

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Blinatumomab D-610

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2021
von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Lebioda
Herr Dr. Rieth
Herr Dr. Schill
Frau Dr. Schrom

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

Frau Rieder
Frau Leibold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Finzsch
Frau Dr. Flach

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

Herr Dr. Stemmer
Frau Dr. Templin

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)**:

Frau Dr. Gökbuget

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute gibt es eine ganze Reihe von Anhörungen im Rahmen des Stimmabgabeverfahrens. Wir beginnen mit Blinatumomab, akute lymphatische B-Zelleukämie, rezidiert oder refraktär. Hier haben wir auf die Dossierbewertung des G-BA vom 3. Mai 2021 Stellungnahmen erhalten zum einen von Amgen als pharmazeutischem Unternehmer, von der DGHO und von GMALL, von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, von Gilead Sciences GmbH, von Novartis Pharma GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Amgen müssten da sein Frau Lebioda, Herr Dr. Rieth, Herr Dr. Schill und Frau Dr. Schrom, für die DGHO Herr Professor Wörmann und für DGHO und GMALL Frau Dr. Gökbüget, für Bristol Frau Rieder und Frau Leibold, für Gilead Herr Dr. Finzsch und Frau Dr. Flach, für Novartis Herr Dr. Stemmer und Frau Dr. Templin und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Jetzt müssten alle aufgerufen sein. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst, wie es guter Brauch ist, dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu adressieren. Hierzu hat sich Herr Rieth gemeldet. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Bitte schön, Herr Dr. Rieth, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über den Zusatznutzen von Blinatumomab in der Behandlung der rezidierten oder refraktären Philadelphia-Chromosom-positiven ALL bei Erwachsenen, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren fehlgeschlagen hat und die keine alternative Behandlungsoption haben, anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten Nutzenbewertung und der dazugehörigen Stellungnahme zu diskutieren.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich gerne meine Kolleginnen und meinen Kollegen von Amgen vorstellen. Frau Dr. Schrom, die die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert hat, und Frau Lebioda vertreten die Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Schill ist von medizinischer Seite zuständig für Blinatumomab, und mein Name ist Dr. Achim Rieth, ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung, Bereich Hämatologie/Onkologie.

Dieser Anhörung liegen die Daten der ALCANTARA-Studie sowie des historischen Vergleichs zugrunde. Für die nachfolgende Diskussion über das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab sind für uns folgende drei Aspekte äußerst relevant: Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht bei der rezidierten Philadelphia-Chromosom-positiven ALL? Zweitens. Welche Ergebnisse hat die ALCANTARA-Studie mit Blinatumomab gezeigt? Drittens. Warum glauben wir, dass Blinatumomab bei der rezidierten Philadelphia-Chromosom-positiven ALL einen geringen Zusatznutzen hat?

Ich beginne mit dem therapeutischen Bedarf. Das Philadelphia-Chromosom entsteht durch eine Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Durch diese Translokation kommt es zu einem veränderten Fusionsprotein BCR-ABL mit dysregulierter Tyrosinkinase-Aktivität. In der Folge vermehren sich die betroffenen Zellen unkontrolliert und werden zu Tumorzellen. Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms war früher mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Ansprechen und Überleben haben sich durch die Hinzunahme von Tyrosinkinase-Inhibitoren, der sogenannten TKIs, zur Chemotherapie und gegebenenfalls einer anschließenden allogenen Stammzelltransplantation deutlich verbessert. Mittlerweile werden Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 60 Prozent erreicht.

Rezidive bleiben jedoch nach wie vor ein großes klinisches Problem. Nach Versagen von zwei oder mehr TKIs sind die Patienten bislang nahezu austherapiert. Nicht selten kommt es dabei zu einer T315i-Mutation, bei der auch neuere TKIs wie Ponatinib meist nur eine kurze Remission erreichen können. Bedingt durch die Grunderkrankung, intensive Vortherapien zeigen weitere aggressive Chemotherapien außer ausgeprägten Nebenwirkungen meist keinen Effekt mehr. Die Heilungschancen sind äußerst gering, das Überleben sehr kurz. Aus diesem Grund werden neue Arzneimittel mit anderen Wirkmechanismen dringend benötigt, die auch nach TKI-Versagen eine erneute Remission und ein Überleben ermöglichen.

Bei Blinatumomab handelt es sich, wie Sie wissen, um einen bispezifischen Antikörper, der die T-Zellen des Immunsystems mit den malignen B-Zellen zusammenführt, sodass die Tumorzellen vom Immunsystem zerstört werden. Blinatumomab kann somit eine TKI-Resistenz überwinden und bietet den nahezu austherapierten Patienten, bei denen mindestens zwei TKIs versagt haben, eine neue Chance.

Ich komme zum zweiten Punkt, der ALCANTARA-Studie. In diese einarmige Zulassungsstudie wurden ausschließlich sehr intensiv vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine extrem schlechte Prognose hatten. In ALCANTARA war fast die Hälfte bereits allogotransplantiert. 85 Prozent der Patienten hatten mindestens zwei TKI-Vortherapien, und bei mehr als einem Drittel der Patienten hatten sogar drei oder mehr vorherige TKIs versagt. Folgende Ergebnisse aus der Studie sind für die Ableitung des Zusatznutzens aus unserer Sicht relevant: Die Verlängerung des Überlebens von sechs Monaten unter Salvage-Therapie auf neun Monate unter Blinatumomab sowie die deutliche Reduktion des Sterberisikos um 17 Prozent, die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, unter Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie eine komplette Remission zu erreichen, unabhängig vom Alter der Patienten, die Erreichung einer kompletten MRD-Remission bei 40 Prozent der Patienten und eine gute und gegenüber Salvage-Chemotherapien deutlich verbesserte Verträglichkeit mit einem konsistenten Sicherheitsprofil.

Aus all dem Gesagten resultiert eine Linderung bzw. Beseitigung der krankheitsspezifischen Symptome und somit gleichzeitig eine Erhöhung der Lebensqualität. Eine vergleichende Studie war nicht möglich, zum einen aufgrund der geringen Inzidenz. In Deutschland entsprechen jährlich nur circa zehn Patienten dem Anwendungsgebiet, zum anderen, da kein Therapiestandard in der Indikation existierte und für die Patienten auch nahezu keine Therapieoptionen bestehen. Dies hat auch die europäische Zulassungsbehörde so bestätigt. Wir haben daher die Ergebnisse der ALCANTARA-Studie im Nutzendossier zusätzlich mittels einer Propensitiv-Score-Analyse mit einer retrospektiven Kohortenstudie verglichen. Der Vergleich ist aus unserer Sicht valide und sollte in der Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zusammenfassend sehen wir Blinatumomab somit als wichtige lebensverlängernde und gut verträgliche Therapieoption mit Zusatznutzen auch bei der seltenen rezidierten Philadelphia-Chromosom-positiven ALL. Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, diese für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen. Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einführung und die Adressierung der für Sie relevanten Punkte. – Ich würde gerne die erste Frage an die Kliniker stellen. Wir haben gerade wieder gehört, dass sich die vorliegende Indikation auf eine fortgeschrittene Therapiesituation nach zwei Rezidiven, also mindestens zwei Rezidiven, bezieht. Fast die Hälfte der in die Studie ALCANTARA eingeschlossenen Patienten hatte zuvor bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das kurative Potenzial einer solchen allogenen Stammzelltransplantation in dieser konkreten Behandlungssituation ein, und inwiefern wird das Potenzial dadurch beeinflusst, ob die Transplantation nach Erreichen einer kompletten

Remission oder einer kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung durchgeführt wird? Da muss man auch ein wenig das Zusammenspiel dieser beiden möglichen Behandlungsoptionen betrachten. Ich weiß nicht, wer dazu etwas sagen möchte. – Frau Gökbüget oder Herr Wörmann? – Ich sehe, Herr Wörmann hat sich gemeldet. Dann wären Herr Kuhn und Frau Pitura dran.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen! Vielleicht kann ich anfangen und Frau Gökbüget übernimmt dann mit den Details. Vielleicht zur Einordnung: Wir sind wahrscheinlich schon im Ultra-Orphan-Bereich. Wir haben hier die Subgruppe einer seltenen Erkrankung, die wir diskutieren. ALL ist schon selten und Philadelphia-Chromosom-positiv ist dann noch seltener. Ich glaube, das, was für uns wichtig war, ist, dass wir es, wie Sie es gerade beschrieben haben, hier mit einer ausgesprochen schwierigen, intensiv vorbehandelten Gruppe zu tun haben. Der größere Teil hat die Voraussetzung, dass sie sogar zwei TKIs bekommen hatten, erfüllt. Ganz wichtig, glaube ich, ist mir für die Einordnung: Es geht nicht alleine nur um die allogene Stammzelltransplantation. Wir haben für die Jüngeren auch mit den CAR-T-Zellen kuratives Potenzial. Wir gehen davon aus, dass die Qualität der Remission, die wir vorher erreichen, für das dann kurative Potenzial relevant ist. Es geht nicht nur darum, dass wir Patienten soweit bringen, dass sie allogene Stammzelltransplantiert werden, vielleicht zum zweiten Mal, sondern auch, dass sie dann für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. Die Indikation für das CAR-T-Zell-Produkt ist bisher nur für Patienten unter 25 Jahren zugelassen, aber wir sehen schon eine etwas größere Option. Insofern ist die reine Statistik hier, dass acht von 45 Patienten langfristig überlebt haben, für uns ein Riesenfortschritt, weil wir denken, sonst hätten wir wahrscheinlich keinen langfristigen Überlebensfall gehabt. Das würde ich dann vielleicht detailliert an Frau Gökbüget übergeben.

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

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Vielen Dank für die Frage. – Ich denke, man muss wirklich zur Kenntnis nehmen, dass es in der ALCANTARA-Studie eine sehr heterogene Patientenpopulation war. Wie Sie schon erwähnt haben, war ein Teil der Patienten bereits vortransplantiert. Die zweite Transplantation in so einer Situation stellt eine ganz individuelle Entscheidung dar. Das hängt von der Konditionierung ab, vom Allgemeinzustand, vom Zeitpunkt der vorherigen Transplantation, von vielen Faktoren, Verfügbarkeit eines weiteren Spenders usw. Das ist eine Option, die allerdings in dieser Studie gar nicht so oft umgesetzt wurde. Das heißt, ein Teil der Patienten wurde dann auch nicht zweitransplantiert und ist trotzdem in Remission geblieben, zumindest für eine gewisse Zeit. Ansonsten ist es für das Outcome der Transplantation enorm wichtig, eine Remission zu erreichen und auch eine möglichst gute Remission.

Das Interessante bei Blinatumomab – das trifft jetzt für die Philadelphia-negative und -positive ALL zu – ist, dass in der Regel, wenn die Patienten ansprechen, sie auch tief ansprechen, das heißt auch molekular eine Remission erreichen. Das ist sehr wichtig, auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich bei der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL oft um ältere Patienten handelt und diese nur dosisreduziert konditioniert werden können und daher das Erkrankungsniveau vor der Transplantation besonders wichtig ist. Ich würde überhaupt keinen Unterschied machen zwischen CR und CR mit inkompletter Regeneration, weil das keine Bedeutung hat. Das ist im Grunde eine Frage des Zeitpunkts der Analyse, und man würde nie bei einem Patienten, der eine CR erreicht hat, aber nicht regeneriert hat zum Beispiel abwarten, dass er jetzt regeneriert, um dann erst zu transplantieren. Das würde keinen Sinn machen. Also, insofern würde ich das zusammenfassen und auch zusammenfassend sagen, dass das eine sehr interessante zusätzliche Therapieoption für die Patienten ist, eigentlich ganz analog zur Philadelphia-negativen ALL. Ich glaube, da können wir die Analogien schließen. Es gibt keinen biologischen Unterschied, warum Blinatumomab hier schlechter oder anders wirken sollte. Der

einzigster Unterschied ist im Grunde nur, dass hier durch die TKI noch eine weitere Therapieoption ins Spiel kommt. Aber ansonsten ist das analog.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und dann Frau Pitura. – Herr Kuhn, GKV-SV, bitte.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Guten Morgen zusammen! Ich hätte zuerst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, das Anwendungsgebiet betreffend. Das wurde von der europäischen Arzneimittelagentur gegenüber dem ursprünglich beantragten Anwendungsgebiet deutlich enger zugelassen. Insbesondere sollen die Patienten keine alternativen Therapieoptionen mehr haben. Meine Frage an den Unternehmer ist: In der Studie wurden bei 73 Prozent der Patienten im Anschluss an die Studie noch Folgetherapien durchgeführt. Wie viele Patienten liegen in der ALCANTARA-Studie im Anwendungsgebiet und hatten tatsächlich keine alternativen Therapieoptionen mehr? Das wäre interessant für uns. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Wer möchte für den pU? – Herr Dr. Schill, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Aus unserer Sicht, denke ich, liegen alle Patienten in der Studie im Rahmen des Anwendungsgebietes. Es handelt sich um Patienten, die mit dem Rücken zur Wand stehen. Frau Dr. Gökbüget und Herr Professor Wörmann haben es eingangs erwähnt: Diese Patienten waren intensivst vortherapiert, fast die Hälfte allogot transplantiert, ein Drittel hatte schon drei oder mehr TKIs vorbehandelt. Insofern hat man selbst nach Blinatumomab vielleicht noch die eine oder andere Therapie versucht, aber, wie gesagt, man steht mit dem Rücken zur Wand und dann versucht man alles, um das Überleben eines Patienten nochmals zu retten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schill. – Herr Kuhn, zweiter Teil oder Nachfrage.

Herr Kuhn: Vielleicht eine Nachfrage. – Ich finde das schon einen relevanten Unterschied zum Anwendungsgebiet, wenn die Patienten teilweise TKIs der zweiten Generation oder Ponatinib noch nicht eingesetzt hatten in der Studie, Blinatumomab bekommen haben und dann im Anschluss die TKI noch bekommen haben. Also, für mich liegt dieser Patient dann nicht in dem Anwendungsgebiet, das Sie jetzt von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zugelassen bekommen haben.

Vielleicht eine Anschlussfrage, wenn ich darf: Zugelassen in Deutschland sind zumindest für Teile des Anwendungsgebietes auch Inotuzumab, Ozogamicin und Tisagenlecleucel. Das wurde schon angesprochen. Mich würde interessieren, wie viele Patienten in der Studie diese Therapie schon erhalten hatten, also für wie viele Patienten die möglicherweise noch infrage kommt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Zum ersten Teil hat sich jetzt ergänzend Frau Dr. Gökbüget gemeldet, zum zweiten Teil müsste dann der pU noch etwas sagen. – Bitte schön, Frau Dr. Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Vielen Dank. – Der Begriff „geeignete Therapie“ ist ein wenig akademisch. „Geeignet“ heißt auch, hier muss man irgendeine Erfolgchance haben. Natürlich kann man, wenn man hart argumentiert, sagen, wir können irgendeine Chemotherapie machen. Aber das ist nichts, was in der Situation viel bringen würde. Das heißt also, man muss genau abwägen, und da gibt es für alle Optionen in der Situation immer Für und Wider. Bei der Wahl eines weiteren TKIs kann zum

Beispiel die Frage der Komorbiditäten eine Rolle spielen. Viele TKIs sind nicht geeignet, zum Beispiel bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, zum Beispiel Ponatinib. Für Inotuzumab wäre dann die Überlegung: Soll im unmittelbaren Anschluss eine Transplantation stattfinden? Hier könnte das Problem der VOD ins Spiel kommen. Man kann da keine Schwarz-Weiß-Antwort finden, sondern das ist ein komplexer Entscheidungsprozess, in dem es in dieser kleinen begrenzten Patientengruppe, die wirklich in einer sehr schweren Situation ist, extrem wichtig ist, dass man Alternativen hat. Das zeigt wirklich die praktische Erfahrung, wie komplex diese Fälle dann im Einzelfall sind.

Auch die Fortsetzung von TKI zum Beispiel kann sinnvoll sein; denn es kann verschiedene Subklone der ALL geben. Einer reagiert möglicherweise noch auf die TKI, aber andere Klone wachsen hoch, und da braucht man einen alternativen Wirkmechanismus. Also, ich hoffe, dass das etwas mehr erklärt, wie schwierig das im Einzelfall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, erster Teil damit abgehandelt, bevor ich zum zweiten gehe? – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch ergänzend gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Von meiner Seite nur ganz kurz, damit die CAR-T-Zellen nicht im falschen Fahrwasser landen. Wenn ich richtig weiß, ist die Studie 2017 abgeschlossen worden. Das war vor der Zulassung von Tisagenlecleucel. Es geht hier um jüngere Patienten für Tisagenlecleucel, formal unter 25, und das waren in der Studie unter 10 Prozent der Patienten. Wir finden das wichtig, weil es eine Perspektive ist. Wenn sich die CAR-T-Zellen bei der ALL so bewähren, wie das im Moment bei den jungen Patienten aussieht, dann brauchen wir das als Bridging, und deshalb ist es wichtig, das als Perspektive aufzuzeigen. Aber ich glaube, das beeinflusst im Moment nicht die Bewertung der vorliegenden Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gökbüget, noch mal ergänzend?

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich wollte auch nur aus der praktischen Erfahrung sagen, dass diese Therapie für die Philadelphia-positive ALL aktuell überhaupt keine Rolle spielt, weil das, wie gesagt, überwiegend ältere Patienten sind, und es stellt keine Alternative dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Zweiter Teil der Kuhn'schen Frage an den pU. Wer möchte? – Herr Dr. Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Ich möchte auch hervorheben, dass es sich um eine sehr, sehr kleine Patientenpopulation handelt, wie eingangs von Herrn Rieth schon erwähnt. Wir sprechen hier von etwa zehn Patienten, die jährlich für die Therapie mit Blinatumomab bei Versagen von zwei TKIs in Betracht kommen. Zur Frage der Nachbehandlung in der ALCANTARA-Studie mit Inotuzumab: Das waren zwei Patienten die hier noch Inotuzumab nach Blinatumomab erhalten hatten. Da muss man bei jedem einzelnen Patienten individuell abwägen, ob Inotuzumab infrage kommt. Inotuzumab wie auch die CAR-Ts, über die wir schon gesprochen haben, haben die eine oder andere mitunter sehr schwere Nebenwirkung, wie die VOD, eine okklusive Erkrankung bei Inotuzumab nennen, bei CAR-T-Zellen schwere neurologische Nebenwirkungen oder Cytokine Release Syndrome, sodass diese Therapien auch nicht für jeden Patienten infrage kommen und Blinatumomab hier eine wichtige alternative Therapieoption darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schill. – Frage beantwortet, Herr Kuhn? – Okay, danke. – Also zwei Patienten nachbehandelt, damit wir es richtig haben. – Dann habe ich jetzt Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Ich habe zwei Fragen zu der vorgelegten Propensity-Score-Analyse an den pU und eine an die Fachgesellschaften. Ich möchte mit meiner Frage an den pharmazeutischen Unternehmer beginnen. Sie weisen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass bei dem indirekten Vergleich mit der retrospektiven Kohortenstudie präspezifiziert wurde für klinisch relevante Confounder, dass für klinisch relevante Confounder adjustiert wurde. Nun wurde in der Nutzenbewertung kritisiert, dass nicht für alle bekannten Confounder adjustiert wurde. Können Sie erläutern, wie Sie da vorgegangen sind? Dann würde ich im Anschluss gerne von den klinischen Experten erfahren, ob es noch andere prognostisch relevante Faktoren gibt, die hier nicht berücksichtigt wurden. Aber vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer erst einmal sein Vorgehen zur Auswahl dieser Varianten darlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte für den pU? – Frau Schrom.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Die klinisch relevanten Confounder im Anwendungsgebiet waren im Protokoll präspezifiziert und wurden dann im Propensity Score basierten Verfahren angewandt. Das Ergebnis des Propensity Score basierten Verfahrens war, dass diese klinisch relevanten Confounder ausgeglichen waren, weshalb wir von einer Vergleichbarkeit der Patientenpopulation ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schrom. – Frau Pitura, beantwortet das Ihre Frage? Den ersten Teil?

Frau Pitura: Können Sie noch mal nennen, welche das waren, welche in die Propensity Score Analyse eingegangen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Schrom. – Wir verstehen Sie nicht, Sie müssen sich entschließen.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Könnten wir die Frage kurz zurückstellen, dann können wir das nachschlagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, machen wir. – Dann Kliniker, zweiter Teil der Frage von Frau Pitura. – Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Dann würde ich das auch gern zurückstellen; denn ich würde die auch gern noch mal hören.

Frau Dr. Müller: Ich könnte die kurz vorlesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Bevor das jetzt lange gesucht wird, und zwar, sieben Faktoren als Covariaten-Kandidaten, die in das Modell eingegangen sind. Das waren Alter zum Zeitpunkt der Behandlung, rezidierte refraktäre ALL, Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Geschlecht, Dauer der letzten Behandlung und Erstdiagnose, vorherige Stammzelltransplantation, Anzahl an Salvage-Therapien und wenn gar keine Salvage-Therapie vorgenommen wurde. Das waren die, die in das multivariate Modell gingen. In dem multivariaten Modell hat dann – – Mit, ich glaube, einer 0,3 Cutoff sind zwei Covariaten im Endeffekt, für die wurde adjustiert, und zwar keine vorherige Salvage-Therapie und Anzahl der Salvage-... . Das war aber sozusagen das statistische Ausgraben in dem multivariaten Modell. Unsere Frage war, ob aus Sicht der Kliniker hier relevante prognostische oder prädiktive Faktoren fehlen, weil das von der

FB Med neben dem nicht Berücksichtigten nicht bekannter Confounder, was nun mal so ist, wenn sie nicht bekannt sind, kann man nicht, wurde das auch angemerkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller, für diese Klarstellung. – Frau Dr. Schrom, das war es? Sie haben es auch gefunden, richtig?

Frau Dr. Schrom (Amgen): Ja, ich habe es gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Dann Frau Dr. Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Vielen Dank. – Die wesentlichen Faktoren sind in der Tat berücksichtigt. Meiner Meinung nach wäre es eigentlich das Alter gewesen, die Dauer der vorherigen Remission, die Stammzelltransplantation und die Zahl der Salvage-Linien. Man kann natürlich immer mehr wünschen, aber es ist bei einer so heterogenen kleinen Patientengruppe automatisch begrenzt, was man da untersuchen kann, insbesondere wenn man überlegt, wie viele komplexe Therapieabläufe diese Patienten im Einzelnen haben und was in der Real World in historischen Daten an Informationen verfügbar ist. Meiner Meinung nach sind das wirklich die entscheidenden Faktoren, und alles andere wäre aufgrund der großen Diversität und der verschiedenen Varianten, die es da geben könnte, nicht sinnvoll gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gökbüget. – Herr Professor Wörmann ergänzend, dann Frau Schrom, dann weiß ich nicht, Frau Müller, ob Sie neben dem Input, den Sie eben gegeben haben, noch eine Frage haben, ansonsten wäre dann Herr Kuhn dran. – Bitte schön.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Frage, aber ich glaube, Frau Pitura war noch nicht ganz durch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht ein kurzer Punkt: Das, was durchaus für uns relevant ist, sind weitere molekulare Analysen, zum Beispiel, ob Resistenzmutationen auftauchen. Aber es geht hier bei den Confoundern nur um unabhängige Variablen, und die sind eben dann nicht unabhängig. Die hängen zum Beispiel mit der Dauer der vorherigen Remission zusammen. Insofern glaube ich, dass man die Gruppe nicht so exzessiv machen darf. Wirklich zu zeigen, dass es unabhängige Confounder gibt, ist, glaube ich, schwierig über das hinaus, was Frau Gökbüget gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt noch mal zurück zu Frau Pitura. Frau Pitura, Frage beantwortet oder nicht und weitere Frage?

Frau Pitura: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich hätte noch eine zweite Frage. Die bezieht sich auf mögliche Unterschiede im Startpunkt der Beobachtung, einmal in der ALCANTARA-Studie und einmal in der retrospektiven Kohortenstudie. Sehen Sie da eine relevante Verzerrung in dem Startpunkt der Beobachtungszeit für das OS?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu vom pU? – Frau Schrom und Herr Schill, dann habe ich eine Nachfrage von Frau Jacobs zu den Confoundern. – Bitte schön, Frau Schrom.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Da sich die Therapieoptionen, wie die EMA im EPAR angemerkt hat, im Beobachtungszeitraum nicht verändert haben, gehen wir davon aus, dass sich dadurch kein Unterschied in den Daten ergibt.

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

Herr Dr. Schill (Amgen): Dem habe ich nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Jacobs, FB Med zu den Confoundern.

Frau Jacobs: Danke. – Ich möchte noch mal nachfragen, und zwar Herrn Wörmann und Frau Gökbuget, wie Sie den Stellenwert als Confounder vom Gesundheitszustand eines Patienten oder auch der Tumorlast einschätzen. Diese Faktoren haben Sie bei ihren Aufzählungen nicht berücksichtigt, also Tumorlast im Sinne von Blastenzahl und Knochenmark.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte beginnen? – Frau Gökbuget und dann Herr Wörmann.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Zum AZ muss man sagen, dass es eigentlich für die rezidierte ALL nicht nachgewiesen ist, dass es prognostisch relevant ist. Man kann natürlich annehmen, dass das der Fall ist. Aber richtige Daten gibt es dazu eigentlich nicht. Ich denke, dass es implizit ist, auch in der historischen Kohorte, dass man Patienten mit einem nicht ausreichenden AZ auch keiner anderen Therapie unterziehen würde. Das ist eine medizinische Entscheidung, die vielleicht nicht formal dokumentiert ist, aber die eben stattfindet.

Die zweite Frage bezog sich auf die Tumorlast. Auch hier würde ich sagen, es ist nicht analysiert worden. Es spielt für die Response zu Blinatumomab eine Rolle; das wissen wir aus den anderen Daten bei der Philadelphia-negativen ALL. Aber auch hier sehe ich eigentlich keinen Grund, anzunehmen, dass es hier unterschiedliche Verteilungen gibt. Ich kann mir zumindest keinen Mechanismus vorstellen, der dazu führen sollte, dass ausgerechnet in diese Population in der Studie dann Patienten mit niedrigerer Tumorlast hineinkommen. Im Gegenteil, es waren überwiegend Patienten, die tatsächlich einen höheren Knochenmarkblastenanteil hatten. Insofern sehe ich keinen Mechanismus, der systemisch zu dieser Verzerrung hätte führen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Gökbuget. – Herr Wörmann Ergänzungen oder okay?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht ganz kurz: Vielleicht bezieht sich die Frage auf die früheren Verfahren mit Minimal residual disease, wo wir diskutiert haben, wo Blinatumomab eingesetzt werden konnte, und insofern ist es ganz konsequent, glaube ich, das nachzufragen. Aber das ist hier nicht die Situation. Hier wäre die Frage, ob 20 Prozent Knochenmarkinfiltration oder 30 Prozent Knochenmark einen Unterschied machen, und das macht überhaupt keinen Unterschied. Das ist eine Sache von fünf Tagen. Wenn ich fünf Tage später punktiere, habe ich 10 Prozent oder 15 Prozent mehr im Knochenmark. Minimal residual disease ist hier nicht diskutiert, weil es nicht das Eingangskriterium war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Es ist gut, dass Sie das erwähnt haben, weil ich finde, wir würden uns wünschen, auch bei der Philadelphia-positiven ALL schon in der MRD-Situation Blinatumomab zu geben. Aber darum geht es heute nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber vielleicht wollen die Kassen das hören, diese Möglichkeit. – Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Damit bin ich noch mal bei Frau Pitura. Frau Pitura, jetzt okay?

Frau Pitura: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann jetzt Herr Kuhn und danach Frau Müller.

Herr Kuhn: Ich hätte auch zwei Fragen zu dem Propensity-Score-Matching, vielleicht zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses hatte noch einige andere Kritikpunkte an dem indirekten Vergleich aufgebracht, insbesondere dass die Patienten in der Vergleichskohorte bis zu acht Jahre früher behandelt wurden als die in der Studie ALCANTARA, dass in der Vergleichskohorte keine Einschränkung auf den Allgemeinzustand oder auf Komorbiditäten stattgefunden hat, wie das in der Studie ALCANTARA war, und dass systematisch nur die letzte Therapielinie in den Fällen betrachtet wurde, wo Patienten im Studienzeitraum gestorben sind. War das dann die letzte Therapielinie vor Exitus? Also der Tod war dann sozusagen ein schon zu erwartendes Ergebnis allein aufgrund der Definition der Vergleichskohorte? Lassen wir einmal alle diese Kritikpunkte beiseite, die, wie Sie jetzt verstanden haben, in diesem Vergleich wesentlich Blinatumomab bevorzugen. Selbst dann zeigt sich aber in den Ergebnissen, die Sie in Modul I dargestellt haben, kein statistisch signifikanter Unterschied in keinem der betrachteten Endpunkte, weder im Gesamtüberleben noch bei den kompletten Remissionen.

Ich würde gerne verstehen, woraus Sie den geringen Zusatznutzen ableiten. Das ist mir noch nicht ganz klar geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Lebioda, bitte.

Frau Lebioda (Amgen): Der geringe Zusatznutzen wird aus dem Vorteil im Gesamtüberleben abgeleitet. Er ist zwar nicht signifikant, wie Sie gerade erwähnt haben, Herr Kuhn, aber es ist dennoch so, dass hier ein Vorteil besteht und wir von einer sehr kleinen Patientenpopulation sprechen, wo es aufgrund der reduzierten Power dazu kommen kann, dass die Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind, weil die Konfidenzintervalle zu groß sind.

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

Herr Kuhn: Okay, vielen Dank. – Dann hätte ich noch eine Frage an die klinischen Sachverständigen, an Frau Gökbuget und Herrn Wörmann bezüglich der Therapiealternativen in diesem Anwendungsgebiet. Die Vergleichskohorte wurde ab 2009 rekrutiert, ALCANTARA ab 2017. Haben sich seit 2009 die Therapieergebnisse im Bereich der rezidierten refraktären Philadelphia-positiven ALL verbessert? Haben sich da wesentliche neue Therapieoptionen ergeben, die die Ergebnisse der Patienten verbessert haben? Ich gehe davon aus, das ist eine rhetorische Frage, aber das wäre noch wichtig, zu wissen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gökbuget, fangen wir mit Ihnen an und dann Herr Wörmann.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Wie Sie schon sagen, es gab eigentlich in der Primärbehandlung enorme Fortschritte durch den Upfront-Einsatz der TKIs. Wenn es aber zum Rezidiv kommt, sehe ich tendenziell sogar eher schlechtere Ergebnisse, weil man dann die Patienten selektioniert, die tatsächlich nicht auf die Primärbehandlung mit TKI ansprechen. Ich sehe da keinen Trend, weder in der Supportivtherapie noch bei der Verfügbarkeit anderer Substanzen, der in eine positive Richtung geht, leider.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das leider auch nur bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, waren Sie durch?

Herr Kuhn: Alle Fragen beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und dann Frau Holtkamp, PatV. – Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte auf den zweiten Punkt, der eben kurz angesprochen wurde, aber vom pU nur relativ cursorisch beantwortet, den zweiten Hauptkritikpunkt der FB Med an dem indirekten Vergleich noch mal eingehen, und zwar die Unterschiede im Startpunkt der Beobachtungszeit. Das hat Frau Pitura schon gefragt und Sie sind auch darauf eingegangen, Herr Kuhn, im Zusammenhang damit, dass praktisch in der historischen Kontrolle der Startzeitpunkt die letzte Salvage-Therapie vor dem Tod war. Darauf ist auch die FB Med eingegangen. Dazu würde ich gerne etwas mehr hören, als dass sich die Therapieoptionen seit damals nicht verändert haben. Die FB Med führt dazu aus, dass sich die Beobachtungszeit für das Überleben durch dieses Vorgehen, also praktisch die Festlegung der Salvage-Therapie rückwirkend, bei den verstorbenen Patienten die letzte Salvage vorher, in der historischen Kontrolle im Vergleich zur Studie ALCANTARA künstlich verkürzt worden wäre, sprich: Es ist ein sozusagen nicht balancierter Vergleich bei der Beobachtungszeit, also der Startzeitpunkt für die Beobachtung für das Gesamtüberleben nicht vergleichbar. Das war der zweite wesentliche Kritikpunkt neben den Confoundern, über die wir noch nicht geredet haben. Dazu würde ich gerne vom pU – ich weiß nicht, ob sich auch die Fachgesellschaften dazu äußern können – noch etwas mehr hören, weil das für die Frage relevant ist. Also, wenn ich einen kürzeren Beobachtungszeitpunkt für OS habe, dann gebe das eine mögliche Verzerrung. Das ist, denke ich, relativ plausibel. Könnten Sie dazu ausführen, warum Sie das hier als nicht gegeben sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte für den pU beginnen? – Frau Dr. Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Für die unterschiedliche Beobachtungszeit in retrospektiven Studien wird es immer Abweichungen geben. Das ist also ein grundsätzliches Problem. Wir haben allerdings die beiden zulassungsrelevanten Studien dargestellt und somit die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hm, hm, okay. – Danke schön.

Frau Dr. Müller: Darf ich dazu noch nachfragen? Es sei denn, es will sich noch jemand äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit hatte ich gerechnet. Ich dachte, die Kliniker würden noch einen Ton dazu sagen, aber das ist jetzt relativ unbefriedigend. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei Fragen, eine an den pU. Sie sagen, das ist nun mal so. Vielleicht können Sie sich dazu äußern, ob das aus Ihrer Sicht ein relevanter, ein großer Unterschied ist oder eine kleine Verzerrung durch den unterschiedlichen Startzeitpunkt. Wenn sich das um ein paar Tage größenordnungsmäßig handeln würde, wäre es etwas anderes, als wenn es um Wochen geht. – Das ist die eine Frage.

Die zweite geht direkt an die Kliniker. Sie haben eben vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers gesagt, es ist die bestverfügbare Evidenz. Die Kliniker hatten dazu in der Stellungnahme ausgeführt, also die DGHO und GMALL, dass Sie in dieser sehr seltenen Indikation aufgrund der komplexen Entscheidungsfindung für eine Therapie oder für die Wahl einer bestimmten Therapie – – Würde das hier eine Randomisierung, wenn ich das richtig verstanden habe, unmöglich machen. Das heißt, wenn ich Ihre Stellungnahme richtig verstanden habe, wäre in diesem Anwendungsgebiet ein randomisierter Vergleich gar nicht möglich. Sie sind in Ihrer Stellungnahme allerdings auf die TKIs eingegangen, Dasa-tinib, Ponatinib usw. Dazu noch mal die Frage, was Herr Kuhn angesprochen hatte: Wie sehen Sie das? Sehen Sie das tatsächlich hier als nicht möglich, eine Randomisierung durchzuführen? Wie sehen Sie das vor dem Hintergrund, dass im Anwendungsgebiet keine alternativen Behandlungsoptionen bestehen, die Entscheidung für eine alternative Behandlungsoption?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Zunächst noch mal pU und dann die Kliniker. – Frau Lebioda, bitte.

Frau Lebioda (Amgen): Wir gehen hier im Vergleich hinsichtlich des Beobachtungszeitraums von einer minimalen Verzerrung aus. Leider waren wir bei den retrospektiven Analysen daran gebunden, auch mit der Verfügbarkeit der Daten. Es sind mehrere Registerdaten, die hier eingeflossen sind. Um eine möglichst hohe Datenbasis zu generieren, mussten wir leider den Beobachtungszeitraum – – Also weicht der Beobachtungszeitraum von der klinischen Studie ab. Aber wir gehen davon aus, dass es minimal ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller: Darf ich nachfragen, was heißt „minimal“? Können Sie das irgendwie etwas näher eingrenzen?

Frau Lebioda (Amgen): Entschuldigung, dass ich es noch mal sagen muss. Da sich die Therapieoptionen nicht verändert haben, sehen wir daher keinen großen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Wäre es zu relevanten Änderungen in den Therapieoptionen gekommen, hätte die Beobachtungsdauer sicherlich Auswirkungen. Aber da es zu keinen Änderungen kam, gehen wir nicht davon aus, dass sich das wesentlich ausgewirkt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt die Kliniker, zweiter Teil der Frage. Wer möchte beginnen? – Frau Gökbüget wieder.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Die Frage der Randomisierung hat mehrere Aspekte. Punkt eins ist die sehr kleine Patientenkohorte. Da müsste man über, was weiß ich, fünf bis sieben Jahre vielleicht weltweit rekrutieren, um eine Patientenzahl zusammenzubringen, die einigermaßen valide Aussagen ermöglicht. Zum Zweiten sind es, wie schon erwähnt, die Entscheidungskriterien, die man berücksichtigen muss. Wie will man das in der Randomisation abbilden? Da müsste man verschiedene Varianten im Vergleichsarm haben, die sich wiederum an bestimmten Kriterien orientieren. Eine so komplexe Randomisation kann ich mir in der praktischen Umsetzung, ehrlich gesagt, kaum vorstellen. Über diese lange Zeit der Rekrutierung würde sich dann wahrscheinlich doch etwas am Umfeld der Therapie ändern. Dann würden wir nicht mehr rekrutieren können. Man muss sich auch vorstellen, dass es hier um Patienten geht. Denen will man schon die optimale Therapie in ihrer individuellen Situation anbieten und sie nicht zwanghaft randomisieren, wenn man nicht eine adäquate Vergleichsbehandlung hat, und die haben wir eigentlich nicht, zumindest keine übergeordnete adäquate Vergleichsbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Ergänzungen oder okay?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dies kann man mit zwei Worten zusammenfassen. Das eine ist: Was ist der Vergleichsarm? Best Supportive Care oder Best Available Therapy? Als es los ging, wäre Best Supportive Care das Richtige gewesen, als die Studie geplant wurde, 2014. Das hatten wir schon erwähnt. Es gibt zum Beispiel Inotuzumab, was aber für viele Patienten nicht geeignet ist. Da müsste man aus ethischen Gründen wahrscheinlich Best Available Therapy machen und das, was noch hinzukommt, mit hineinnehmen, sodass es eine sehr heterogene Gruppe geben würde. Ich glaube nicht, dass wir über das hinauskommen, was wir in der Interpretation so einer Studie jetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, das war okay?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Also ich interpretiere das so, dass das, was hier vorgelegt wird, in der derzeitigen Situation für Sie eigentlich die best verfügbare Evidenz ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich sehe bei beiden Nicken, damit wir das auch im Protokoll niederlegen können. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp und dann Herrn Kuhn. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Morgen! Ich habe drei Fragen und eine Rückfrage. Ich fange mal mit der Rückfrage an, und zwar zum Themenbereich allogene Stammzelltransplantation. Da hatten die Kliniker betont, dass die Remission möglichst gut sein soll. Also, ich denke mal, idealerweise MRD-Negativität, also molekulare Remission. Aber wie ist es am anderen Ende des Spektrums? Was würden Sie noch als Ansprechen akzeptieren, um eine allogene Transplantation sinnvollerweise durchzuführen? Muss es eine komplette Remission sein, sei es komplett oder inkomplett, oder würde man in Einzelfällen auch eine partielle Remission akzeptieren können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte? – Frau Gökbüget, bitte.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Das ist eine sehr berechtigte Frage. Man muss zwischen dem unterscheiden, was man sich idealerweise wünschen würde, und was man noch akzeptieren kann, wenn alles andere nicht funktioniert. Deshalb ist es so: Idealerweise würden wir uns eine hämatologische Remission und eine molekulare Remission wünschen. Wir würden aber auch transplantieren, wenn keine komplette molekulare Remission erreicht wird. Es gibt keine Datenlage, dass man sagt, man vorenthält dem Patienten dann diese Therapie. In einer verzweifelten Situation, wenn keine anderen Optionen mehr zur Verfügung stehen, würde man je nach Alter und Vorbehandlung etc. allen Kriterien, die wir gesagt haben, möglicherweise sogar noch mit einer PR transplantieren. Aber das sind wirklich ganz schwierige Einzelentscheidungen, die dann mit dem Patienten besprochen werden. In der Regel wünscht man sich eine CR mit einem möglichst niedrigen MRD-Niveau, wobei das MRD-Niveau bei der Philadelphia-positiven ALL, das muss man einschränkend sagen, da gibt es verschiedene Methoden der Evaluierung, mit BCR-ABL-MRD, Immunglobulin-pCR-MRD usw. Da muss man sicherlich dann auch noch die Ergebnisse in sehr verschiedenen Verfahren zusammennehmen und übergeordnet beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget. – Herr Wörmann, Ergänzungen, oder? Okay. Danke schön. Herr Wörmann hat keine Ergänzungen. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Dann die nächste Frage daran anschließend: Es waren acht von 45 Patienten, die in eine Langzeitremission gekommen sind, davon sieben mit allogener Transplantation, wenn ich das richtig gesehen habe. Das heißt, einer nicht. Da würde mich interessieren: Hatte dieser Patient besondere Merkmale? War das zum Beispiel so ein MRD-negativer?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU, können Sie dazu etwas sagen? – Herr Dr. Schill, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Es waren acht Patienten in Langzeitremission am Ende der Beobachtungszeit, und von den fünf Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch in Komplettremission waren, hatten vier Patienten keine allogene Transplantation erhalten. Also, die Zahlen, die Sie genannt haben, waren wohl nicht ganz korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank für die Aufklärung. Es waren sogar vier ohne allogene Transplantation?

Herr Dr. Schill (Amgen): Vier Patienten brauchten keine allogene Transplantation und waren am Ende der Beobachtungszeit immer noch in Remission.

Frau Dr. Holtkamp: Also da war meine Frage: Haben die irgendwelche besonderen Merkmale? Waren das zum Beispiel solche MRD-negativen Patienten?

Herr Dr. Schill (Amgen): Ja, die Patienten waren in CR und wenn ich mich jetzt recht besinne, auch MRD-negativ. Fast alle Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten, waren sowieso fast alle MRD-negativ, 88 Prozent der Patienten mit CR waren auch MRD-negativ.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke. – Nächste Frage: In der Studie wurden keine Daten zur Lebensqualität und Patient Reported Outcomes erhoben, wenn ich das richtig gesehen habe. Sie sagten aber, Herr Rieth, dass sich die Lebensqualität verbessert hat. Da würde mich interessieren, worauf Sie das bauen, und es wäre schön gewesen, wenn es auch datenbasiert wäre. Können Sie dazu etwas sagen, vielleicht auch die Kliniker?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Zuerst der pU. – Frau Dr. Schrom.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Wir möchten hervorheben, dass Blinatumomab mehr eine Immuntherapie ist, die unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Status wirkt, weshalb wir davon ausgehen, dass die Verträglichkeit und somit auch die Lebensqualität zwischen der Philadelphia-positiven und der Philadelphia-negativen ALL vergleichbar ist. Wir haben die Lebensqualität bereits in der Phase-III-Studie TOWER für die Philadelphia-negativen Patienten erhoben. Darin hat sich gezeigt, dass die Lebensqualität der Chemotherapie deutlich überlegen ist. Darauf basieren unsere Aussagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen von den Klinikern? Frau Gökbuget oder Herr Wörmann? Wie sehen Sie das? Herr Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet, dann Frau Gökbuget.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es gibt keinen Ersatz für eine Erhebung von Lebensqualitätsdaten.

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

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): In dem Fall kann ich nur zustimmen, was Frau Lebioda gesagt hat. Es gibt keinen Grund anzunehmen, warum die Lebensqualität bei Philadelphia-positiver ALL anders verlaufen sollte. Es ist sehr wichtig, die Lebensqualität zu erfassen, aber je kleiner die Studien sind, desto weniger aussagefähig ist das natürlich. Deshalb würde ich die Qualität der Erfassung einer randomisierten Studie in dem Kontext sehr hoch einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sie hatten auf Frau Lebioda Bezug genommen. Es war Frau Schrom, nur damit wir das im Protokoll richtigstellen können, damit wir am Ende nicht philologische Reduktion betreiben müssen. – Frau Holtkamp, Fragen beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Eine Frage noch, auch daran anschließend. – Frau Gökbuget, Sie haben mehrfach die Analogie zu dem Anwendungsgebiet der Philadelphia-negativen betont. Halten Sie die Daten für übertragbar?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Es kommt darauf an, welche Daten. Bei der Lebensqualität auf jeden Fall, auch die Toxizitätsdaten zum Beispiel, da hat sich nichts Neues ergeben. Das Ansprechen ist vergleichbar, wobei man dann bei der Philadelphia-positiven ALL eine komplexere Situation hat, aber, wie gesagt, Tox auf jeden Fall, Lebensqualität auf jeden Fall.

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

Frau Dr. Holtkamp: Also, Gesamtüberleben insbesondere nicht, heißt das?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Nein, das heißt es nicht. Auch das ist vergleichbar. Aber, wie gesagt, sowohl in der Philadelphia-negativen ALL als auch in der Philadelphia-positiven ALL haben wir sehr komplexe unterschiedliche Patientengruppen. Dennoch ist es aufgrund des Mechanismus der Therapie in gewisser Weise schon übertragbar. Nur dann gibt es zum Beispiel in der Philadelphia-positiven ALL vielleicht mehr vortransplantierte Patienten, vielleicht ältere Patienten. Ich kann jetzt nicht aus dem Stegreif sagen, ob die Überlebensdaten da komplett vergleichbar sind. Das müsste man sich genauer anschauen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller dazu, dann Herr Kuhn und Herr Rieth.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte auch noch mal kurz nachfragen. Ich hatte Sie jetzt so verstanden, Frau Dr. Gökbuget, dass es sich in diesem Anwendungsgebiet – es ist das erste Blinatumomab-Anwendungsgebiet in der Philadelphia-positivem ALL – doch eher um ältere Patienten handelt. Habe ich das falsch verstanden? Nicht.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Sie haben es richtig verstanden, die Inzidenz der Philadelphia-positiven ALL nimmt mit dem Alter rasant zu, also ab 55 sind schon fast 50 Prozent der Patienten mit B-Vorläufer ALL Philadelphia positiv.

Frau Dr. Müller: Das spielt für Lebensqualität und Safety nach unserer Erfahrung im Alter unter Umständen schon eine gewisse Rolle. Also, die Toleranz von Nebenwirkungen kann anders sein. Das wollte ich nur anmerken.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Nur noch eine kurze Anmerkung: Das war einer der Vorteile der Immuntherapie mit Blinatumomab, dass es in der Toxizität nach Altersgruppen eigentlich kaum Unterschiede gab. Das ist ein Riesenvorteil, der das von der Chemotherapie unterscheidet, weshalb diese Substanzen ganz besonders bei älteren Patienten zunehmend untersucht werden, auch in der Firstline.

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Kuhn und dann Herrn Dr. Rieth. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Nur noch eine ganz kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wir hatten schon gesagt, dass die Studie im Januar 2017 die finale Analyse ergeben hat. Die Zulassung wurde aber erst im Januar 2021 erteilt. Können Sie ausführen, warum das so lange gedauert hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dr. Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Wir befinden uns bei Blinatumomab mittlerweile im fünften oder gar sechsten Nutzenbewertungsverfahren. Zwischenzeitlich waren noch weitere Indikationen hinzugekommen, MRD-positive ALL, dann die Kinder, und es braucht einfach – – Eine Indikation nach der anderen muss intern bei Amgen abgearbeitet werden, weil auch da die Kapazitäten natürlich limitiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, also betriebsinterne Prozesse.

Herr Kuhn: Das ist für mich jetzt überraschend, wenn an anderer Stelle immer die schnelle Verfügbarkeit von Arzneimitteln ins Feld geführt wird, aber das nehmen wir jetzt so hin. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann habe ich Herrn Dr. Rieth.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Ich wollte Frau Holtkamp noch antworten. Ich habe mich nicht gedrückt, aber ich habe Frau Schrom antworten lassen. Ich hatte mich in meinem Eingangsstatement auch auf den Vergleich mit den TOWER-Daten oder auf die TOWER-Daten zur Lebensqualität bezogen. Damit ich persönlich geantwortet habe, wollte ich das noch ergänzen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt keine Frage, keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich Ihnen, ich vermute Sie machen das wieder, Herr Dr. Rieth, die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Bitte schön, Herr Rieth.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre wichtigen Fragen und die wichtige und klärende Diskussion, auch die Beiträge von Frau Dr. Gökbuget und Herrn Professor Wörmann. Vielen Dank.

Aufgrund der ALCANTARA-Daten, die ich kurz erwähnt hatte, ist Blinatumomab auch eine wichtige Therapieoption für Patienten und Patientinnen mit rezidivierender Philadelphia-Chromosom-positiver ALL

nach Versagen von mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapien, die keine alternativen Behandlungsoptionen haben. Blinatumomab ermöglicht den Patienten bei guter Verträglichkeit eine Chance auf ein verlängertes Überleben. Daher ist der Zusatznutzen von Blinatumomab nach unserer Auffassung als gering einzustufen. – So viel in aller Kürze. Herzlichen Dank für Ihre Zeit und für die gute Diskussion. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an den pU, herzlichen Dank an unsere beiden klinischen Sachverständigen. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Betrachtungen und Bewertungen einbeziehen und diese Anhörung beenden. Herzlichen Dank, dass Sie bei uns waren. Wir machen in drei Minuten mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und schönen Tag noch für die, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr