

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Luspatercept (D-933)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 7. August 2023  
von 13:44 Uhr bis 14:29 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Dr. Uhl

Frau Land

Frau Bazarganipour

Herr Ellis

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Cario

Herr PD Dr. Alashkar

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Chiesi GmbH**:

Frau Dr. Weselmann

Frau Dr. Mendler

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Herr Dr. Lüttke

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu einer weiteren Anhörung, zu Luspatercept, Anämie, die mit nichttransfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Wir sprechen hier über ein neues Anwendungsgebiet. Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni dieses Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Mayers Squibb GmbH & Co. KG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen Chiesi GmbH und Novo Nordisk Pharma GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, damit das im Wortprotokoll dokumentiert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für BMS, sind Frau Dr. Uhl, Frau Land, Frau Bazarganipour und Herr Ellis zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Cario und Herr Dr. Alashkar, für den vfa Herr Bussilliat, für Chiesi Frau Dr. Weselmann und Frau Dr. Mendler sowie für Novo Herr Dr. Lüdtke. Haben wir noch jemanden, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einzuführen. Anschließend würden wir in unsere Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Bristol-Myers Squibb? – Bitte schön, Frau Land, Sie haben das Wort.

**Frau Land (BMS):** Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, hier noch einmal auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte einzugehen. Mein Name ist Lena Land. Ich leite bei Bristol-Myers Squibb interimistisch den Bereich Market Access Hämatologie. Ich stelle kurz meine Kolleginnen und meinen Kollegen vor, die mich heute begleiten. Frau Bazarganipour ist für die Fragestellung rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Herr Ellis wird Fragen zu Statistik und Methodik beantworten. Frau Dr. Uhl steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung.

Einleitend möchte ich zunächst etwas zur Erkrankung der nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie, kurz NTDT, sagen. Es handelt sich um eine erblich bedingte Erkrankung. In der Regel sind junge Patientinnen und Patienten betroffen. Aufgrund des Mangels an Hämoglobin, kurz: Hb, und funktionsfähigen Erythrozyten leiden diese ein Leben lang an einer Anämie, dem Kernmerkmal der Erkrankung. Vor der Zulassung von Luspatercept standen ausschließlich supportive Therapien in Form einer unregelmäßigen Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, gegebenenfalls in Kombination mit Eisenchelatoren, zur Verfügung. Luspatercept verbessert die therapeutische Situation der Patientinnen und Patienten bedeutend, was sich ganz klar in den Ergebnissen der Zulassungsstudie BEYOND widerspiegelt. Das IQWiG hat auf dieser Basis in seiner Nutzenbewertung einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Wir sehen hingegen einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Dies führt mich zu einem entscheidenden Punkt, der Schwere der Symptomatik und dem Erreichen einer spürbaren Verbesserung durch Luspatercept. Die Patientinnen und Patienten leben teils über Jahre hinweg mit zu niedrigen Hb-Werten und der damit verbundenen direkt spürbaren Anämie. Die Symptome dieser chronischen Anämie sind vielfältig und durchaus schwerwiegend. Neben Symptomen wie Fatigue – die Patientinnen und Patienten fühlen sich dauerhaft müde und wenig belastbar – sind teils irreversible langfristige Komplikationen wie multiple Organschäden zu beobachten. Diese Symptome sind für die Patientinnen und Patienten mit starken Einschränkungen im Alltag verbunden und haben somit einen relevanten Einfluss auf die Morbidität und die Lebensqualität. Aus unserer Sicht ist die Symptomatik der NTDT aufgrund der chronischen Anämie deshalb als schwer bzw. schwerwiegend einzuordnen. Diese schwere Symptomatik kann durch Luspatercept reduziert werden.

Die wichtigsten Ergebnisse hierzu möchte ich kurz hervorheben. Über alle Fragebögen hinweg sehen wir deutliche und signifikante Vorteile in der patientenberichteten Symptomatik. Erstens hatten die Patientinnen und Patienten unter Luspatercept im Vergleich zur zVT eine mehr als siebenmal höhere Chance auf eine starke oder sehr starke Symptomverbesserung gemäß PGIC. Zweitens zeigte sich eine mehr als dreimal so hohe Chance auf eine Verbesserung bei der Symptomschwere gemäß PGIS. Drittens sehen wir einen signifikanten Vorteil für Luspatercept in beiden Domänen, Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit, gemäß den krankheitsspezifischen NTDT-PRO-Fragebögen. Diese Vorteile in der Symptomatik werden durch die positiven Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zur patientenberichteten Lebensqualität ergänzt, die wir als unterstützende Evidenz weiterhin als relevant betrachten. Hier sehen wir Vorteile bei der Verbesserung der Lebensqualität gemäß SF-36 und FACIT-F.

Neben dieser deutlich spürbaren Reduktion der anämieassoziierten Symptomatik und Lebensqualität führt die Therapie mit Luspatercept zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Transfusionen. Im Rahmen der Stellungnahme haben wir aktualisierte Analysen unter Berücksichtigung von Transfusionen nach Therapieabbruch eingereicht. Diese Analysen zeigen weiterhin konsistent mit unseren Analysen im Dossier einen statistisch signifikanten Vorteil mit einer Reduktion des Risikos für Transfusionen um 75 Prozent. Zudem blieb ein signifikant höherer Anteil der Patientinnen und Patienten unter Luspatercept über 48 Wochen vollständig transfusionsfrei. Darüber hinaus sehen wir eine deutliche Steigerung und eine langfristige Stabilisierung der Hb-Werte und somit eine anhaltende Linderung der Anämie unter Luspatercept. Wir sind überzeugt, dass die Therapie mit Luspatercept Patientinnen und Patienten mit einer nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie eine bisher nicht erreichte, spürbare Linderung ihrer Erkrankung ermöglicht. Für die Patientinnen und Patienten wird dies in einer langfristigen Transfusionsfreiheit, einer deutlichen Verbesserung ihrer Lebensqualität und insbesondere in einer deutlichen und signifikanten Reduktion ihrer schwerwiegenden anämieassoziierten Symptomatik spürbar. Aus unserer Sicht liegt damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie vor.

Vielen Dank, dass wir noch einmal die Möglichkeit bekommen haben, unsere Sichtweise darzulegen und auf den Stellenwert und Zusatznutzen von Luspatercept einzugehen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Einführung, herzlichen Dank auch, dass Sie kurz auf die nachgereichten Unterlagen zum Endpunkt „Vermeidung von Transfusionen“ eingegangen sind. Das war ein Punkt, der in der Nutzenbewertung eine große Rolle spielt. – Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Wie schätzen Sie die Relevanz und Aussagekraft des Endpunktes „Vermeidung von Transfusionen“ ein? Das IQWiG hat methodische Bedenken geltend gemacht. Ein zweiter Punkt wäre mir auch ganz wichtig. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die Knochenschmerzen als unerwünschtes Ereignis in der Studie den bisherigen Erfahrungen mit dem Wirkstoff entsprechen und insbesondere zu Therapiebeginn ein abgestuftes Management erforderlich sei, in der Regel nach dem WHO-Stufenschema. Vielleicht könnten Sie uns dazu ein paar Präzisierungen geben, damit wir uns ein aussagekräftigeres Bild machen können. – Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde mit einer kleinen Einführung anfangen, auch als Ergänzung zu dem, was eben in der Einleitung gesagt wurde. Das vielleicht Allerwichtigste für uns: Wir reden über eine Erkrankung mit deutlich zunehmender Inzidenz und vor allem mit deutlich zunehmender Prävalenz. Vor 20 Jahren war das eher eine Rarität. Es gab in Ulm ein großes Zentrum, das mit hoher Leidenschaft aufgebaut wurde. Inzwischen haben Kliniken, auch die Charité, eigene Sprechstunden für Thalassämie-Patientinnen und -Patienten eingerichtet, weil es eine so große Gruppe geworden ist. Auch wieder in Ergänzung zu der Einführung von eben: Es sind junge Patienten. Aber das ist nicht das, worauf wir schauen. Wir erwarten, dass diese Patientinnen und Patienten eine relativ gute und normale Lebenserwartung haben. Das heißt, die Prävalenz steigt, weil diese Patienten lange leben und damit

das Alter dieser Patienten deutlich steigen wird. Wir bearbeiten die Konzepte und auch die Therapiestellungnahmen gemeinsam, pädiatrisch und mit den Erwachsenen. Daher haben wir aus der Pädiatrie Professor Cario und aus der Erwachsenenmedizin Herrn Privatdozent Alashkar eingeladen.

Die Vermeidung von Transfusionen ist ein riesiges Thema, ein großes Thema für uns, einmal wegen der Ressourceneinsparung. Erythrozytenkonzentrate einzusparen, hat an sich schon einen hohen Wert. Über die methodischen Aspekte muss man vielleicht kurz diskutieren. Insbesondere bei Stresssituationen im weitesten Sinne steigt der Transfusionsbedarf bei diesen Patienten, auch wenn sie nicht regelhaft transfusionsbedürftig sind. Das betrifft zum Beispiel jüngere Frauen, wenn sie eine Schwangerschaft planen, schwanger werden, postpartal. Das ist ein großes Thema.

Die Lebensqualität können wir gleich noch diskutieren. Es war in unseren Vordiskussionen eines der ganz großen Themen, dass wir merken, viele dieser Patientinnen und Patienten sind deutlich eingeschränkt, vor allem durch die Fatigue-Symptomatik. Das schränkt die Integration in ein normales Arbeitsverhältnis ein. – Das war meine Einführung. Jetzt dürfen die beiden Kollegen die konkreten Fragen quantifizieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Fangen wir mit den Erwachsenen an, Herr Privatdozent Dr. Alashkar.

**Herr Dr. Alashkar (DGHO):** Wie Herr Professor Wörmann schon gesagt hat, handelt es sich bei den Erkrankungen bzw. bei dem Thalassämiesyndrom in Deutschland um eine seltene Erkrankung. Wir sehen nichtsdestotrotz eine zunehmende Inzidenz und auch Prävalenz, auch bei uns in Essen. Wir haben eine eigene Sprechstunde für erwachsene Patienten etabliert, mit zunehmend steigender Fallzahl. Patienten, die sich bei uns im Zentrum vorstellen, leiden teilweise an erheblichen Komorbiditäten. Wir sprechen über die NTDT, also Patienten mit nichttransfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, aber auch über die TDT-Patienten, wofür Luspatercept zugelassen ist. Bei den NTDT-Patienten – ich glaube, da wird mir Professor Cario zustimmen – funktioniert das Management aktuell in Deutschland mehr schlecht als recht, wenn Patienten nicht an gewissen Zentren behandelt werden.

Wir sehen dementsprechend Patienten mit teilweise extremen Komorbiditäten, die sich in unserer Ambulanz vorstellen. Hier hätte man sich schon früher ein Medikament gewünscht, um praktisch potenzielle Transfusionen zu vermeiden. Denn gewisse Vorstudien haben Daten zum Ausgangshämoglobinwert geliefert. Es gibt eine sehr schöne Arbeit von Herrn Musallam. Er hat gezeigt, dass bei einem Hämoglobinwert von unter 10 g/dl das Risiko für erkrankungsassoziierte Komorbiditäten bei den Patienten ansteigt. Das heißt, Patienten mit einer nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie weisen tendenziell mehr Komorbiditäten auf als Patienten mit einer primär transfusionsabhängigen Thalassämie. Das heißt, das Risiko für das Auftreten von extramedullären hämatopoetischen Herden ist teilweise mit einer Prävalenz von knapp 20 Prozent vergesellschaftet. Das sind – für die Kollegen, die vielleicht keine Erfahrung in der Betreuung von solchen Patienten haben – aggressive Tumore, die es zu vermeiden gilt. Die Patienten haben ein vierfach erhöhtes thromboembolisches Risiko. Aufgrund der ineffektiven körpereigenen Erythropoese neigen diese Patienten – das sieht man weniger in der Klinik, aber dann, wenn man entsprechende Untersuchungen durchführt – zu einer körpereigenen vermehrten Eisenresorption.

Das heißt, uns als behandelnde Kliniker gerade in der Erwachsenenmedizin bleibt oftmals nur die Option einer entsprechenden Transfusion, wenn gewisse Kriterien vorliegen, wo man den Transfusionsbedarf feststellen muss – Herr Professor Wörmann hat das schon ausgeführt –, gerade im Bereich von Stresssituationen. Infektion ist eine erhebliche Problematik. Wenn die Patienten eine Infektion haben, ist die hämolytische Aktivität bei den Erkrankten teilweise deutlich erhöht. Ab hier hämolysieren die Patienten herunter und benötigen teilweise Erythrozytenkonzentrate. Die Schwangerschaft würde ich jetzt auslassen, weil eine

Therapie mit Luspatercept im Bereich einer Schwangerschaft durch Fachinformation nicht per se möglich ist. Wir haben bis dato nur die Option von Transfusionen. Es ist wünschenswert, ein neues Präparat in der Behandlung begrüßen zu können. Wir machen gerade unsere ersten Erfahrungen bei Patienten mit nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämien mit dem Einsatz von Luspatercept.

Da würde ich gerne auf die von Ihnen geäußerten Anmerkungen bezüglich der Knochenschmerzen im klinischen Alltag genauer eingehen wollen. Knapp 50 Prozent dieser Patienten haben teilweise Knochenschmerzen. Andere Patienten, nach Applikation von Luspatercept, seien es sowohl Patienten mit NTDT als auch TDT-Patienten, weisen die von Ihnen berichteten Knochenschmerzen überhaupt nicht auf. Wenn Knochenschmerzen auftreten, ist es meistens eine transiente Phase, eine Phase von ein bis zwei Monaten, was meiner Meinung nach mit einem entsprechenden energetischen Management gemäß WHO gut handelbar ist. Wir in Essen haben deutschlandweit die meisten Patienten für die TDTs behandelt. Da sehen wir solche Knochenschmerzen. Das heißt, da sind Erfahrungen da. Man kann Patienten entsprechende Empfehlungen aussprechen, was möglich ist.

Eine andere Option, was primär im Ausland für die erwachsenen Patienten durchgeführt wird, um einen Transfusionsbedarf zu vermeiden, ist eine Splenektomie. Das ist mittlerweile aufgrund des Risikos des Auftretens einer pulmonalen arteriellen Hypertonie obsolet, teilweise gibt es sekundär ein erhöhtes thromboembolisches Risiko. Da gehen wir eigentlich eher zurück, das ist nicht mehr indiziert. Andere Alternativen wären Optionen mit Hydroxycarbamid. Da gibt es bis dato keine entsprechenden Therapiestudien bzw. nur einzelne Daten, wo über eine HbF-Induktion ein Transfusionsbedarf potenziell vermieden werden kann.

In der Realität heißt das zusammengefasst, Patienten leiden unter entsprechender Symptomatik. Das muss man sich so vorstellen, dass Patienten bei einem Acht-Stunden-Arbeitstag nach vier bis fünf Stunden extrem ermüdet, erschöpft sind. Wenn man mit einem Hb-Wert von knapp 8 g/dl sein ganzes Leben unterwegs ist und wir hier eine Substanz haben, die den Hämoglobinwert durch eine bessere Auswahl der Erythropoese steigert, steigt die Lebensqualität. Das sehen wir bei unseren Patienten, auch bei älteren Patienten. Wir betreuen auch Patienten, die um die 50 Jahre alt sind. Auch diese Patienten berichten unter Therapie mit Luspatercept einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität.

Gehen wir zurück auf die Vermeidung von Transfusionen. Pro Erythrozytentransfusion werden den Patienten knapp 200 mg Eisen zugeführt. Wenn ich ein Präparat habe, das den Transfusionsbedarf potenziell senkt bzw. ihn nicht mehr für nötig befinden lässt, führe ich dem Patienten sekundär weniger Eisen zu. Hiermit assoziierte Komorbiditäten wie eine kardiale Siderose oder eine hepatische Eisenüberladung kann ich hierunter potenziell vermeiden. Dementsprechend ist meiner Meinung nach, was den klinischen Nutzen von Luspatercept bei NTDT-Patienten angeht, ein erheblicher Zugewinn in der Versorgungsstruktur zu verzeichnen. Dementsprechend verbringen Patienten weniger Zeit in der Ambulanz. Denn pro Erythrozytenkonzentrat benötigt die Laufrate knapp 45 Minuten. Die benötigt ein Patient pro Transfusionskonserven. Eine Applikation mittels einer Spritze ist innerhalb von fünf Minuten erledigt. Sie haben erheblich Zeit gespart, die die Patientinnen und Patienten sonst in einer hämatologisch-onkologischen Fachbetreuung verbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Alashkar. – Herr Professor Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Ich bin nicht nur als Pädiater hier, der ich natürlich bin, sondern weil ich mich seit sehr vielen Jahren, eigentlich fast mein Berufsleben lang, mit Thalassämien beschäftige und deswegen auch bei anderen Gelegenheiten hier schon dabei war und die Leitlinien sowohl für die Pädiatrische Gesellschaft als auch für die DGHO federführend schreiben darf. Ich überblicke die Landschaft in Deutschland über die letzten fast drei Jahrzehnte im Bereich der Thalassämien. Ein wichtiger Punkt ist die Langzeitperspektive dieser Patienten, die mit einer zunehmenden Schwere der Erkrankung verbunden ist und deswegen

auch mit zunehmenden Folgeerkrankungen. Herr Alashkar sprach schon von der ineffektiven Erythropoese. Auch was die Transfusionen betrifft, geht es nicht nur vordergründig darum, einmal in einer Infektionssituation eine Transfusion zu vermeiden. Die Patienten sind im Laufe ihres Lebens durch eine sich erschwerende Anämie zunehmend belastet, die zum Beispiel auch mit dem Milzwachstum verbunden ist und dem Erfordernis, immer häufiger solche Transfusionen zu benötigen. Dann kommt das zustande, was Herr Alashkar schon schilderte, eine Basiseisenüberladung, die aufgrund der ineffektiven Erythropoese entsteht – viel produzieren, aber nichts kommt beim Patienten heraus –, der Hb-Wert steigt dadurch nicht, gleichzeitig wird sehr viel Eisen aufgenommen. Diese Basiseisenüberladung wird durch jede Transfusion verstärkt. Herr Alashkar hat es sehr schön gesagt: Dies 100-fache Tagesdosis bekommt man mit einer Transfusion zugeführt. Das ist auf lange Sicht ein erhebliches Problem. Da Transfusionen zu vermeiden, ist ein ganz wichtiger Punkt.

Die Frage der Langzeiteffektivität und der Vermeidung von Transfusionen ist eine der Gründe, warum man in der Vergangenheit viel Splenektomie gemacht hat, mit den Folgekomplikationen, die Herr Alashkar schilderte. Das gilt es zu vermeiden. Wir haben in der Studie einen sehr hohen Anteil von splenektomierten Patienten in beiden Gruppen gehabt, was zeigt, dass Patienten, die dieses Alter erreicht haben, irgendwann diesen Schritt gegangen sind, weil es keine Alternative zur Milzentfernung und gegebenenfalls Transfusion gab. Der Preis, die Splenektomie zu vermeiden, war Dauertransfusion. Mit Splenektomie hat man Folgeprobleme wie pulmonale Hypertension und Thrombosen. Da frühzeitig reinzugehen und zu vermeiden, dass man überhaupt an diesen Punkt kommt, diese komplikationsbehaftete Splenektomie machen zu müssen, ist für mich ein ganz wichtiger Punkt. Man hat einen medikamentösen Ansatz zur Behandlung dieser Erkrankung. Ich hätte den gerne schon bei den Kindern, aber da sind wir noch nicht, weil die Studien zunächst nur für die erwachsenen Patienten da sind. Kinderstudien sind derzeit in der Durchführung, primär bei den transfusionsabhängigen Patienten, die wir vor zwei, drei Jahren besprochen haben.

Hier war der Schlüssel Anämie, für die gegenwärtige Situation Lebensqualität zu verbessern für die Patienten, vor allen Dingen aber Langzeitprobleme zu vermeiden auf der Basis, diese Krankheit früh zu kontrollieren und einzustellen. Als ich vor etwa fünf, sechs Jahren das erste Mal von diesem Medikament hörte, habe ich gesagt: Das ist endlich ein Medikament für die Thalassaemia Intermedia, wie man das früher gesagt hat. Jetzt spricht man aus verschiedenen Gründen mehr von der nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Ich finde, dass die Studiendaten gezeigt haben, dass das Medikament gut funktioniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Cario. – Fragen, bitte. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Vielleicht, ein, zwei Vorbemerkungen. Wir haben gar nicht in Abrede gestellt, dass es sich bei der vorliegenden Erkrankung um eine schwere Erkrankung handelt. Wir haben sehr wohl die Vorteile bei den patientenberichteten Endpunkten gesehen. Es geht um die Einsortierung: Sind das schwere oder schwerwiegende Symptome? Das, was die Patienten, die in der Studie waren, zu ihrer Ausgangssymptomlast berichtet haben, lag auf den Skalen der hier erfassten patientenberichteten Endpunkte nicht in einem hohen Bereich, sondern eher in einem niedrigen bis mittleren Bereich. Wir haben ansonsten keine Unterlagen vorgelegt bekommen, aus denen wir ableiten konnten, dass es sich hier um schwere oder schwerwiegende Symptomatik handelt. Deswegen haben wir hier gesehen: Wir haben Patientinnen und Patienten, die berichten keine hohe Symptomlast, die verbessern sich zu einem gewissen Anteil, aber das ist eine Einkategorisierung in die nicht schwerwiegende Symptomatik und Endpunktkategorie, einfach aus der Situation, wie sie sich in der Studie ergeben hat.

Ich hätte dazu eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Bei einigen der Symptomatikfragebögen – das sind der NTDT-PRO-Fragebogen, der die Symptomatik wie

Anämie, Schwäche, Kurzatmigkeit usw. abfragt, wie auch der übergeordnete Fragebogen PGIS – gab es sehr schlechte Rücklaufquoten. Obwohl er bis Woche 48 weiter erhoben wurde, haben wir nach Woche 24 nur noch Rücklaufquoten von um die 50 Prozent gehabt. Wie ist zu erklären, dass es bei diesen Fragebögen so schlechte Rücklaufquoten gibt? Denn es gab andere Fragebögen, bei denen der Rücklauf besser war, auch noch nach Woche 24.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (BMS):** Vielen Dank für die Frage. Vielleicht erst einmal zur Einordnung. Wir haben bei den Fragebögen zu Woche 24 mit etwa 80 Prozent sowohl beim PGIC, beim NTDT-PRO und beim PGIS noch hinreichende Rücklaufquoten. Beim PGIC und bei den Lebensqualitätsfragebögen hatten wir diese Rücklaufquoten bis Woche 48. Von daher sehen wir sie grundsätzlich für die Nutzenbewertung als hoch genug an. Wir hätten natürlich auch beim NTDT-PRO und beim PGIS gern höhere Rücklaufquoten gehabt. Wir waren in der Studie sehr bemüht darum und haben diese Fragebögen über eine App erfasst. Leider sind die Rücklaufquoten nach Woche 24 trotzdem heruntergegangen. Für eine chronische Erkrankung – da sind wir uns, glaube ich, einig – sind die 24 Wochen ausreichend. Die Ergebnisse, die wir zu Woche 48 haben – das ist ein entscheidender Punkt –, sind völlig konsistent mit denen zu Woche 24. Insofern denken wir schon, dass wir durch die Fragebögen zu Woche 24 aussagekräftige Ergebnisse haben.

Insgesamt sehen wir über alle Skalen zu patientenberichteten Symptommatiken hinweg deutliche und signifikante Vorteile. Schauen Sie sich zum Beispiel zur Symptomverbesserung gemäß PGIC die Ergebnisse zu Woche 48 an. Die Rücklaufquote betrug circa 80 Prozent. Bei diesem Fragebogen haben 52 Prozent der Patienten unter Luspatercept angegeben, dass sich ihre Symptomatik stark oder sehr stark verbessert hat. Das waren siebenmal mehr Patienten als im Placeboarm. Das ist ein sehr deutlicher Effekt. Den sehen wir in dieser Größenordnung durch die Rücklaufquoten nicht infrage gestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, nehmen Sie das zur Kenntnis, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Nink:** Wir haben die Ergebnisse herangezogen. Ich habe noch nichts dazu gehört, warum das bei den einen Fragebögen funktioniert hat und bei den anderen nicht. Ich habe das so verstanden, dass die Patientinnen und Patienten möglicherweise nicht mit der App zu rechtgekommen sind. Oder wie soll ich das verstehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ellis.

**Herr Ellis (BMS):** Ich kann es nicht genau sagen. Ich müsste spekulieren. Was ich sagen kann, ist, dass diese Fragebögen in der Studie mit unterschiedlicher Häufigkeit erhoben wurden. Das wäre eine Erklärung, warum der Rücklauf bei dem einen Fragebogen heruntergegangen ist und bei dem anderen nicht. Die genauen Gründe, warum, kann ich Ihnen nicht sagen. Es waren auf jeden Fall keine technischen Probleme. Das kann ich sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz zu dem Thema Einordnung schwer und schwerwiegend. Ich wusste, dass das ein schwieriges Thema ist. Das mittlere Alter in dieser Studie war zwischen 39 und 40 Jahren. Das heißt, es sind Patienten, die seit 39 oder 40 Jahren krank sind. Da ist das Erleben von Krankheit etwas anderes. Viele haben sich an die Symptomatik gewöhnt. Ich sage das ganz vorsichtig. Wir sehen, dass Patienten auf einem Niveau laufen, wo andere, die akut erkrankt sind, das sofort als schwerwiegend ankreuzen, diese Patienten jedoch nicht, weil sie sich damit arrangiert haben. Ich habe dafür keine Evidenz. Ich wollte das aus der klinischen Beobachtung weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Göppel.

**Frau Dr. Göppel:** Vielen Dank. – Wir haben eine Frage an die Kliniker. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit Splenektomie unter den Thalassämie-Patienten, die nicht transfusionsabhängig sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Göppel. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Alashkar.

**Herr Dr. Alashkar (DGHO):** Sie zielen jetzt auf die klinische Praxis. Es kommt darauf an, wo die Patienten vorbehandelt werden. Wenn Patienten primär im Ausland behandelt wurden und erst seit Kurzem in Deutschland sind, sehen wir eher eine höhere Rate an splenektomierten Patienten in der Erwachsenenmedizin. Wenn Patienten schon länger in Deutschland sind, vielleicht mit dem 20. Lebensjahr, ist die Rate eher niedriger. Es kommt immer darauf an, seit wann Patienten primär in Deutschland sind bzw. wie alt die Patienten sind. Wir sehen in der Erwachsenenmedizin sehr junge Patienten, die initial im Ausland waren, die dort geboren sind. Es ist per se keine deutsche Erkrankung. Diese Patienten reisen mit ihren Familien nach Deutschland. Im Ursprungsland wird die Splenektomie teilweise schon im Kindesalter durchgeführt – so ist zumindest meine Erfahrung – bzw. vor Erreichen der Volljährigkeit. Das kann man per se nicht beantworten.

Worauf ich gerne noch eingehen wollte, ist der Aspekt, den Herr Wörmann gerade geäußert hat. Es sind Patienten mit einer chronischen Erkrankung. Wenn sie dauerhaft einen niedrigen Hämoglobinwert haben, teilweise 8 g/dl oder 9 g/dl, adaptieren sie sich daran. Dementsprechend wird die Symptomlast von Patienten vielleicht nicht als schwerwiegend beschrieben. Die Patienten kennen seit gefühlt 10 oder 15 Jahren bzw. von Geburt an nichts anderes. Daher kann die Symptomlast nicht als hoch beschrieben werden. Wenn man hier mit Luspatercept behandelt – das ist zumindest meine klinische Erfahrung –, verbessert sich die Lebensqualität. Ich nenne ein Beispiel. Die älteste Patientin, die ich aktuell betreue, ist 55 Jahre alt. Die Patientin war zeit ihres Lebens eine Patientin mit einer nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Wir hatten mit Luspatercept bei dieser Patientin gestartet. Sie kann jetzt wieder – auch wenn sich das für uns einfach anhört – am normalen Lebensstandard teilnehmen, sprich: sie kann mit ihrem Mann tanzen gehen. Vorher konnte sie das nicht. Das ist eine deutliche Verbesserung im Hinblick auf die Lebensqualität. Patienten können wieder arbeiten gehen, sie sind fitter für den Alltag. Das wird im klinischen Alltag oft unterschätzt. Die Patienten brauchen auch eine psychosoziale Betreuung. Wenn sie ein Präparat haben, das die Lebensqualität verbessert, verbessern sich meiner Meinung nach auch die psychosozialen Aspekte. Darauf wird oftmals zu wenig eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Alashkar. – Herr Professor Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Zu der Frage mit der Splenektomie. Der hohe Anteil an splenektomierten Patienten in beiden Therapiegruppen in der Studie ist bemerkenswert. Das hängt unter anderem mit den Ländern zusammen, in denen rekrutiert wurde, und mit dem Alter der Patienten. Es gab in der Frage Splenektomie in den letzten 20 Jahren einen Paradigmenwechsel, eher in den letzten 15 Jahren, mit dem zunehmenden Verzicht auf Splenektomie. Das mittlere Alter liegt bei 40 Jahren. Da ist schnell verständlich, warum in der Studie ein großer Anteil der Patienten splenektomiert wurde. Wir haben in Deutschland Anfang der 2000er-Jahre schon angefangen, schwerere Fälle von nichttransfusionsabhängiger Thalassämie sehr früh in ein Transfusionsprogramm zu überführen, um Spätschäden zu vermeiden, und haben damit Splenektomien zum Teil vermeiden können. Wir haben überwiegend Patienten, die danach gekommen sind. Es gibt wenig ältere Patienten in Deutschland, weil wir diese Patienten sehr spät bekommen haben, als Kinder der ersten Einwanderergeneration damals. Deswegen haben wir eine etwas andere Struktur und nicht die hohen Anteile splenektomierter Patienten wie in diesen Studienkollektiven. Das ist ein großer Unterschied. Wie genau? Uns fehlen die Daten, um Ihnen zu sagen, es sind 20 Prozent dieser Patienten. Solche Daten liegen uns nicht vor. Aber es ist ein deutlich geringerer Anteil. Wenn

Patienten zuwandern, so wie in den letzten acht Jahren, ist die Zusammensetzung so, wie wir sie in den Studienpopulationen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Ist Ihre Frage damit beantwortet, Frau Göppel?

(Frau Dr. Göppel: Ja, vielen Dank!)

Herr Jantschak von der KBV.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage hinsichtlich der Nebenwirkungen, hinsichtlich des Vorteils bei den SUEs, der sich in der Studie zeigt. Es gab eine Effektmodifikation. Das heißt, dieser Vorteil zeigt sich nur bei den Patienten mit Splenektomie. Wenn ich die Daten richtig interpretiere, basiert dieser Vorteil insgesamt hauptsächlich darauf, dass schwere Infektionsereignisse vermindert auftraten. Ist das bei den Patienten mit Splenektomie und Behandlung mit Luspatercept medizinisch plausibel?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Ich muss ehrlich sagen, dass ich keine medizinisch gute Erklärung habe, warum Splenektomierte einen Vorteil bei Infektionen haben. Ich würde diesen Punkt auch nicht überbewerten. Ein wichtiger Punkt, der sich in der Bewertung daran geknüpft hat, war die Frage: Verzerrt Ungleichverteilung von Splenektomie in beiden Gruppen das Gesamtergebnis? Da muss ich sagen: So wie die Verteilung da ist, denke ich, spricht es eher für das Medikament, dass die Ergebnisse mit dieser Ungleichverteilung der Splenektomie so erzielt worden ist, als anders herum. Das ist meine klinische Stellungnahme dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe, Herr Dr. Alashkar, Sie nicken. – Herr Ellis, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Ellis (BMS):** Danke schön. – Ich wollte auch auf diesen Punkt eingehen. Ich habe nicht so viel hinzuzufügen. Es ist in der Tat so: Insgesamt sehen wir die Reduktion des Risikos von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Luspatercept. Wenn man sich das getrennt nach Splenektomie anschaut, sieht man, dass das nur in der einen Gruppe der Fall ist. Grundsätzlich muss man beachten, dass diese Gruppenergebnisse mit höherer Unsicherheit behaftet sind. Das heißt, wir müssen an dieser Stelle in Betracht ziehen, dass das ein Zufallsergebnis sein könnte. Denn wir haben die potenzielle Effektmodifikation nur bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und nicht bei irgendwelchen anderen Endpunkten in der Studie gesehen. Wir haben in der Tat keine medizinische Rationale. Wenn man sich auf der Ebene der Preferred Terms anschaut, was tatsächlich aufgetreten ist, haben wir überhaupt keine Häufungen bestimmter Ereignisse, die in diesem Zusammenhang irgendwie erklären könnten, was das mit der Splenektomie zu tun haben könnte.

Im Gesamtbild ist es sehr positiv, dass das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse signifikant reduziert war. Das ist für eine placebokontrollierten Studie absolut nicht selbstverständlich. Das unterstreicht aus unserer Sicht insgesamt die gute Verträglichkeit von Luspatercept. Ob der Vorteil nur für Splenektomierte besteht? Wir haben letztendlich nicht die Daten, um das wirklich bewerten zu können. Im Gesamtbild ist das für uns nicht entscheidend, weil es keine Auswirkungen hat. Wir sehen den beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept aufgrund der Wirksamkeit, wir sehen die signifikante Reduktion des Risikos für Transfusionen, wir sehen die stabile Steigerung der Hb-Werte, was für die Patienten weniger Anämie bedeutet, und wir sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen, weil wir über alle Fragebögen hinweg eine deutliche und signifikante Reduktion der patientenberichteten Symptomatik haben. Das heißt, wir sehen das komplett unabhängig davon, dass der Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur zur Ergänzung zu dem, was Herr Cario sehr vorsichtig gesagt hat. Ich glaube, wir tun uns schwer, weil wir zum einen sehen, dass die Rate der

Splenektomierten niedriger ist. Deswegen ist das schwer zu übertragen. Die 20 Prozent, die Herr Cario nannte, sind eher das, was wir sehen. Der zweite Punkt bei Splenektomie ist: In Deutschland haben wir ein differenziertes Programm des Schutzes vor Infektion. Wir haben ein komplettes Impfprogramm, das drei bis sechs Monate vorher anfängt. Es wird keiner splenektomiert, bei dem das vorher nicht stattgefunden hat. Deswegen ist die Übertragbarkeit in dieser Frage auf unseren Kontext schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Jantschak: Danke, vielen Dank!)

Weitere Fragen, bitte! – Frau Holtkamp, PatV.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Frage zu der Komplikation der Herde extramedullärer Blutbildung. Sie hatten geschrieben, dass es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung kommen kann. Hat das ursächlich etwas mit dem Arzneimittel zu tun, oder ist das eine gängige Komplikation?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Uhl.

**Frau Dr. Uhl (BMS):** Prinzipiell sind diese extramedullären Herde ein physiologischer Kompensationsmechanismus der nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie, um der chronischen Anämie entgegenzuwirken. Es ist ein grundsätzliches Symptom dieser Erkrankung. Falls noch keine EMH-Herde bestehen, sollte Luspatercept anhand des Wirkmechanismus mit der Erhöhung des Hämoglobinspiegels und der Verbesserung der Anämie und der Symptomatik die Entstehung von EMH verringern. Prinzipiell ist bisher kein Zusammenhang zwischen Luspatercept und der Entstehung oder Vergrößerung von EMH-Herden gesichert. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Uhl. – Herr Dr. Alashkar.

**Herr Dr. Alashkar (DGHO):** Man muss sich die Langzeitprävalenz für NTDT-Patienten für die Entwicklung von extramedullären hämatopoetischen Herden anschauen. Das beläuft sich auf knapp 20 Prozent der Patienten. Vor Beginn der Therapie mit Luspatercept sind Sie sowieso angehalten, ein MRT der Wirbelsäule durchzuführen, um potenzielle Herde auszuschließen.

Zur Therapie mit Luspatercept gibt es erste Daten. Wir hatten bei uns zur Behandlung mit Luspatercept publiziert. Bei einer bereits bestehenden extramedullären Hämatopoese kann man das machen. Das muss verlaufskontrolliert werden, auch engmaschig. Das muss man sich anschauen. Die EMH-Herde sind aggressive Tumore. Formal soll nicht mit Luspatercept behandelt werden, aber eine Therapie ist durchaus möglich. Natürlich ist es ein Kompensationsmechanismus; darüber müssen wir uns im Klaren sein. Das heißt, wenn der Körper dauernd hinterherschließen möchte, um den Hämoglobinwert zumindest aufrechtzuerhalten, gibt es eine höhere Rate von EMHs. Wenn Sie den Hb-Wert verbessern, reduziert sich potenziell nachfolgend das Risiko für das Auftreten von solchen potenziell sehr bedrohlichen Komplikationen für den Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Alashkar. – Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

Dann würde ich Ihnen, Frau Land, die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

**Frau Land (BMS):** Sehr gerne. – Vielen Dank für die Diskussion, in der wichtige Themen besprochen wurden. Ich möchte kurz zusammenfassen. Wir haben besprochen, dass die nichttransfusionsabhängige Beta-Thalassämie eine schwere chronische Erkrankung mit einer schwerwiegenden Symptomatik ist und dass es für diese Patientinnen und Patienten einen

medizinischen Bedarf nach einer Therapie gibt, die diese Symptomatik verbessert. Zusammenfassend führt Luspatercept durch die Verbesserung der Erythropoese zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsrisikos und gleichzeitig zu einer signifikanten Steigerung der Hb-Werte, sodass die Anämie der Patientinnen und Patienten gelindert wird. Dies führt zu einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung ihrer Symptomatik und auch ihrer Lebensqualität. In der Gesamtschau stellt dies deutlich bisher nicht erreichte Effekte dar, die einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank! Herzlichen Dank an die Kliniker, herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben! Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:29 Uhr