

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Luspatercept (D-560)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 07. Dezember 2020
von 11:06 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

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

Angemeldete Teilnehmer der Firma **bluebird bio GmbH**:

Frau Dr. Rancea
Herr Dr. Czerwesky

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Cario

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:06 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal Entschuldigung; die Woche beginnt gut: Wir versuchen heute Morgen wieder, wie zu Beginn der Pandemie kleinere technische Probleme zu bewältigen, die wir eigentlich längst beseitigt glaubten. Trotzdem begrüße ich Sie mittlerweile wieder besser gelaunt zur Anhörung Luspatercept, eine Orphan-Bewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die G-BA-Nutzen- und Dossierbewertung vom 2. November 2020, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer, Celgene GmbH, die DGHO, bluebird bio Germany GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Celgene müssten da sein Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Garz, Frau Hofmann-Xu und Frau Feghelm, für bluebird Frau Dr. Rancea und Herr Dr. Czerwensky, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Cario für die DGHO und Herr Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des G-BA vom 2. November vorzutragen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Kupas, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Kupas (Celgene): Danke schön. – Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir die Möglichkeit bekommen, einige einleitende Worte zu sagen. Wir sind heute hier, um mit Ihnen über zwei Nutzenbewertungen von Luspatercept zu diskutieren. In dieser ersten Anhörung geht es um die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie. Später werden wir noch über die MDS sprechen, und wir trennen die beiden Anwendungsgebiete ganz bewusst, da es zwei unterschiedliche hämatologische Erkrankungen sind.

Bevor ich aber auf die Nutzenbewertung und auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte eingehe, möchte ich das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist und Ihre Fragen beantworten wird. Wir sitzen zusammen in einem Raum. Zu meiner Linken sitzt Frau Liping Hofmann-Xu; sie ist die verantwortliche Biostatistikerin und wird alle methodischen Fragen beantworten. Zu meiner Rechten sitzt Frau Anne-Kathrin Garz; sie ist verantwortlich für die medizinischen Aspekte, und Frau Lara Feghelm sitzt mir schräg gegenüber; sie beantwortet alle weiteren Fragen zum Dossier. Ich bin den meisten hier bekannt: Mein Name ist Kathrin Kupas, und ich leite bei BMS den Bereich Biostatistik in Deutschland.

Ein kurzer Hinweis zur Firmenzusammenarbeit und zu den Firmen BMS und Celgene: Anfang 2019 hat BMS Celgene übernommen, und wir arbeiten immer noch als sogenannter Gemeinschaftsbetrieb. Wir sprechen heute alle für die Firma Celgene.

Nun aber zu Luspatercept und zu dem Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie: Es handelt sich hier um eine monogenetische Erbkrankheit. Im Zentrum aller Komplikationen steht die Anämie. Hier handelt es sich um eine tödliche Grunderkrankung. Für die meisten Patienten bedeutet die Erkrankung bisher eine lebenslange bedarfsgerechte Therapie mit Erythrozytenkonzentraten, der Transfusion von Blutkonserven – und das meist von früher Kindheit an. Das geht einher mit Transfusionskomplikationen, vor allem der sekundären Eisenüberladung, die Herzprobleme oder auch schwerwiegende endokrine Probleme zur Folge haben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Langheinrich, wir hören Sie dazwischen. Ich weiß nicht wieso, aber das stört ein wenig. – Frau Kupas, machen Sie weiter.

Frau Dr. Kupas (Celgene): Sehr gerne. – Die Transfusionstherapie wird daher kombiniert mit einer Eisenchelatherapie, um die Folgen der Eisenüberladung abzumildern. Luspatercept ist eine aktive Therapie gegen die Anämie und kann die Bildung patienteneigener Erythrozyten fördern. Damit kann die Transfusionslast erheblich reduziert werden. Das ist auch in diesem Anwendungsgebiet das zentrale Therapieziel. Durch die reduzierte Transfusionslast können für die Patienten Folgekomplikationen und psychosoziale Einschränkungen sowie für die Gesellschaft Blutkonserven reduziert werden. Wir konnten trotz des Status des Orphan Drug für die Zulassung und für die Nutzenbewertung eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie vorlegen, was bei einem Orphan Drug nicht selbstverständlich ist. In dieser Studie erhielten alle Patienten nach Bedarf eine Transfusionstherapie in Kombination mit einer Eisenchelatherapie, dem diskutierten bisherigen Standard. In dieser Studie zeigt Luspatercept eine erhebliche Reduktion der Transfusionslast. Dabei ist es egal, welche Operationalisierung ich mir anschau sowie ob ich stratifiziert oder unstratifiziert auswerte – und das über den gesamten Zeitraum der doppelblinden Phase. Wir haben diese Analysen in der Stellungnahme nachgereicht.

Aus Sicht von Celgene ist jede Reduktion der Transfusionslast bei einer stabilen Kontrolle der Anämie wie durch Luspatercept gegeben und mit der Senkung transfusionsassoziierter Risiken ein patientenrelevanter Endpunkt, insbesondere in dieser Indikation. Wir haben hierauf den Zusatznutzen begründet und würden gerne heute mit Ihnen darüber diskutieren.

Wir sehen in der Studie BELIEVE auch signifikante Vorteile bei der Transfusionsfreiheit, wenn wir uns die Zeiträume von sechs und acht Wochen anschauen. Bei den Zeiträumen 12 und 24 Wochen sehen wir aufgrund kleiner Patientenzahlen nur noch numerische Vorteile. Aber ich möchte betonen, dass kein einziger Patient im Vergleichsarm eine Transfusionsfreiheit über 12 oder 24 Wochen erreicht hat.

Ich möchte noch einmal kurz zusammenfassen, worauf unserer Ansicht nach der Zusatznutzen von Luspatercept beruht. Luspatercept sorgt für eine kontinuierliche und langfristige Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentrattransfusionen; und das durch eine stabile Kontrolle der Anämie, durch aktive Verbesserung der patienteneigenen Erythropoese, dabei mit einem reduzierten Risiko von Folgekomplikationen durch die Transfusionen. Wir sehen eine stabile Aufrechterhaltung der Lebensqualität und insgesamt ein wirklich gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns darauf, mit Ihnen diese Aspekte zu diskutieren. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Kupas. – Ich habe die erste Frage an die Kliniker, also an Herrn Wörmann und Herrn Cario. Ab welchem Zeitpunkt kann man im klinischen Alltag von einer Transfusionsunabhängigkeit ausgehen? Ab wann würden Sie sagen, dass man von patientenrelevanten Verbesserungen durch die Vermeidung von Transfusionen sprechen kann? Ab wann ist das zu erwarten? Und – ganz wichtige Frage –: Inwieweit unterscheiden sich Patienten mit einer gemischt heterozygoten Sichelzellerkrankung im Krankheitsverlauf und der Transfusionsabhängigkeit von den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet? Damit wir das so ein wenig sortieren können. Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Herr Cario oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte vielleicht anfangen. – Es ist die zweite Anhörung, die wir zur Beta-Thalassämie haben. Die erste Anhörung war zur Genterapie und da wird einiges in Zukunft noch dazukommen. Das ist jetzt eine Anhörung zur Behandlung der Patienten, die nicht genterapeutisch behandelt werden können. Das ist für uns auch nur eine Untergruppe. Der Standard der Therapie

bei Patienten mit einer Beta-Thalassämia major, also der schweren Form der Thalassämie, ist die allogene Stammzelltransplantation, und die findet im Kindesalter statt. Herr Cario war von Ihnen als DGHO-Vertreter aufgeführt worden; er ist noch mehr als das, er ist Pädiater. Das ist kein Zufall. Das ist die große Gruppe von Patienten, die zunächst in der Pädiatrie behandelt wird und bei der wir zunehmend in den letzten Jahren, fast schon Jahrzehnten, gelernt haben, dass wir die Patienten, die nicht allogentransplantierbar sind, durch regelmäßige Transfusionstherapie ins Erwachsenenalter hinüberbringen können.

Sie haben gerade die Compound-Heterozytogen angesprochen. Wir sind immer noch sehr simpel in der Klinik. Es gibt eine Thalassämia minor. Das sind Patienten, die eine Anlage zur Thalassämie haben; die können wir nachweisen. Die sind aber nicht transfusionsbedürftig, auch nicht durch die Krankheit belastet. Dann gibt es die Gruppe der ganz schweren, das ist die Thalassämia major, die wir allogentransplantieren, und dann kommt die große Gruppe, die uns vor allem in der internistischen Hämatologie belastet. Das sind die Patienten, die nicht transplantiert wurden, aber eine schwere Form dahin gehend haben, dass sie regelmäßig Transfusionen brauchen.

Herr Hecken, die Frage, die Sie jetzt stellen, ist: Was ist eine Reduktion der Transfusionsfrequenz? Das ist ein individueller Faktor. Jeder dieser Patienten hat – in der Pädiatrie schon und bei uns in der Erwachsenenmedizin – ein absolut fixes Schema, wann er regelmäßig seine Transfusionen bekommt, und das haben die in ihr Leben integriert. Es gibt Patienten, die alle zwei Wochen transfundiert werden müssen, es gibt welche, die alle drei oder alle sechs Wochen transfundiert werden müssen. Wir möchten den Hb-Wert auf einem stabilen Niveau halten, um zum einen sicher zu sein, dass die Lebensqualität so funktioniert, dass die Patienten genügend Sauerstoff haben, die Fatigue nicht so ausgeprägt ist, und wir zum anderen aber auch die Eisenbelastung kontrollieren. Wenn wir heute in der Medizin sagen, Thalassämie, ja, dann ist es die Anämiekontrolle. Das geht mit Erythrozytenkonzentraten und – das ist ganz kritisch – der Kontrolle der Eisenbelastung, weil die Präparate, die dafür zu nehmen sind, hoch nebenwirkungsbeladen sind und wir schauen müssen, wie wir immer einen feinen Weg zwischen der für die Patienten sehr belastenden Eisenbelastung und den Nebenwirkungen der Eisenchelatortherapie bekommen. Das heißt, die erste Frage ist: Wir können das prozentual quantifizieren, indem wir sagen zum Beispiel ein Drittel der Reduktion oder die Hälfte der Transfusion, und das heißt aber vor allem, dass wir die Intervalle damit verlängern können. Das ist eine individuelle und nicht ganz numerisch festzumachende Zahl, weil das an den Patienten festzumachen ist.

Die weitere Frage, die Sie gerade hatten, was die Subgruppen angeht, das ist nicht die Sichelzellerkrankheit, sondern es geht um Thalassämie. Dazu würde ich gerne zu Herrn Cario hinüberspielen, wenn Ihnen das recht wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Cario, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Cario (DGHO): Ich möchte auch gerne die letzte Frage von Ihnen als Erstes aufgreifen, weil Sie explizit nach der Frage Compound-Heterozygotie für Sichelzellerkrankheit und Thalassämie fragen, inwiefern die sich abgrenzt. Das ist eine ganz separate Erkrankung, bei der nicht die Thalassämie im Vordergrund steht, sondern die Sichelzellerkrankheit. Es gibt viele Patienten, die überhaupt nicht oder nur bei Komplikationen transfundiert werden, sehr wenige Patienten, die im Kontext der primären oder sekundären Schlaganfallprophylaxe transfundiert werden, also eine Behandlung der Sichelzellerkrankheit. Das ist ein ganz anderes Krankheitsbild. Deshalb ist das auch keine Krankheit, für die es eine Indikation von Luspatercept gibt. – Das zu dieser Frage der Abgrenzung zur Sichelzellerkrankheit.

Zur Frage, wie relevant die Reduktion der Transfusionslast ist: Ich finde ein ganz gutes Beispiel: Als ich angefangen habe, mich mit Thalassämien zu beschäftigen – das ist etwa 25 Jahre her –, war es gang

und gäbe, Patienten mit einem hohen Transfusionsbedarf, der bei 200 Gramm Erythrozyten pro Kilogramm und Jahr lag, zu splenektomieren. Die Splenektomie wurde bei diesen Patienten gemacht, um die Transfusionslast zu reduzieren, um weniger Eisen über die Transfusion zuzuführen und besser mit der Chelattherapie zurechtzukommen. Das war damals noch wichtiger als heute, weil man nur einen Chelator zur Verfügung hatte, den man zur Entfernung des Eisens einsetzen konnte, dieses subkutan zu verabreichende Deferoxamin. Das ist etwas besser geworden. Wir haben mehr Möglichkeiten in der Chelattherapie, aber immer noch sehr viele Patienten, die Komplikationen der Eisenüberladung erleiden. Mit dieser Splenektomie damals ist es gelungen, eine Reduktion der Transfusionsbelastung um 25, maximal 30 Prozent zu erreichen. Dafür hat man eine Splenektomie mit all ihren potenziellen Risiken und Komplikationen vorgenommen. Ich finde, das verdeutlicht recht gut, wie wichtig im Gesamtkontext die Reduktion der Transfusionslast für die Patienten ist. Also, das vor allen Dingen zur Vermeidung von Sekundärkomplikationen.

Ein anderer Punkt, den Herr Wörmann erwähnte, ist die für die Patienten relevante Frage der Transfusionsintervalle. Wenn ich anstatt 26 Transfusionen im Jahr nur noch 17 habe, weil ich von zwei Wochen auf drei Wochen gehen kann, dann ist das für den Patienten ein Tag weniger, oder es sind entsprechend weniger Tage im Jahr, in denen der Patient das Krankenhaus aufsuchen muss, um seine Transfusion abzuholen. Das ist eine entscheidende Erleichterung für den Patienten.

Selbst wenn man Intervalle nicht strecken kann oder will, ist eine Reduktion von drei Erythrozytenkonzentraten auf zwei pro Transfusion auch relevant, weil es von der Zeit her kürzer ist und alle anderen transfusionsassoziierten Risiken damit auch vermindert werden. Das zu dieser Einordnung. Wir reden hier von Patienten, die regelmäßig transfundiert werden müssen, keine Stammzelltransplantation vom Familienspender bekommen können und deshalb auf lebenslange Transfusionen angewiesen sind. Einige Ausnahmen gibt es inzwischen mit Gentherapiemöglichkeiten, aber das ist heute nicht das Thema. – So weit von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Cario. – Jetzt schaue ich in die Runde. Fragen bitte. Wortmeldungen im Chat mit W oder X oder winken. – Herr Jantschak, KBV, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe zunächst eine Frage an den pU, aber möglicherweise können auch die Fachexperten bei der Interpretation helfen. Ich war etwas verwundert, dass die Patienten, die Luspatercept bekommen haben, häufiger hospitalisiert wurden als die Patienten unter BSC. Woran könnte das liegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? Wer möchte? – Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Vielen Dank für Ihre Frage, Herr Jantschak. Ich übernehme diese Frage zuerst. – Die Hospitalisierung wurde im Dossier als ein Morbiditätsendpunkt ausgewertet. Es gibt verschiedene Ursachen für eine Hospitalisierung. Wir haben die Verteilung für verschiedene Ursachen angeschaut, und die primäre Ursache für die Hospitalisierung waren in beiden Gruppen, also sowohl in der Luspatercept-Gruppe als auch in der Vergleichsgruppe, die unerwünschten Ereignisse. Deshalb haben wir die Daten genauer angeschaut und im Dossier ausführlich nach SOC/PT dargestellt. Wir haben keine unerwünschten Ereignisse bzw. keine Gruppe an unerwünschten Ereignissen identifizieren können, die das Ergebnis wesentlich beeinflussen. Die meisten sind Einzelfälle, traten nur ganz kurzfristig auf und klangen wieder vollständig ohne Folgeschäden ab. Deshalb können wir hier kein Muster erkennen.

Worauf ich noch gerne hinweisen würde, sind die Daten für die Hospitalisierung bei den Cross-over-Patienten, weil in der BELIEVE-Studie die Patienten im Vergleichsarm in der Open-label-Phase zu der Luspatercept-Gruppe wechseln durften. Es gab insgesamt 92 Cross-over-Patienten, und eine Hospitalisierung trat lediglich nur bei drei Patienten auf, die zu Luspatercept gewechselt hatten. Deshalb gibt es aus unserer Sicht keinen erkennbaren kausalen Zusammenhang zwischen Hospitalisierung und der Therapie mit Luspatercept. Zusammenfassend ist Hospitalisierung aus unserer Sicht ein Ereignis ohne wesentliche Auswirkungen auf den Therapieeffekt von Luspatercept. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Jantschak: Ich nehme mit, dass es der pU nicht erklären kann, aber der Effekt ist doch zumindest numerisch gesehen relativ deutlich. Vor dem Hinweis vom pU, dass das Präparat so gut verträglich sei, ruft es gewisse Irritationen hervor. Aber wenn der pU keine Erklärung hat, muss man das akzeptieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Cario. Herr Cario dazu?

Herr Prof. Dr. Cario (DGHO): Ich habe mir diese Fälle der Hospitalisierung angeschaut, und es ist tatsächlich so, wie es Frau Hofmann-Xu sagt. Wenn man sich die einzeln betrachtet, findet man überhaupt keine Erklärung dafür, warum ausgerechnet die aus der Luspatercept-Gruppe hospitalisiert wurden. Das sind ganz überwiegend in der Regel völlig normale Infektionskrankheiten, aber auch Unfälle und Ähnliches. Es ist eine Zusammenstellung von Ursachen, die überhaupt keine gemeinsame Verbindung haben, wo man sagt: Okay, das kann irgendwie mit der Therapie zusammenhängen. Also, es gibt tatsächlich keine Erklärung für die Häufung dieser Einzelfälle in dieser Gruppe. So habe ich das für mich herausgelesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller mit einer Nachfrage zur Hospitalisierung, dann Herr Jantschak, dann in der normalen Wortmeldeliste Frau Ludwig, Frau Meidtner und Frau Teupen. – Zunächst Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung und dann machen wir in der normalen Reihenfolge weiter. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Guten Morgen! Ich habe auch eine Nachfrage zur Hospitalisierung. Sie reden von Einzelfällen, aber es sind immerhin über 18 Prozent im Luspatercept-Arm und nur 3,6 Prozent im Placeboarm. Ich wollte vor dem Hintergrund noch mal nachfragen. Das hat auch die FB Med angemerkt. Einmal waren Unklarheiten wegen Operationalisierung, das geht noch mal an den pU, und das andere ist die Frage zum deutschen Versorgungskontext. Über die Hälfte der Patienten kamen aus dem Mittleren Osten, Nordafrika, Asien, Australien. Das sind bezüglich Versorgung mit Krankenhäusern ganz unterschiedliche Regionen. Könnte das einen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate haben, oder wie sehen Sie überhaupt die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext?

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

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Ich möchte gerne kurz auf die regionalen Unterschiede eingehen, die Sie angesprochen haben, Frau Müller, und zwar haben wir im Dossier die regionalen Unterschiede im Rahmen der Subgruppenanalyse untersucht. Es gibt aber für keinen Endpunkt einen signifikanten Interaktionstest nach Region, weshalb wir davon ausgehen, dass Luspatercept über alle Regionen hinweg homogen wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie dazu?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. – Wir haben eine ganze Sprechstunde für diese Patienten an der Charité. Noch eine kurze Ergänzung zu dem, was Herr Cario sagte: Es ist nicht so, dass die an einem Tag zur Transfusion kommen, das sind zwei Visiten bei uns. Die kommen am Tag vorher, müssen Kreuzblut abgenommen bekommen, dann wird über Nacht gekreuzt, und am nächsten Vormittag sind die Präparate da. Es ist ein relativer Aufwand für die Patienten.

Wir haben inzwischen das Präparat bei uns in der Versorgung eingeführt. Wir haben deshalb noch keine stationäre Behandlung, keine Hospitalisierung, durchführen müssen. Es ist keine Statistik, die ich hier präsentiere. Das, was wir nachvollziehen können, ist, dass ein Teil der Patienten Rückenschmerzen entwickelt und darüber informieren wir sie. Entsprechend werden sie aufgeklärt und im Zweifelsfall melden die sich dann. Aber das ist kein Grund für eine Hospitalisierung. Wir können das im Moment bisher so nicht nachvollziehen, dass da eine hohe Rate von Hospitalisierung herauskommt. Ganz vorsichtig: Es sind vielleicht 18 oder 20 Patienten, keine Statistik, aber wir sehen das Risiko im Moment so bei uns nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Jantschak noch mal zur Hospitalisierung, danach Frau Ludwig, Frau Meidtner, Frau Teupen. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich wollte nur noch mal den Punkt ansprechen, dass wir tatsächlich eine RCT haben, also es ist auch verblindet worden, und dass es vor diesem Hintergrund schwer als reiner Zufallseffekt akzeptiert werden kann. Es ist vor dem Hintergrund schwer verständlich, dass wir hier eigentlich eine recht hochwertige Studie haben, dass das ein Zufallseffekt ist. Das wollte ich nur noch einmal von unserer Seite anmerken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Ludwig, dann Frau Meidtner, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Ludwig: Wenn wir das Thema mit der Hospitalisierung jetzt abgeschlossen haben, habe ich eine Frage. Darauf wurde eben schon kurz darauf eingegangen: Der Ausschluss von gemischten Patienten, die diese Hämoglobin-S/ β -Thalassämie haben, also teilweise das Sichelzelliger, teilweise β -Thalassämie. Die sehen Sie jetzt auch nicht im Anwendungsgebiet. Habe ich das so richtig verstanden? – Das ist eine Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das? – Frau Garz, bitte.

Frau Dr. Garz (Celgene): Vielen Dank. – Die HbS- β -Thalassämie gehört zu der Sichelzellkrankheit, wie Herr Professor Cario ausgeführt hat. Sie folgt einem eigenen ICD-10-Code und einer eigenen Leitlinie. Deshalb ist sie aus dem Anwendungsgebiet, das wir heute betrachten, ausgeschlossen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ja, alles klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Frau Meidtner, bitte.

Frau Meidtner: Ich habe einige Fragen zur BELIEVE-Studie. Mit der Stellungnahme wurden weitere Angaben zum Studienverlauf nach dem ersten Datenschnitt vom 11. Mai 2018 nachgereicht, sodass der Studienverlauf für uns insgesamt nun besser nachvollziehbar ist. Aus den Angaben geht hervor,

dass die Entblindung der BELIEVE-Studie gegenüber dem Sponsor, das heißt die Entblindung der Daten für die Auswertung, am 25. Juni 2018 erfolgte und dass die Entblindung gegenüber den Studienteilnehmenden und dem ärztlichen Prüfpersonal und damit der Übergang in die offene Extensionsphase ab dem 1. August 2018 erfolgte. Haben wir das so korrekt verstanden? Und: Wodurch wurde der Beginn der offenen Extensionsphase getriggert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer beantwortet das vom pU? – Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Genau, Sie haben es richtig verstanden. Es gibt einmal eine Entblindung für den Sponsor am 25. Juni 2018. Die Entblindung auf Seiten der Studienzentrenebene erfolgte am 1. August 2018. Ab diesem Zeitpunkt fing die Open-label-Phase an.

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

Frau Meidtner: Darf ich dazu noch mal nachfragen? – Was war der Startpunkt? Wodurch wurde die Entblindung der Zentren getriggert? Was war sozusagen der Punkt, dass man gesagt hat: Ab dem 1. August starten wir mit dieser offenen Extensionsphase und entblinden die Patienten?

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

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Ab dem Zeitpunkt vom 1. August 2018, also der offiziellen Entblindung, konnten die Patienten laut Studienprotokoll in die Open-label-Phase übergehen. Alles wurde in dem Studienprotokoll vorab festgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Meidtner?

Frau Meidtner: Wurde in dem Studienprotokoll schon festgelegt, dass das ab dem 1. August 2018 erfolgt? Für mich geht es darum, warum das zu diesem Zeitpunkt festgelegt wurde. Wir haben später diesen Zeitpunkt als Auswertzeitpunkt gewählt; deshalb würden wir gerne wissen, wodurch dieser Zeitpunkt getriggert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, ich habe Frau Hofmann-Xu so verstanden, als sei das prädefiniert worden, aber Frau Hofmann-Xu, bitte schön.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Genau. Alles wurde so in dem Studienprotokoll festgelegt. Eine Rationale muss ich dennoch noch einmal im Studienprotokoll nachschauen bzw. vielleicht auch nachträglich einreichen. Aber das Einzige, was ich in diesem Moment sagen kann, ist: Alles wurde laut Studienprotokoll durchgeführt.

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

Frau Meidtner: Darf ich noch eine Anschlussfrage dazu stellen?

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

Frau Meidtner: Die von Ihnen eingereichten Auswertungen bis zum Zeitpunkt 1. August 2018 weisen leider Lücken auf. Aus den nachgereichten Daten geht beispielsweise nicht hervor, wie viele Personen aus welchen Gründen die Behandlung bzw. die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen hatten und welche Begleitmedikation inklusive der Daten zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bis zu diesem

zusätzlichen Analysezeitpunkt verabreicht wurden. Außerdem adressieren die durchgeführten Analysen nur sehr selektiv einzelne Endpunkte zu diesem Zeitpunkt. Auswertungen zum Endpunkt Mortalität oder zu den Hospitalisierungsgründen fehlen beispielsweise für diesen Zeitpunkt. Für die vorgelegten relativen Risiken zu diesem Zeitpunkt sind weiterhin keine p-Werte berechnet worden. Können Sie dazu weitere Angaben machen? Und: Warum haben Sie sich in der Auswertung gegen eine Nachberechnung der relativen Risiken für den Datenschnitt vom 11. Mai 2018 entschieden?

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

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Es ist eine Menge an Fragen. Vielleicht fange ich mit der letzten Frage an, warum wir uns im Dossier für den primären Datenschnitt, präzise gesagt für die ersten 48 Wochen, entschieden haben. Es gibt dafür zwei Gründe. Der erste Grund ist: 48 Wochen sind doppelt so lang wie die Anforderung für die Mindestdauer für die Bewertung von Therapieeffekten bei chronischen Erkrankungen. Deshalb stellen 48 Wochen aus unserer Sicht einen adäquaten Zeitraum für die Nutzenbewertung dar. Der zweite Grund dafür war: Nach 48 Wochen erfolgte eine subjektive Beurteilung des Prüfarztes, ob die Patienten in der sogenannten Langzeit-doppelblinden Phase weiterbehandelt werden konnten. Um das damit verbundene Verzerrungspotenzial zu minimieren, haben wir die Nutzenbewertung bzw. die Ableitung des Zusatznutzens primär auf die ersten 48 Wochen gelegt und die Daten über 48 Wochen hinweg inklusive der Daten bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom Juli 2019 als ergänzende supportive Information dargestellt, um den Langzeiteffekt von Luspatercept zu beurteilen. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage zu der Rationale, warum die Nutzenbewertung auf dem ersten Datenschnitt beruhte.

Zu Ihrer anderen Frage gab es einige Punkte. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob ich alle Stichworte aufgeschrieben habe. Aber falls aus Ihrer Sicht Daten fehlen, können wir die Daten gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich eine Frage dazu von Herrn Jantschak, dann würde ich Frau Meidtner wieder das Wort geben, um gegebenenfalls nachzufragen und weitere Fragen zu stellen. – Herr Jantschak, bitte dazu.

Herr Dr. Jantschak: Frau Xu, Sie haben dargestellt, dass nach 48 Wochen eine subjektive Beurteilung des Prüfarztes dahin gehend stattfand, ob die Patienten Luspatercept weiter fortgeführt einnehmen sollen. Da ist die Frage, ob zu diesem Zeitpunkt – 48 Wochen – die Prüfarzte eine relevante Anzahl Patienten tatsächlich ausgeschlossen haben oder bei wie vielen Patienten diese Therapie konkret fortgeführt wurde. Das heißt also: Haben über den gesamten Beobachtungszeitraum, also 48 Wochen, und dann die verblindete Weiterbehandlung, Weiterbeobachtung, Patienten eher kontinuierlich die Studie verlassen, oder gab es zu diesem Zeitpunkt – 48 Wochen – eine Art Sprung einer größeren Anzahl von Patienten, die dann sozusagen auf Basis der Prüfarztentscheidung nicht weiterbehandelt wurden?

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

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Bis zu dem primären Datenschnitt nach 48 Wochen lag der Anteil an Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, unter Luspatercept bei knapp 20 Prozent, bei der Vergleichstherapie über 20 Prozent, also ungefähr zwischen 20 und 30 Prozent. Das war auch einer der Gründe, warum wir uns im Dossier für die 48 Wochen als Primärbasis für die Ableitung des Zusatznutzens entschieden haben. Was ich an dieser Stelle aber unterstreichen möchte, ist: Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme die Daten bis zum Zeitpunkt der Entblindung dargestellt, im Dossier auch die Langzeitdaten. Die Langzeitdaten liefern ein konsistentes Bild. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass die Daten bis Woche 48 eigentlich valide und robust sind. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal zu der Frage, was nach 48 Wochen war: Herr Jantschak hat gefragt, ob es nach der Entscheidung des Prüfarztes nach 48 Wochen einen Treppeneffekt gegeben hat. Sind da viele als nicht mehr für eine Therapie infrage kommend begutachtet worden, oder ist das eher ein kontinuierlicher drop out gewesen, der sich einigermaßen gleichmäßig vollzogen hat? Das war Ihre konkrete Frage, Herr Jantschak, wenn ich das richtig verstanden habe. – Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Vielen Dank für Ihre Erklärung, Herr Professor Hecken. – Es gab in der Studie kein präspezifiziertes Kriterium für die Entscheidung der Fortsetzung der Therapie ja/nein. Was wir aber in den Daten sehen konnten, ist: Bis zum Zeitpunkt der Entblindung bzw. zu den weiteren Zeitpunkten war die Behandlungsdauer in den beiden Gruppen vergleichbar. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für mich nicht so richtig. Ich frage aber jetzt Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ganz konkret die Frage: Wie viele Patienten haben auf Basis der subjektiven Entscheidung des Prüfarztes zum Zeitpunkt 48 Wochen abgebrochen?

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

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Es gab in dem Verlauf des Patientenflussdiagramms leider keine Kategorie für die Ursache für einen Therapieabbruch aufgrund der Prüfarztentscheidung. Deshalb habe ich keine Angabe dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, das nehmen wir zur Kenntnis. – Man könnte jetzt auch ganz blöd fragen: Wie viel sind nach 48 Wochen, egal aus welchen Gründen, unmittelbar im Zusammenhang mit der 48. Woche herausgegangen? Dann könnte man versuchen, daraus Kaffeesatzleserei zu betreiben. Aber es gibt keine Kategorisierung; also, nehmen wir das einfach so zur Kenntnis. Ja? – Okay. – Dann Frau Meidtner, Sie waren eben unterbrochen worden. Haben Sie noch weitere Fragen?

Frau Meidtner: Nein, ich habe keine weiteren Fragen. Meine weitere Frage hat Herr Jantschak gerade gestellt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, dann Herrn Wörmann und dann Frau Holtkamp. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich komme noch einmal zurück, vielleicht zu Herrn Cario und Herrn Wörmann. Wenn wir Sie richtig verstanden haben, haben Sie vorhin ausgeführt, dass Transfusionslast und Transfusionsfreiheit für Sie nicht in jedem Fall, aber zumindest in der Operationalisierung des pU patientenrelevant sind. Das noch mal zur Klarstellung. Sie haben gesagt, 30 Prozent zu Splenektomien wäre ein Hinweis gewesen. – Eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben Daten zur Lebensqualität nachgereicht. Wir haben hier zwei Fragebögen, den TranQoL und den SF-36. Sie sagen, dass das stabil wäre. Es gibt auf jeden Fall keine Verbesserungen in der Lebensqualität. Müsste man das eigentlich nicht vermuten, wenn das für die Patienten so relevant wäre, dass sie eine Verbesserung haben? Oder ist der vielleicht nicht hinreichend valide für diese spezifische Fragestellung? Also, erst einmal an die Fachgesellschaft und dann an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Da Herr Wörmann ohnehin als Nächster das Wort hat, würde ich es ihm geben, dann der pharmazeutische Unternehmer, dann Frau Holtkamp, Frau Müller, Herr Jantschak. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir halten die Transfusionsfreiheit und die Verlängerung der Transfusionsintervalle zum Beispiel um mehrere Wochen für hoch patientenrelevant. Wir sehen auch, dass das in den Lebensqualitätserhebungsbögen nicht herauskommt, aber wir sind eigentlich der Meinung, dass sich die Mehrzahl der Fragen in den Lebensqualitätsbögen zum Beispiel auf Leistungsfähigkeit bezieht. Die Patienten, die transfundiert werden, haben denselben Hämoglobingehalt wie die, die Luspatercept bekommen. Das heißt, die sind nicht schlechter dran, sie brauchen nur keine Transfusion. Das, was diesen Lebenszeitgewinn angeht, wird in den Bögen nicht abgefragt, die hier eingesetzt wurden. Sie sind auch nicht feingranulär genug. Das wäre dann das Problem, wenn die Patienten im Kontrollarm kein Erythrozytenkonzentrat hätten bekommen dürfen. Dann wären die bei einem Hb von 5,6 oder 5 oder 6 gewesen. Dann wäre es den Patienten miserabel gegangen. Das geht natürlich ethisch nicht. Das heißt, es hat uns nicht gewundert. Das ist hier schon ein Problem der Lebensqualitätserfassung, das ist nicht feingranulär genug. Wenn ein Patient innerhalb von zwei Wochen in der Woche einen oder einen halben Tag mehr zur Verfügung hat, oder er kann einen Urlaub von vier Wochen statt von zwei machen, weil er zwischendurch nicht in die Charité muss, dann wird das bei der Lebensqualität nicht erfasst. Wir erleben bei den Patienten bei aller differenzierten Kritik, die Sie hier äußern, dass das als Gewinn an Lebensqualität erlebt wird, auch wenn es in den Bögen so nicht abgefragt wurde.

Ich wollte vorhin noch kurz etwas zu den Sichelzellkrankheiten sagen; deshalb hatte ich mich eigentlich gemeldet. Die Sichelzellkrankheit ist eine andere Krankheit. Ich sage deshalb ganz bewusst: Das heißt Sichelzellkrankheit. Früher hieß es Sichelzellanämie und heute heißt es Sichelzellkrankheit, weil die Patienten mit der Sichelzellkrankheit an Gefäßkomplikationen leiden und nicht dominierend an der Anämie. Deshalb ist es richtig, diese Patienten hier herauszunehmen. Hier geht es wirklich um die β -Thalassämie-Patienten, bei denen die Anämie und deren Management im Vordergrund stehen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Hat der pU noch Ergänzungen zu der Lebensqualität? – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Celgene): Ich möchte dazu ergänzen, dass es unheimlich schwierig ist, die Lebensqualität zu messen, weil wir in der doppelblinden Studie feste Zeitpunkte haben, nämlich immer zur Luspatercept-Gabe bzw. zur Placebo-Gabe, wo wir die Lebensqualität messen. Aber wir können den Einfluss der Transfusionen oder den Zeitpunkt kurz vor einer Transfusion, wo es dem Patienten vielleicht doch etwas schlechter geht, nicht erfassen. Deshalb ist es so schwierig, die Verbesserung wirklich sauber abbilden zu können. Das in Ergänzung zu dem, was Herr Wörmann gesagt hat. – Ich wollte noch einmal betonen, dass wir hier wirklich eine ganz stabile Lebensqualität sehen; und das sehen wir als deutlich wichtig für den Patienten an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp, Frau Müller, Herrn Jantschak. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe zwei Fragen. Einmal möchte ich auf das Nebenwirkungsspektrum zurückkommen. Im Unterschied zu der Indikation, die wir gleich besprechen, gab es hier deutliche Unterschiede bei den schweren Nebenwirkungen und bei den Therapieabbrüchen. Das passt für mich ein wenig ins Bild bei den Hospitalisierungen. Da würde mich von den klinischen Experten interessieren, wie sie das einordnen, also: Wie werten Sie klinisch das Nebenwirkungsprofil? Ist das händelbar, oder macht das Probleme in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp, für diese Frage. – Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, Sie haben eben schon über die Rückenschmerzen gesprochen. Herr Cario, wer von Ihnen oder beide? – Herr Cario, bitte.

Herr Prof. Dr. Cario (DGHO): Ich glaube, es ist wichtig, dass wir die Frage mit den Hospitalisierungen und das Nebenwirkungsspektrum trennen. Wenn man sich bei den Hospitalisierungen die Gründe anschaut, dann sind es überwiegend nicht die Nebenwirkungen, die wir gehäuft sehen und die den Patienten Beschwerden machen und über die wir so im Nebenwirkungsspektrum sprechen müssen. Im Fokus stehen hier die Knochenschmerzen, die Herr Wörmann erwähnte, die vor allen Dingen in den frühen Phasen der Therapie wohl in den Studien aufgetreten sind und später nicht mehr so zutage kamen, die von den Patienten überwiegend zu managen waren. Die Patienten kennen diese Schmerzen vom Prinzip her, weil erwachsene Patienten ab dem 3., 4. Lebensjahrzehnt mit β -Thalassämie vor allen Dingen im Vorfeld von Transfusionen solche Knochenschmerzen haben, die durch die verstärkte Knochenmarkaktivität bei sinkendem Hb zustandekommen. Da liegt sicher auch der Zusammenhang mit dem Präparat. Es ist tatsächlich eine Frage, dass so etwas für die Patienten als Dauernebenwirkung sicher schwer zu ertragen wäre, aber offensichtlich nicht so häufig zu Abbrüchen geführt hat, dass das relevant wäre und dass es für die Patienten zu managen war, wenn im Verlauf diese Beschwerden besser waren.

Ein anderes Problem, das bei den Nebenwirkungen oder bei den unerwünschten Wirkungen zu sehen war, ist die Frage Thromboserisiko. Auch das ist zu beachten. Vom Gesamtanteil der Patienten, die solche thrombotischen Ereignisse hatten, ist das aus meiner Sicht überschaubar und kein Grund, dieses Medikament nicht zu verabreichen. Aber man muss schauen, was an potenziellen Kofaktoren für Thromboseneigung und so etwas mit hineinspielt. Das sollte bei der Entscheidung für diese Therapie bei den Patienten sicher berücksichtigt werden. Hier spielt vor allen Dingen in den Studien die Frage einer vorherigen Splenektomie eine Rolle. Das ist über die Pathophysiologie der Thalassämie letztlich gut erklärbar, weil sozusagen durch das Medikament befördert mehr Eigenerythrozyten in der Peripherie erscheinen, die zum Teil eine andere Membranoberfläche haben und deshalb eine gewisse Thrombopenie verleihen, die besonders dann zutage kommt, wenn darunter besonders pathologisch veränderte Erythrozyten nicht rechtzeitig von der Milz entfernt werden können. Das sind sicher Faktoren, die man bei einer Entscheidung für die Therapie berücksichtigen muss, aber das ist auch etwas, was man letztlich kennt und händeln kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Cario. – Frau Kupas, Sie hatten sich noch dazu gemeldet, dann, falls Ergänzungsbedarf besteht, Herr Professor Wörmann. – Frau Kupas dazu.

Frau Dr. Kupas (Celgene): Ich möchte das vielleicht noch etwas einordnen. Wenn wir uns den Zeitraum von 48 Wochen anschauen, sehen wir wirklich nur bei den SUE einen signifikanten Unterschied für Luspatercept und insbesondere, wenn man sich anschaut, wie viele Patienten die Therapie abgebrochen haben. Das waren extrem wenige, da haben wir keinen signifikanten Unterschied, und es wa-

ren unter Luspatercept nur neun Patienten in dem 48-Wochen-Zeitraum. Auch bei den Hospitalisierungen haben wir uns das ganz genau angeschaut: Können wir da ein Pattern sehen, das dahintersteckt? Es sind scheinbar sehr viele Einzelfälle. Wir haben darunter Denguefieber, wir haben darunter eine Lebensmittelvergiftung, die dann natürlich auch einer Transfusion bedürfen, wodurch es zu einer Hospitalisierung kommt, die als unerwünschtes Ereignis und als Hospitalisierung gezählt wurde. Wir erklären uns den Effekt darüber. Wir können es nicht 100-prozentig sagen, aber es scheint an dieser Stelle wirklich ein Zufallseffekt zu sein.

Was ich noch betonen möchte, ist: Es ist eine aktive Therapie, die wirklich aktiv die Erkrankung für die Patienten verbessert. Da treten einfach Nebenwirkungen auf, aber wir denken, das Profil insgesamt ist gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Jetzt Frau Garz dazu.

Frau Dr. Garz (Celgene): Ich möchte hervorheben, dass es sich bei der Thalassämie um eine sehr komplexe Erkrankung handelt. Wie Herr Professor Cario und Herr Wörmann ausgeführt haben, handelt es sich bei Luspatercept um eine wenig invasive Methode, um die Erythropoese des Patienten aktiv zu verbessern und dadurch die Reduktion der Transfusionslast herbeizuführen und damit auch alle Risiken, die mit der Transfusionstherapie einhergehen, zu kontrollieren und insgesamt so den Gesundheitszustand des Patienten langfristig besser zu kontrollieren.

Wie Frau Kupas ausgeführt hat, handelt es sich vor allem um Grad-1- bis 2-Nebenwirkungen mit wenigen Therapieabbrüchen. Professor Wörmann und Professor Cario sprachen von den Knochenschmerzen. Die Knochenschmerzen treten vor allem in den Zyklen 2 bis 4 auf und nehmen danach ab. Sie sind von mildem Grad, meist mit leichten Schmerzmedikamenten gut kontrollierbar, und sie deuten wahrscheinlich sogar darauf hin, dass im Knochen aktiv Erythropoese verbessert wird. Es ist ein Zeichen dafür, dass Luspatercept wirkt.

Zu den thromboembolischen Ereignissen möchte ich sagen, dass bei diesem Befund in der Fachinformation vermerkt ist, thromboembolische Ereignissen treten bei splenektomierten Patienten häufiger auf. Wir sehen keinen direkten Zusammenhang mit Luspatercept. Es lässt sich nicht mechanistisch erklären, dass hier vermehrt thromboembolische Ereignisse hervorgeführt werden, aber im Fall von splenektomierten Patienten oder Patienten mit mindestens einem Risiko für thromboembolische Ereignisse ist tatsächlich abzuwägen, ob Luspatercept gegeben werden sollte oder ob Luspatercept zusammen mit thromboembolischer Prophylaxe gegeben werden sollte. Insgesamt handelt es sich bei Luspatercept um eine wenig invasive Medikation. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben gerade die Hand gehoben. Jawohl, bitte schön, Herr Wörmann dazu. Dann weiter mit Frau Müller und Herrn Jantschak. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe ein wenig das Problem mit dem Zungenschlag, weil mehrfach das Wort „einfach zu nehmen“ und „einfach Präparat zu nehmen“ fiel. Das ist nicht so, sondern das sind Patienten, die über Jahrzehnte darauf eingestellt sind, die diese Thalassämie managen und regelmäßig Transfusionsintervalle haben. Wenn jetzt die Möglichkeit der Luspatercept-Gabe kommt, dann setzen wir uns mindestens zweimal mit dem Patienten hin und diskutieren, ob das für ihn ein geeignetes Medikament ist, ob er sich davon einen Gewinn verspricht. Wir schauen die Thromboserisiken an, wir sprechen über die Nebenwirkungen. Es sind nicht einfach ein paar Nebenwirkungen, das sind schon deutliche Schmerzen, die die Patienten haben. Trotzdem sind es Schmerzen, die mit WHO-Grad-1-, also Stufe-1-Präparaten, zu managen sind. Nicht, dass der Eindruck entsteht, man macht das

einfach so. Wir haben Patienten, die wissen jedes Mal, wie ihr Hb ist, und das stimmt auf den Punkt hinter dem Komma, dann haben die jetzt Luspatercept, sitzen da mit Tränen in den Augen, weil der Wert auf einmal um zwei Punkte höher ist als sie ihn sonst kennen, also nicht 8, sondern 10 oder 11. Aber es ist schon etwas sehr Eingreifendes für die Patienten. Ich glaube, mit dieser Ernsthaftigkeit muss das Präparat auch eingesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, dann Herr Jantschak, und dann würde ich einen Cut machen.

Frau Dr. Müller: Können Sie mich gut hören? Ich habe zwischendurch immer Internetprobleme. – Ich wollte noch einen anderen Punkt ansprechen, und zwar einen, der von der DGHO in der Stellungnahme angesprochen wurde, die Nachhaltigkeit des Effektes. Ob nun Transfusionsfreiheit oder Reduktion der Transfusionslast, es sind beides Effekte, die über die Dauer bei längeren Behandlungszeiten abgenommen haben. Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Welche Relevanz hat das für Sie? Wie kennen Sie das aus der Praxis? Gibt es die Möglichkeit eines erneuten guten Ansprechens nach einer Behandlungspause? Meine Frage dazu geht auch an den pU: Wir haben hier eine Aktivierung der Erythrozytenreifung. Gibt es irgendwelche Hinweise, dass sich dieser Effekt eventuell erschöpft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich sehe Frau Garz, die sich als Erste für den pU meldet, und dann würden wir an die Kliniker weitergeben. Bitte schön, Frau Garz.

Frau Dr. Garz (Celgene): Zunächst zur Wirkweise von Luspatercept: Ja, es ist richtig, es ist eine aktive Therapie, die die Erythropoese fördert. Wir sehen, dass die Patienten mehrfach ansprechen können, also mehrfach eine Reduktion der Transfusionslast um 33 Prozent, aber auch 50 Prozent erreichen können. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Wirkweise von Luspatercept im Laufe der Zeit nachlässt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt erster Teil der Frage, aber auch der zweite, an die Kliniker. Herr Wörmann als Erster und dann Herr Cario.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben noch keine lange Erfahrung, weil das Präparat lange nicht zugelassen war und wir damals nicht in die Studie hineingekommen sind. Da gab es Probleme. Wir wollten an der Studie teilnehmen. Das hatten viele deutsche Zentren, das war noch mit den alten EU-Regularien, als die Teilnahme an diesen Studien sehr schwierig war und viele Länder schneller waren als wir in Deutschland mit den Regularien. Wir haben bisher den Eindruck einer Stabilität, aber das sage ich mit aller Vorsicht, weil wir bisher keine Beobachtung über länger als sechs Monate haben.

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

Herr Prof. Dr. Cario (DGHO): Das ist mit der Eigenerfahrung genau das, was Herr Wörmann sagt. Das Präparat ist noch nicht so lange verfügbar, dass wir diesen On-off-Effekt selbst beurteilen können. Der ist berichtet; da gibt es Daten aus den Studien, dass nach Intervallen, in denen wieder mehr Transfusionen erforderlich waren, auch wieder längere Phasen mit reduziertem Transfusionsbedarf auftreten. Letztlich ist, denke ich, ein ganz entscheidender Punkt, über den gesamten Behandlungsverlauf gut zu dokumentieren, wie der Transfusionsbedarf ist und darauf basierend die Therapieentscheidungen in der Fortführung zu treffen. Aber es gibt einen substanziellen Anteil von Patienten, die einen sehr lange dauernden Effekt haben, und das ist, glaube ich, das Wichtigste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Cario. – Frau Müller, beantwortet das Ihre Frage mit allen Vorbehalten, weil von Frau Garz gesagt wurde, es gibt dieses Wiederansprechen, und die beiden Kliniker haben gesagt: Wir sehen, dass es berichtet wird, aber wir haben beide noch keine persönlichen Erfahrungen damit gemacht. Das ist ein wenig nebulös, also was heißt nebulös, wir haben von den Klinikern noch keine eigene Erfahrung gehört. Reicht das, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ich bin komischerweise eben wieder stummgeschaltet worden. Okay. – Im Prinzip ja, von den Klinikern, denn über Erfahrungen, die man nicht hat, kann man nicht berichten; das ist klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch, doch, das kann man schon, das kann man schon.

Frau Dr. Müller: Die beiden Professoren von der DGHO machen das hier nicht. – Meine Frage war noch, aber es wurde fast schon beantwortet, dass sich ein On-off-Effekt in der Studie gezeigt hätte, ob man quasi vom Wirkmechanismus eine gewisse Erschöpfung der Aktivierung vielleicht aus frühen Phasen – ich weiß nicht, Phase-I-Studien oder irgendetwas – beobachtet hat, oder ist da gar nichts in der Hinsicht gewesen? Irgendetwas muss passieren, wenn der Effekt erst mal nachlässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Garz, ich hatte Sie so verstanden, dass Sie sagen, Sie haben so einen On-off-Effekt gesehen, aber wie der zu erklären ist, dazu hatten Sie nichts gesagt. Vielleicht können Sie es jetzt sagen. Vielleicht muss man auch sagen, das wissen wir nicht. – Bitte schön, Frau Garz.

Frau Dr. Garz (Celgene): Wir können über den zwischenzeitlichen Wirkverlust innerhalb der Studie nur spekulieren. Es ist richtig, dass nach 33 Prozent Reduktion der Transfusionslast oder Reduktion um 50 Prozent Patienten zum Teil wieder Transfusionen benötigen. Das kann sein, und ich sage ganz bewusst, wir spekulieren an der Stelle, dass Patienten zum Beispiel eine Infektion bekommen haben und dadurch noch mal mehr Transfusionen benötigten. Das kann eine Ausnahmesituation gewesen sein, es kann aber genauso gut sein, dass die Wirkung von Luspatercept nachgelassen hat. Es gibt darauf aber keinerlei Hinweise aus den Studien aus der Phase II oder aus der MDS-Indikation. Bei der MDS-Indikation zum Beispiel sehen wir, dass Patienten teilweise über fünf Jahre mit Luspatercept angesprochen haben, also es ist kein Wirkverlust zu sehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Jantschak und dann noch Frau Holtkamp, und dann würde ich versuchen, hier einen Cut zu machen, damit wir zu MDS kommen, das war gerade angesprochen. – Herr Jantschak und dann Frau Holtkamp.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch zwei Fragen zum Komplex der Eisenüberladung. Die erste geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Im Dossier ist argumentiert worden, dass durch die Reduktion der Transfusionslast möglicherweise die Eisenanreicherung in den Organen reduziert werden kann. Insbesondere wurde auf die Leber hingewiesen. Es hat mich etwas irritiert, dass bei den Nebenwirkungen bei der Leber-Eisen-Konzentration die Patienten unter Luspatercept scheinbar schlechtere Ergebnisse gezeigt haben. Wie ist zu erklären, dass die Leber-Eisen-Konzentrationen erhöht waren? In der Dossierbewertung gab es dazu keine Statistik, aber zumindest numerisch mehr Patienten, bei denen der Leber-Eisen-Wert erhöht war. Ich war etwas verwundert darüber.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann die Verwunderung nehmen? – Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Ich habe gerade die Daten zu den Leber-Eisen-Konzentrationen angeschaut. Wir sehen bis Woche 48 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden

Gruppen. Wir haben auch Daten bis Woche 96 erhoben. Langfristig sehen wir einen positiven Vorteil, also einen Trend auf einen positiven Effekt von Luspatercept gegenüber der Vergleichstherapie.

Herr Dr. Jantschak: Frau Xu, ich habe Sie akustisch ganz schlecht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hofmann-Xu, vielleicht müssen Sie Ihr Mikrofon etwas hochhalten. Es war abgehakt, es lag aber wohl daran, dass es gebaumelt hat. Sie müssten es noch einmal wiederholen, Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Gerne wiederhole ich meine Antwort. Ich habe vorhin gesagt, Herr Jantschak, dass wir im Dossier die Daten für die Eisenüberladung bis Woche 48 gezeigt haben, und hinsichtlich der Leber-Eisen-Konzentration gab es bis Woche 48 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es gibt auch Daten für die Leber-Eisen-Konzentration bis Woche 96, und wir haben diese Daten selbstverständlich angeschaut. Langfristig zeigt Luspatercept schon einen numerischen Vorteil. Das heißt, man kann eigentlich davon ausgehen, dass langfristig irgendwann ein signifikanter Vorteil von Luspatercept zu erwarten wäre.

Ich würde jetzt vielleicht diese Gelegenheit nutzen, um noch einmal einen Punkt zu adressieren. Nach meiner Kenntnis – ich bin kein Mediziner – kann es lange dauern, bis sich die Eisenüberladung im Leberorgan wieder zurückbildet. Aber, wie gesagt, ich bin kein Experte; vielleicht kann meine Kollegin, Frau Garz, das besser erklären.

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

Frau Dr. Garz (Celgene): Die Patienten waren zur Baseline in beiden Studienarmen bereits recht eisenüberladen. Drei Parameter sind in dieser Indikation wichtig: Das ist zum einen das Serum-Ferritin, das sind der LIC und der MIC. Wir sehen innerhalb der 48 Wochen bereits eine signifikante Verbesserung der Serum-Ferritin-Werte. Es ist richtig, dass die Leber-Eisen-Konzentration- und die MIC-Werte bei bereits manifestierter Eisenüberladung länger brauchen, um auf den gewünschten Referenzwert zu sinken. Wir sehen aber, wie Frau Hofmann-Xu sagte, eine kontinuierliche tendenzielle Verbesserung der LIC- und der MIC-Werte. Deshalb bewerten wir die Leber-Eisen-Werte insgesamt doch positiv. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet? Zweite Frage? Herr Wörmann dazu? Herr Wörmann, dann nehme ich Sie gerade vor, dann Herr Jantschak, Frau Holtkamp, letzte Frage und dann Cut. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bekomme das in einem Satz hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen auch länger.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Abbau einer Überladung mit Eisen ist ein jahrelanger Prozess. Es dauert unendlich lange, Eisen abzubauen. So planen wir auch mit den Patienten. Es dauert Jahre, um das Eisen abzubauen. Deshalb kann man das, glaube ich, im Rahmen dieser kurzen Studie nicht erfassen. Ich halte es für unbedingt notwendig, das langfristig zu überwachen, aber in dieser Studie kann das so nicht erfasst werden, weil die Eisenregulation im Körper so ist, dass es sechs, zwölf und viel mehr Monate braucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Dann habe ich an Herrn Wörmann doch noch eine kurze Rückfrage: Sie haben dargestellt, dass es ein sehr langwieriger Prozess ist, das Eisen aus dem Körper wieder herauszubringen. Aber die meisten Patienten werden bezüglich der Erythrozytenkonzentration anders als das bei dem beta-Globin-Gen war, nicht auf fast null heruntergesetzt, sondern bekommen immer noch eine relevante Anzahl von Infusionen. Ist bei diesen Patienten überhaupt davon auszugehen, dass dieser Prozess der Eisenüberladung tatsächlich gestoppt bzw. reduziert werden kann, wenn wir hier eigentlich nur über eine Reduktion von 30 Prozent reden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Garz, dann Herr Cario, dann Herr Wörmann und dann Schluss mit Eisen, danach noch Frau Holtkamp. – Bitte schön.

Frau Dr. Garz (Celgene): Ich würde gern an der Stelle noch mal den Wert von Luspatercept deutlich machen. Der Gesundheitszustand der Patienten bei β -Thalassämie wird durch zwei Faktoren beeinflusst. Das sind zum einen die Anämie, die die Grunderkrankung hervorruft, und zum anderen die Folgen der Transfusionstherapie, insbesondere die sekundäre Eisenüberladung. Wie Herr Professor Cario und Herr Professor Wörmann ausgeführt haben, ist durch die Reduktion der Transfusionslast langfristig eine bessere Kontrolle des Gesundheitszustandes der Patienten zu erhalten und genau das ist das Ziel von Luspatercept. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Cario und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Cario (DGHO): Das ist eine ganz wichtige Frage, die Herr Jantschak stellt: Gelingt es einem letztlich, auf lange Sicht die Eisenüberladung zu reduzieren? Es ist klar: Solange wir mit Chelatbildern behandeln, um die Eisenüberladung zu senken, ist es eine Frage der Balance. Wie viel Eisen wird bei einer fixen Chelator dosis ausgeschieden und wie viel kommt hinein? In dem Moment, in dem ich weniger Eisenzufuhr habe, und wenn ich ein Drittel an Transfusionslast im Jahr bei gleichbleibender Ausfuhr über den Chelator reduziere, werde ich netto eine Eisen-Exkretion und damit eine Verringerung der Leber-Eisen-Überladung haben. Es gab aus den früheren klinischen Studien zu Luspatercept durchaus beeindruckende Einzelpräsentationen von Patienten mit zum Teil zügiger Reduktion der Leber-Eisen-Überladung. Aber das ist etwas, was sich in der großen Zahl ein wenig nivelliert und deshalb über ein Jahr noch nicht erscheint. Länger war die randomisierte Studie nicht angelegt, um den über zwei oder drei Jahre zu verfolgen. Über solche Zeiträume muss man aber letztlich häufig gehen, um solche Veränderungen signifikant gut darstellen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann noch ergänzend. Dann hatten Sie noch eine zweite Frage, Herr Jantschak und dann Frau Holtkamp.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Von mir aus keine Ergänzung, es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak, Sie hatten noch einen zweiten Komplex oder noch etwas zum Eisen?

Herr Dr. Jantschak: Nein, das war es. Das waren diese beiden Themen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp mit der letzten Frage und ihrer zweiten Frage. – Bitte schön, Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Holtkamp: Mich hat in der Tat auch die Nachhaltigkeit dieses Therapieansatzes beschäftigt. Diesen Themenkomplex hatte Frau Müller schon angesprochen. Daraus haben sich zwei Rückfragen ergeben, die hoffentlich schnell gehen, eine an den pU: Sind irgendwelche weiteren Daten zu erwarten, aus denen man schlussfolgern könnte, was die Nachhaltigkeit angeht? An die Kliniker: Würden Sie trotz dieses Fragezeichens bei der Nachhaltigkeit diese Therapie dennoch als Verbesserung des Versorgungsstandards ansehen, angesichts der Tatsache, dass nur – in Anführungszeichen – die Transfusionslast gesenkt, aber keine langfristige Vermeidung erreicht wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Zuerst an den pU: Daten, kommt da noch was? Zweitens an die beiden Kliniker. – Wer meldet sich für den pU? – Frau Garz.

Frau Dr. Garz (Celgene): Patienten, die mit Luspatercept behandelt werden, werden in eine Langzeitstudie gehen; das ist die ACE536 LTFU001. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt die beiden Kliniker. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen bei den Patienten, dass sie das als Gewinn erleben, wenn sie deutlich weniger transfundiert werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Cario.

Herr Prof. Dr. Cario (DGHO): Ja, ich würde das auch unterstützen. Wir hatten schon eingangs gesagt, dass es auf jeden Fall ein sehr wichtiges und sinnvolles Ziel ist, das mit der Senkung der Transfusionslast, gegebenenfalls mit der Erweiterung der Transfusionsintervalle sowie Reduktion von Terminen in den Kliniken erreicht wird. Aus klinischer Sicht ist das ein ganz klarer Vorteil für die Patienten.

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

Frau Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer zusammenfassen? – Frau Kupas, bitte schön.

Frau Dr. Kupas (Celgene): Danke, Herr Professor Hecken. – Wir haben jetzt sehr intensiv fast 80 Minuten diskutiert, wir haben auch viel über das Sicherheitsprofil von Luspatercept gesprochen. Dazu möchte ich noch einmal sagen: Wir spielen das natürlich nicht klein, vielleicht sprechen wir lieber von einem Sicherheitsprofil, das in dieser Indikation akzeptabel ist. Wir sehen bei Luspatercept eine Therapie, die die Anämie aktiv kontrollieren kann, die aktiv die patienteneigene Erythropoese verbessert und dadurch für die Patienten zu einer kontinuierlichen und langfristigen Reduktion an Erythrozytenkonzentrattransfusionen führt. Für uns ist das patientenrelevant, und wir sehen hier einen erheblichen Vorteil von Luspatercept. Darauf haben wir den Zusatznutzen begründet. Wir sehen dabei auch eine stabile Aufrechterhaltung der Lebensqualität, was in dieser Indikation sehr wichtig ist. Wie ich vorhin schon gesagt habe, sehen wir in drei der vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse keine signifikanten Unterschiede. Deshalb sprechen wir von einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Bei den Hospitalisierungen können wir das Pattern leider nicht erklären. Wir denken, das ist ein Zufallsbefund. Wir haben die Daten alle im Dossier und in der Stellungnahme dargestellt. Es ist sehr variabel, und wir sehen insgesamt einen Zusatznutzen für Luspatercept gegeben. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Kupas, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an alle, die die vergangenen 80 Minuten mit uns diskutiert haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden selbstverständlich zu würdigen und zu werten haben, was hier besprochen worden ist. Wir beenden diese Anhörung. Wir müssen uns jetzt ausloggen und dann wieder einloggen. Ich sage mal so: 80 Prozent oder 83 Prozent der Teilnehmer sehe ich danach wieder, die anderen 17 Prozent verabschiede ich. Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag. Hier ist es mittlerweile fast finster, obwohl wir erst High Noon haben. Aber sei es drum: Da machen Anhörungen Spaß. Bis in vier Minuten, dann sehen wir uns wieder, und für den Rest einen schönen Tag. – Danke.

Schluss: 12:23 Uhr