



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Luspatercept (D-945)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. September 2023  
von 11:30 Uhr bis 12:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Uhl

Frau Land

Frau Bazarganipour

Herr Ellis

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Alashkar

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):**

Herr Prof. Dr. Cario

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kiencke

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind jetzt bei Luspatercept, die Zweite, § 35 a, Neubewertung nach Überschreiten der 30 Millionen Euro-Grenze. Jetzt haben wir Luspatercept im Anwendungsgebiet Anämie durch transfusionsabhängige Beta-Thalassämie. Als Basis der heutigen Anhörung haben wir das Dossier und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August 2023, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Novo Nordisk Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Uhl, Frau Land, Frau Bazarganipour und Herr Ellis, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr PD Dr. Alashkar, für die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. Cario, für Novo Nordisk Pharma Herr Dr. Kiencke – er fehlt – und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach machen wir unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde. Machen Sie das wieder, Frau Land? – Bitte schön. Sie haben das Wort.

**Frau Land (Bristol-Myers Squibb):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, die Nutzenbewertung von Luspatercept nun in der Indikation der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie besprechen zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen kurz wieder unser Team vorstellen. Frau Bazarganipour ist für die Fragestellung rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Herr Ellis wird Fragen zur Statistik und zur Methodik beantworten. Frau Dr. Uhl steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung. Mein Name ist Lena Land, ich leite bei Bristol-Myers Squibb interimistisch den Bereich Market Access Hämatologie.

Einleitend möchte ich zunächst wieder kurz etwas zur Erkrankung sagen. Wir sprechen jetzt über die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie, kurz TDT. Im Gegensatz zu dem zuvor besprochenen Myelodysplastischen Syndrom, MDS, handelt es sich hier um eine angeborene, erblich bedingte Erkrankung, und in der Regel sind junge, meist in Ausbildung oder Beruf stehende Patientinnen und Patienten betroffen. Aufgrund des Mangels an Hämoglobin, Hb und funktionsfähigen Erythrozyten leiden diese bereits ihr Leben lang an einer Anämie, dem Kernmerkmal der Erkrankung. Vor der Zulassung von Luspatercept standen ausschließlich supportive Therapien in Form einer dauerhaften Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, gegebenenfalls in Kombination mit Eisenchelatoren zur Verfügung.

Wie bei der MDS leistet die Transfusionstherapie jedoch keine anhaltende stabile Korrektur des Hb-Werts und geht zudem mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen sowie schwerwiegenden potenziellen Folgekomplikationen und Risiken einher, wodurch sie selbst stark zur Krankheitslast der Patientinnen und Patienten beiträgt. Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung ist das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit für die Patientinnen und Patienten mit TDT jedoch nahezu unmöglich, weshalb eines der wichtigsten Therapieziele bei der TDT die Reduktion der Transfusionslast ist, also die Reduktion von Erythrozytenkonzentraten innerhalb eines gewissen Zeitraums. Diese und soweit möglich auch die Verlängerung transfusionsfreier Intervalle beschreiben somit nicht

nur die reine Wirksamkeit einer Therapie, sondern sind für die Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung.

Luspatercept ist die erste und bisher einzige zugelassene aktive medikamentöse Therapie und dementsprechend in den aktuellen medizinischen Leitlinien und in der Versorgungsrealität der Behandlung der Beta-Thalassämie fest verankert. Zugelassen wurde Luspatercept als Arzneimittel für seltene Leiden. Es handelt sich bei der TDT ebenso wie bei MDS um eine seltene und schwere Erkrankung. Auch hier konnte trotz dieser Tatsache eine randomisierte, klinische Studie vorgelegt werden. Anhand der Studie BELIEVE konnte gezeigt werden, dass Luspatercept die therapeutische Situation der Patientinnen und Patienten durch das Erreichen einer deutlichen und signifikanten Reduktion ihrer Transfusionslast bedeutend verbessert.

Das IQWiG beschreibt in seiner Nutzenwertung ausschließlich negative Effekte bei den Nebenwirkungen. Dabei wird die genannte Reduktion der Transfusionslast außer Acht gelassen, obwohl sie für die Patientinnen und Patienten eine spürbare Linderung ihrer Erkrankung darstellt. In der Zulassungsstudie BELIEVE erreichten die Patientinnen und Patienten mit Luspatercept eine deutliche signifikante Reduktion ihrer Transfusionslast, sowohl um mindestens 33 als auch um mindestens 50 Prozent. Auch der Zeitraum zwischen einzelnen Transfusionen konnte verlängert werden. So liegt auch für eine Transfusionsfreiheit über mindestens acht Wochen ein signifikanter Vorteil von Luspatercept vor. Diese signifikanten Vorteile gingen mit einer langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte, ein deutliches Zeichen für die aktive Kontrolle der Anämie unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Lebensqualität, einher und dies alles bei einem annehmbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassend sehen wir neben den bekannten Nebenwirkungen von Luspatercept durchaus positive Effekte, die den Patientinnen und Patienten mit TDT eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung ihrer Erkrankung ermöglichen. Hervorzuheben ist hier insbesondere die Reduktion ihrer Transfusionslast, die aus unserer Sicht patientenrelevant ist und somit in der Ableitung eines Zusatznutzens entsprechend berücksichtigt werden sollte. – Damit freue ich mich nun auf die Diskussion mit Ihnen. Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich Dank, Frau Land für diese Einführung. Ich habe zunächst eine Frage an Sie: In der Dossierbewertung hat das IQWiG kritisch angemerkt, dass bezüglich der Fachinformation die Behandlung abubrechen sei, wenn nach neun Wochen mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast zu verzeichnen sei, und hat das Fehlen von Angaben beklagt, ob und in welchem Umfang möglicherweise Patienten nach diesen neun Wochen noch weiter behandelt worden sind. Meine Frage: Könnten Sie heute Angaben dazu machen oder noch Daten liefern, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie BELIEVE trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast nach neun Wochen noch mit der höchsten Dosis von Luspatercept weiterbehandelt worden sind? Gibt es dazu irgendwelche Daten? Mich hat es gewundert, dass Sie darauf nicht eingegangen sind. Herr Ellis, oder wer möchte? – Frau Dr. Uhl, bitte.

**Frau Dr. Uhl (Bristol-Myers Squibb):** Prinzipiell kann ich Ihnen sagen, die Anzahl der Patienten, die diese maximale Dosis erhalten haben, waren 104 in Luspatercept-Arm und 72 Patienten im Placeboarm bis zum Datenschnitt. Wie viele dieser Patienten in einem Zeitraum von neun Wochen nicht angesprochen haben, kann ich Ihnen konkret nicht beantworten. Prinzipiell ist es so: Ein Abbruch der Behandlung bei fehlendem Ansprechen ist richtig und sinnvoll. Daher wird das Behandlungsschema in der Fachinformation so angegeben. Es ist aber so, dass wir als Grundlage der Fachinformation im Rahmen des Zulassungsprozesses diese Studie vorliegen hatten. Das heißt, die Ergebnisse der Studie haben die Fachinformation bedingt. Das ist auch gut so. In der Praxis werden damit längerfristig nur Patienten mit Luspatercept behandelt, die von der Therapie profitieren. Aber die Prüfarzte konnten in der Studie diese Abbruchregel nicht anwenden. Das so weit als Hintergrund. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – An die Kliniker: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass es zum einen längere Phasen mit stark reduzierter Transfusionslast gebe, die wiederum von Phasen mit geringerer Reduktion der Transfusionslast abgelöst werden. Meine herzliche Bitte: Könnte man das etwas konkretisieren, weil das nicht selbsterklärend ist, auch im Zusammenhang mit dem Stellenwert des Endpunkts Reduktion der Transfusionslast. Herr Wörmann, bitte schön. Sie haben sich als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange aber nur an. Im Verhältnis zu dem, was wir gerade beim MDS diskutiert haben, haben wir, glaube ich, drei wesentliche Unterschiede. Das eine ist: Das Patientenkollektiv ist völlig anders. Bei der MDS hatten wir Median 70 Jahre, jetzt Median 30 Jahre. Das ist deutlich unterschiedlich. Ganz wichtig ist, dass die Indikation hier anders gestellt wird. Bei diesen Patienten wird nicht konkret nach Symptomatik oder Hb transfundiert, sondern es gibt bei den meisten ein fixes Therapieintervall, das für eine Zeit festgesetzt wird. Der Hintergrund ist zum einen aufgrund der Lebensqualität. Aber ganz wichtig ist, bei diesen Patienten muss man verhindern, dass eine sogenannte extra medulläre Blutbildung auftaucht. Die Besonderheit ist hier, dass es, wenn die Patienten einen niedrigen Hb haben, im Körper zum Beispiel nahe der Wirbelsäule eine extramedulläre vermehrte Blutbildung gibt. Ich weiß das, weil gerade ein Patient mit einem Querschnitt bei uns eingeliefert wurde, weil die Wirbelsäule gebrochen war. Das ist nicht häufig, aber solche Komplikationen können auftauchen. Das heißt, diese Patienten haben ein fixes Schema. Das kann variieren. Das dürfen gleich die Kollegen korrigieren und erklären, warum das für die Patienten unterschiedlich ist. Aber das ist anders als das, was wir jetzt hatten.

Der dritte Punkt ist unterschiedlich. Ich würde behaupten, dass alle Patienten Chelattherapie bekommen, wenn sie es vertragen. Das ist anders als bei der MDS, bei der wir von zwei Dritteln gesprochen haben. Von uns ist durchaus ein Ziel, durch Medikamente wie Luspatercept, die Chelatnotwendigkeit zu reduzieren, um kein weiteres nebenwirkungsträchtiges Medikament einzusetzen. – Das war die Einführung. Jetzt Pädiatrie und Erwachsenenmedizin in guter Kombination.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Cario hat sich als Erster gemeldet, dann kommt Herr Alashkar.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Vielen Dank. Ich beschäftige mich seit mehr als 25 Jahren mit Thalassämie und habe einen entsprechenden Erfahrungshorizont. Tatsächlich ist es so, dass die Patienten in der Regel fixe Intervalle haben. Das sind drei- oder vierwöchentliche, manchmal zweiwöchentliche Intervalle. Hauptziel ist dabei, dass der Hämoglobingehalt nicht unter einen Basishämoglobin von 9,5 bis 10 absinkt, um die Effekte der ineffektiven eigenen Blutbildung zu vermeiden, die für diese Patienten krankmachend sind und auf lange Sicht zu schweren Komplikationen, unter anderem zu den von Herrn Wörmann erwähnten, führen.

