



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Blinatumomab (D-1177 + D-1178 + D-1179)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Juli 2025  
von 15:13 Uhr bis 16:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Friederich

Frau Dr. Schrom

Herr Dr. Rieth

Herr Dr. Schill

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

Frau Dr. Gökbuget

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Cario

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Pfitzer

Herr Rabel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Spirius

Herr Dr. Kaulfuss

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau von Salisch

Frau Merens

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 15:13 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist zwar zwei Minuten vor der Zeit, aber ich glaube, wir können beginnen, weil ich sehe, die relevanten Teilnehmerinnen und Teilnehmer scheinen da zu sein, relevant dergestalt, dass sie Stellungnahmen abgegeben haben. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Blinatumomab.

Wir haben drei Dossiers, über die wir jetzt gemeinsam sprechen, weil zwei in der Versorgung eher von untergeordneter Bedeutung mit kleinen Patientenzahlen sind. Wir haben das Dossier 1177, das ist die rezidierte oder refraktäre B-Zell-ALL zwischen einem Monat bis unter einem Jahr und nach mindestens zwei Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation. Hierzu haben wir eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller und des pharmazeutischen Unternehmers.

Dann haben wir das Dossier 1178, das ist auch die B-Zell-ALL, Hochrisikoerstreizidiv über einen Monat bis unter einem Jahr. Hierzu haben wir ebenfalls eine Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Als drittes haben wir das Dossier 1179. Das sind die Erwachsenen mit neu diagnostizierter PH-negativer CD19-positiver ALL als Konsolidierungstherapie. Hier haben wir wieder den pharmazeutischen Unternehmer, der sich mit einer Stellungnahme auf die allen drei Dossiers zugrunde liegende Bewertung der Fachberatung Medizin vom 2. Juni bezieht. Ebenso haben sich der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und das German Multicenter Study Group ALL, also GMALL, hierzu verhalten sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, MSD Sharp & Dohme und Pfizer Pharma GmbH. Wir machen das aber, wie gesagt, jetzt im Rahmen einer Anhörung.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Amgen müssten anwesend sein Frau Friederich, Frau Dr. Schrom, Herr Dr. Rieth und Herr Dr. Schill, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Dr. Gökbüget und Herr Professor Dr. Wörmann – Fragezeichen, eben war er noch da –, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. Cario, für MSD Sharp & Dohme Frau Pfitzer und Herr Rabel, für Pfizer Pharma Frau Spirius und Herr Dr. Kaulfuss, für AstraZeneca Frau von Salisch und Frau Merens sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Ich frage noch einmal: Herr Wörmann, sind Sie mittlerweile anwesend? – Nein.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort. Wer macht das? – Herr Dr. Rieth, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir von Amgen an dieser Stelle erneut auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte von Blinatumomab bei der akuten lymphatischen Leukämie eingehen dürfen. Wir möchten uns gerne als Team vorstellen: Frau Friederich leitet den Bereich Market Access, Frau Dr. Schrom vertritt ebenfalls die Abteilung Marktzugang und war für das Dossier verantwortlich. Herr Dr. Schill ist für die medizinischen Aspekte zuständig, und mein Name ist Dr. Achim Rieth. Ich leite die medizinische Abteilung Hämatologie, Onkologie bei Amgen hier in München.

Thema der heutigen Anhörung, Sie haben es gesagt, Herr Professor Hecken, sind drei Indikationserweiterungen für Blinatumomab, sowohl für Säuglinge als auch für Erwachsene.

Für die Säuglinge, wie Sie es ausgeführt haben, handelt es sich um Ergänzungen bereits durch den G-BA bewerteter Indikationen, weshalb wir uns im Folgenden auf das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ALL fokussieren wollen.

Für das Ausmaß des Zusatznutzens wollen wir gerne folgende Aspekte hervorstellen: Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht bei diesen Patientinnen und Patienten? Zweitens. Welche Ergebnisse hat die Zulassungsstudie E1910 gezeigt? Warum glauben wir, dass Blinatumomab einen erheblichen Zusatznutzen bringt?

Zuerst zum therapeutischen Bedarf: Die ALL ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung. Die Behandlung erfolgt mit einer sehr intensiven Multichemotherapie, die sich über insgesamt etwa zweieinhalb Jahre erstreckt. Die Therapie gliedert sich in mehrere Phasen: Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Bei Betroffenen mit bestimmten prognostischen Risikofaktoren oder bei schlechtem Ansprechen ist zudem oft noch eine allogene Stammzelltransplantation erforderlich.

Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten kann mit dieser Therapie geheilt werden. Die Behandlung ist jedoch häufig mit schwerwiegenden Folgen verbunden. Das größte Risiko der intensiven Multichemo besteht in einer ausgeprägten Knochenmarktoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. Eine weitere Intensivierung dieser Chemotherapie ist daher nicht möglich.

Die Immuntherapie mit Blinatumomab bietet eine hochwirksame Ergänzung zur Chemotherapie. Als bispezifischer T-cell-Engager führt Blinatumomab die körpereigenen T-Zellen an die resistenten Tumorzellen heran, sodass diese vom Immunsystem erkannt und zerstört werden. Das Ziel der Therapie der ALL ist die Heilung. Es gilt, unbedingt ein Rezidiv zu vermeiden; denn kommt es zu einem Rezidiv bei der ALL, verschlechtert sich die Prognose dramatisch. Das mediane Überleben beträgt dann nur noch wenige Monate, und nur etwa jeder fünfte Patient bzw. Patientin kann langfristig überleben.

Nun zu den Ergebnissen der Phase-III-Zulassungsstudie E1910: Diese Studie hat die Kombination von Blinatumomab mit einer Multichemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Multichemotherapie untersucht. Bei dieser Studie handelt es sich um eine vom NCI gesponserte, nichtkommerzielle Studie der Studiengruppe ECOG-ACRIN, einer renommierten amerikanischen Studiengruppe in der Onkologie. Diese randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie E1910 lieferte qualitativ hochwertige Daten, die sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Blinatumomab führte zu einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Bei zusätzlicher Gabe von Blinatumomab lebten nach fünf Jahren noch 79 Prozent aller Patientinnen und Patienten und sind mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt, gegenüber nur 58 Prozent unter alleiniger Chemotherapie. Jeder fünfte Erkrankte überlebte somit zusätzlich durch Blinatumomab.

Die Hazard Ratio liegt bei beeindruckender 0,47, ein Wert, der nur sehr selten, extrem selten in der Hämatonkologie erreicht wird. Ähnliche Ergebnisse gibt es auch für das rezidivfreie Überleben zu berichten. Darüber hinaus zeichnet sich die Anti-CD19-Immuntherapie mit Blinatumomab dadurch aus, dass sie in der Regel gut verträglich und weitestgehend ambulant durchführbar ist. Zudem besteht in Deutschland mittlerweile eine langjährige klinische Erfahrung mit Blinatumomab.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen: Die Hinzugabe von Blinatumomab zur Konsolidierungstherapie erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ALL verlängert signifikant und klinisch relevant das Überleben und ist neuer Therapiestandard. Der hohe Stellenwert von Blinatumomab im klinischen Versorgungsalltag wird auch durch die Aufnahme in zahlreiche nationale und internationale Leitlinien und Therapieempfehlungen, wie zum Beispiel in das deutsche GMALL-Therapieergime, die europäische ESMO-Leitlinie, in

die Empfehlungen des European LeukemiaNet und die amerikanische NCCN-Leitlinie untermauert. Aus unserer Sicht ist der Zusatznutzen daher als erheblich einzustufen. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich jetzt auf Fragen und die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rieth. – Ich beginne mit der Konsolidierungstherapie, also mit den Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie im Rahmen einer Konsolidierungstherapie. Meine Frage an die Kliniker: Die Zulassung, ich habe es vorgetragen, umfasst Erwachsene ohne Altersbeschränkung. Wir sehen in der pivotalen Studie E1910, die von Herrn Rieth erwähnt wurde – er hat gesagt, dass sie nicht vom Unternehmer gesponsert wurde –, dass nur Erwachsene zwischen 30 und 70 Jahren eingeschlossen wurden. Deshalb die naheliegende Frage, inwieweit die Studienergebnisse auch auf Patientinnen und Patienten unter 30 bzw. über 70 Jahre übertragen werden können.

