

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Luspatercept (D-561)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 07. Dezember 2020
von 12:22 Uhr bis 13:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Dr. Kupas
Frau Dr. Garz
Frau Hofmann-Xu
Frau Feghelm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Ahlemann
Herr Dr. Ehneß

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Hofmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche MDS-Studiengruppe (D-MDS)**:

Herr Prof. Dr. Platzbecker

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:22 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für diejenigen, die noch nicht da waren: Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, Anhörungen nach § 35a, jetzt Luspatercept zweiter Teil, Orphan, jetzt zur Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS. Wir haben Stellungnahmen von Celgene, von der DGHO, von D-MDS, Deutsche MDS-Studiengruppe, von Novartis Pharma und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder die Anwesenheit feststellen. Das haben wir eben für weite Teile des jetzigen Publikums auch getan. Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Garz, Frau Hofmann-Xu und Frau Feghelm für Celgene sind noch da, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Hofmann für die DGHO, Herr Professor Platzbecker – –

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich etwas zu Herrn Platzbecker sagen? Er war eben bei Thalassämie eingewählt. Meine Sorge ist, dass er einen falschen Zugang bekommen hat; denn er war eben bei der Thalassämie zu sehen, wo er nicht hineingehörte. Die Frage ist, ob er vielleicht den Thalassämie-Zugang und nicht den MDS-Zugang bekommen hat. Er hätte eigentlich eben nicht hineingedurft.

(Zuruf: Ich schicke Herrn Platzbecker meinen Zugang.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sind wir völlig fassungslos verwirrt. Wir hatten eben einen Spy dabei, obwohl ich ausdrücklich gefragt habe, ob fremde Kinder mithören.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Er kam erst um kurz vor 12 Uhr dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir suchen ihn. – Jetzt machen wir weiter. Von Novartis müssten Herr Dr. Ahlemann und Herr Dr. Ehneß da sein. – Herr Dr. Ehneß ist nicht da, aber Novartis ist vertreten. Herr Rasch, Sie sind noch da, Sie sind treu. – Wunderbar. Jetzt frage ich noch einmal: Ist Herr Platzbecker aufgefunden, oder irrt er noch im Internet umher? Also, es wird sich jetzt um Herrn Platzbecker gekümmert, damit er nicht hilflos ist. Wir haben nämlich eine Fürsorgepflicht für unsere Leute, gerade, wo er schon eine Stunde zugehört hat.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen. Jetzt also, wie gesagt, zweiter Teil, MDS, bewusste Trennung, das haben Sie eben schon gesagt, Frau Kupas, da können Sie wortlos anknüpfen. – Bitte.

Frau Dr. Kupas (Celgene): Das mache ich sehr gerne, zwar nicht ganz wortlos, aber nahtlos. Danke, Herr Professor Hecken. – Ich würde gerne noch mal kurz das Team vorstellen, da nicht alle jetzt in der Anhörung Anwesenden in der vorherigen Anhörung waren. Frau Liping Hofmann-Xu ist zuständig für die Biostatistik und beantwortet die methodischen Fragen, Frau Anne-Kathrin Garz wird die medizinischen Aspekte beantworten und Frau Lara Feghelm ist verantwortlich für alle weiteren Fragen zum Dossier. Ich bin Kathrin Kupas; ich leite den Bereich Biostatistik bei BMS. Auch noch mal kurz der Hinweis zur Firmenzusammenarbeit: Wir arbeiten als Gemeinschaftsbetrieb und sprechen heute alle für die Firma Celgene.

Nun aber zur Niedrigrisiko-MDS mit niedrigen Ringsideroblasten, die zweite Indikation, über die wir heute sprechen möchten: MDS ist eine erworbene klonale Stammzellerkrankung der Älteren. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei über 70 Jahre. Die hämatologische Kernsymptomatik der Patienten ist auch hier die Anämie. Auch in diesem Anwendungsgebiet kam bislang für die allermeisten Patienten nur die supportive Therapie mit regelmäßigen Erythrozytenkonzentrattransfusionen in Kombination mit einer Eisenchelatherapie infrage. Diese leistet jedoch keine anhaltende stabile Korrektur

des Hb-Spiegels, und sie geht mit psychosozialen und zeitlichen Belastungen für die Patienten einher. In diesem Therapiegebiet, anders als eben bei der β -Thalassämie, ist das Therapieziel die Transfusionsfreiheit. Luspatercept korrigiert aktiv den zugrunde liegenden Erythrozytenreifungsdefekt und kann damit den Gesundheitszustand des Patienten kausal verbessern. Man erreicht dadurch eine schnelle und anhaltende deutliche Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer andauernden Transfusionsfreiheit.

Auch hier konnten wir wieder eine randomisierte Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie vorlegen, die Studie MEDALIST. Alle Patienten erhielten auch hier nach Bedarf eine Transfusionstherapie in Kombination mit einer Eisenchelatherapie. Wir sehen in dieser Studie signifikante Vorteile bei der Transfusionsfreiheit über einen Zeitraum von 24 Wochen zugunsten von Luspatercept, den wir auch als üblicherweise vom G-BA als patientenrelevant akzeptierten Endpunkt wahrgenommen haben. Wir sehen hier ein relatives Risiko von fast 10 zugunsten von Luspatercept. Wenn wir einen historischen Vergleich hätten, würden wir hier sogar von einem dramatischen Effekt sprechen. Konkret bedeutet das, dass die Patienten über den gesamten Zeitraum der primären doppelblinden Phase keine einzige Transfusion gebraucht haben. Wir haben im Vergleichsarm nur einen Patienten, der eine Transfusionsfreiheit über diese 24 Wochen erreicht hat. Wir sehen außerdem in den Swimmer Plots, die wir im Dossier und auch mit der Stellungnahme noch mal nachgereicht haben, dass dieser Effekt andauernd ist. Wir sehen eine langfristige Transfusionsfreiheit unter Luspatercept. Es gibt Patienten, die sogar zwei Jahre transfusionsfrei sind und das bei bzw. durch die stabile Kontrolle der Anämie. Auch sehen wir hier, dass Patienten mehrfach ansprechen können. Es kommt häufig zu einzelnen Transfusionen, auf die wieder lange transfusionsfreie Zeiten folgen.

Wir sehen auf der anderen Seite beim EORTC QLQ-C30 vereinzelte Signale zuungunsten von Luspatercept. Bei der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung sind die Unterschiede bei den Domänen Fatigue und körperliche Funktion jedoch von geringem Ausmaß, und sie sind unserer Ansicht nach klinisch erklärbar und reversibel. Wir sehen in allen anderen Domänen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung, und auch im QoL-E zeigen sich diese Effekte nicht als klinisch relevant.

Wir von Celgene halten jede Reduktion der Transfusionslast für patientenrelevant und in diesem Anwendungsgebiet insbesondere die Transfusionsfreiheit über 24 Wochen, wo wir signifikante Vorteile sehen. Wir würden heute gerne mit Ihnen über die von anderen Verfahren abweichende Bewertung der Patientenrelevanz sprechen.

Ich möchte zusammenfassen, woraus wir einen Zusatznutzen für Luspatercept in dieser Indikation ableiten. Wir sehen einen stabil erhöhten Hb-Wert und damit eine sehr effektive Kontrolle der Anämie. Dies führt zu einer schnellen und langfristigen Reduktion der Transfusionslast bis hin zur Transfusionsfreiheit bei einem Zeitraum von 24 Wochen mit einem relativen Risiko von fast 10. Wir sehen eine stabile Aufrechterhaltung der Lebensqualität – auf die einzelnen Signale bin ich gerade eingegangen –, und wir sehen trotz der aktiven Therapie keine Nachteile in allen vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse.

Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Wir freuen uns nun auf eine Diskussion mit Ihnen in dieser zweiten Anhörung und gehen gerne auf diese Fragen ein. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Kupas, für diese Einführung. – Wir begrüßen Herrn Professor Platzbecker, den wir in den Weiten des Internets gefunden haben und der jetzt zu uns gestoßen ist. – Ich habe eine erste Frage an die Kliniker: Der erste Teil ist relativ trivial: Wie schätzen Sie den Effekt auf die Transfusionshäufigkeit ein? Wie beurteilen Sie ihn, insbesondere im Hinblick auf die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen? Wir haben eben in der Einführung gehört, dass man sagt, dass

diese 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen schon ein relevanter Parameter wären. Der zweite Punkt – das betrifft insbesondere Herrn Platzbecker – geht aber um etwas, das uns ein wenig irritiert hat. Als ich mir die Daten angeschaut habe, habe ich gesehen, dass aus den schriftlichen Stellungnahmen der Experten deutlich wird, dass die klinischen Erfahrungen, also die Real-World-Data, die Sie generieren, wenn Sie Patienten behandeln zum Einfluss von Luspatercept auf die Lebensqualität von Patienten, nicht mit den Ergebnissen der Studie MEDALIST deckungsgleich sind. Vor diesem Hintergrund: Wie wird die Lebensqualität bzw. Symptomatik der Patientinnen und Patienten von Ihnen eingeschätzt, und welche Ursachen könnten der Diskrepanz zwischen Ihrer Erfahrung und den Studienergebnissen zugrunde liegen? Herr Platzbecker, Sie hatten in Ihrer Stellungnahme davon gesprochen, dass die Lebensqualitätserhebung in der MEDALIST-Studie methodische Schwächen aufweise und dadurch diese unterschiedliche Wahrnehmung zustande käme. Das wären zwei Komplexe, die ich vor die Klammer ziehen würde. Dann habe ich schon eine ganze Reihe von Fragen. – Fangen wir mit Ihnen an, Herr Platzbecker; vielleicht mit dem letzten Teil. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (D-MDS): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier sprechen zu dürfen. Wie gesagt, vorhin hatte ich einen falschen Link und war dann in der falschen Anhörung; aber jetzt bin ich richtig. – Wir haben hier in Deutschland mit die größte Erfahrung, ich würde sogar sagen: weltweit, mit dem Einsatz von Luspatercept. Das fing 2013/2014 hier in Deutschland an, da haben wir zusammen mit der Firma Celgene die Phase-II-Studie durchgeführt, die dann erst zu der MEDALIST geführt hat, also die Grundlagen gelegt. Auch ich selber habe mittlerweile über 50 Patienten seit 2014 behandelt und habe Langzeitverläufe, die ich ganz gut beurteilen kann.

Erst einmal muss man sagen: Für die Patientengruppe, für die die Firma die Zulassung erhalten hat, mit Ringsideroblasten und EPO-Versagen oder mit hohem EPO-Spiegel gibt es keine therapeutischen Alternativen. Es gibt nichts, was wir diesen Patienten außer Transfusionen anbieten können. Transfusionen können die Lebensqualität – dazu gibt es multiple Publikationen – nur partiell und auch nur manchmal transient anheben. Das liegt in der Natur dieser supportiven Behandlung.

Was erleben wir, wenn wir den Patienten Luspatercept im klinischen Alltag geben? Wir erleben, dass die Patienten dies als eine Befreiung empfinden, auch Befreiung dann, wenn die Patienten nicht gerade transfusionsunabhängig werden, sondern nur eine deutliche Reduktion der Transfusionslast erleben, also wenn die Intervalle der Transfusion verlängert werden. Diese Lebensqualitätsverbesserung ist etwas, das wir im individuellen Gespräch mit den Patienten erleben, häufig aber nicht objektivieren im Rahmen von klinischen Scores oder Fragebögen. Die Lebensqualität ist auch nicht statisch, sondern sie ist dynamisch zu betrachten; der eine Tag ist so, der andere Tag ist so. Im Schnitt erleben wir aber, dass die Patienten, gerade die, die längerfristig transfusionsunabhängig werden, eine deutliche Anhebung der Lebensqualität haben.

Methodisch – das haben wir in unserem Statement der Deutschen MDS-Studiengruppe klar dargelegt – gab es hinsichtlich der Erfassung der Lebensqualität einige Herausforderungen. Wir hatten dargelegt, dass es relativ statisch zu definierten Zeitpunkten gemessen worden ist, die mit einem Arztbesuch usw. einhergingen und nicht selten auch noch Transfusionen mit dazu kamen. Das heißt, es ist schwierig, mit dieser Form der Erhebung den Unterschied zu zeigen. Die Studie hatte auch einen Hb-Gab nach oben. Das heißt, Patienten mit einem Hämoglobin > 11,5 g/dl mussten die Therapie pausieren, bis der Hb wieder abfiel, weil man auf der Basis von EPO und exzessiven Hb-Werten Angst oder Sorgen hatte, auch im Rahmen der renalen Insuffizienz bei Dialysepatienten, dass man den Hb so anhebt, dass es zu kardiovaskulären, auch thrombotischen Ereignissen kommt. Wir wissen aber im Umkehrschluss, dass gerade erst bei einem Hb-Anstieg über 11 g/dl die Lebensqualität wirklich messbar im Rahmen

von dynamischen Erhebungen besser wird. – Das ist in drei Minuten kurz zusammengefasst das, was wir über die Lebensqualität denken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Platzbecker. – Herr Wörmann vielleicht zu der Beurteilung: Was sind die Transfusionsfreiheitsphasen von mindestens 24 Wochen aus klinischer Sicht? Das war der erste Teil der Frage, vielleicht auch zur Lebensqualität, dann würde ich Herrn Kuhn und Frau Pitura mit der Fragerunde beginnen lassen. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Ich hätte noch einen Punkt, den Herr Platzbecker eben schon sehr deutlich gemacht hat: Wir reden hier nicht über die Gesamtindikation aller Patienten mit myelodysplastischem Syndrom. Das ist ein großes heterogenes Kollektiv und inzwischen die fast häufigste hämatologische Erkrankung bei älteren Menschen. Wir reden über ein sehr selektioniertes Kollektiv von Patienten, das einmal mit den Ringsideroblasten morphologisch definiert ist und dann noch funktionell das Erythropoetin bei diesen Patienten nicht wirkt. Wenn es Ihnen recht ist: Der Erstautor der Leitlinie zum MDS ist Professor Hofmann. Dürfte ich die Frage über die Lebensqualität an ihn weitergeben? Das ist sein Lebenswerk.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hofmann, Entschuldigung. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Vielen Dank. – Herr Wörmann hat die Hälfte schon vorweg beantwortet. Auch das will ich nur bekräftigen: Wir sprechen von novis-MDS-Patienten, und wir sprechen von der genannten Subgruppe. Ich möchte das noch mal prononciert mit wenigen Worten darstellen. Für diese Patienten ist und bleibt die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zunächst subjektiv ihr allergrößtes Problem, weil man wissen muss – – Viele von Ihnen wissen das. Wenn die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten einmalig stattfindet, bedeutet das mindestens zwei, manchmal auch drei Kontakte, die man in die Ambulanz haben muss. Also, man geht dreimal dorthin, und wenn man das mit einer Frequenz von im Durchschnitt in diesem Patientengut alle zwei Wochen hat, dann brauche ich nicht weiter sagen, dass das einen erheblichen Einfluss hat. Deshalb ist die konkrete Antwort auf die Frage: Eine 24-Wochen-Freiheit – das ist praktisch ein halbes Jahr – ist schon im Median – wir sprechen im Median mit allen statistischen Zahlen – ein sehr großer Gewinn für die Lebensqualität, und zwar unabhängig davon, ob sich der Patient von Fatigue beeinträchtigen lässt oder ob er ab einem Hb von 10 oder 11 mehr Leistungsfähigkeit hat oder nicht, sondern einfach das Faktum der Transfusion ist für ihn ein Problem, von dem er dann befreit ist.

Einen zweiten Punkt muss man erwähnen. Es ist nach wie vor in harter Diskussion, ob die Transfusionen, die manche Patienten über Jahre bekommen und bekommen haben, negativen Impact auf den Gesamtverlauf die Erkrankung bzw. auf die Hämatopoese haben. Der Streit reicht schon 30 Jahre zurück und wurde seinerzeit von Herrn Professor Heinke wissenschaftlich bearbeitet. Da muss man klar sagen, dass die zunehmende Überfrachtung mit Eisen und entsprechenden Redoxpotenzialen offensichtlich doch einen negativen Einfluss auf die Hämatopoese hat, sodass aus diesem objektivierbaren Grund ein Einsparen von Transfusionen sinnvoll scheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hofmann. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und dann Frau Pitura. – Herr Kuhn, GKV-Spitzenverband, dann Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Guten Tag zusammen! – Ich hätte zu demselben Themenkomplex eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Frau Kupas hat ausgeführt, man würde grundsätzlich davon ausgehen, dass sich – so hatte sie sich ausgedrückt – die psychosoziale Belastung der Patienten verringert,

wenn die Transfusionsbedürftigkeit zurückgeht. Nun zeigt sich aber im QLQ-C30 insbesondere für die Skala soziale Funktion kein Unterschied, der statistisch signifikant gewesen wäre, weder für Verbesserungen noch für Verschlechterungen. Im Gegenteil zeigten sich – Frau Kupas hat das angedeutet – für zwei Skalen, nämlich für Fatigue, was ein wichtiges Anämiesymptom ist, und für die Skala körperliche Funktion jeweils in der Analyse zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept. Frau Kupas hat angedeutet, sie hielte das für erklärbar und plausibel. Das würde mich tatsächlich interessieren. Ich würde gerne die Nachfrage stellen, wie Sie sich diesen Nachteil von Luspatercept in Morbidität und Lebensqualität erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (Celgene): Ich würde gern nur ganz generell zur Lebensqualität sagen – das ist eben bestätigt worden –: Es ist unheimlich schwer, hier Verbesserungen zu messen, weil die Lebensqualität in der doppelblinden Phase zu festen Zeitpunkten gemessen wird und der Einfluss von Transfusionen dadurch nicht gut erhoben werden kann und wir das deshalb auch nicht messen können. Für die Erklärung, die Sie gerne hätten, würde ich an Frau Garz übergeben, die Ihnen dazu etwas mehr sagen kann. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Bitte schön, Frau Garz.

Frau Dr. Garz (Celgene): Sie erwähnten gerade das Fatiguesymptom. Wir können das klinisch einordnen. Patienten im Anwendungsgebiet sind jahrelang transfusionsabhängig. Die Transfusionstherapie – erlauben Sie mir, dass ich das jetzt so platt ausdrücke – ist für die Patienten wie auf Droge zu sein. Die Patienten haben zur Baseline einen Hb-Wert von 8 g/dl; die sind also stark anämisch. Die Transfusionstherapie kann den Hb-Wert sehr schnell sehr hoch anheben. Das erleben die Patienten als Hochgefühl; wir nennen das den Booster-Effekt. Diesen Booster-Effekt vermuten wir auch hinter diesem Fatiguesymptom. Das heißt, Patienten, die mit Luspatercept behandelt werden, bekommen nach und nach eine Reduktion der Transfusionslast. Es muss sich also die Menge von Luspatercept und die Transfusionstherapie erst einspielen. Die Patienten sind gewohnt, zu Anfang der Therapie mit Luspatercept diesen Booster-Effekt zu erleben. Was Luspatercept aber macht, ist nicht ein schneller und rapider Anstieg des Hb-Werts, sondern es sorgt für eine langfristige Stabilisierung des Hb-Werts. Das heißt, der Patient spürt diesen Booster-Effekt nicht mehr, sondern muss sich erst an diesen neuen stabilen Hb-Wert gewöhnen. Wir sehen das Fatiguesymptom zu Anfang der Therapie mit Luspatercept, es nimmt aber dann ab, sofern die Patienten von der Substanz profitieren. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu Herr Kuhn, dann Frau Pitura, dann Frau Sixtensson von der FB Med.

Herr Kuhn: Frau Hofmann-Xu hat erwähnt, sie wollte gern ergänzen. Ich würde meine Frage gleich an sie richten, weil das eine methodische Frage ist. Als Nachfrage an Frau Garz: Zu welchem Zeitpunkt in der Studie wurde der QLQ-C30 zu erhoben? Wurde der nach der Transfusion oder vor der Transfusion erhoben? Das ist die eine Frage. Und: Welcher Zeitraum sollte von den Patienten rekurriert werden? Üblicherweise – ich glaube, das ist beim QLQ-C30 auch so – sollen die Patienten über ihre Lebensqualität in den letzten sieben Tagen berichten. Das kann möglicherweise Frau Hofmann-Xu aufklären. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe, Frau Hofmann-Xu meldet sich. Dann zuerst Frau Hofmann-Xu; wenn es noch Ergänzungen gibt, dann Frau Garz. – Bitte schön, Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Zu Ihren Fragen, Herr Kuhn, kann ich gerne einige Informationen bezüglich der Zeitpunkte für die Lebensqualitätsfragebögen äußern. Es wurde so in der Studie präspezifiziert, dass die Fragebögen –sowohl die QLQ-C30 als auch der Q-E – vor der Verabreichung der Studienmedikation gegeben wurden. Es gab jedoch keine Festlegung, ob die Fragebögen vor oder nach der Transfusion gegeben werden sollen. Das hoffe ich, beantwortet Ihre erste Frage. – Zu dem zweiten Teil Ihrer Frage: Das beruht auf den letzten sieben Tagen, was üblich ist, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, ist beantwortet?

Herr Kuhn: Kleine Rückfrage zum ersten, was Sie gesagt haben, Frau Hofmann-Xu, dass das nicht festgelegt wurde: Haben Sie Informationen, wie das gemacht wurde? Wahrscheinlich nicht; das haben die Zentren gemacht, wie sie das für richtig hielten. Okay. Sie nickt. Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, fürs Protokoll: Frau Hofmann-Xu hat die Aussage von Herrn Kuhn durch Nicken bestätigt. – Dann kommen wir jetzt zu Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann Frau Sixtensson, FB Med.

Frau Pitura: Ich hätte eine Frage, die sich an die klinischen Sachverständigen richtet. Herr Professor Wörmann hat gerade erwähnt, dass das eine sehr heterogene Population der Patienten mit MDS ist. Können Sie noch einmal sagen, welches speziell für diese Patientenpopulation die vorrangigen Behandlungsziele sind? Und: Wie würden Sie vor diesem Hintergrund die Ergebnisse der MEDALIST-Studie werten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Hofmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich würde den ersten Teil beantworten und klar sagen: Grundsätzlich ist MDS eine sehr heterogene Erkrankung, in der Tat. Aber, Herr Wörmann hat eingeschränkt, hier geht es um ein Patientengut, das durch verschiedene Parameter charakterisiert ist. Der erste Parameter ist das morphologische Bild der Ringsideroblasten, also eine besondere Veränderung im Knochenmark. Der zweite Parameter ist die molekulargenetische Analyse einer SF3B1-Mutation. Die korreliert mit dem morphologischen Phänotyp, und das dritte ist, dass wir es hier in der Regel mit sogenannten Low-risk-Patienten, also sprich: Patienten nach IPSS oder IPSS-R in der Niedrigrisikogruppe zu tun haben. Damit wird dieses Patientengut schon etwas homogener, das für die Behandlung qualifiziert. Ich würde jetzt an Herrn Platzbecker für den zweiten Teil hinsichtlich der MEDALIST-Studie übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hofmann. – Herr Platzbecker.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (D-MDS): Das auch noch mal bestätigend: MDS ist heterogen, aber die Gruppe, um die es hier geht, ist morphologisch relativ auch homogen. Das heißt, es sind wirklich Patienten mit einem relativ spezifischen Phänotyp, nicht nur, was die Knochenmarkmorphologie angeht, sondern auch, was das klinische Bild angeht. Diese Patienten sind in der Regel nicht thrombozytopen, sie sind in der Regel nicht schwer leukozytopen, haben eigentlich als prädominante Zytopenie die Anämie. Deswegen ist – das jetzt zum zweiten Teil Ihrer Frage – das Ziel unserer therapeutischen Intervention, die Anämie zu verbessern, Transfusionen zu verhindern. Das tun wir in der Regel mit dem Erythropoetin, was bei diesen Patienten zugelassen ist. Statistisch gesehen hilft das bei etwa 40 bis maximal 50 Prozent der Patienten. Die mediane Zeit des Ansprechens einer Erythropoetin-Therapie beträgt in etwa 18 Monate. Wenn diese Therapie mit Erythropoetin versagt oder am Anfang schon gar nicht wirkt, bleibt die Transfusion als supportive Maßnahme. Somit ist das Therapieziel weniger Transfusionen oder Transfusionsfreiheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Pitura: Die Verringerung der Transfusion steht im Vordergrund. – Ich hätte noch eine Anschlussfrage, die thematisch gut passt. Wenn ich die jetzt stellen könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, machen Sie es. Danach kommt FB Med.

Frau Pitura: Sie richtet sich auch an die klinischen Sachverständigen, und es geht um die Dauer der Transfusionsfreiheit. Da würde mich interessieren, wie aussagekräftig für Sie die Transfusionsfreiheit von acht, zwölf, 16 und 24 Wochen ist. Wie relevant sind diese Zeiträume für Sie aus klinischer Sicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann als Erster, dann Herr Platzbecker.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte einen kurzen Punkt dazwischenschieben. Wir reden über eine völlig andere Gruppe von Patienten, als die, die wir in der ersten Anhörung hatten. Auch in der Studie ist das mittlere Alter 71 Jahre gewesen. In der Realität liegt es wahrscheinlich bei 75. Wir reden also über eine deutlich ältere Gruppe von Patienten, wo eine geringere Anämie die Patienten deutlich mehr belastet und wir auch früher transfundieren. Ich wollte noch einmal deutlich machen, dass wir das nicht mit der Anhörung von eben durcheinanderwerfen, in der wir ein mittleres Alter von 30 Jahren in der ersten Indikation hatten. – Jetzt Herr Platzbecker; ich habe nichts weggenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Platzbecker und dann ergänzend Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (D-MDS): Ich würde Ihre Frage hinsichtlich des Intervalls und der Transfusionsunabhängigkeit in zweierlei Ebenen beantworten wollen. Es gibt internationale Guidelines, sogenannte IWG – also International Working Group – Ansprechkriterien, die von einem internationalen Expertenpool seit 2002 immer wieder alle sechs bis acht Jahre aktualisiert werden, die festlegen, was Endpunkte für Hochrisiko-MDS und Niedrigisiko-MDS-Patienten sind. Wann spricht man von einer aktiven Substanz, die man exploriert, zum Beispiel im Rahmen einer klinischen Studie? Der Minimalkonsens ist, dass eine Therapie mindestens zu einer achtwöchigen Transfusionsunabhängigkeit führen muss, ansonsten gilt sie als unwirksam. Das ist sozusagen die rein numerische statistische im Rahmen von klinischen Studien. Diese wird nach wie vor gerade für klinische Studien im Segment der Niedrigisiko-MDS-Patienten und auch als primärer Endpunkt angewendet.

Jetzt die Patientenseite – ich denke, das ist selbsterklärend –: Patienten wünschen sich – und das ist das primäre Ziel unserer Therapie –, dass das Intervall so lange wie möglich ist. 24 Wochen sind sechs Monate. Es ist für viele Patienten, die vorher zwei Blutkonserven alle 14 Tage bekommen haben, ein Traum, wenn man sechs Monate keine Transfusion erhält, auch mal einen über zwei Wochen Urlaub machen kann, ohne immer wieder Transfusionen zu bekommen oder auch entsprechend abhängig zu sein von Patienten. 24 Wochen ist ein klinisch absolut effektiver und spürbarer Effekt. Aber auch acht Wochen keine Transfusion zu erhalten, ist etwas, was viele Patienten schon seit Jahren überhaupt nicht mehr kennen. Wenn Sie sich die Transfusionslast im Rahmen der Studie anschauen, war die zum Teil wirklich sehr hoch. Das heißt, acht Wochen sind das absolute Minimum. Ich würde sagen: 16 bis 24 Wochen ist auch klinisch für den Patienten sehr spürbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Professor Hofmann?

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Dem ist nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hofmann. – Dann habe ich jetzt Frau Sixtensson von der FB Med, dann Frau Müller und Herrn Kuhn. – Frau Sixtensson, bitte.

Frau Sixtensson: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Begleittherapie. Sie argumentieren, dass die Nachteile von Luspatercept gegenüber Placebo bei den Responderanalysen zur Verschlechterung beim Fatigue und bei der körperlichen Funktion des EORTCs durch die häufigere Verabreichung der Erythrozytenkonzentrattransfusionen erklärbar sei. Sie legen jedoch weder mit dem Dossier noch mit der schriftlichen Stellungnahme nähere Angaben zum BSC vor. Damit meine ich Angaben zur Anzahl und Häufigkeit der EK-Transfusionen. Könnten Sie hierzu vielleicht ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Garz, bitte.

Frau Dr. Garz (Celgene): Transfusionstherapie wurde genauso wie in der klinischen Praxis in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten gegeben, das heißt nach Ermessen des Arztes. – Danke.

Frau Sixtensson: Darf ich eine Rückfrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, natürlich.

Frau Sixtensson: Uns interessieren insbesondere die Anzahl und Häufigkeit der EK-Transfusionen und dabei spezifisch auf aggregiertem Level zwischen den beiden Studienarmen. Haben Sie hierzu Angaben vorliegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Hofmann-Xu. Sie haben sich als Erste bewegt. Wer sich zuerst bewegt, bekommt das Wort. – Bitte schön, Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Dürfte ich eine Nachfrage an Sie stellen, weil das wichtigste Ziel für MDS die Transfusionsfreiheit ist, weshalb wir im Dossier viele Analysen zur Transfusionsfreiheit dargestellt haben. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie über die Transfusionsreduktion gesprochen, also die reduzierten EK-Einheiten. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch erstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, Sie haben sie falsch verstanden. Wenn ich Frau Sixtensson richtig verstanden habe, wollte sie ganz konkret wissen, was im Vergleichsarm passiert ist. Aber Frau Sixtensson, bitte.

Frau Sixtensson: Grundsätzlich interessiert uns die gesamte Begleitmedikation, weil hierzu keine Angaben vorgelegt wurden. Wie wurden die Studienteilnehmer sowohl im Luspatercept-Arm als auch im Vergleichsarm in der Studienwoche 1 bis 24, also während der primären verblindeten Behandlungsphase, behandelt? Zu der Begleitmedikation zählen für uns auch die Therapien, die über die BSC verabreicht wurden, und das wären damit auch Erythrozytenkonzentraten. Hierzu haben wir weder mit dem Dossier noch mit der Stellungnahme Angaben vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Frau Hofmann-Xu, jetzt haben wir es klar.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Vielen Dank für Ihre Erklärung. Jetzt verstehe ich Ihre Frage genau, glaube ich. Bezüglich der Begleittherapie: Es gibt selbstverständlich Daten dafür. Wir haben in der Studie eine ziemlich ältere Patientengruppe. Das heißt, die meisten Patienten haben zu Studienbeginn schon eine Vergleichstherapie wie Betablocker, Therapie für die kardiovaskuläre Erkrankung. Also, die

Patienten haben schon Nebenerkrankungen. Deshalb haben sie schon seit Beginn der Studie die Begleittherapie benötigt und die Verteilung: Es gibt viele Begleittherapien. Ich kann diesbezüglich jetzt keine einzelnen Details äußern. Hinsichtlich der Verteilung in den zwei Gruppen sind sie schon zu Studienbeginn vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Setzt sich das während der primären Behandlungsphase fort, oder unterscheiden sich die Begleittherapeutika während der primären Studienphase?

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Die Begleittherapie wurde als ein Baselinecharakteristika in der Studie erhoben. Zu Woche 24 muss ich, glaube ich, noch einmal kurz in den Studienunterlagen prüfen. Aber wenn ich mich richtig daran erinnere, ändert sich diese Verteilung in den zwei Gruppen im Verlauf der zweiten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sixtensson, Nachfrage bitte.

Frau Sixtensson: Jetzt möchte ich gern auf meine ursprüngliche Frage zurückkommen: Wie sieht es mit den EK-Transfusionen zwischen den beiden Studienarmen aus? Zu Baseline waren die EK-Transfusionen zwischen den beiden Armen gleich zwischen den Patientinnen und Patienten. Wie haben sich diese über diese Zeit entwickelt bzw. zeigen sich da Unterschiede in der primären Studienphase? Damit argumentieren Sie auch, dass die Nachteile in Fatigue und der körperlichen Funktionen erklärbar seien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Gerne kann ich auf diese Frage eingehen. Die Transfusionsreduktion wurde in der Studie anhand des Endpunktes HI-E operationalisiert und untersucht. Das heißt, wir konnten die Responderanalyse darstellen, und Luspatercept zeigt bis Woche 24 hinsichtlich aller HI-E-Kategorien einen statistischen signifikanten Vorteil. Natürlich haben wir auch die mittlere Reduktion der EK-Einheiten bis Woche 24 und bis Woche 48 im Dossier dargestellt. Sie sehen zu beiden Zeitpunkten sowohl eine statistisch signifikante als auch eine klinisch relevante Reduktion. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sixtensson, bitte.

Frau Sixtensson: Ja, ich glaube, wir können an der Stelle aufhören. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller und dann Herrn Kuhn. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! – Ich habe noch zwei Punkte, die ich gerne ansprechen würde. Das eine ist – das wurde von Frau Kupas einfürend gesagt –, dass sich hier anders als bei der β -Thalassämie, über die wir vorhin gesprochen, ein nachhaltiger Effekt bezüglich der Transfusionsfreiheit zeigen würde. Ich wollte noch mal darauf hinweisen, dass nach 24 Wochen noch 13 versus 1,3 Prozent transfusionsfrei waren, was ein signifikanter Unterschied ist. Aber welche Relevanz hat das? Das geht vielleicht an die Kliniker. Herr Professor Platzbecker hat gesagt, 16 bis 24 Wochen sind das, was klinisch für die Patienten sehr spürbar ist, acht Wochen ist das absolute Minimum. Das war die eine Frage. Also, die Frage ist: Ist das ein vollständig nachhaltiger Effekt? Wie sehen Sie das?

