macht bei der Mehrzahl dieser Patienten eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Auch diese Behandlung ist mit belastenden Nebenwirkungen assoziiert.

Luspatercept ist ein intelligentes Therapiekonzept. Das Fusionsprotein bindet Liganden der TGF beta-Superfamilie und hemmt dadurch die pathologische Aktivierung des SMAD2/SMAD3-Signalübertragungswegs. Dadurch wird eine Ausreifung der gestörten Erythropoese erreicht. Ein ähnlicher Effekt ist auch bei Patienten mit Thalassämie zu beobachten.

Der klinische Effekt von Luspatercept bei dieser heterogenen Gruppe von Patienten mit „Niedrigrisiko-“ MDS ist eindeutig. Bei etwa einem Drittel der Patienten wird Transfusionsunabhängigkeit erreicht, der Effekt ist statistisch signifikant gegenüber Placebo. Allerdings ist der Effekt bei der Mehrzahl der Patienten nicht nachhaltig, nach 24 Wochen waren nur 13% der Patienten im Luspatercept-Arm transfusionsunabhängig. Auch wurde die Lebensqualität der Patienten durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz nicht messbar verbessert.

Vielversprechend sind die vorläufigen Daten zur Überlebenszeit: hier deutet sich ein Vorteil für den Luspatercept-Arm an, der über einen längeren Zeitraum beobachtet werden muss.

Zusammenfassend führt Luspatercept bei Patienten mit MDS-RS und transfusionsabhängiger Anämie nach Versagen einer ESF-Therapie bei etwa einem Drittel der Patienten zur Reduktion der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten über einen individuell variablen Zeitraum.

7. Literatur

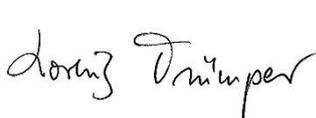
1. Hofmann WK et al.: Myelodysplastische Syndrome. ONKOPEDIA Gemeinsame Leitlinien von DGHO, OeGHO und SGH+SSH, Oktober 2020.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>
2. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. Leuk Res 35:1591-1596, 2011. DOI: [10.1016/j.leukres.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.04.006)
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 120:2454-2465, 2012. DOI: [10.1182/blood-2012-03-420489](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489)
4. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O et al.: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 364:2496-2506, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1013343](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013343)
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89:2079-2088, 1997. PMID: [9058730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9058730/)
6. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M et al.: Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk

- assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 19:2223-2231, 2005. DOI: [10.1038/sj.leu.2403963](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403963)
7. Schanz J, Tüchler H, Solé F et al.: New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 30:820-829, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.6394](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6394)
 8. Nolte F, Höchsmann B, Giagounidis A et al.: Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol.* 92:191-198, 2013. DOI: [10.1007/s00277-012-1594-z](https://doi.org/10.1007/s00277-012-1594-z)
 9. Gattermann N, Finelli C, Porta MD et al.: Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 34:1143-1150, 2010. DOI: [10.1016/j.leukres.2010.03.009](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.03.009)
 10. List AF, Baer MR, Steensma DP et al.: Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 30:2134-2139, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2010.34.122](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.122)
 11. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al.: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 99:344-351, 1997. DOI: [10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x)
 12. Platzbecker U, Symeonidis A, Olivia EN et al.: A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 31:1944-1950, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.192](https://doi.org/10.1038/leu.2017.192)
 13. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D et al.: A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 118:3765-3776, 2011. DOI: [10.1182/blood-2011-01-330126](https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330126)
 14. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al.: Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 382:140-151, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1908892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908892)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Detlef Haase (Universitätsklinikum Göttingen, Zentrum Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie, Göttingen), Prof. Dr. Wolf-Karsten Hofmann (Universität Heidelberg, III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim) und Prof. Dr. Uwe Platzbecker (Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Leipzig) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand