

# Mündliche Anhörung

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

**hier: Luspatercept (D-946)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. September 2023  
von 10:45 Uhr bis 11:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Berger

Frau Land

Frau Bazarganipour

Herr Ellis

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Platzbecker

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr PD Dr. Held

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

Frau Dr. Stückemann

Herr Dr. Kiencke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Geron Corporation:**

Frau Dr. Lammert

Frau Dr. Kiehlmeier

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind jetzt bei einer Neubewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze für den Wirkstoff Luspatercept in der Indikation transfusionsabhängige Anämie aufgrund von MDS. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, als weitere Unternehmen Novo Nordisk Pharma und Geron Corporation 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. Berger, Frau Land, Frau Bazarganipour und Herr Ellis, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Platzbecker, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr PD Dr. Held, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Stückemann – Fragezeichen – und Herr Dr. Kiencke – Fragezeichen –, für Geron Corporation Frau Dr. Lammert und Frau Dr. Kiehlmeier und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Frau Land, bitte schön.

**Frau Land (Bristol-Myers Squibb):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte einzugehen. Wir sind heute hier, um mit Ihnen über zwei Nutzenbewertungen von Luspatercept zu sprechen. In dieser ersten Anhörung geht es um MDS, also myelodysplastische Syndrome bzw. inzwischen, um dem neoplastischen Charakter der Erkrankung gerecht zu werden, myelodysplastische Neoplasien. Später werden wir noch über die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie sprechen. Bevor wir beginnen, möchte ich meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten. Frau Bazarganipour ist für die Fragestellungen rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Herr Ellis wird Fragen zur Statistik und zur Methodik beantworten. Frau Dr. Berger steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung. Ich bin Lena Land, ich leite bei Bristol-Myers Squibb interimistisch den Bereich Market Access Hämatologie.

Einleitend möchte ich kurz etwas zur Erkrankung der MDS sagen. Es handelt sich um erworbene, klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, die erst spät im Leben auftreten. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren, und die Betroffenen weisen daher bereits häufig diverse Komorbiditäten auf. Aufgrund des Mangels an Hämoglobin (Hb) und funktionsfähigen Blutzellen leiden die Patientinnen und Patienten unter einer zunehmend fortschreitenden Anämie, dem Kernmerkmal der Erkrankung, sodass sie sich dauerhaft müde und wenig belastbar fühlen.

Vor der Zulassung von Luspatercept kam für die meisten Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich die supportive, dauerhafte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, gegebenenfalls in Kombination mit Eisenchelatoren infrage. Die Transfusionstherapie leistet 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.

Eines der wichtigsten Therapieziele in diesem Anwendungsgebiet ist deshalb die Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer vollständigen Transfusionsfreiheit. Luspatercept ist die erste und bisher einzige zugelassene aktive medikamentöse Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet und dementsprechend in aktuellen medizinischen Leitlinien sowie in der Versorgungsrealität fest verankert. Luspatercept wurde als Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Es handelt sich bei MDS um eine seltene und schwere Erkrankung. Trotzdem liegt mit der Studie MEDALIST, einer randomisierten klinischen Studie, aussagekräftige Evidenz vor, die widerspiegelt, dass Luspatercept die therapeutische Situation der Patientinnen und Patienten bedeutend verbessert.

Es erreichten zehnmal mehr Patientinnen und Patienten eine Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen, ein Zeitraum, der sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG als patientenrelevant erachtet wird, um von einer langfristigen Transfusionsfreiheit zu sprechen. Das bedeutet konkret, dass über den gesamten primären Behandlungszeitraum keine einzige Transfusion benötigt wurde. Dieser signifikante Vorteil zugunsten von Luspatercept ging mit einer anhaltend stabilen Erhöhung der Hb-Werte einher; ein deutliches Zeichen für die aktive Kontrolle bzw. Minderung der Anämie. Wir sehen außerdem in den längerfristigen Daten der Studie, dass es sich um einen langfristigen Effekt handelt. So erreichten die Patientinnen und Patienten bei Weiterbehandlung mit Luspatercept sogar transfusionsfreie Zeiträume von mindestens 48 Wochen. Zudem sprachen Patientinnen und Patienten mehrfach auf die Behandlung an. Selbst wenn einzelne Transfusionen gegeben wurden, folgten daraufhin wieder sehr lange transfusionsfreie Zeiten.

Auf der Basis dieser Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sehen wir in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT. Anders als das IQWiG sehen wir das Ausmaß dieses Zusatznutzens jedoch als beträchtlich an. Die langfristige Vermeidung von Transfusionen, eines der wichtigsten Therapieziele im Anwendungsgebiet, wird unter Luspatercept klar erreicht. Gleichzeitig konnte die Lebensqualität während der Studie stabil aufrechterhalten werden. Es zeigte sich lediglich ein isolierter Nachteil in der Domäne körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet bzw. aus unserer Sicht klinisch erklärbar und reversibel ist.

In allen anderen Domänen haben wir keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Wir sehen trotz der aktiven Therapie keine Nachteile in den Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse. Vor diesem Hintergrund sehen wir keine Ergebnisse, die den beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept infrage stellen. Wir sind überzeugt, dass die Therapie mit Luspatercept den Patientinnen und Patienten mit MDS eine bisher nicht erreichte, spürbare Linderung ihrer Erkrankung ermöglicht. Aus unserer Sicht liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet MDS vor. – Herzlichen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Land. Ich will direkt bei dem anknüpfen, was Sie zuletzt angesprochen haben, und eine Frage an die DGHO richten. Wir sehen, und das haben Sie gerade gesagt, in der MEDALIST-Studie erstaunlicherweise keine relevanten Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik. Wir haben in der Lebensqualität teilweise relevante Nachteile gesehen. Deshalb hat das IQWiG dem Vorteil bei der Vermeidung von Transfusionen diese Nachteile oder Effekte gegenübergestellt. Die DGHO schreibt in ihrer Stellungnahme, dass von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten jedoch durchaus ein positiver Effekt von Luspatercept auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit MDS wahrgenommen wird. Sie deuten an, dass die in der Studie eingesetzten Messinstrumente eventuell nicht sensitiv genug gewesen seien. Vielleicht können Sie hierzu einmal näher ausführen, auch da die wichtige Frage im Raum steht, warum sich der aus meiner Sicht essenzielle Effekt auf die Vermeidung von Transfusionen nicht in entsprechenden Ergebnissen zur Symptomatik und Lebensqualität wiederfindet. Das ist, sage ich einmal, kontraintuitiv – vielleicht die DGHO dazu. Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen, Herr Platzbecker ist offensichtlich noch nicht da. – Der Hintergrund ist ein wenig anders als eben dargestellt. Wir fangen nicht grundsätzlich bei jedem MDS-Patienten mit niedrigem Risiko, niedrigem Blastenanteil mit einer Luspatercept-Therapie an, sondern es geht darum, dass es einen relativ differenzierten Algorithmus gibt, wer das wirklich braucht. Konkret: Erster Standard wäre, Erythropoetin zu geben. Es gibt den sogenannten Nordic-Score, der das in fünf Teile einteilt. Gibt es Patienten, die gegen Erythropoese-stimulierende Faktoren (ESF) refraktär sind, dann gibt es die Option zu transfundieren. Aber erst einmal wäre die Option, die Erythropoese-stimulierenden Faktoren zu geben. Wenn das nicht geht, dann besteht diese Indikation – das ist eine Gruppe von Patienten –, Luspatercept einzusetzen.

Ganz wichtig ist: Wir behandeln zwar nach dem gemessenen Hb, aber wenn man die Patienten mit ihren sehr chronischen Verläufen sieht, dann wissen die sehr klar, wann Konzentrate erforderlich sind. Der Patient weiß am allerbesten, wie der Hb-Spiegel ist. In der Regel weiß er das vorher. Wir messen sogar nach, wenn der Patient einen anderen Hb-Spiegel fühlt, als den, den wir gemessen haben. Konkret geht es hier um die Frage, dass wir nicht warten, bis die Patienten nicht mehr die Treppe hochkommen. Wir warten nicht, bis sie nicht mehr nach draußen gehen oder die jüngeren Patienten keinen Sport mehr machen können, sondern wir substituieren dann, wenn ein bestimmter Hb-Spiegel erkannt ist, über die lange Zeit, oft über Jahre, dass das für den Patienten relevant ist.

Insofern sind wir nicht völlig überrascht, dass das Erleben der Anämie nicht verbessert wird, weil wir nicht darauf warten, bis sie einen Hb (in Gramm pro Deziliter) von 6 oder tiefer haben und hochsymptomatisch wären. Uns ist völlig bewusst, selbstverständlich allen, die diese Präparate geben, dass es mit Nebenwirkungen assoziiert ist. Deshalb wird nur eine Gruppe von Patienten behandelt, die wirklich davon abhängig ist.

Ein Punkt, der uns in diesen Instrumenten der Lebensqualität fehlt, ist: Die Patienten müssten unter Luspatercept nicht regelmäßig zur Erythrozyten-Konzentratgabe kommen. In den Ambulanzen heißt das, dass sie nicht aus der Arbeit ausgesetzt werden, am Tag vorher extra für die Blutbestimmung, für die Kreuzblutbestimmung und für die Transfusion kommen müssen. Diese Parameter der Lebensqualität werden nicht erfasst. Das haben wir so vorsichtig angedeutet, indem wir sagen: Das hätte man, glaube ich, optimieren können, wissend, worum es in solchen Studien geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Das macht es klar. – Herr Professor Ludwig, AkdÄ.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde gerne bei dem anschließen, was Herr Wörmann gesagt hat, was ich voll unterstütze. Ich fand es etwas merkwürdig, muss ich sagen, von einer erheblichen psychosozialen Beeinträchtigung infolge von Erythrozyten-Transfusionen zu sprechen, da wir sie zum einen nur dann geben, wenn es wirklich klinisch notwendig ist und zum zweiten: Nach mehr als 40 Jahren Behandlung von MDS-Patienten habe ich diese erhebliche psychosoziale Beeinträchtigung nicht gesehen. Wir haben in unserer Stellungnahme ziemlich deutlich gemacht, wo wir die Schwachpunkte der klinischen Daten sehen. Das ist zum einen die Studiendauer, das ist die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation und letztlich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, genauso wie die Umsetzung der Chelattherapie. Alles das sind Schwachpunkte der Studie, die aus unserer Sicht erhebliche Auswirkungen auf das Ergebnis haben, sodass sich die AkdÄ, wenn auch aus anderem Grund, dem Votum des IQWiG anschließt, dass wir diesen Zusatznutzen anhand dieser Daten nicht erkennen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Ich schaue in die Runde. Herr Professor Platzbecker.

**Herr Prof. Dr. Platzbecker (DGHO):** Ich grüße Sie! Entschuldigen Sie, dass Sie mich nicht sehen. Ich versuche, parallel auf einem anderen Computer noch mit Bild zu erscheinen, aber ich

wollte die Möglichkeit nutzen, auch ohne Bild zu sprechen, offenbar gibt es bei meinem Computer Probleme. – Prinzipiell würde ich mich selbstverständlich Herrn Wörmann anschließen. Das gemeinsam von der DGHO verfasste Dokument, denke ich, zeigt unsere Sicht der Dinge. Ich möchte aber noch auf zwei methodische Themen der Studie hinweisen, die vielleicht den von uns Klinikern erwarteten, weil klinisch erlebten, Effekt der Verbesserung der Lebensqualität nicht gesehen haben.

Das Erste ist dieser Cap des Hämoglobins, worunter das Medikament pausiert werden musste. Das heißt, wenn der Hb über 11,5 bis 12 Gramm pro Deziliter gegangen ist, musste das Medikament pausiert werden, bis es wieder zu einem Abfall unter diese Schwelle gelangt ist. Das war von der FDA gefordert – in Analogie zu den Erythropoetin-Studien, in denen erhöhte thromboembolische Komplikation gesehen worden sind, für die es beim MDS zwar keine Beweise gibt, aber man ist da sehr auf Sicherheit gefahren und hat die Studie entsprechend methodisch so begrenzt. Das heißt, wir wissen von Studien, wo Hämoglobin-Kinetiken und Lebensqualität angeschaut worden sind, dass erst bei einem Hämoglobin über 11, über 12 eigentlich die Verbesserung der Lebensqualität zum Tragen kommt. Das heißt, das ist eine methodische Schwäche der Studie, für die aber die Firma BMS nichts kann, weil das von der FDA so gefordert worden ist.

Das Zweite ist die Erfassung der Lebensqualität. So, wie sie in der Studie stattgefunden hat, hat sie vor allem dann stattgefunden, wenn der Patient wieder an das Zentrum gekommen ist. Wir wissen alle, das sind ältere Patienten, die zum Teil mit Taxi, zum Teil auch mit anderen Verwandten an das Zentrum kommen. Das ist ein großer Aufwand. Häufig sind auch Transfusionen notwendig. Das heißt, häufig ist die Lebensqualität mit dem Zeitpunkt etwas schlechter bewertet worden, als sie vielleicht durch die Transfusionsunabhängigkeit zu Hause gewesen ist. Das sind die beiden Punkte, auf die ich hinweisen möchte und die die klinische Erfahrung bestätigen, dass wir sehr wohl gerade durch die Transfusionsunabhängigkeit im klinischen Alltag bei den Patienten die Lebensqualität verbessert sehen.

Natürlich ist es absolut korrekt, dass dies durch eine Studie bewiesen und durch Daten hinterlegt werden muss. Das kann die Studie aktuell nicht. Aber ich will noch auf eine andere Studie hinweisen, die gerade publiziert worden ist. Die COMMANDS-Studie, die head-to-head EPO mit Luspatercept bei transfusionsabhängigen EPO-naiven Patienten untersucht hat. Hier ist eine Verbesserung der Lebensqualität gesehen worden. Das hat dazu geführt, dass die FDA die Substanz sogar in der Firstline für alle MDS-Stadien im Low-Risk-Segment zugelassen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Platzbecker, für diese Ergänzung. – Gibt es Fragen? Patientenvertretung? Bänke? – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Pitura:** Guten Morgen! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie betrifft die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. die Langzeitdaten dazu. Es zeigte sich wie angesprochen bei dem Endpunkt Transfusionsvermeidung bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil. Das sind die gleichen Daten, die schon in der Nutzenbewertung als Orphan Drug herangezogen wurden. Das waren hier bei 20 Patienten im Interventionsarm, 13,1 Prozent, gegenüber einem Patienten im Kontrollarm, zeigte sich die Transfusionsfreiheit von über 24 Wochen. Es lagen aber keine Daten über den gesamten Studienzeitraum vor. Das IQWiG hat hierzu im Gesamtfazit darauf basierend keinen Zusatznutzen abgeleitet, weil sich dieser Effekt bei der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht widerspiegelt hat, wie man das annehmen könnte.

Ich wollte daher fragen, welche Aussagen sich bei Betrachtung der Langzeitdaten aus der RCT treffen lassen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme Daten aus der Versorgungspraxis, also eine Registerauswertung zur Lebensqualität nachgereicht. Dabei handelt es sich aber nicht um kontrollierte Daten. Deshalb wollte ich fragen, wie Sie das bei Betrachtung der Langzeitdaten interpretieren. Sie haben in Ihrer Stellungnahme argumentiert, dass es sich bei der

Verschlechterung, die man in der Lebensqualität gesehen hat, um ein Einzelereignis, um eine punktuelle Verschlechterung handelt, die man mit dem plötzlichen Hb-Wertabfall erklären kann, den die Patienten nicht gewohnt sind. Das wurde schon in der Anhörung 2020 diskutiert, also der Booster-Effekt, der mit den Transfusionen einhergeht. Die Patienten müssen sich erst an den Wegfall dieses Hochgefühls im Zusammenhang mit den Transfusionen gewöhnen. So wurde das erläutert. So wird das jetzt auch in Ihrer Stellungnahme beschrieben. Vielleicht können Sie darauf eingehen, wie Sie das bei Betrachtung der Langzeitdaten aus der RCT interpretieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. Wer macht das für den pU? – Herr Ellis.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** In der Studie MEDALIST umfasst die primäre Behandlungsphase die 24 Wochen. Die haben wir in erster Linie dargestellt und konnten die Transfusionsfreiheit über 24 Wochen zeigen. Die ist unter Luspatercept häufiger aufgetreten, und die Patienten brauchten weniger Transfusionen. Wir haben für diesen Zeitraum auch die Lebensqualität dargestellt und im Dossier über diesen Zeitraum hinaus Daten gezeigt. Bei den Patienten, die nach Woche 24 weiterbehandelt wurden, ist es so, dass wir Daten haben. Wir sehen vor allem, dass die weiterhin von der Vermeidung der Transfusionen profitieren können, dass die lange transfusionsfreie Phasen haben. 20 Prozent der Patienten haben sogar über eine Phase von 48 Wochen überhaupt keine Transfusionen benötigt, also ein ganzes Jahr lang keine Transfusion.

Allerdings ist es bei der Lebensqualität so, dass die Rücklaufquoten ab diesem Zeitpunkt absinken. Es ist klar, dass ab Woche 24 nach der primären Behandlungsphase nur Patienten weiterbehandelt wurden, die profitiert haben. Insofern haben wir in den Line-Plots zum Beispiel dargestellt, wie sich die Lebensqualität weiterentwickelt. Man sieht, dass die Patientenzahlen heruntergehen. Ansonsten sieht man da, glaube ich, keine weiteren Unterschiede, die sich zwischen den Armen ergeben.

Grundsätzlich möchte ich sagen, dass wir keine Unterschiede in den patientenberichteten Endpunkten sehen. Ich glaube, es ist wichtig, im Hinblick auf die Erfassung der Lebensqualität mittels EORTC zu verstehen, dass wir hier eine besondere Therapiesituation haben, die sich von anderen onkologischen Erkrankungen klar dadurch unterscheidet, dass die Patienten hier immer wieder zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten Transfusionen erhalten können. Das beeinflusst, wie es ihnen geht. Das kann einmal so und einmal so sein. Das hat einen empfindlichen Einfluss. Das ist eine besondere Situation, die wir so bei anderen Erkrankungen nicht haben.

Insgesamt sehen wir aber keine belastbaren Unterschiede, wenn wir die Ergebnisse anschauen. Vor dem Hintergrund sehen wir, dass der Vorteil, den wir in der Transfusionsfreiheit sehen, dass wir auf der Basis ohne Einschränkung einen Zusatznutzen ableiten können. Wir sehen nicht, dass ein Vorteil in einem Endpunkt dadurch infrage gestellt wird, dass er sich in einem anderen Endpunkt nicht spiegelt. Die Transfusionsfreiheit stellt hier den wichtigsten Endpunkt dar. Das ist das primäre Therapieziel bei diesen Patienten. Wir sehen hier klare Vorteile. Auf der Basis können wir auf dem Endpunkt für sich genommen einen Zusatznutzen ableiten.

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

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Ich möchte den Punkt der Eisenchelation ansprechen. Das haben sowohl DGHO als auch AkdÄ diskutiert. Knapp 50 Prozent haben es in der Studie bekommen. Die DGHO schreibt, das ist nicht obligat. Aber wie realistisch oder wie sehr entsprechen diese knapp 50 Prozent der deutschen Versorgungsrealität?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Platzbecker, Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dazu gibt es zwei Aspekte. Der eine Punkt ist der, den Frau Holtkamp fragte, der andere vielleicht später über die Kombinationstherapie. Mein Eindruck ist, dass die Rate von Chelatbildner-Patienten bei diesen Patienten höher ist. Überdies sind die ... (akustisch unverständlich) nicht durchgezählt, dann ist der größere Teil der Patienten inzwischen Chelattherapie-pflichtig. Hintergrund ist, dass wir gelernt haben, dass es bei der größeren Zahl von Patienten sinnvoll ist, frühzeitig mit der Therapie zu beginnen und nicht zu warten, bis ein relativ hoher Eisenspiegel da ist. Wir sehen insbesondere bei den Patienten, die sehr chronisch transfundiert werden, dass es doch eine Organbelastung gibt, zum Beispiel Myokardbelastung, teils hohe endokrine Belastung. Deshalb würden wir eher frühzeitig behandeln. Das betrifft diese Anhörung, aber auch die nächste bei den Thalassämien.

Das Register verantwortet Herr Platzbecker. Deshalb dürfen Sie das nicht alleine auf mich abwälzen.

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

**Herr Prof. Dr. Platzbecker (DGHO):** Ich sehe das genauso wie Herr Wörmann, dass die Zahl in der Realität etwas höher ist. Wir müssen trotzdem zur Kenntnis nehmen, dass es eine weltweite Studie war und nicht nur repräsentativ für Deutschland gewesen ist. Einige Patienten hatten vielleicht Kontraindikationen für die Eisenchelation, was Niereninsuffizienz oder andere Toxizitäten angeht. Aber ich würde sagen, dass die Zahl in Deutschland, wie es Herr Wörmann gesagt hat, etwas höher liegt.

Wir müssen aber auch festhalten, dass die Zulassungsbasis für die Eisenchelation Studien waren, die weder Effekte auf Lebensqualität noch anderes gezeigt haben, sondern eigentlich nur eine numerische Senkung der Eisenüberladung gemessen über Ferritinwerte. Deshalb gibt es innerhalb der Ärzteschaft zum Teil Bedenken, diese Substanzen aufgrund ihrer möglichen Toxizitäten bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten einzusetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Platzbecker. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet? Nachfrage? Weitere Frage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Nachfrage. Sie haben von „etwas höher“ gesprochen. Das kann ich nicht so richtig fassen. Der größere Anteil kann auch 51 Prozent sein. In welchem Bereich bewegt sich das?

**Herr Prof. Dr. Platzbecker (DGHO):** Zwei Drittel der Patienten etwa bekommen Eisenchelation.

**Frau Dr. Holtkamp:** Okay, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Wörmann, Sie heben den Daumen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hätte exakt dieselbe Zahl genannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. Ich möchte dazu kurz Stellung nehmen. Ich habe den Eindruck, dass mehrfach die Daten, die wir sehen, die Ergebnisse bei den EORTC-Skalen, bei den PROs – ich sage einmal –, kleingeredet werden. Wir können nichts Anderes tun, als uns an die Daten zu halten, an das, was wir sehen. Wir haben hier eine randomisierte, kontrollierte Studie. Wir haben Auswertungen zu Woche 25. Wir schauen uns an, wie viel Prozent der Patienten sich zu diesem Zeitpunkt verbessert bzw. verschlechtert haben. Mir ist unklar, inwieweit dieser Booster-Effekt, der sowohl in der Orphan-Bewertung vor drei Jahren und in der Anhörung

damals und auch heute wieder angeführt wird, nach dieser Zeitdauer überhaupt noch besteht und ob sich nicht die Patienten zu diesem Zeitpunkt schon an den neuen, wohl stabileren Hb-Wert unter Luspatercept gewöhnt haben sollten.

Natürlich hätten wir uns gerne längere Daten angeschaut. Natürlich hätten wir uns gerne angeschaut, wie die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten über Woche 25 hinaus aussehen. Aber es ist nun mal so, dass hier leider per Design die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte an das Behandlungsende gekoppelt war. Das heißt, dass ab diesem Zeitpunkt, Woche 24, zu dem viele aus der Behandlung, aus der Beobachtung fallen, die Daten leider nicht mehr interpretierbar sind. Wir müssen das ernst nehmen, was wir hier sehen. Wir sehen beträchtliche Nachteile bei der körperlichen Funktion. Das ist für uns ein wichtiger Endpunkt.

Wir haben uns dazu durchgerungen, die Transfusionsvermeidung grundsätzlich als patientenrelevant anzusehen, wobei wir uns bei dem hier betroffenen Kollektiv mit dem hohen Anteil fragen, inwieweit durch eine Transfusionsvermeidung tatsächlich Folgekomplikationen in relevantem Umfang vermieden werden. Das ist einer der Gründe, warum wir gesagt haben, wir können die Effekte hier nicht quantifizieren. In der Gesamtabwägung sind wir, wie schon beschrieben, auf „Zusatznutzen nicht belegt“ gekommen. – Das noch einmal zur Erklärung zu unserem Vorgehen.

Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Im Studienprotokoll ist beschrieben, wann die Transfusionen in der Studie gegeben wurden. Es liegen aber keine Angaben dazu vor, wie jeweils patientenindividuell die Entscheidung zur Transfusion letztlich gefällt wurde, ob das Hb-basiert oder symptom-basiert oder aufgrund einer Begleiterkrankung erfolgte. Meine Frage ist, ob Sie dazu noch Angaben nachliefern könnten.

Ich habe eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das ist ein Punkt, der uns in der Stellungnahme der AkdÄ aufgefallen ist. Vielleicht könnten Sie noch einmal spezifizieren, wie genau das nicht ausreichende Ansprechen auf die vorherige EPO-basierte Therapie in der Studie operationalisiert war. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. Wer möchte für den pU? – Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich würde mit der ersten Frage anfangen, wie entschieden wurde, ob man Transfusionen gibt. Ab welcher Stelle die Patienten eine Transfusion bekommen, unterscheidet sich individuell. Man hat bei allen Patienten auf Basis der 16 Wochen vor der Studie ermittelt, bei welchem Hb-Wert sie normalerweise eine Transfusion bekommen. In der Studie hat man Transfusionen gemäß Protokoll immer dann reduziert, wenn der Hb-Wert bei einem Transfusionstermin mehr als 1 Gramm pro Deziliter über dem normalen Prätransfusions-Hb des Patienten lag. Natürlich konnten zusätzlich bei Bedarf, zum Beispiel bei Anämie-Symptomen, Transfusionen gegeben werden. Das lag im Ermessen des Prüfarztes. Insofern wurde das über den Hb-Wert und den Zustand des Patienten gesteuert, genauso wie das in der Praxis erfolgt. Insofern denken wir, das ist auf die Praxis übertragbar und aussagekräftig.

Zu Ihrer zweiten Frage kann ich gerade nichts sagen, um ehrlich zu sein. Ich schaue in die Runde, ob das die Kollegen wissen, sonst müssten wir das nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Ich sehe keinen mehr. – Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Wir haben das Studienprotokoll gelesen. Wir haben gelesen, wann Transfusionen grundsätzlich möglich waren. Uns hätte angesichts der Kritik der AkdÄ interessiert, wie das in der Studie tatsächlich aussah. Das heißt, wie oft wurde tatsächlich auf Grund von Symptomen eine Transfusion abgeleitet, wie oft wegen einer Begleiterkrankung und wie oft allein wegen des Hb-Werts, also nicht die grundsätzlichen Vorgaben, sondern die tatsächliche Konstellation in der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Vielleicht Herr Ludwig, weil die AkdÄ angesprochen wurde, bevor der pU wieder das Wort bekommt.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich habe auch zwei Fragen an den pU. Wir haben in unserer Stellungnahme ausgeführt, dass die Wirksamkeit klar belegt ist, was die Transfusionsvermeidung angeht, dass wir aber doch die Frage stellen, auch wenn es auf relativ kleinen Zahlen beruht, die allerdings signifikant sind, was eigentlich dieses Luspatercept hinsichtlich körperlicher Funktion, Verschlechterung, was da die Mechanismen sind, genau dasselbe für die Fatigue, also die neurologischen Nebenwirkungen, auch die selten, aber doch signifikant, und ob es irgendeinen Erklärungsmechanismus gibt, wie diese Substanz oder dieser Arzneistoff zu diesen Nebenwirkungen führt. Ich habe, ehrlich gesagt, dazu nichts gefunden. Das würde mich interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Kann der pU dazu etwas sagen? – Frau Berger und dann Herr Ellis.

**Frau Dr. Berger (Bristol-Myers Squibb):** Ich habe etwas ergänzend zu der vorherigen Frage. Ich weiß nicht, ob ich das jetzt noch nachliefern sollte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie es.

**Frau Dr. Berger (Bristol-Myers Squibb):** Es ging um die Frage der Definition in Bezug auf die Therapie mit EPO. Die Patienten mussten entweder refraktär auf EPO gewesen sein, was hier einem Nichtansprechen bzw. einem Serum EPO über 200 entspricht, oder EPO nicht vertragen haben oder für EPO nicht geeignet waren. Für EPO nicht geeignet ist mit einem Serum EPO von über 200.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann jetzt Herr Ellis zum neuen Komplex.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Zunächst zur Frage von Frau Preukschat: Es ist so, dass im Placeboarm 100 Prozent der Transfusionen aufgrund von Anämie gegeben wurden. Im Luspatercept-Arm waren es 99,7 Prozent der Transfusionen, die aufgrund von Anämie gegeben wurden.

Zu Ihrer Frage, Herr Professor Ludwig: Wir haben keinen speziellen Mechanismus. Wir haben uns das alles angeschaut und finden keinen Grund, dass Luspatercept hier solche Sachen verursachen sollte. Wir sehen einen Unterschied in der körperlichen Funktion. Das ist ein punktueller Unterschied. Ich denke, man muss sehen, dass die Patienten bei Studienbeginn von Transfusionen abhängig sind. Die müssen regelmäßig mit EK transfundiert werden und sind deshalb diesen Effekt gewohnt, dass sie regelmäßig einen starken Boost bekommen, bei dem das Energieniveau kurzfristig stark ansteigt.

Bei den Placebo-Patienten bleibt das alles wie gehabt. Deshalb verändert sich bei denen auch nicht viel. Anders ist es bei den Luspatercept-Patienten. Die bekommen diesen Boost teilweise nicht mehr. Deshalb gehen wir davon aus, dass das vorübergehend etwas ist, woran sie sich erst einmal gewöhnen müssen, auch wenn ihr Hb-Wert nicht zu niedrig ist, dass sich das negativ auswirken kann, dass sie sich daran gewöhnen müssen. Deshalb denken wir, es ist erklärbar, dass wir hier punktuell einen Effekt sehen.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Frage an den pU. Herr Professor Platzbecker erwähnte nebenbei, dass es eine Studie gibt, in der die Lebensqualität in einem Head-to-Head-Vergleich zu EPO tatsächlich verbessert war, allerdings Firstline. Streben Sie dafür auch die Zulassung in der EU an?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte vom pU? – Frau Berger.

**Frau Dr. Berger (Bristol-Myers Squibb):** Genauso ist es. Die Studie befindet sich noch im Zulassungsverfahren. Es ist eine Erstlinientherapie versus EPO. Herr Professor Platzbecker hat

es vorhin erwähnt. Wir streben hierfür eine Zulassung an. Es sind bisher nur Interimsdaten veröffentlicht.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, im Prinzip schon. Wann rechnen Sie damit? Wann kommt das?

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

**Frau Dr. Berger (Bristol-Myers Squibb):** Wir rechnen Anfang nächsten Jahres damit, wenn alles gut läuft, so wie wir uns das wünschen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Okay. Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke.

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

**Frau Preukschat:** Ich habe eine letzte Frage an den pU. Wir haben einen Nachteil in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Nutzbewertung beschrieben, bei den schweren UE, Ausmaß gering. Das sind hauptsächlich Synkopen und Präsynkopen. Sie haben nun in der Stellungnahme eine andere Berechnung vorgelegt, in der sich ein anderer Punktschätzer und ein nicht signifikanter p-Wert ergeben. Sie beschreiben diese Berechnung als behandlungsarmspezifische Nullzellkorrektur. Dazu nur kurz zwei Anmerkungen: Aus unserer Sicht ist eine Nullzellkorrektur grundsätzlich in beiden Studienarmen sinnvoll. Wir können, wenn wir das nur in einem Studienarm machen, nicht nachvollziehen, wie Sie auf diesen Punktschätzer kommen. Wir bräuchten detailliertere Angaben, um Ihren Berechnungsweg nachvollziehen zu können. Ansonsten gilt weiterhin die Berechnung, die wir in Detail in der Nutzbewertung mit dem signifikanten Effekt zum Nachteil von Luspatercept beschrieben haben. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ellis, Sie haben Ihre Hand gehoben.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Es ist so, dass wir unter Placebo keine Ereignisse gesehen haben. Deshalb haben wir im Dossier das relative Risiko mit einer Nullzellkorrektur berechnet, da wir hier eine 2-zu-1-Randomisierung haben. Normalerweise addiert man bei der Nullzellkorrektur 0,5 zu jeder Zelle, macht man das ein bisschen anders. Sie hatten diese Methode auch vorgeschlagen. Die wird normalerweise bei Meta-Analysen gemacht in Ihren Guidelines EU HTA, dass man das bei Meta-Analysen so macht. Aber das war nur zur Erklärung. Ich denke, wir stellen nicht infrage, dass die Methode, die Sie vorgeschlagen haben, sicherlich valide ist und vermutlich auch mehr Power aufweist. Von daher erkennen wir das Ergebnis an. Ich denke aber, es ist wichtig, dass wir inhaltlich bewerten und uns anschauen, ob wir denken, dass das hier ein Effekt ist, der den Zusatznutzen von Luspatercept in Frage stellt. Das sehen wir nicht so, weil das insgesamt eine sehr kleine Anzahl von Ereignissen gewesen ist.

Insgesamt sehen wir auch, dass wir in den vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse in den Gesamtraten keine Unterschiede gegenüber Placebo haben. Von daher denken wir, dass Luspatercept ein sehr annehmbares Sicherheitsprofil aufweist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe keine Anmerkungen mehr. Frau Land, machen Sie die Zusammenfassung?

**Frau Land (Bristol-Myers Squibb):** Sehr gerne, das mache ich wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben das Wort.

**Frau Land (Bristol-Myers Squibb):** Danke schön. – Wir bedanken uns für die gute Diskussion und die Besprechung relevanter Themen. Ich fasse sie gerne kurz zusammen: Wir haben besprochen, dass Patientinnen und Patienten mit MDS unter einer hohen Krankheitslast infolge ihrer chronischen Anämie leiden und sich das in ihrem Alltag widerspiegelt. Belastend ist besonders die dauerhafte und zeitintensive Transfusionstherapie, sodass die Reduktion

von Transfusionen bzw. eine vollständige Vermeidung dieser eines der wichtigsten Therapieziele darstellt. Zusammenfassend kann durch Luspatercept die Anämie der Patientinnen und Patienten gelindert werden. Wir sehen in der Studie MEDALIST – eine Studie, die ausreichend lang ist, um einen Zusatznutzen abzuleiten – eine schnelle und insbesondere langfristige Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen bei stabiler Lebensqualität und Symptomatik. Zusätzlich sehen wir in allen vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse keine Nachteile.

Den Patientinnen und Patienten wird somit eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung ihrer Erkrankung ermöglicht. Aus unserer Sicht liegt damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet vor, und wir sehen keine Ergebnisse, die diesen beträchtlichen Zusatznutzen infrage stellen. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an die Vertreter der DGHO und der AkdÄ, dass Sie uns für die Beantwortung von Fragen zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das zu diskutieren haben und in unserer Bewertung einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung zu Luspatercept beendet, und wir machen – weil sich bei den Experten eine Veränderung vollzieht – in fünf Minuten mit Luspatercept weiter, dann Anämie durch transfusionsabhängige Beta-Thalassämie. Für diejenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:27 Uhr