Jetzt erwähnen Sie, Herr Hecken, die Daten aus der Studie, die gezeigt haben, dass diese Reduktion der Transfusionslast durchaus über die Zeit unterschiedlich ist. Das ist sicher dem Punkt geschuldet, dass über die Studie diese Zwölfwochenintervalle abgegriffen wurden über die Studie und dass das bei einer Reduktion der Transfusionslast, also nicht Transfusionsfreiheit, auch davon abhängt, wie und zu welchem Zeitpunkt die Transfusionen erfolgt sind. Das ist etwas, das tatsächlich bei sehr vielen Patienten zu beobachten war.

Es gibt aber auch Auswertungen, die zum einen 24 Wochenintervalle abdecken, und es gibt Auswertungen, die 48 Wochenintervalle zeigen. Ich denke, dass auf längere Sicht diese Reduktion der Transfusionslast das Bedeutendste ist. Das beginnt mit einer relevanten, auch für den Kliniker relevanten Reduktion bei etwa 33 Prozent. Das reicht aber über die 50 Prozent Reduktion bis hin zur Transfusionsfreiheit. In welchem Ausmaß sich das für den Patienten akut in einer Verbesserung auch der Lebensqualität niederschlägt, hängt davon ab, in welchem Ausmaß die Reduktion erfolgt.

Bedeutet die Reduktion der Transfusionslast, zum Beispiel, wenn wir ein Drittel nehmen, dass die trotzdem im gleichen Intervall kommen und etwas weniger transfundiert werden, oder dass zum Beispiel eine Verlängerung des Intervalls von zwei auf drei Wochen möglich ist, bei jeweils gleicher Transfusionsmenge, wodurch wieder deutlich weniger häufig Krankenhausaufenthalte oder Ambulanzaufenthalte damit verbunden sind? Das spüren die in einem anderen Maße als bei Einhaltung des weiteren Intervalls.

Wenn eine größere Reduktion da ist, macht sich das viel eher im Alltag bemerkbar. 50 Prozent ist klar, kann man sich gut vorstellen, wenn die nur noch die Hälfte brauchen. Vollständige Transfusionsfreiheit, die nur bei wenigen Patienten erreicht wurde, ist der Höhepunkt dessen, was man erreichen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Herr Dr. Alashkar, bitte.

**Herr PD Dr. Alashkar (DGHO):** Guten Tag! Mein Name ist Ferras Alashkar. Ich kann mich den Worten von Herrn Wörmann und Herrn Cario nur anschließen. Deutschlandweit haben wir in unserem Zentrum in Essen monozentrisch, glaube ich, die meisten Patienten bzw. die meisten erwachsenen Patienten mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie mit Luspatercept behandelt. Ich glaube, was in der Betreuung wirklich essentiell ist, ist die Aufrechterhaltung dieses gewissen Basishämoglobinwertes. Was Sie im klinischen Alltag sehen, ist, wie Herr Cario schon angemerkt hat: Teilweise ist es möglich, eine Transfusionsverlängerung hinzubekommen, teilweise aber auch eine Stabilisierung der Transfusionsintervalle, was bei einigen Patienten unter Luspatercept zu verzeichnen ist.

Ich glaube, ein wesentlicher Punkt ist, dass wir sagen, wie wir praktisch eine Reduktion der Transfusionslast definieren. Wenn Sie als erwachsener Patient im Intervall alle zwei bis drei Wochen mit einer Transfusionsmenge von zwei bis drei EK behandelt werden müssen, ist das ausschlaggebend, wenn Sie eine Transfusionsreduktion haben. Das heißt, wie schon in der vorherigen Dossierbewertung ist es so, dass die Patienten weniger Zeit in der Klinik verbringen. Wenn sich ein junger, erwachsener Patient alle zwei bis drei Wochen in der Klinik vorstellen muss, teilweise über zwei aufeinanderfolgende Tage, ist ein Gewinn an Zeit für den Patienten zu berücksichtigen. Das ist ein wichtiger Punkt.

Ein anderer Punkt ist, dass Sie durch eine Reduktion der Transfusionsmenge potenziell gewisse Komplikationen der sekundären Eisenüberladung, die EK-Transfusionen mit sich bringen – – Pro EK führen Sie dem Patienten knapp 250 Milligramm Eisen zu. Das muss man pro Transfusionen hochrechnen. Alle zwei bis drei Wochen zwei bis drei EK sind für den Patienten bedeutend, gerade im Hinblick auf erkrankungsassoziierte Komplikationen, die durch die Transfusionsmenge zusätzlich bedingt werden.

Was wir im weiteren Verlauf seit der Zulassung von Luspatercept unter der Therapie sehen, ist bei uns am Zentrum, dass weiterhin ein Drittel der erwachsenen Patienten bis dato noch ein Therapieansprechen auf Luspatercept hat, zumindest von einer 33- oder 30-prozentigen Reduktionen der Transfusionsmenge. Das ist seit der Einführung ein Zeichen, wie wirksam die Therapie ist und dass sie langfristig ein Ergebnis hat. Man muss berücksichtigen, dass auch Patienten zu uns kommen, die extrem schlecht eisencheliert sind. Da zählt auf gut Deutsch jedes EK, das Sie für den Patienten gewinnen.

Wenn Sie einen Patienten mit einer ausgeprägten kardialen Hämosiderose haben, ist das Auftreten kardialer bzw. maligner Herzrhythmusstörungen deutlich hoch. Das ist weiterhin weltweit gesehen immer noch die häufigste Todesursache dieser jungen Patienten, warum die Patienten versterben, teilweise im Rahmen von Infekten oder das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen, unabhängig von Infekten. Es ist ein Gewinn für die Patienten, wenn sie eine Dosisreduktion der Transfusionsmenge haben und potenziell eine Reduktion der Eisenchelatherapie im weiteren Verlauf verzeichnen können, natürlich unter der Fortführung einer effektiven Chelierung.

Das hat wiederum ein Benefit für den Patienten. Wenn man sich überlegt, dass ein junger Patient in Behandlung für die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie täglich auf die Einnahme von Tabletten angewiesen ist, können Sie durch die Reduktion der Transfusionsmenge eine bessere Chelierung, nachfolgend auch die Eisenchelatherapie reduzieren. Das sind weniger Tabletten, die der Patient einnehmen muss, was die Lebensqualität des Patienten steigert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Alashkar. – Gibt es Anmerkungen, Fragen der Bänke, Patientenvertretung? – Herr Broicher von der KBV, dann Frau Schütt vom GKV-SV. Herr Broicher, bitte.

**Herr Broicher:** Ich habe eine Rückfrage zu den Ansprechraten. Herr Alashkar hat ausgeführt, dass etwa ein Drittel der Patienten noch anspricht. Ich gehe davon aus, das ist die Hälfte der Personen, die ursprünglich angesprochen haben. Da war, glaube ich, angemerkt, dass diese zwei Drittel Reduktion der Transfusionslast bei etwa 60 Prozent der Patienten beobachtet wurden. In der ersten Anhörung wurde diskutiert oder gefragt, ob es ein On-Off-Behandlungsschema mit dieser Substanz gibt. Das heißt: Können die Leute, bei denen ein Wirksamkeitsverlust festgestellt wird, später erneut behandelt werden, und gibt es dann ein erneutes Ansprechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Ich denke, bei der Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Transfusionslast ist wichtig, dass man sich anschaut, was jeweils in der Studie und in den nachträglichen Auswertungen ausgewertet wurde. Herr Alashkar berichtet von der klinischen Erfahrung, von etwa einem Drittel, das langfristig mit mindestens 33 Prozent Reduktion oder mehr, auch die Hälfte, auf die Therapie anspricht. Es gibt tatsächlich einzelne Patienten, auch ich betreue solche Patienten, die eine Transfusionsfreiheit erreicht haben. Dieses Drittel entspricht etwa dem, was in den Studien, in den Nachbeobachtungen für die langen Beobachtungsintervalle an Reduktionen gesehen wurde.

Primäre Endpunkte waren Reduktion der Transfusionslast über ein zunächst fixes 12-Wochen-Intervall, Woche 13 bis 24, sekundär dann über ein flexibles 12-Wochen-Intervall. Da sind die Ansprechraten deutlich höher. Das in so kurzer Zeit in dem Ausmaß zu reduzieren, ist eine deutlich höhere Ansprechrate. Wir hatten vorhin schon die Frage, dass das durchaus in der Menge über die Intervalle schwanken kann.

Zu der zweiten Frage: Wenn ich überhaupt kein Ansprechen sehe, dann ist es sicher, glaube ich, dass es beim zweiten Mal auch nicht zu erreichen ist, dass man noch einmal ein großes langfristiges Ansprechen hat. Aber man muss tolerieren, dass diese Schwankung auftreten kann, mit einem sehr hohen Ansprechen, dann etwas rückläufiges Ansprechen. Dann kann es auch wieder zu diesem höheren Ansprechen kommen. Das ist für die Studienpatienten gut dargestellt. Diese Schwankung haben wir vorhin schon kurz angesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Herr Alashkar.

**Herr PD Dr. Alashkar (DGHO):** Ich wollte noch kurz einwerfen: Ich glaube, die Frage ist, ob Sie noch mal eine Re-Challenge machen können bzw. ob die Patienten ansprechen. In der klinischen Praxis habe ich bei 5 Prozent der Patienten gesehen, dass dann noch einmal eine Re-Challenge möglich war. Dementsprechend kann man hier ein kurzfristiges Ansprechen verzeichnen. Es ist durchaus möglich. Das muss man zu meinen bis dato bestehenden Erfahrungen mit der Substanz ehrlich sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Alashkar. – Herr Broicher, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Broicher:** Ja, Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Frau Schütt, GKV-SV.

**Frau Dr. Schütt:** Ich wollte auf die Eingangsfrage von Herrn Hecken bezüglich des pU und der Daten über die Patienten zurückkommen, die in der Studie laut Fachinformation die Therapie mit Luspatercept hätten abbrechen müssen. Können Sie Daten liefern, aus denen sich erschließt, wie viele Patienten mit der höchsten fachinformationskonformen Therapiedosis behandelt wurden, sodass sich die angesprochenen Unsicherheiten des IQWiG damit heilen lassen? Vielleicht kann das IQWiG auch etwas dazu sagen. Sie haben jetzt nichts weiter dazu ausgeführt.