Mich interessiert auch, ob Sie uns darstellen können, welchen klinischen Stellenwert der MRD-Status in der Therapieentscheidung zur Konsolidierung bei der neu diagnostizierten ALL hat. – Also zum einen die Übertragbarkeit und dann der Stellenwert des MRD-Status. Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Frau Gökbuget, bitte.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Vielen Dank für die Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Die Problematik der Altersgrenzen tritt bei der ALL immer wieder auf. Die Entscheidung für solche Altersgrenzen ist nach meiner Meinung mehr oder weniger arbiträr entstanden. In den USA hatte man zum damaligen Zeitpunkt, als die Studie gestartet wurde, gerade diese Diskussion junge Erwachsene, Erwachsene, Adoleszente. Diese Definition hat sich lange durch verschiedene Substanzen durchgezogen. Damals gab es bis zu 30 Jahre eine andere Studie. Deshalb hat man diese Altersgrenze gesetzt. Über 70 Jahre ist es wahrscheinlich der zugrunde gelegten Chemotherapie anzurechnen, die für ältere Patienten nicht designiert war.

Das Grundprinzip der zusätzlichen Wirksamkeit von Blinatumomab als bispezifischer Antikörper mit völlig unterschiedlichem Wirkmechanismus als die Chemotherapie ist meiner Meinung nach agnostisch. Egal, welcher Chemotherapie-Backbone oder welche Altersgruppe zugrunde liegt, kann man das meiner Meinung nach unabhängig als auf alle Altersgruppen übertragen.

Wir hatten, die Pädiater werden das vielleicht bestätigen, gehofft, dass es in der kindlichen Population auch zu der Zulassung kommt, was dann nicht erfolgt ist. Selbst da hätten wir einen Sinn darin gesehen, diese Zulassung zu bekommen.

Der zweite Punkt war MRD. Oder soll ich kurz stoppen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, MRD. Ich hätte sonst Herrn Cario sofort wegen der Kinder gefragt. Aber machen Sie auch die MRD, bitte.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Diese Studie bezog sich ausschließlich auf Patienten, die nach der initialen Induktion und Konsolidierung MRD-negativ waren. Das ist im Grunde die Patientenpopulation, bei der wir noch eine Datenlücke hatten. Bei MRD-positiven Patienten hat Blinatumomab schon lange Eingang in die Firstline gefunden. Hier war die Frage: Bringt es auch bei relativ niedriger Tumormasse etwas? Es gab auch biologische Fragen, ob es sinnvoll ist, ob zum Beispiel die Stimulation der T-Zellen erfolgt, wenn die Leukämiebelastung so niedrig ist. Das hat diese Studie eindeutig bestätigt.

Deshalb halte ich diese Integration im Grunde bei allen Patienten für sinnvoll. Das haben wir in Deutschland auch so umgesetzt, unabhängig vom MRD-Niveau. Das ändert aber nichts daran, dass Patienten, die im MRD-positiven Setting Blinatumomab bekommen, trotzdem noch Hochrisikopatienten sind, weil sie auf die Chemotherapie schlecht angesprochen haben, während die anderen Patienten, die MRD-negativ sind, im Wesentlichen weiter im Standardrisiko bleiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Cario vielleicht zu den Kindern und damit auch zu der Population der insgesamt unter Dreißigjährigen, wobei mit 29 das Kindsein ein Ende gefunden hat.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Ich kann es ergänzen: Die Zulassung war aufgrund der ACRIN-E1910-Daten auch für Kinder beantragt worden. Das war abgelehnt worden. Leider kamen erst wenige Wochen später die Ergebnisse einer Studie bei Kindern, der COG AALL1731-Studie. Die Studie hat untersucht, ob Patienten, die a priori ein gutes Risikoprofil haben, nämlich die NCI-Standardrisikopatienten, also Kinder im Alter von 1 bis 10 Jahren, mit unter 50.000 Leukozyten bei Diagnosestellung, von zusätzlichen Blöcken Blinatumomab zur Chemotherapie profitieren würden, wenn sie in der mittleren oder Hochrisikogruppe sind.

Diese Studie wurde bei einer Interimsanalyse nach zweieinhalb Jahren bereits abgebrochen, weil die Überlegenheit des Blinatumomab- plus Chemoarms gegenüber dem Chemoarm alleine so hoch war, dass nicht zu erwarten war, dass sich das noch irgendwann ändert. Nur um eine Größenordnung zu nennen: Hier gab es eine Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens von 88 Prozent auf 96 Prozent. Selbst in diesem extrem hohen Niveau schafft die Gabe von Blinatumomab zusätzlich zur Chemotherapie einen deutlichen Sprung in der Reduktion von Rezidiven.

Leider lag diese Studie bei der Antragstellung bei der EMA noch nicht vor, sodass die Indikation für Kinder in der Erstlinientherapie erst einmal abgelehnt worden war. Wir sehen trotzdem genug Evidenz und das Kompetenzzentrum Onkologie in Düsseldorf ebenso, dass auch wir empfehlen, Kindern, die in der mittleren oder Hochrisikogruppe sind, nach unseren Therapiekonzepten ebenfalls zusätzlich Blinatumomab-Kurse zu geben. Das ist unsere Einschätzung, sodass wir im Prinzip bei 1 bis 17 oder sogar 0 bis 17 sind, und dann ist die Lücke bis 30. Aber alles andere ist mittlerweile gefüllt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar, danke schön. – Frau Gökbüget hat sich noch einmal gemeldet.

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO):** Ich wollte etwas zu der Lücke sagen. Vielen Dank für den Hinweis. Diese Lücke ist durch nichts zu begründen, und auch in der praktischen Versorgung wäre das absolut nicht umsetzbar; denn alle Patienten zwischen 18 und circa 55 Jahren werden nach einem Basis-Chemotherapie-Protokoll behandelt und ab 55 Jahren nach einem anderen Chemotherapie-Protokoll für ältere Patienten. Das ist der Versorgungsstandard hier. Ich würde eher umgekehrt sagen: Wenn man keinen klaren Grund hat, warum es bei Jüngeren nicht wirken sollte, und das zeigen die Daten, die Herr Cario genannt hat, dann sollte man es auf jeden Fall für alle Altersgruppen anbieten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ergänzung bezogen auf die ab 18- bis Neunundzwanzigjährigen. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, hat sich gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer – die an die Fachgesellschaften hatten Sie schon adressiert, Professor Hecken – zur Erwachsenen-Studie, also zur First-Line-Studie. Beide Fragen sind zu Safety-Daten. Sie haben im Dossier lediglich die relativen Risiken, nicht jedoch die Time-to-Event-Analysen zu den schweren UE CTCAE 3/4 vorgelegt. Es gab eine längere Therapiedauer im Blinatumomab-Arm, geplant, die de facto Therapiedauer lag auch nicht vor. Dadurch würde man eine Verzerrung zu Ungunsten des länger beobachteten Armes erwarten. Da können mehr Ereignisse auftreten. Können Sie hier Time-to-Event-Auswertungen nachreichen? Haben Sie die? – Das war die erste Frage. Es kommen dann noch mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schrom hat sich dazu gemeldet. Bitte schön.

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Bezüglich der Time-to-Event-Analysen: Wie im Eingangsstatement erwähnt, wurde diese Studie nicht von Amgen geplant, sondern von der ECOG-ACRIN-Studiengruppe. Das heißt, wir hatten in dem Sinne keinen Einfluss auf die Datenerhebung.

Deshalb konnten wir auch die Sicherheit nicht wie üblich mit Time-to-Event-Analysen auswerten und haben durch die Darstellung der Effektschätzer, wie wir es im Dossier getroffen haben, die bestmögliche Approximation durchgeführt. Wir haben uns auf den Step 3, die für uns relevante Phase, bezogen. Die deskriptiven Ergebnisse zu Step 4, der schon der Erhaltungstherapie entspricht, sind deskriptiv noch im CSR zu finden.

Nichtsdestotrotz, auch wenn wir die gewohnten Analysen so nicht vorlegen konnten, weil uns die Time-to-Event-Analysen nicht möglich sind zu berechnen, ist die wichtigste Erkenntnis aus der Studie, dass wir keine neuen Nebenwirkungen oder keine sicherheitsrelevanten Ereignisse beobachtet haben, die wir noch nicht kennen, und sich damit das Nebenwirkungsprofil, das für Blinatumomab seit vielen Jahren bekannt ist, bestätigt. Die Sichtweise wurde in dem Sinn auch von der EMA bestätigt, die im Rahmen der Indikationserweiterung die E1910 inklusive einem gesamten Studienpaket zur Sicherheit aus fünf Studien bewertet hat und damit zu einer positiven Nutzen-Risikoabschätzung kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schrom. – Jetzt eine Frage an Frau Rissling: Haben Sie zu diesem Komplex eine Anmerkung oder einen anderen Komplex? Dann würde ich Frau Müller weiterfragen lassen, sonst würde ich Sie jetzt drannehmen.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe sowohl Fragen zur Sicherheit, aber auch zu anderen Aspekten. Ich würde sonst auch erstmal Frau Müller lassen.

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

**Frau Dr. Rissling:** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Sie haben wieder das Wort.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine klinische Frage, aber die stelle ich zurück. Das betrifft eine der beiden pädiatrischen Indikationen. – Die nächste Frage ist mehr eine Interessensfrage. Sie haben klargestellt, weil es eine wissenschaftsgetriebene Studie ist, hatten Sie keinen Zugriff auf die Rohdaten und konnten diese Time-to-Event-Auswertungen für die schweren UE nicht vorlegen. Nun haben Sie auch keine Auswertungen zu den SUE vorgelegt. Die vollständige Erhebung aller UE war nicht vorgesehen, nur die schweren UE und die Adverse Events of Special Interest in dieser Studie. Jetzt ist meine Interessensfrage: In der EU ist man verpflichtet, SUSAR zu melden. Um SUSAR zu melden, muss man vollständig alle UE und damit auch Schweregerade also SUE usw. erheben. Nun ist die Studie nicht in der EU durchgeführt worden, sondern in den USA, Kanada und Israel, wenn ich das richtig entsinne. Sind die Regularien da anders? Gibt es da keine Verpflichtung? Diese Verpflichtung gilt unabhängig davon, ob das eine Pharma-gesponserte war oder eine wissenschaftsgetriebene Studie bei uns ist. Wissen Sie das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Schill.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** In den USA gibt es das sogenannte Expedited Reporting Adverse Event System. Das ist wahrscheinlich so etwas Ähnliches, Vergleichbares wie die SUSAR, und mit diesem etablierten regulatorischen Mechanismus wird in den USA versucht, Nebenwirkungen, die vielleicht noch nicht bekannt sind, möglichst schnell zu erfassen. Genau dieses Erfassungssystem wurde auch in der Studie E1910 angewendet.

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

**Frau Dr. Müller:** Das kann man dann nicht entsprechend übertragen.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Eins zu Eins lässt es sich wahrscheinlich nicht übertragen, aber wie Frau Schrom gesagt hat, nichtsdestotrotz fanden sich keine neuen Sicherheitssignale zu Blinatumomab. Diese Events von besonderem Interesse waren separat erhoben worden, unter anderem insbesondere das neurologische Ereignis und Zytokin-Freisetzungssyndrome, also zwei bekannte Nebenwirkungen von Blinatumomab, die gesondert ausgewertet wurden. Darüber hinaus gab es in der Studie keine Nebenwirkungen, die nicht bekannt gewesen wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schill. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Okay, dann muss ich das so hinnehmen. Dann ist es eine andere Kategorisierung, und wir können die so direkt nicht übertragen. Adverse Events of Special Interest ist mir klar, aber wir ziehen primär die Gesamtraten für unsere Bewertungen heran.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Wir machen zunächst hier weiter. Die beiden anderen Anwendungsgebiete für die Kinder, Frau Müller, machen wir danach am Schluss. Sonst geht es im Protokoll kreuz und quer. Einverstanden? Okay. – Frau Rissling, Fb Med.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe noch Fragen zur Sicherheit. Zum einen ist es so: Sie haben die Behandlungszeiten für die Konsolidierungsphase angegeben, also die theoretischen gemäß Protokoll. Hier hat sich im Interventionsarm eine um circa 5,5 Monate längere Behandlungszeit ergeben. Auch in den Expositionsdaten, die Sie in der Stellungnahme nachgereicht haben, findet sich ein Unterschied von im Median drei Zyklen. Nun ist es aber so, dass die tatsächlichen Behandlungszeiten bzw. Beobachtungszeiten sowohl für die Konsolidierungsphase als auch für die Erhaltungsphase nicht vorliegen. Ich wollte fragen, ob Sie hierzu Angaben machen bzw. diese nachreichen könnten.

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

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Wir haben die Exposition mit der Studienmedikation nachgereicht. Das ist das, was wir für die Stellungnahme einreichen konnten. Weiterführende Analysen liegen uns im Datenpaket momentan nicht vor, dass wir dazu noch weitere Auswertungen durchführen könnten.

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

**Frau Dr. Rissling:** Das heißt, Sie können die Behandlungszeiten nicht noch einmal nachrechnen. Wenn ich das richtig verstehe, werden bei diesen Expositionsangaben zum Beispiel Behandlungsunterbrechungen oder Ähnliches nicht berücksichtigt.

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

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Aktuell können wir das nicht nachreichen. Laut Studienbericht liegt vor, dass die Behandlungszeiten in den verschiedenen einzelnen Chemotherapie-Wirkstoffen erhoben wurden. Die einzelnen Wirkstoffe wurden erhoben. Die aufzusummieren, können wir aktuell nicht nachreichen. Dafür haben wir die Daten nicht.

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

**Frau Dr. Rissling:** Sowohl für Step 3 und Step 4 nicht. Für die Erhaltungsphase ist das auch nicht möglich?

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Das betrifft die gesamte Studie. Die wurden konform erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Schill hat sich auch dazu gemeldet. Bitte.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Wichtig zu ergänzen ist, dass die Gesamtbehandlungszeit in beiden Armen genau gleich lang war. Die Konsolidierungsphase war im Blinatumomab-Arm länger, dafür war die Erhaltungsphase im Chemotherapie-Arm länger. Insofern war die Gesamtbehandlungszeit identisch.

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

**Frau Dr. Rissling:** Ich muss kurz nachfragen: Für die Erhaltungsphase waren die Behandlungszeiten ähnlich, also könnte man da vielleicht die relativen Risiken erhalten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schill oder Frau Schrom?

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Nein, wie Frau Schrom gesagt hat, die sind nicht verfügbar.

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

**Frau Dr. Rissling:** Okay, danke schön. Ich habe dann noch zwei andere Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Darf ich an der Stelle unterbrechen? Frau Müller, Sie haben sich dazu gemeldet. Haben Sie zu diesem Komplex noch etwas? Ansonsten würde ich Frau Rissling weitermachen lassen, danach Frau Krumbiegel und dann wieder Sie. Geht es bei Ihnen konkret um diese Frage?

**Frau Dr. Müller:** Ja, es geht konkret um diese Frage.

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

**Frau Dr. Müller:** Habe ich Sie richtig verstanden? Ich bin eigentlich davon ausgegangen, geplant war für die Konsolidierung eine wesentlich längere Behandlungsdauer im Blinatumomab-Arm, was sich dadurch erklärt, dass wir alternierend acht Zyklen haben, Blinatumomab und Chemotherapie und gegenüber im Vergleichsarm vier Zyklen. Sie sagen jetzt, in der Erhaltungstherapie ist es andersherum. Die ist deutlich länger im Vergleichsarm. Können Sie dazu vielleicht noch ein, zwei Dinge sagen? War das so geplant?

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Ja, genau, Frau Müller, das war genauso geplant. Die Dauer, die Gesamtbehandlungsdauer ab Intensivierungsphase war über zweieinhalb Jahre geplant, ab Intensivierungstherapie. Demzufolge waren die Therapien unterschiedlich lang, die Konsolidierungsphase länger im Blinatumomab-Arm und umgekehrt länger die Erhaltungsphase im Chemotherapie-Arm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schill. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet.

**Frau Dr. Müller:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt wieder zurück zu Frau Rissling.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe noch eine Frage zur Sicherheit, nämlich zur Operationalisierung. Könnten Sie diese noch einmal erläutern? Es sollten nicht alle unerwünschten Ereignisse unabhängig des Schweregrads vollständig erhoben werden, sondern auch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und, wenn ich das richtig verstanden habe, auch unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

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

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Dürfte ich nachfragen, was genau die Frage zum Abbruch der Studienmedikation ist. Geht es nach der Vollständigkeit?

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

**Frau Dr. Rissling:** Ja, genau.

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Okay. – Wie wir bereits festgehalten haben, ist das eine Studie der Studiengruppe ECOG-ACRIN. Allerdings ist das eine sehr renommierte Studiengruppe in den USA. Zusätzlich wurde diese Studie vom NCI gesponsert. Das NCI legt on top zu den Auswertungsanforderungen von ECOG-ACRIN seine eigenen Anforderungen darüber.

Das heißt, die hatten noch ein eigenes Berichtsverfahren, in dem unter anderem diese Expedited Reporting Adverse Event genannt plus die Therapieabbrüche inklusive Angabe des Grundes dokumentiert werden mussten. Wir gehen damit davon aus, dass aufgrund der Kooperation ECOG-ACRIN plus NCI nach dem höchsten Standard dokumentiert wurde. Das wurde im Endeffekt von EMA und FDA bestätigt, die diese Studie als Basis der Zulassung herangezogen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schrom. – Frau Rissling, bitte.

**Frau Dr. Rissling:** Aber das heißt trotzdem, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nicht vollständig in beiden Behandlungsarmen für die Studie erfasst worden sind. Oder wie kann ich das verstehen?

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

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Wie ich es gesagt habe. Was uns vorliegt, ist, dass nach höchstem Standard dokumentiert wurde. Ob das eine hundertprozentige Vollständigkeit ist, das können wir im Nachhinein nicht mehr einsehen. Wir gehen allerdings davon aus, dass die Daten valide genug sind, wie von den Zulassungsbehörden bestätigt.

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

**Frau Dr. Rissling:** Danke schön. Ich mache mit der nächsten Frage weiter.

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

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe eine Frage zu Blinatumomab im Kontrollarm. Sie haben angegeben, dass 25 Prozent im Kontrollarm Blinatumomab außerhalb des Protokolls erhalten haben. Als häufigsten Grund geben Sie in der Stellungnahme MRD-Positivität an. Meine Frage wäre: Können Sie weitere Gründe für den Erhalt von Blinatumomab nennen? Wie hoch war der Anteil an Personen in der Konsolidierungsphase, Erhaltungsphase, aber auch Follow-up?

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

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Im Chemotherapiearm haben 25 Prozent der Patienten als Folgetherapie Blinatumomab erhalten, und zwar aus dem Grund, dass davon auszugehen ist, dass diese Patienten entweder MRD-positiv waren oder noch schlimmer vielleicht sogar ein Vollrezidiv hatten. Blinatumomab war in den USA kurz nach Beginn der Studie bei der rezidivierenden ALL, also ab Ende 2014, und auch bei der MRD-positiven ALL ab 2018 zugelassen. Diese Anwendung ist zulassungskonform erfolgt. Umso beeindruckender ist es, dass trotz dieser 25 Prozent der Patienten, die Blinatumomab als Folgetherapie erhalten hatten – diese Patienten hatten diese sehr schlechte Prognose, da sie rezidiert oder schon MRD-positiv waren, was ein ganz schlechter Prognosefaktor ist –, dieser 20-prozentige Überlebensvorteil, der trotzdem im Blinatumomab-Arm erreicht wurde, obwohl 25 Prozent der Patienten im Kontrollarm Blinatumomab erhalten haben.

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

**Frau Dr. Rissling:** Vielen Dank. Haben Sie, ich sage einmal, eine deskriptive Auswertung zum Blinatumomab-Einsatz im Kontrollarm?

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Deskriptiv liegt uns das, denke ich, nicht vor. Aber es gibt keinen anderen Grund als ein Rezidiv oder eine MRD-Positivität, weshalb diese Patienten hätten Blinatumomab erhalten sollen.

**Frau Dr. Rissling:** Vielen Dank. Dann eine letzte Frage: Ich denke, das geht relativ schnell. Sie haben in der Stellungnahme Angaben zur Begleitmedikation, zur Prävention einer Graft-versus-host disease nach einer Stammzelltransplantation gemacht. Liegen vollständige Angaben für beide Behandlungsarme für alle Patienten vor, die ab Step 3 in die Studie aufgenommen worden sind?

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

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Ihre Frage ging nach der Vollständigkeit, wie viele Patienten eine allogene Transplantation erhielten? Diese Angaben haben wir, glaube ich, im Dossier geliefert.

**Frau Dr. Rissling:** Nein, Sie haben nur diese Angaben geliefert. Aber meine Frage war, ob Sie vollständige Angaben zur Begleitmedikation für die gesamte Studienpopulation haben, für alle Patienten ab Step 3?

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Das war die Investigator-Sponsored-Study. Das war im Rahmen dieser Studie, in der sehr viel Begleitmedikation erfolgte, im Rahmen der ALL-Therapie, die sich über zweieinhalb Jahre hinzieht mit viel Nebenwirkungen der Chemotherapie, mit wahnsinnig viel Begleittherapie, die allein für die Nebenwirkungen der Chemotherapie obligat praktisch

immer dazugegeben wird, von der Studiengruppe im Rahmen dieser Investigator-Sponsored-Study so nicht vorgesehen.

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

**Frau Dr. Rissling:** Danke schön. Ich habe vorerst keine weiteren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Krumbiegel vom GKV-SV.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Wir haben einige Fragen an den pU und eine an die Kliniker. Ich würde mit den Fragen an den pU beginnen. Unsere erste Frage bezieht sich auf die Patientenzahlen. Uns interessiert, ob Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet vorliegen, inklusiv MRD-positive Patienten, da nach FDA-Zulassung 2018 diese Patienten hier eingeschlossen wurden.

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

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Wir haben im Dossier die MRD-negativen Patientinnen und Patienten und zusätzlich die MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten und im Anhang 4G haben wir die reine Auswertung der MRD-positiven dargestellt. Wir haben alle Subsets sowohl getrennt als auch kombiniert ausgewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hilft Ihnen das, Frau Krumbiegel?

**Frau Dr. Krumbiegel:** Nein, ich befürchte, die Frage wurde nicht richtig verstanden. Uns geht es darum, wie viele Patienten in dem zugelassenen Anwendungsgebiet vorliegen, nicht welche in die Studie eingeschlossen wurden, also die Berechnung der Patientenzahlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Schill, bitte.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Vielleicht noch ergänzend: Die MRD-positiven Patienten waren bereits in dem Verfahren 2019, glaube ich, mit der BLAST-Studie errechnet worden. On top kommen jetzt nur die MRD-negativen Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schill. – Frau Krumbiegel.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Das nehmen wir so hin und schauen, wie wir damit weiterarbeiten. 2019 ist etwas her, und wir wollen eine Gesamtzahl haben. Aber ich würde, wenn ich darf, mit unseren Fragen weitermachen.

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

**Frau Dr. Krumbiegel:** Wir haben an den pU die Frage bezüglich der Operationalisierung des Erreichens einer CR bzw. CRI. Laut Nutzenbewertung wurde angegeben, dass fehlt, welche Kriterien hier zugrunde liegen, ob diese leitliniengestützt waren, um dieses Erreichen des CR oder CRI zu identifizieren. Vielleicht kann der pU bitte noch einmal ausführen, welche Kriterien berücksichtigt wurden bzw. ob diese leitliniengestützt waren.

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

**Frau Friederich (Amgen):** Das war noch zu der vorhergehenden Frage zu den Patientenzahlen. Vielleicht kurz, dass wir die vorhergehende Frage abschließen, bevor dann die Kollegen übernehmen.

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

**Frau Friederich (Amgen):** Wir haben die Differenz dargestellt, die sich auf das aktuelle AWG bezieht. Wir verstehen, dass Sie die Gesamtpatientenpopulation betrachten wollen. Wie Herr Schill sagt, wir haben für die MRD-positiven den Beschluss und die Patientenzahlen und wie Sie im Dossier in der Inzidenzentwicklung sehen, gibt es über die Jahre hinweg keine großen

Varianzen, sodass man annehmen kann, dass die Patientenzahlen von 2019 für die MRD-positiven immer noch so gültig sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Die neue Frage. Wer macht das für den pU? – Herr Schill.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ging es um die Definition der CRI. Die war meines Wissens im Studienprotokoll enthalten und als eine CR mit einer unvollständigen Erholung der Thrombozyten oder neutrophilen Zahlen definiert, zu denen genaue Werte im Protokoll angegeben waren. Das entspricht der üblichen CRI-Definition.

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

**Frau Dr. Krumbiegel:** Vielen Dank. – Ich gehe zu unserer nächsten Frage weiter, bei der es um die Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation geht. Es lag im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals, ob eine ALLO-SZT durchgeführt werden soll oder nicht, wobei genaue risikoadaptierte Kriterien nicht vorlagen bzw. nicht beschrieben wurden. Vielleicht kann der pU ausführen, welche Kriterien der Prüfarzt in seine Entscheidung hat einfließen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Krumbiegel. – Herr Schill, bitte.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Dort gelten die NCCN-Leitlinien. Anhand derer wurde entschieden, ob eine allogene Transplantation geplant ist oder nicht, wobei diese Entscheidung wohlgernekt schon bei Studieneinschluss gefällt wurde. Schon bei Studieneinschluss wurde gesagt, allogene Transplantation ist geplant oder nicht.

Kriterien, die da üblich sind, sind zum Beispiel eine genetische Apparition, zum Beispiel komplexer Karyotyp, oder eine späte CR kann auch als Transplantationskriterium gelten. Weitere Kriterien sind MRD-Positivität – gut, in der Studie war dann MRD-Negativität –, aber diese Kriterien sind im Wesentlichen international sehr ähnlich. Ich denke, Frau Gökbuget kann ergänzend zu den Kriterien beitragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Gökbuget, können Sie dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Ich denke, dass die Standardkriterien angewendet wurden, wobei man nach Altersgruppe unterscheiden muss, da variieren die Transplantationskriterien. Es sind immer individuelle Faktoren, die eine Rolle spielen und die sich über die Jahre ändern, auch was die Einschätzung angeht, ob man auf eine Transplantation verzichten kann oder nicht. Welche Komorbiditäten ein Patient mitbringt, ist letztendlich kriterienbasiert, aber auch individuell. Ich habe keinen Einblick, wie genau das dokumentiert ist. Allerdings war, wenn ich die Daten richtig entsinne, die Transplantrate in beiden Armen ungefähr gleich. Das spricht für mich dafür, dass das etwa vergleichbar ist.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Bei den MRD-negativen Patienten war die Transplantrate genau gleich, die war in beiden Armen 20 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gökbuget und Herr Schill. – Frau Krumbiegel, bitte.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Vielen Dank. Wir haben eine weitere Frage. Uns ist aufgefallen, dass die Patientenzahlen in der Interventionsgruppe in den Zyklen von Zyklus 1 zu Zyklus 4 stark abnehmen. Wir haben in Zyklus 1 noch die 100 Prozent, und der Anteil der Personen, die eine weitere Behandlung mit Blinatumomab bis Zyklus 4 bekommen, sinkt stark auf 50 Prozent ab. Laut Protokoll war die Gabe von vier Zyklen Blinatumomab vorgesehen. Können Sie dazu ausführen, warum diese Abnahme stattgefunden hat und welche Gründe dafür sprechen?

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

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Laut Protokoll waren diese vier Zyklen vorgesehen, es sei denn, eine Transplantation war geplant, dann sollten ein bis zwei Zyklen Blinatumomab erfolgen und dann die Transplantation. Diese 20 Prozent, die ich gerade genannt habe, reduzieren die Zahl der Zyklen deutlich. Dann kommt es auch bei dem einen oder anderen Patienten im Blinatumomab-Arm zum Rezidiv oder zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder dergleichen, sodass sich der Abfall von 100 Prozent, die alle vier Zyklen erhalten, dadurch erklärt, dass allein die Transplantierten und die Rezidive weniger Zyklen erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schill. – Frau Krumbiegel.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Vielen Dank für die Ausführungen. Wir haben noch eine Frage an den pU zu den zahlreichen Zensierungen in der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ab Jahr 3. Könnten Sie bitte zu den Zensierungsgründen ausführen?

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

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** In dem Datenschnitt, den wir mit dem Jahr 2023 eingereicht haben, befanden sich noch 70 Prozent der Studienpopulation in der Studie. Das heißt, der Großteil der Zensierungen war aufgrund der Länge des Follow-Up, was bei uns 4,5 Jahre im Median war. Man sieht in den Kaplan-Meier-Kurven ab dem dritten, vierten Jahr diese Plateaubildung. Basierend auf dieser Beobachtung ist nicht damit zu rechnen, dass aufgrund noch längerer Nachbeobachtungszeiten noch wesentliche Veränderungen eintreten werden. In Summe sehen wir mit 4,5 Jahren eine durchaus robuste Nachbeobachtung für eine Studie in der ALL.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Gökbuget, Sie haben sich gemeldet, dann zurückgezogen. Ich weiß nicht, ob ich Sie übersehen habe oder ob sich das erledigt hat. Haben Sie dazu noch etwas anzumerken?

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Nein, alles okay. – Ich wollte noch etwas dazu sagen, warum die letzten Blöcke vielleicht weniger Patienten erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie das. Das ist spannend.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Man muss auch sehen, dass bei den Patienten eine gewisse Therapiemüdigkeit eintritt. Ich glaube, man darf nicht unterschätzen, wenn man ins zweite Therapiejahr geht, dass die Patienten ein Therapieende erreichen und in die Erhaltungstherapie gehen wollen. Ich denke, das spielt bei einem kleinen Anteil eine Rolle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Krumbiegel, ist das okay oder haben Sie weitere Fragen?

**Frau Dr. Krumbiegel:** Ja, wir haben noch eine Frage zum Nebenwirkungsprofil an die Kliniker, wenn ich darf.

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

**Frau Dr. Krumbiegel:** Uns interessiert, wie man in der klinischen Praxis konkret mit dem Auftreten von neurologischen und psychiatrischen Nebenwirkungen umgeht, ob die Therapie fortgesetzt werden kann oder ob das Auftreten dieser Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führen würde.

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

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Für die Erwachsenen kann ich es kommentieren. Es gibt aufgrund der Fachinformation klare Festlegungen, wie da vorzugehen ist, mit welchem Schweregrad eine Unterbrechung der Infusion stattfindet, was in der Regel zur sofortigen Rückbildung der Adverse Events führt. Nach der Rückbildung hat man bei einem Restart verschiedene Möglichkeiten, mit einer niedrigeren Dosis zu starten oder gleich mit der höheren Dosis. Das würde auch in der Fachinformation stehen. Darin sind entsprechende Regeln festgelegt, zum Beispiel wann bei wiederholten schweren Krampfanfällen eine Kontraindikation für die

Fortsetzung der Therapie mit Blinatumomab besteht. Das ist inzwischen im Alltag sehr gut etabliert.

In der neuesten Variante der Fachinformation sind die sogenannten ICANS aufgenommen, also Syndrome der neurologischen Nebenwirkungen, die man beachten und als Score erheben soll, sodass sich das Handling darauf wahrscheinlich noch besser und standardisierter abwickeln lässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Cario für die Kinder.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Für uns gilt im Prinzip das Gleiche. Es gibt in der Fachinfo relativ klare Vorgaben. Man macht von vornherein Tests, um zu schauen, wann sich möglicherweise ICANS andeuten, um frühzeitig zu unterbrechen. Im Falle eines Krampfanfalls unterbricht man bis zur Normalisierung, kann dann mit einer niedrigen Dosis restarten und wird das immer unter einer antikonvulsiven Prophylaxe machen. Das ist etwas, was seit vielen Jahren etabliert ist.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der wichtigste Punkt ist, dass sich die Früherkennung inzwischen etabliert hat, dass die, die das machen, frühzeitig auf die Symptome geeicht sind und die Patienten informiert werden, worauf sie achten müssen. Ich glaube, deshalb ist die Rate von schweren Nebenwirkungen seit der Frühphase, in der das deutlich belastender für uns war, deutlich zurückgegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Krumbiegel, haben Sie weitere Fragen?

**Frau Dr. Krumbiegel:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller und Frau Holtkamp. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine kurze Frage zur Erwachsenenindikation, und dann kommt meine eine Frage zu der einen Kinderindikation zu den Safety-Daten. Wir haben bei den schweren UE – wie gesagt, das sind die relativen Risiken – 95,9 Prozent und 97,7 Prozent. Das heißt, wir sind in einem Bereich, in dem praktisch alle Patienten schwere UE haben, was man Ceiling-Effekt nennt. Sie haben beschrieben, insgesamt zweieinhalb Jahre Behandlungsdauer. Die Frage an die Fachgesellschaften ist: Halten Sie es für realistisch, dass in dieser Indikation aufgrund der langen und intensiven Behandlung, möglicherweise auch aufgrund der Grunderkrankung, die zumindest am Anfang sehr starke Symptome macht, im Endeffekt alle Patienten schwere UE haben? Bei UE haben wir es häufiger, bei schweren nicht so oft. Ist das realistisch?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Rieth dazu, bitte.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Mein Kommentar bezog sich auf die Nebenwirkungen und die Schulung und Erkennung der Nebenwirkungen. Das würde ich zurückstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Was sagen die Kliniker zu dem, was Frau Müller gesagt hat? – Herr Wörmann und Frau Göckbuget. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen, Frau Göckbuget kann das mindestens so gut sagen. Hier geht es viel um Laborwerte, schwere Neutropenien, Thrombozytopenien unter der Therapie. Wenn ich das von der Seite etwas platt sagen würde, ich hätte nur 100 Prozent als Zahl erwartet.

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

**Frau Dr. Göckbuget (DGHO):** Besser hätte ich es nicht sagen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das schränkt die Bewertbarkeit der schweren UE etwas ein, was heißt, die Bewertbarkeit. Wenn alle Patienten schwere UE haben, ist ein Vergleich wahrscheinlich nicht so zielführend. – Ich habe noch eine Frage zu der einen pädiatrischen Indikation. Kann ich die jetzt stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie es.

**Frau Dr. Müller:** Das ist nur eine kleine Frage, in der es um das Dossier-1178 geht. Das sind die pädiatrischen Patienten im Alter von einem Monat oder älter mit dem Hochrisikoerstreptidiv einer ALL, Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierung, in der rezidierten Situation. Ich habe eine Frage an den pU und eine Frage an die Kliniker. Ich weiß, dass die Fachgesellschaften keine Stellungnahme abgegeben haben, aber ich wollte trotzdem fragen, ob Sie mir aus dem Bauch heraus aufgrund Ihrer Fachkenntnis etwas beantworten können.

Hier gibt es, anders als bei der anderen pädiatrischen Indikation, eine Studie, allerdings für Kinder ab einem Jahr, die wir bereits 2021 bewertet haben, sogar mit dem erheblichen Zusatznutzen bis 18 Jahre. Das war die Studie 2012-015, ich nenne sie einmal so. Jetzt stellt sich die Frage: Gibt es Studien zu Säuglingen im Anwendungsgebiet? Jetzt haben wir die Zulassungserweiterung für die Säuglinge von Geburt an bis zu einem Jahr. Das geht an den pU, entweder Studien oder überhaupt klinische Daten.

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

**Herr Dr. Schill (Amgen):** In die Studie, die Sie genannt haben, Frau Müller, die 215-Studie, wären auch schon Säuglinge einschließbar gewesen, nur gab es sie damals im Rahmen dieser Studie nicht. Die Studie war so angelegt, dass die Kinder erst drei Zyklen Chemotherapie erhalten mussten. Sprich: die drei Zyklen haben drei Monate gedauert. Es war das erste Rezidiv, aber es gibt ganz wenige Säuglinge mit neu diagnostizierter ALL. Dass die innerhalb von einem Lebensjahr rezidivieren, dann noch drei Blöcke Chemotherapie erhalten, die noch einmal drei Monate dauert, und dann immer noch Säuglinge sind, die gab es im Rahmen dieser Studie, obwohl sie einschließbar gewesen wären, einfach nicht.

Weitere Daten, systematisch erhobene Daten anhand einer prospektiven Studie gibt es nicht. Es gibt lediglich Einzelfallberichte, die auch die EMA analysiert hat. Aber auch die EMA kam zum Schluss, dass es zu wenige und zu kleine Einzelfallberichte sind, als dass man hinsichtlich Wirksamkeit irgendwelche Schlüsse daraus ziehen könnte.

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

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Gut, also Einzelfallberichte, das ist mir plausibel. Man fragt sich, wenn es kaum vorkommt, warum dann die Zulassungserweiterung. Aber ja, die ist jetzt da. – Jetzt habe ich eine Frage an die Fachgesellschaften: Ich weiß, Sie haben keine Stellungnahme zur pädiatrischen Indikation abgegeben. Können Sie aus klinischer Sicht, weil das von der Fachberatung Medizin kritisiert wurde, trotzdem etwas zur Vergleichbarkeit der beiden Populationen sagen, sprich: in dieser eben genannten Indikation, also Hochrisikoerstreptidiv, Philadelphia-Chromosom-negative, CD19-positive, B-Vorläufer ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie, Säuglinge versus pädiatrische Patienten ab einem Jahr? Würden Sie bezüglich der Erkrankung einen Unterschied erwarten und auch, weil das auch von der Fachberatung Medizin thematisiert wurde, zur Definition der Hochrisikopopulation, Säuglinge im Vergleich zu älteren Kindern? Oder sind die so selten, dass Sie dazu nichts sagen können?

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Ich kann etwas dazu sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Die Stellungnahme hätte von der ALL-Rezidiv-Studiengruppe kommen sollen, denke ich. Ich vertrete primär die Erstlinientherapie, aber kenne die Daten natürlich auch. Grundsätzlich ist die ALL bei Säuglingen selten. Wir haben ungefähr 15 bis 20 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Die Säuglings-ALL ist dadurch gekennzeichnet,

dass 75 Prozent der Fälle sogenannte KMT2A-Rearrangements haben, also eine bestimmte genetische Subgruppe, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in der Erstlinientherapie eine besonders schlechte Prognose haben. Das ist, glaube ich, wichtig. Das heißt, mit konventioneller Chemotherapie liegt das ereignisfreie Überleben nur bei 35 bis 45 Prozent und das Gesamtüberleben nur wenig höher, um die 50 bis 55 Prozent. Von daher sehe ich unbedingt die Notwendigkeit, diese Patienten im Rezidiv mit Blinatumomab behandeln zu können.

Es gibt keinen Grund, anzunehmen, warum die nicht gleichermaßen ansprechen sollten. Es gibt sogar, sagen wir, eine indirekte Unterstützung; denn es gibt eine pivotale Studie des Infant Consortiums in der Erstlinientherapie, die 2023 von Inge van der Sluis im „The New England Journal of Medicine“ veröffentlicht wurde, die bei 30 Patienten in der Erstlinientherapie Blinatumomab direkt nach der Induktion gegeben haben und dann gefolgt von der Chemotherapie. Das hat zu einer enormen Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens auf 80 Prozent geführt, im Vergleich zur historischen Kontrolle von 50 Prozent, sodass dieses Medikament mit hoher Wahrscheinlichkeit absolut effektiv ist und das dann auch im Rezidiv sein sollte. Ich sehe deshalb sowohl die dringende Notwendigkeit, auch wenn es wenige Patienten sind, und ich sehe klar die große Chance, die dabei ist.

Zur Definition der Hochrisikoerkrankung: Das Hochrisikorezidiv wird als Rezidiv innerhalb der ersten 18 Monate nach Diagnosestellung definiert. Damit sind alle Rezidive im Säuglingsalter per Definition Hochrisikorezidive, weil sie maximal zwölf Monate alt sein können, um Säuglinge zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Ich will es, Frau Müller hat gefragt, für mich zusammenfassen: Ich gehe davon aus, nach dem, was Sie gesagt haben, dass hinsichtlich Erkrankungsgenese und Krankheitsverlauf Kinder zwischen einem Monat und einem Jahr mit der älteren pädiatrischen Population vergleichbar sind. Das ist eine Aussage, die mir wichtig erscheint.

Jetzt noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Nutzenbewertung wird bei diesem Dossier angemerkt, dass unklar sei, inwiefern andere möglicherweise geeignete Studien im Dossier nicht berücksichtigt worden seien. Deshalb interessiert mich Ihre Rationale bei dem Ausschluss von Studien im Modul 4. Inwieweit ist sichergestellt, dass alle geeigneten Studien für die Nutzenbewertung berücksichtigt worden sind? Das war ein Kritikpunkt, den die Fb Med an der Stelle gemacht hat. Kann dazu jemand etwas sagen? – Frau Schrom, bitte.

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Amgen hat bei der EMA ein sehr breites Evidenzpaket eingereicht. Das umfasste pharmakokinetische Modelle, fünf klinische Studien, Auszüge aus der Sicherheitsdatenbank von Amgen und Ergebnisse der Literaturrecherche. Es war leider einiges an Evidenz dabei, die für den G-BA nicht relevant ist. Wie wir in unserem Dossier festgehalten haben, sind die zulassungsbegründenden Studien bereits in den vorangegangenen Verfahren bewertet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, haben Sie noch weitere Fragen, Anmerkungen? Ansonsten gebe ich an Frau Schiller weiter.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Nein, diese Unsicherheit mit möglicherweise Hochrisikoabweichung ist ausgeräumt. Es ist schlüssig, dass bei 18 Monaten alle Säuglinge Hochrisiko sind. Das habe ich verstanden. Die Studie, auf die Sie repliziert haben, Herr Cario, war eine Studie, die nicht genau das Schema hier verwendet hat, diese Studie, in der Blinatumomab direkt nach der Induktion gegeben wurde und nicht im Rezidiv. Ist das richtig?

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Genau, das ist in der Erstlinientherapie, zeigt aber die Wirksamkeit von Blinatumomab bei Säuglingen.

**Frau Dr. Müller:** Okay. Sie sagen, es ist in der Erstlinie wirksam, und gehen davon aus, dass sich die Wirksamkeit im Rezidiv nicht gravierend von den Älteren unterscheidet. Okay, herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Schiller und Frau Holtkamp. Frau Schiller, GKVS.

**Frau Dr. Schiller:** Ich habe eine Frage, die sich an das anschließt, was Sie gerade gefragt haben, Herr Hecken, und zwar an den pU. Das bezieht sich auf das Verfahren mit der Nummer D-1177. Zwei von Ihnen gesponserte Studien haben Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktiverer B-Zell-Vorläufer ALL im Alter von unter einem Jahr untersucht. Gemäß EPAR nahmen an der Studie RIALTO sechs Kinder und an der Studie MT103-205 drei Kinder teil, die zu der in diesem Verfahren betrachteten Altersgruppe gehören. Meine Frage ist: Warum haben Sie für diese Patienten keine Daten für dieses Nutzbewertungsverfahren vorgelegt?

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

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Wie Sie gesagt haben, handelt es sich um einzelne Patientinnen und Patienten, die aus einarmigen Studien identifiziert wurden. Wie ich vorhin gesagt habe, sind das leider Studien, die vom G-BA normalerweise als nicht relevant identifiziert oder bewertet werden. Deshalb wurden die nicht dargestellt. Selbst die EMA kommt zu der Aussage, dass aufgrund dieser Einzelfallbewertungen keine Aussagen zur Wirksamkeit getroffen werden können. Allerdings liegt das Gesamtpaket an Studien insoweit vor, als dass die EMA zum Gesamtschluss inklusive der Sicherheitsauswertung zu einer positiven Nutzen-Risiko-Abschätzung kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Schiller, Nachfrage?

**Frau Dr. Schiller:** Dazu nicht. Ich habe noch eine Frage an die Kliniker aus dem pädiatrischen Bereich zum selben Verfahren. Die berechneten Patientenzahlen sind extrem gering. Mich interessiert, inwieweit aus Ihrer Erfahrung die Mehrfachrezidive, Rezidive nach ALLO-SZT oder Refraktärität bei Kindern von unter einem Jahr in der Praxis auftreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Cario, können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Wie schon gesagt, das sind seltene Fälle. Wir haben im Säuglingsalter ungefähr 15 bis 20 Patienten, die erkranken. Davon, muss man aber rechnen, rezidiviert die Hälfte und ist im Indikationsspektrum, weil es per se Hochrisikorezidive sind. Wir reden ungefähr von, ich schätze, 5 bis 10 Patienten pro Jahr, bei denen die Indikation besteht.

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

**Frau Dr. Schiller:** Vielen Dank.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe auch zwei Fragen, eine zu den Erwachsenen, eine zu den Kindern. Zu den Erwachsenen ist offenbar keine Lebensqualität erhoben worden. Das ist vermutlich etwas, wofür der pU nichts kann. Aber möglicherweise können Sie dennoch etwas dazu sagen. In Richtung der Kliniker: Es gab diese schweren Nebenwirkungen, die im Bereich neurologischer und psychiatrischer Nebenwirkungen deutlich häufiger waren. Frau Gökbuget, Sie haben diese Therapiemüdigkeit beschrieben. Wie schätzen Sie das in Bezug auf die Lebensqualität ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zunächst der pU, danach die Kliniker. Herr Schill, bitte.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Ich wollte kurz auf die von Herrn Cario genannten Rezidive eingehen, dass 50 Prozent der Säuglinge rezidivieren. Ich denke, das ist selbstverständlich vollkommen richtig, allerdings wird das Rezidiv nur ganz selten noch im Säuglingsalter sein, sodass die Kinder zum Zeitpunkt des Rezidivs in der Regel schon älter als ein Jahr sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Die Daten zur Lebensqualität wurden leider nicht erhoben. Aber angesichts der Überlebensdaten, dieses 20-prozentigen Überlebensvorteils und der Reduktion der Rezidive, die damit einhergehen, ist anzunehmen, dass auch die Lebensqualität der Patienten im Blinatumomab-Arm über alle Patienten hinweg deutlich besser und langfristiger ist als die Lebensqualität der Patienten im Chemotherapie-Arm.

Die neurologischen Ereignisse waren so, dass die im Blinatumomab-Arm etwas häufiger waren. Diese Studie war im Jahr 2014 zu einem Zeitpunkt gestartet, als noch nicht so viele Erfahrungen mit Blinatumomab in den USA vorlagen. Sie war noch vor der Zulassung der Therapie in den USA gestartet. Inzwischen, und das werden, denke ich, die Kliniker bestätigen, sind die Erfahrungen mit Blinatumomab so groß, gerade in Deutschland, dass hier neurologische Nebenwirkungen sehr frühzeitig erkannt und antizipiert und sehr frühzeitig therapiert werden können, sodass diese Häufigkeiten nicht mehr dem entsprechen, was man üblicherweise und auch in Deutschland sieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Die Kliniker waren von Frau Holtkamp auch angesprochen. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Gökbüget, bitte.

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO):** Ich würde auch unterstreichen, dass die Lebensqualität unter den Blinatumomab-Blöcken in der Regel sehr gut ist. In der Rezidivsituation gibt es eine Studie, in der das untersucht wurde. Ich denke, das kann man gut übertragen. Die wichtigsten Faktoren für die Lebensqualität sind, dass man ein gutes Therapieansprechen hat und die Klinik verlassen kann. Oft ist das so einfach. Diese ambulante Therapiedurchführung ist oft eine Erholung für die Patienten.

Die neurologischen Nebenwirkungen klingen auf dem Papier dramatisch, sind es teilweise auch. Aber die Nebenwirkungen, die am gefährlichsten für die Patienten sind und zu langen Krankenhausaufenthalten führen, sind die Chemotherapie-Nebenwirkungen. Das sind in dem Fall zum Beispiel Mukositis oder schwere Infektionen, die häufig letztlich die Todesursache sind. Insofern würde ich das grundsätzlich positiv bewerten.

Die Therapiemüdigkeit spielt natürlich eine Rolle, aber das ist nicht Blinatumomab-spezifisch, sondern generell. Auch Chemotherapie-Blöcke, die nach dem ersten Jahr stattfinden, werden nicht mit großer Freude aufgenommen und sind genauso von Therapiemüdigkeit betroffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gökbüget. – Herr Wörmann, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz zu den Zahlen: Wir haben in der Therapie eine Abbruchrate im Kontrollarm von 4,5 Prozent bei 100 Prozent Nebenwirkungen, wie wir es gerade gesagt haben. Wir reden über akute Leukämien. Die Leute kämpfen um ihr Leben und haben insgesamt eine niedrige Abbruchrate, und sie ist etwa doppelt so hoch. In der Studie waren es 10,8 Prozent im Blinatumomab-Arm. Das ist trotz der Nebenwirkungen, die wir zitiert haben, eine insgesamt niedrige Abbruchrate. Ich glaube, dass das, wie Frau Gökbüget es gerade gesagt hat, Management der Nebenwirkungen deutlich besser geworden ist und dass mir die 10 Prozent sogar hoch erscheinen.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. Ich habe noch eine Frage zu den Kindern an den pU. Herr Cario hat gerade neue Daten erwähnt. Mich interessiert, ob das zu einem neuen Versuch bei der EMA führen könnte.

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

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Die Studien sind uns bekannt, und wir sind uns dessen bewusst. Die zitierte Studie ist eine unabhängige Studie. Derzeit können wir nicht abschätzen, wie weit die Daten zur Verfügung stehen werden. Wir sind sehr daran interessiert, diese Lücke zu

schließen, aber wie gesagt, momentan können wir keine definitiven Daten oder Wahrscheinlichkeiten dazu nennen.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Es gibt keine weiteren Fragen. Ich vermute, Sie, Herr Rieth, fassen aus Ihrer Sicht kurz zusammen. Bitte.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Ich habe mich vorhin kurz gemeldet. Es ging um Schulung und Management. Das wurde mehrfach erwähnt. Ich wollte noch ergänzen, dass wir von Amgen seit Jahren neben der Pharmakovigilanz sogenannte Risikominimierungsprogramme machen, die standartmäßig laufen, aber auch stets aktuelle Lehrmaterialien zur Verfügung stellen. Es werden weitere Materialien für Ärzte, Apotheker, Pflegepersonal und Patienten folgen. Es ist, glaube ich, extrem wichtig, dass alle über die möglichen Nebenwirkungen, deren Graduierung und Früherkennung gut informiert sind, sodass wir weiterhin an der Sicherheit arbeiten. Das war mein Statement zu dem Teil.

Ich möchte mich für die vielen Fragen, Antworten und die gute Diskussion herzlich bedanken. Wir sind sehr stolz darauf, dass Patientinnen und Patienten in vielen Altersklassen seit vielen Jahren mit Blinatumomab in Deutschland behandelt werden können. Diese randomisierte Studie, die von der ECOG-ACRIN unabhängig durchgeführt wurde, hat qualitativ hochwertige Daten geliefert, die sich, wie wir gerade diskutiert haben, gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Diese Studie und das Datenpaket sind zentraler Bestandteil für die Indikationserweiterung durch die Europäische Arzneimittelagentur gewesen.

Der hohe medizinische Bedarf bei der akuten lymphatischen Leukämie, der große gezeigte Überlebensvorteil und die schnelle Aufnahme dieser Immuntherapie in die wichtigsten Leitlinien, die klinische Praxis und Empfehlungen untermauern aus unserer Sicht den erheblichen Zusatznutzen von Blinatumomab nun auch im Rahmen der Konsolidierungstherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ALL.

Vielen Dank für Ihre Zeit und für die Diskussion, und ich übergebe für die abschließenden Worte zurück an Herrn Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bedanke mich herzlich bei Ihnen und Ihrem Team und bei unseren drei Klinikern, Frau Gökbüget und den beiden Herren. Wir werden das diskutieren und in unsere Entscheidung einbeziehen, was im Stellungnahmeverfahren an neuen Erkenntnissen gekommen ist. Herzlichen Dank. Ich beende diese Anhörung an dieser Stelle, verabschiede mich bei denen die uns verlassen. Danke schön und für den Rest einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 16:27 Uhr