Die zweite Frage, die ich habe, ist zu den Stratifizierungsfaktoren. Da wurde von der FB Med bezüglich der EORTCs Morbidität und QoL kritisch angemerkt, dass die nicht stratifiziert vorgelegt wurden. Die Kriterien waren hier die Transfusionslast über sechs Erythrozytenkonzentrate von acht Wochen und weniger und der IPSS-Risikoscore allerdings nur zwischen sehr niedrig und intermediär. Da ist meine Frage: Sind das in diesem Indikationsgebiet sehr relevante Faktoren für den zu erwartenden Therapieeffekt, vielleicht auch für die Nebenwirkungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Das geht beides an die Kliniker. Also noch mal: Wie beurteilen Sie die hier gezeigte Effektstärke im Rahmen dessen, was Herr Platzbecker eben gesagt hat. Alles – so habe ich ihn verstanden –, was über 16 Wochen geht, ist dann doch relevant. Acht Wochen ist Voraussetzung dafür, dass man überhaupt von einem bedeutsamen Effekt sprechen kann, ansonsten gilt das als unwirksam. Dann zu den Stratifizierungsfaktoren. Wer möchte beginnen von den Dreien? – Herr Hofmann oder Herr Platzbecker oder Herr Wörmann? Ich mache es auch wieder so: Der Erste, der sich bewegt, hat verloren. – Herr Hofmann, ich glaube, Sie haben mit dem linken Auge geblinzelt. Dann fangen Sie an.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (D-MDS): Wer zuckt, verliert – das ist ein altes Regelwerk, das wissen Sie bestimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kennen wir, genau. Dafür haben wir lange genug gepokert.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (D-MDS): Ich würde mit dem zweiten Teil beginnen und dort kann ich nur bestätigen, das sind die Parameter. Wir haben es vorhin schon zusammengefasst, es geht vor allen Dingen um die IPSS oder die IPSS-R. Das ist eine Nuance in der Definition Niedrigrisikopatienten, also in die Low-risk- oder in die Intermediate-1-Risikopatienten oder in very low und low und intermediate, je nachdem, welche Klassifikation Sie nehmen.

Zum eigentlichen ersten Teil der Frage: Ich weiß, das ist ein Diagramm, da nimmt nach hinten die Anzahl ab und die Differenz auch. Da muss man ganz klar sagen, das sind nicht 5 000 Patienten und am Ende sind es noch irgendwie 300, sondern auch die Patientenzahl nimmt naturgemäß ab. Aber nichtsdestotrotz, ob nun signifikant oder nicht, ist das aus meiner Sicht – vor allen Dingen nach dieser Zeit, nach 24 Wochen – ein sehr lohnenswertes und wichtiges Ergebnis, ein wichtiger Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hofmann. – Herr Platzbecker und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (D-MDS): Noch mal zum letzten Punkt: Die mediane Zeit des Ansprechens auf die Therapie im Sinne von Transfusionsunabhängigkeit waren 30 Wochen. Sie haben aber vielleicht auch die Daten gesehen, dass es hier doch eine substanzielle Gruppe von Patienten gab, die nach einer langen Zeit der Transfusionsfreiheit wieder eine Transfusion erhielten und dann ein zweites Intervall – auch zum Teil sehr lange – eine Transfusionsfreiheit erreichten. Das heißt, dieses sogenannte zweite oder dritte Ansprechen ist auch beobachtet worden. Das ist etwas relativ Neues mit einer solchen Therapie. Das haben wir vorher mit anderen Therapien eigentlich nicht gesehen. Wenn man diese mehreren Episoden kumuliert, kommt man auf 79 Wochen medianes Ansprechen. Das heißt, das ist eine klinisch relevante Zahl für Sie, um den Effekt für unsere Patienten wahrzunehmen.

Frau Sixtensson hat vorhin noch eine Frage mit dieser Fatigue und der Imbalance gestellt. Sie ging zwar nicht an mich, aber ich habe mich auch angesprochen gefühlt und würde das gern von der klinischen Seite her beleuchten. Man muss sich das so vorstellen: Bei den Patienten im Placeboarm passiert nicht viel, die bekommen weiter ihre Transfusion. Ihre Lebensqualität ist so, wie sie vor Einschluss

in die Studie auch war. Sie schwankt natürlich im Rahmen der Transfusion, aber es passiert eigentlich nichts Neues.

Bei den Patienten unter Luspatercept – das ist in Analogie zur Thalassämie und Herr Professor Wörmann hat es ganz am Anfang gesagt – kommt es zu einer nicht abrupten, sondern schrittweisen Stabilisierung des Hämoglobins und der Transfusionsunabhängigkeit. Diese Transfusionsunabhängigkeit passiert aber nicht auf einem Hb-Niveau von 13 g/dl, sondern sie passiert auf einem Niveau, einer Schwelle, die nicht zur Transfusion herangezogen wird, also auch keiner Transfusion bedarf, aber die sicherlich unter der Hb-Schwelle ist, die sie vielleicht vorher mit Transfusionen repetitiv überschritten haben. In dieser Graphik gibt es keine Analyse im Rahmen der Studie, aber das wäre meine klinische Vermutung, dass das gerade in den ersten Wochen und Monaten die Ursache ist, weshalb sie diese Unterschiede in der körperlichen Aktivität und auch in der Fatigue zwischen den beiden Armen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das hatte eben Frau Garz, glaube ich, gesagt, dass das vielleicht ein wenig wie bei einem Drogenabhängigen ist, dass der Booster dann fehlt. Aber ich habe nur Jura studiert, man muss nicht alles verstehen auf dieser Welt. – Herr Wörmann, Sie haben noch nichts dazu gesagt. Sie können das Gleiche noch einmal in ähnlichen Worten wiederholen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann will ich es ganz kurz machen. Der eine Punkt ist – das kann durchaus auch so etwas sein –, dass Patienten den regelmäßigen Arztkontakt vermissen, wenn sie sonst alle zwei bis drei Wochen mit einer Erythrozytentransfusion den Arzt sehen. Wir haben in einem anderen Kontext schon mal diskutiert, dass das durchaus ein Stück Sicherheit bei so einer Krankheit gibt. Der wichtige Punkt ist, glaube ich, die Antwort auf die Frage von Frau Müller, ob die Stratifikation korrekt ist und ob der IPSS-Score hier passt. Noch mal ganz deutlich: IPSS-High-Patienten sind hier überhaupt nicht drin. Wir reden nicht über Patienten mit MDS, die in eine Leukämie übergehen, die wir aggressiv oder allogent transplantiert behandeln würden. Wir reden nicht über die Patienten, die Infektprobleme haben, sondern wir reden über die Gruppe von Patienten, die zwischen molekular definiert Anämie als ihr Hauptthema haben. Das sind die, die von diesem Präparat profitieren können. Insofern ist die Stratifikation für diese Gruppe von Patienten genau angemessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Wir dürfen das mit dem Arzt vermissen nicht zu oft sagen, sonst muss Frau Kupas ihre Einleitung und ihr Schlusswort ändern. Sie hat das eben als segensreiche Wirkung, Entlastung des Systems, Nichtgefährdung bei Covid, wenn man so oft hinrennen muss, und Gott weiß was genannt. Wenn sie jetzt zum Psychotherapeuten müssen, weil sie den Doktor vermissen, dann würde ich sie doch lieber zu Ihnen in die Charité schicken; aber ohne damit der Psychotherapie etwas nachsagen zu wollen. – Die Frage ist beantwortet. Jetzt Herr Kuhn, Frau Holtkamp, Frau Sixtensson und dann machen wir mal Schluss.

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine Nachfrage an Frau Garz zu dieser Booster-Vermutung. Wenn das so wäre – einmal angenommen, der Booster-Effekt der EK würde tatsächlich diesen Fatigue- und körperlichen Funktionsskala-Nachteil verursachen –, dann würde man vermuten, dass sich im Vergleichsarm mehr Ansprechen im Sinne von ein klinischer relevanter Vorteil im Vergleich zur Baseline zeigt, also eine Verbesserung um die MID. Genau das zeigt sich aber gerade nicht, sondern der statistisch signifikante Unterschied zeigt sich bei den MIDs zur Verschlechterung von Baseline um die MID. Das widerspricht aus meiner Sicht dieser Booster-Vermutung, so will ich sie jetzt mal nennen. Können Sie dazu kurz ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Garz, bitte, oder Frau Hofmann-Xu. – Frau Hofmann-Xu, dann Frau Müller, auch noch eine Nachfrage zum Booster.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Ich kann nicht so viel zu dem Booster-Effekt sagen, aber ich kann vielleicht aus methodischer Sicht bzw. insgesamt ein paar Inputs dazu geben. Bei der Lebensqualität ist es so: Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der Transfusionsreduktion bzw. der Transfusionsfreiheit. Jede Transfusion wurde nicht nur durch die Hb-Werte veranlasst, sondern durch den Gesundheitszustand bzw. das Gesamtbild des klinischen Zustands inklusive der anämieassoziierten Symptomatik. Im Umkehrschluss bedeutet einen anhaltenden konsistenten fehlenden Bedarf an Transfusionen und einen stabilen Gesundheitszustand des Patienten. Das sehen Sie auch in der Domäne des allgemeinen Gesundheitszustandes in der QLQ-C30. Dort sieht man sogar einen numerischen Vorteil unter Luspatercept. Deshalb ist es unserer Meinung nach wichtig, das Gesamtbild anzuschauen, anstatt vielleicht den Fokus nur auf die zwei Domänen zu legen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Herr Kuhn?

Herr Kuhn: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage dazu, dann Frau Holtkamp und Frau Sixtensson. – Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Es war eigentlich eine Nachfrage zu meiner Frage von vorhin, aber ich ziehe das jetzt zurück, sonst geht das zu lang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Holtkamp: Guten Tag! – Auch uns beschäftigt die Nachhaltigkeit wie gerade in dem Verfahren auch. Ich frage den pharmazeutischen Unternehmer: Sind hier Langzeitdaten zu erwarten, insbesondere der Transfusionsreduktion und langfristigen Transfusionsvermeidung in diesem Fall, aber auch im Blick auf das Gesamtüberleben? Da deutet sich anscheinend ein Vorteil an, aber eine Andeutung ist eben nur eine Andeutung. Der zweite Fragenkomplex geht um die Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Garz.

Frau Dr. Garz (Celgene): Gesamtüberleben ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht das primäre Therapieziel. Wie bereits erwähnt, befinden wir uns im Niedrigrisiko-MDS, und hier steht die Anämiesymptomatik im Vordergrund der Therapiebemühungen.

Zu den Langzeitdaten: Auch hier ist es so, dass die Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, in die Langzeitstudie übergehen werden, nachdem die MEDALIST-Studie beendet ist, und das ist die ACE-536-LTFU-001. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Garz. – Frau Holtkamp.

Frau Holtkamp: Bei der zweiten Frage geht es mir um die Nebenwirkungen und wie die Kliniker das einschätzen. Es gibt keinen Unterschied insgesamt zwischen den Armen, aber es sind sehr viel ältere Patienten als in dem Anwendungsgebiet, das wir gerade besprochen haben. Bei den spezifischen Nebenwirkungen fällt auf, dass sie zum Beispiel sehr viel mehr Durchfall haben. Wie schätzen Sie das ein, und wie gehen Sie damit um?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hatte sich Frau Hofmann-Xu gemeldet, ich glaube aber nicht zu dem Durchfall, zur Diarrhö, oder machen Sie die auch?

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei: Sie sind keine Medizinerin, Frau Hofmann-Xu, da können wir bestens über Diarrhö philosophieren. Man hat keine Ahnung davon und das gibt ein schönes Protokoll. – Wer macht das mit der Diarrhö? – Keiner?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es würde sich Herr Platzbecker anbieten, wenn Sie das fachlich nicht zu sehr stört. – Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das stört mich überhaupt nicht. Es meldet sich nur keiner. Vor diesem Hintergrund würde ich das so lassen.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (D-MDS): Alle haben Angst, zu zucken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Platzbecker, bitte.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (D-MDS): Sie haben recht, es gab dort Unterschiede zuungunsten von Luspatercept, rein numerisch, auch etwas mehr Diarrhö. War und ist das klinisch signifikant? Nein. Warum? Erstens. In dem Bericht und in der Publikation ist lesbar, das sind in der Regel Grad I/II AEs gewesen, also keine schwerwiegenden und auch für die Patienten spürbaren. Diese Nebenwirkungen, die numerisch etwas mehr gewesen sind, gerade Diarrhö, verschwanden mit der weiteren Applikation. Das heißt, im klinischen Alltag keine klinische Relevanz dieser Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, okay?

Frau Holtkamp: Grade haben wir zum Beispiel relativ ausführlich über die Thrombose gesprochen. Das sehen Sie hier nicht als Risiko an? Richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich darauf kurz antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben vorhin über zwei Dinge geredet. Das eine, was wir sehr deutlich gemacht hatten, ist eine Besonderheit bei den β -Thalassämie-Patienten, die unter dieser Therapie die Rückenschmerzen waren, die auch den Unterschied zulasten der schweren Nebenwirkungen in der vorherigen Anhörung machten. Das hat speziell etwas mit der β -Thalassämie-Knochenmarksaktivierung zu tun. Wenn Sie bei den Patienten mit der β -Thalassämie Knochenmark punktieren, ist das völlig voll mit roten Vorläuferzellen, und wenn dann zusätzlich noch eine Stimulation von Hämatopoese stattfindet, dann macht das Schmerzen. Bei Erwachsenen ist das im Rückenbereich, wo die meiste Blutbildung im Knochenmark der Wirbelkörper stattfindet. Deshalb passt es, dass es hier nicht auftritt. Die deutlichere Steigerung der Erythropoese kann zu einer Thrombosegefährdung führen. In die – Herr Platzbecker hat schon darauf hingewiesen – ist in ein Cap eingebaut worden, dass die Erythropoese, speziell der Hämoglobinwert, nicht über einen Grenzwert gesteigert werden darf. Der Hintergrund dabei ist, dass wir unter Erythropoetin gelernt haben, dass es bei einer Übersteigerung der Erythropoese und hohem Hämoglobin dadurch bei Patienten zu Thrombosen kommen kann, die über Jahre oft mit niedrigem Hb leben. Das ist ein Unterschied, und die Thrombose sehen wir deshalb nicht, weil der Cap eingebaut wurde, und das scheint offensichtlich vernünftig gesetzt worden zu sein.

Frau Holtkamp: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzungen dazu, Herr Professor Hofmann? Ich sehe, Sie haben sich bewegt.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Im zustimmenden Sinne zu den beiden Antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann frage ich jetzt noch mal Frau Holtkamp: Okay?

Frau Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich noch Frau Hofmann-Xu von eben für irgendeine Antwort, und dann Frau Sixtensson mit der letzten Frage. – Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Vielen Dank für diese Gelegenheit. – Ich wollte nur kurz noch etwas zu der Nachhaltigkeit des Effektes ergänzen, und zwar haben wir im Dossier zum einen das Swimming Plot dargestellt, auf dem man sehr schön die Nachhaltigkeit des Effektes sehen kann. Zum anderen haben wir im Dossier die Langzeitdaten bis zu dem letzten verfügbaren Datenschnitt vom Juli 2019 dargestellt. Bis dann haben wir im Median eine Follow-up-Zeit von über zwei Jahren. Vielleicht noch mal kurz zurück zu dem Swimming Plot: Man sieht sehr schön und eindrucksvoll, dass es Patienten unter Luspatercept gab, die über 24 Wochen hinweg noch weiter angesprochen haben, sprich: noch weiter eine Transfusionsfreiheit erreicht haben und das bis zum Ende des aktuellen Beobachtungszeitraums. Im Gegenteil hat, glaube ich, nur ein Patient im Placeboarm diesen Langzeiteffekt geschafft, weshalb wir davon überzeugt sind, dass Luspatercept wirklich eine anhaltende langfristige und stabile Transfusionsfreiheit erreichen kann. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Dann jetzt wieder Frau Sixtensson, bitte.

Frau Sixtensson: Ich habe noch eine Rückfrage zu den statistischen Analysen bei den unerwünschten Ereignissen, und zwar ging aus den Primär-Ergebnis-Outputs nicht hervor, in welcher Form die Stratifikationsfaktoren berücksichtigt wurden. Deshalb die Frage: Wie wurden da die Analysen bei den unerwünschten Ereignissen gestaltet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Gerne beantworte ich Ihre Frage. – Es ist so: Im Dossier haben wir für die unerwünschten Ereignisse die nicht stratifizierte Analyse durchgeführt. Es lag daran, dass man bei bestimmten SOC-PTs nur ganz geringe Ereignisteile hat, weshalb wir auf die Stratifizierung verzichtet haben. Allerdings haben wir für die Stellungnahme Analysen mit der Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren nachgereicht. Damit können wir wirklich ein konsistentes Bild sehen. Also, die Ergebnisse, die wir im Dossier dargestellt haben, sind robust.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Frau Sixtensson, okay, oder Nachfrage?

Frau Sixtensson: Eine Rückfrage dazu: Wurden da die gleichen Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wie bei den anderen Endpunktanalysen? Das geht nicht explizit aus den Ergebnis-Outputs hervor, so

wie bei den Endpunkten zum Beispiel der Transfusionsunabhängigkeit oder bei der Hospitalisierung. Da war das explizit in den Fußnoten aufgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Die Antwort ist ja. Wir durften keine neuen Stratifizierungsfaktoren post hoc-mäßig definieren.

Frau Sixtensson: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich mal: Ich habe kein X mehr, es bewegt sich auch keiner mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Kupas, vermute ich, die Gelegenheit geben, jetzt noch mal flott die letzte Stunde und fünf Minuten zusammenzufassen und dann ist unser Beisammensein für heute beendet. Sie sind bei Hepatitis, bei Plaque-Psoriasis und bei rheumatologischen Erkrankungen, glaube ich, nicht mehr bei uns. – Bitte schön, Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Celgene): Danke schön, Herr Hecken. Ich mache es auch ganz flott. – Wir haben wieder sehr intensiv diskutiert; herzlichen Dank dafür. Ich möchte die wichtigsten Punkte noch einmal betonen. Zum Ersten: Wir haben hier eine wirklich hochwertige randomisierte doppelblinde Studie, und wir sehen beim patientenrelevanten Therapieziel der Transfusionsfreiheit signifikante Vorteile von Luspatercept. Wenn man sich den Zeitraum über acht Wochen anschaut, dann sind es 38 Prozent der Patienten, die das erreichen, und bei ≥ 24 Wochen sehen wir sogar einen Effekt mit einem relativen Risiko von 10. Es schaffte nur ein Patient im Placeboarm, dieses Therapieziel zu erreichen.

Wir sehen insgesamt eine wirklich stabile Lebensqualität und Symptomatik. Wir haben die beiden Signale relativ intensiv diskutiert. Vielleicht noch mal zum Booster-Effekt, weil die Frage von Herrn Kuhn eben kam, warum die sich verschlechtern: Die Patienten sind diesen Booster-Effekt alle gewöhnt, und sie haben ihn nicht mehr, wenn sie Luspatercept bekommen, weil sie dann einen stabilen Hb-Wert haben. Damit erklären wir uns die Verschlechterung. Aber insgesamt sehen wir wirklich ein stabiles Bild, und ich glaube, das ist wichtig. Wir sehen bei allen vier Hauptkategorien der UE keine Nachteile und sehen deshalb den Zusatznutzen als angemessen an. – Ganz herzlichen Dank für die Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Kupas, für die Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt die Fragen beantwortet haben. Wir werden in unsere Bewertung einbeziehen, was heute diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. – Danke schön.

Schluss: 13:23 Uhr