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

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Wie viele Patienten mit der höchsten Dosis behandelt wurden, wissen wir. Das hat die Kollegin gerade ausgeführt. Ich kenne die Zahlen nicht auswendig. Ich kann sagen, dass wir darüber hinaus keine Auswertungen haben, wer von denen angesprochen hat. Ich glaube, das Problem kann man mit einer Analyse nicht beheben. Frau Uhl hat das treffend dargestellt. Die Empfehlung, die man in der Fachinformation den Ärzten an die Hand gegeben hat, hatten die Prüfarzte in der Studie nicht. Das hat man erst nachher in die Fachinformation aufgenommen. Das ist sicherlich sinnvoll. Aber man hat, was die Bewertung angeht, eine Unsicherheit, die man nicht im Nachhinein mit einer Auswertung beheben kann; denn im Nachhinein kann man nicht rekonstruieren, ob und wann ein Prüfarzt entschieden hätte, bei einem Patienten die Therapie abzubrechen. Das ist am Ende eine Entscheidung, die ein Arzt treffen muss; denn in der Fachinformation ist kein harter Schwellenwert verankert. Ich denke, insofern bleiben diese Unsicherheiten. Die Studie ist so durchgeführt worden, wie sie durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Um die Frage zu beantworten: Es gab 103 Patientinnen und Patienten von 223, das sind 46 Prozent im Luspatercept-Arm, die die höchste Dosis bekommen haben. Das ist, glaube ich, auch die Zahl, die eingangs genannt wurde. Sie haben recht, Herr Ellis, das ist in der Studie so gemacht worden. Die Fachinformation kam hinterher. Es lässt sich jetzt einfach so aus der Studie heraus nicht mehr heilen, dass es möglicherweise Patientinnen und Patienten gibt, die über dieses Abbruchkriterium hinaus weiter mit Luspatercept behandelt wurden. Die EMA hat zu den Gründen, warum sie dieses Kriterium in die Fachinformation aufgenommen haben, gesagt, dass viele Patienten keinen Nutzen von der Behandlung hatten, weil der Transfusionsbedarf stabil blieb oder sich leicht verschlechtert hat. Von daher muss es diese Informationen meiner Einschätzung nach irgendwie geben. Es sind nicht einzelne Patienten, weil die EMA „von vielen Patienten“ schreibt. Aus meiner Einschätzung heraus müssten Ihnen diese Informationen vorliegen, weil Sie wissen, welche Patienten die höchste Dosis bekommen haben, und Sie wissen auch, wie sich die Transfusionslast der Patientinnen und Patienten entwickelt hat.

Es wäre hilfreich, um die Relevanz dieser Studie und die Aussagesicherheit besser einschätzen zu können – das haben wir entsprechend beschrieben –, diese Informationen zu haben, auch wenn es so ist, dass sich das, wenn es viele Patienten sind, in der Auswertung nicht mehr heilen lässt. Aber dann könnte man zumindest die Größe des Problems, das wir in der Studie haben, und wir bewerten hier innerhalb der Zulassung, besser beschreiben.

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

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich glaube, das, was die EMA geschrieben hat, bezieht sich darauf, dass man gesehen hat, dass bei den meisten Patienten, die angesprochen haben, das Ansprechen innerhalb der ersten 12 Tage oder so nach Therapiebeginn eingesetzt hat. Natürlich wusste man in der Studie noch nicht, ob man die Patienten weiter behandeln soll oder nicht. Man hat es versucht, um zu ermitteln, was passiert, und hat dann gesehen, die meisten haben am Anfang angesprochen und danach kommt nicht mehr viel. Deshalb hat man dieses Kriterium aufgenommen, dass man gesagt hat, es lohnt sich nicht unbedingt, es weiter zu versuchen, wenn man es nach einer Zeit nicht geschafft hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das beantwortet die Frage nicht, aber okay.

**Frau Nink:** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich möchte auf die Lebensqualität zurückkommen. Sie beschreiben rein empirisch, dass Sie den Eindruck haben, dass die Patienten eine bessere Lebensqualität haben. Allerdings spiegelt es sich leider nicht in den Daten dieser Studie wieder. Sie weisen aber auf publizierte Daten aus einer anderen Studie hin, in der es offenbar zu einer Verbesserung der Lebensqualität kam. Vielleicht können Sie darauf noch etwas eingehen, gerade wenn man bedenkt, dass die Nebenwirkungen in dem Luspatercept-Arm deutlich stärker waren bis hin zu Therapieabbrüchen. Wie erklären Sie sich das? Relativiert sich das mit der Zeit, oder wie gehen die Patienten und Sie damit um?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu? – Herr Ellis.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich kann gerne grundsätzlich etwas zur Lebensqualität sagen. Zunächst wollte ich kurz nachfragen, weil ich nicht verstanden habe, Frau Holtkamp, worauf Sie sich beziehen, weil Sie sagen, wir verweisen auf eine andere Studie. Da weiß ich nicht, ob Sie uns meinten oder ob das jemand anderes gehört hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Das steht in der Stellungnahme der DGHO. Es wird auf einen Literaturhinweis verwiesen. Cappellini et al. waren das.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich sage vielleicht grundsätzlich etwas zur Lebensqualität: Dann kann vielleicht die DGHO ergänzen, wenn es um diese Literaturstelle geht. In der Studie BELIEVE, da haben Sie völlig recht, haben wir keine Verbesserungen in der Lebensqualität zeigen können. Wir haben klar gezeigt, dass die Patienten unter Luspatercept ihre Transfusionslast reduzieren konnten und die Lebensqualität dabei aufrechterhalten bleibt. Gegebenenfalls ist es so, dass die Vorteile, die die Patienten durch die Reduktion ihrer Transfusionslast haben, in den Fragebögen nicht ganz umfassend abgebildet werden. Ich glaube, die Fragen haben den Gesundheitszustand und das Energieniveau der Patienten gut adressiert. Aber gegebenenfalls kommen andere Aspekte zu kurz, wie die zeitliche Entlastung der Patienten, weil sie seltener zu Transfusionen in die Klinik müssen, was sie sonst meist den ganzen Tag kostet. Das ist im Alltag, auch was ihre berufliche Betätigung angeht, ein sehr entscheidender Aspekt. Aber letztendlich ist es, wie es ist. Da haben Sie völlig Recht, daran kann man nichts ändern. Wir sehen keine Unterschiede in der Lebensqualität. Aber wir sehen, dass signifikant mehr Patienten ihre Transfusionslast spürbar reduzieren konnten. Das ist per se relevant und stellt einen Mehrwert dar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. – Jetzt Herr Wörmann, dann Frau Nink.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz, weil Sie uns angesprochen haben: Es gibt eine relativ rezente Spätkanalyse, Cappellini, Erstautorin vom Juli diesen Jahres. Das haben wir aber vorsichtig ausgedrückt. Die haben die Responder extra analysiert und gefunden, dass es einen Parameter des Health related Quality of Life gibt, in dem das besser aussieht, aber explizit für die Responder. Es ist uns völlig klar, dass das eine Selektion ist. Andererseits bestätigt es das, was jeder erwarten würde, dass, wenn jemand weniger zur Transfusion muss und weniger von uns abhängig ist, speziell den Dienstleistern in diesem Bereich, dass das zu einer Verbesserung der Quality of Life führen kann. Das haben wir extra so vorsichtig aufgeführt und mit der Referenz hinterlegt.

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

**Frau Nink:** Wir haben die Referenz gelesen, Herr Wörmann. In der Tat ist es eine Auswertung, die sich auf Responder konzentriert. Der Vergleich, der da gezogen wird, ist nicht mehr

randomisiert. Es sind tatsächlich selektiv nur einzelne Skalen, die da ausgewertet wurden, also nicht die gesamten Instrumente. Aber Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben „es deutet sich an“. Sie haben selbst gerade beschrieben, dass das sehr limitiert ist, was in dieser Arbeit berichtet wird.

Ich wollte auch etwas zur Lebensqualität sagen. Die Lebensqualität ist mit zwei verschiedenen Instrumenten erhoben worden, einmal mit dem generischen Instrument, mit dem SF-36, aber auch mit dem sehr spezifischen TranQoL-Instrument, das genau diese Aspekte abbildet. Zum Beispiel wird die Beeinträchtigung durch Transfusionen in diesem Instrument explizit abgefragt. Es ist sehr spezifisch auf die hier vorliegende Erkrankung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie ausgerichtet. Vor dem Hintergrund habe ich die Nachfrage, weil für uns diese Transfusionsfreiheit ein schwieriger Endpunkt ist. Die Argumentation geht immer in die Richtung, die Patienten haben dann eine bessere Lebensqualität und weniger Symptome. Das sehen wir in der Studie nicht.

Das andere Argument ist: Wir verhindern Folgekomplikationen der Transfusionstherapie, der Eisenüberladung. Dazu wäre meine Frage: Wir haben es auch in der Bewertung formuliert. Uns ist unklar, wie sich eine temporäre teilweise Reduktion der Transfusionslast tatsächlich auf die Folgekomplikationen auswirkt, weil wir in dieser Indikation Patientinnen und Patienten haben, die schon eine relativ hohe Eisenlast haben. Wenn wir in die unerwünschten Ereignisse schauen, sehen wir da keine Vorteile. Wir sehen im Gegenteil, dass Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm mehr schwerwiegende und mehr schwere unerwünschte Ereignisse haben.

Ich konnte aus den Stellungnahmen sowohl vonseiten des pU aber auch von den Fachgesellschaften nicht erkennen, ob sich so etwas wie eine Grenze abzeichnet, an der wir sagen können: Wenn die Patienten dauerhaft so wenig bekommen, dann hilft das auch für die Folgekomplikationen. Wir können nicht einschätzen, was so eine temporäre Reduktion für die Patientinnen und Patienten bedeutet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Als Erstes hat sich Herr Professor Cario gemeldet, dann Herr Dr. Alashkar. Herr Cario, bitte.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Ich würde gerne mit dem zweiten Punkt anfangen. Sie führen aus, Frau Nink, die temporäre Reduktion. Das Ziel ist, dass wir die Reduktion der Transfusionslast um diese mindestens 33 Prozent mit diesem Medikament dauerhaft erreichen. Das ist auf lange Sicht eine erhebliche Reduktion der Erythrozytenzufuhr und damit auch der Eisenzufuhr und damit der Notwendigkeit, Chelatbildner einzusetzen. Um den Hintergrund zu erklären: Ich habe damals in der Erstanthörung kurz ausgeführt, dass wir früher sehr progressiv in die Richtung gegangen sind, Milzentfernungen einzusetzen, um bei sehr hohem Transfusionsbedarf die Transfusionslast zu reduzieren, weil wir mit der Eisenchelierung nicht hinterhergekommen sind. Mit dieser Milzentfernung – das ist historisch vor 20, 25 Jahren – haben wir tatsächlich dieses Drittel Reduktion erreichen können. Das habe ich selbst in der Arbeit, glaube ich, von 2000 über deutsche Patienten ausgewertet. Damals hatten wir vorübergehend so eine epidemiologische Erhebung hier in Deutschland. Das haben wir mit der Milzentfernung erreicht. Einen so schweren Eingriff haben wir gemacht, um diesem Ziel zu folgen, eine Reduktion der Transfusionslast um ein Drittel zu erreichen. Das ist das, was wir uns hier erhoffen, also eine langfristige Reduktion und damit auch die Reduktion der Eisenüberladung und Folgeschäden. Das ist ein wichtiger Punkt. Es geht nicht darum, einmal für zwölf Wochen eine Pause zu machen.

Zu der Frage mit der Lebensqualität habe ich eingangs ausgeführt. Es ist schwierig, gerade bei dieser Ein-Drittel-Reduktion. Die Frage ist, wie kannst du das in etwas übersetzen, wovon der Patient profitiert, abgesehen von der langfristigen Reduktion der Transfusionslast, die der Patient erst einmal mit diesem positiven Befund der Reduktion der Eisenüberladung usw. nicht spürt. Wenn du das nicht managen kannst, zum Beispiel über Expansion von Transfusionsintervallen von zwei auf drei, zum Beispiel alle drei Wochen zwei EKs statt alle

zwei Wochen, mit einer entsprechenden Reduktion der Vorstellung, dann ist es schwierig, das in Lebensqualität zu übersetzen, wenn der trotzdem noch so häufig kommt, aber nur die Reduktion der Erythrozytenkonzentrate hat. Wenn ich etwas habe mit 50 Prozent Reduktion oder noch mehr, übersetzt sich das viel schneller in den Vorteil, den der Patient unmittelbar spürt. Ich glaube, diese Unterschiede, diese Differenzierung ist mit einem oder zwei Tools für die Lebensqualitätserhebung schlecht abgreifbar. Das ist meine Einschätzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Herr Dr. Alashkar, bitte.

**Herr PD Dr. Alashkar (DGHO):** Ich wollte kurz etwas anmerken: Sie haben von Nebenwirkungen gesprochen bzw. wie lange diese vorhanden sind. Die Nebenwirkungen, die initial in der Fachinformation bzw. in der Studie geäußert sind, sind transient. Das heißt, die bestehen für drei Wochen, maximal drei bis vier Wochen. Danach sind die Nebenwirkungen gerade im Hinblick auf Knochenschmerzen, was in der Studie oft genannt wird und im klinischen Alltag zu sehen ist, transient. Das ist ein Punkt.

Den anderen Punkt hat Herr Cario schon angedeutet. Ziel in der Betreuung ist es, eine langfristige Versorgung zu etablieren bzw. eine langfristige Verbesserung in der Versorgung der Patienten im Hinblick auf eine Reduktion möglicher erkrankungsassoziierter Komplikationen zu bekommen. Ob der Patient initial vielleicht nur zwei oder drei Erythrozytenkonzentrate pro Transfusionsintervall bekommt, ist für uns als Kliniker schön zu sehen, vielleicht für den Patienten auch, weil er dann kürzere Zeit in der Klinik verbringt. Aber ich glaube, Ziel ist es, die langfristige Versorgung durch eine Reduktion der Transfusionslast bei den Patienten zu verbessern. Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt, den man am Anfang vielleicht übersieht, wenn man sagt, ich kann eine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. Aber Ziel ist es wirklich, langfristig die Patienten effektiv zu chelieren. Es sind nicht alle Patienten massiv eisenüberladen. Ich glaube, das ist auch ein wesentlicher Punkt, wenn die Patienten compliant sind. Nichtsdestotrotz sollte man den langfristigen Aspekt nicht außer Acht lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Nachdenklichkeit, die Sie in der Diskussion haben. Wir verstehen, dass Transfusionsabhängigkeit für Sie schwerer zu erfassen ist als für uns. Aber ich hoffe, Sie spüren ein wenig, wie die Kliniker da dran sind. Ein Argument noch: Die Abbruchrate unter Luspatercept war 4 Prozent. Das heißt, Patienten akzeptieren diese Therapie in hohem Maße, auch die initialen Nebenwirkungen. Das sind Daten, die wir, glaube ich, von der Onkologie überhaupt nicht kennen. Das sollte deutlich machen, wie wichtig den Patienten dieses Konzept ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Gibt es weitere Fragen? Frau Schütt.

**Frau Dr. Schütt:** Ich möchte noch einmal auf die Ausführung bzw. die Frage vom IQWiG von Frau Nink zurückkommen, die der pU nicht beantwortet hat. Frau Nink hat gesagt, dass es hilfreich wäre, um die Größe der Unsicherheiten einschätzen zu können, dass der pU die Daten vorlegen würde. Der pU hat nicht direkt geantwortet. Werden wir diese Daten bekommen? Wird der pU die Daten nachliefern oder nicht? Können Sie das bitte noch beantworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich habe parallel gesucht und folgende Information gefunden: Die Patienten haben angesprochen. 83 Prozent haben angesprochen auf der 1,0 Milligramm pro Kilogramm Dosis, 8 Prozent auf der 1,25 Milligramm pro Kilogramm Dosis. Die restlichen Patienten haben beide Dosen erhalten, während sie angesprochen haben, also 83 Prozent auf der 1,0, 8 Prozent auf der 1,25. Aber das bezieht sich auf die Reduktion der Transfusionslast über ein 12-Wochen-Intervall. Ansonsten haben wir keine Auswertungen. Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schütt?

**Frau Dr. Schütt:** Vielleicht könnte Frau Nink kurz sagen, ob das die Daten sind, die Sie alle brauchen. Ich habe verstanden, dass durchaus noch weitere Daten von ihr freudig gefordert werden würden. Vielleicht kann sie das noch einmal konkretisieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** So ganz hilft es noch nicht. Die Frage ist: Wie viele Patienten haben nach dreimaliger Gabe der höchsten Dosis kein Ansprechen gehabt? Ich weiß nicht genau, wie Sie Ansprechen an der Stelle operationalisiert haben, ehrlich gesagt. Aber das wäre die Frage. Wenn ich es richtig verstanden habe, hatten Sie 83 Prozent, die unter der niedrigeren Dosis ein Ansprechen hatten, sodass keine Dosisreduktion stattgefunden hat? Oder wie soll ich das verstehen?

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

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Es hat vermutlich keine Dosissteigerung stattgefunden. Nicht Reduktion, eine Steigerung wäre dann nicht notwendig gewesen.

**Frau Nink:** Das widerspricht dem, dass wir wissen, dass fast die Hälfte der Patienten eine Dosissteigerung bekommen hat. Von daher wäre eigentlich die Frage zu dem Zeitpunkt dritte Dosis der höheren Dosierung und kein Ansprechen. Ich glaube, das kann man nur sehr vage daraus ableiten.

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

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich versuche, es nochmal zu erklären: Wir haben diese Auswertung. Die gibt es natürlich. Aber das, was in der Fachinformation steht, ist, sofern es keine anderen Aspekte gibt, die das Ausbleiben einer Verbesserung bei einem Patienten erklären können, dann ist die Therapie abzubrechen, wenn nach neun Wochen bzw. nach drei Dosen auf der höchsten Dosisstufe keine Reduktion der Transfusionslast erreicht ist. Es wurde aber nicht spezifisch festgelegt, was der Schwellenwert für die Reduktion ist oder gegenüber welchem Zeitraum das zu betrachten ist. Insofern ist es schwierig für uns, das im Nachhinein zu ermitteln. Das konnten wir nicht machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Uhl.

**Frau Dr. Uhl (Bristol-Myers Squibb):** Ich würde versuchen, kurz auf die Frage zu antworten. Mein Kollege hat ausgeführt, dass 83 Prozent der Patienten ein Ansprechen auf der Dosis von einem Milligramm pro Kilogramm erreicht haben. Es haben aber trotzdem 46 Prozent die höhere Dosis erhalten. Ich habe kurz genauer in die Studie geschaut. Die Kriterien für eine Dosiserhöhung waren, dass die Dosis erhöht werden konnte, wenn diese 33 Prozent nicht erreicht wurden. Die Dosis konnte aber auch erhöht werden, wenn die Patienten die 33 Prozent erreicht haben, aber noch unterhalb der 50 Prozent waren. Das war eine Besonderheit in der Studie. Das heißt, es gab Patienten, die die 33 Prozent erreicht, aber trotzdem noch eine Erhöhung bekommen haben, weil man die Möglichkeit geben wollte, sogar noch eine größere Transfusionsreduktion zu erreichen. Daher kommt es, dass mehr Patienten die höhere Dosis haben. Ich hoffe, das hilft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Danke schön. – Frau Schütt, mehr bekommen wir, glaube ich, nicht heraus.

**Frau Dr. Schütt:** Ja, ich weiß nicht, ob es klarer ist. Mir ist das noch nicht so ganz klar. Ich hoffe, Frau Nink ist es klarer geworden. Aber ich denke, weiteres Nachfragen hat keinen Sinn. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Keine mehr. Ich nehme an, Sie dürfen das wieder machen, Frau Land. Ich gebe Ihnen das Wort geben, um das Fazit zu ziehen.

**Frau Land (Bristol-Myers Squibb):** Sehr gerne, vielen Dank. – Vielen Dank für die intensive Diskussion. Es wurden relevante Aspekte besprochen, die ich gerne kurz zusammenfasse. Wir haben über den therapeutischen Bedarf gesprochen und hervorgehoben, dass dieser besteht, da die Patientinnen und Patienten bisher nur EK-Transfusionstherapie und gegebenenfalls Eisenchelatoren erhalten konnten. Diese supportive, dauerhafte Therapie ist mit psychosozialen und zeitlichen Belastungen sowie schwerwiegenden Folgekomplikationen und Risiken verbunden. Aus unserer Sicht ist es wichtig, diese positiven Effekte zu berücksichtigen, da sie für die Patientinnen und Patienten von hoher Relevanz sind, da die Reduktion der Transfusionslast mit einer spürbaren Linderung ihrer Erkrankung einhergeht. Aus unserer Sicht stellen die bekannten Nebenwirkungen von Luspatercept den Zusatznutzen, den wir in diesem Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkt Reduktion der Transfusionslast sehen, nicht infrage. – Damit bedanke ich mich im Namen des Teams.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns heute Nachmittag nicht mehr folgen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr