

Mündliche Anhörung

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

hier: Blinatumomab (D-1324 + D-1326 + D-1328)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2026
von 10:00 Uhr bis 11:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Rieth

Herr Dr. Schill

Frau Aslan-Cavusoglu

Frau Dr. Schrom

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **German Multicenter Study Group ALL (GMALL)**:

Frau Dr. Gökbuget

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

Herr Endrullat

Frau Seiler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Glinzer

Frau von Salisch

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

Herr Dr. Felder

Herr Dr. Grünwald

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer ersten Anhörung heute zum Wirkstoff Blinatumomab zur Behandlung der ALL bei Erwachsenen in drei Indikationen: neu diagnostizierte ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie, ALL in kompletter Remission und minimaler Resterkrankung von $\geq 0,1$ Prozent und rezidierte oder refraktäre ALL. Es handelt sich um eine Bewertung eines Orhans bei Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze, also mit einer regulären Zulassung.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertungen des IQWiG vom 27. und 28. August 2026. Eine weitere Beratungsgrundlage sind die vorliegenden Stellungnahmen von Amgen als pharmazeutischem Unternehmer, von AstraZeneca, von Astellas und von MSD Sharp & Dohme, eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der German Multicenter Study Group ALL sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Amgen müssten anwesend sein Herr Dr. Rieth, Herr Dr. Schill, Frau Aslan Cavusoglu und Frau Dr. Schrom, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die German Multicenter Study Group ALL Frau Dr. Gökbüget, für MSD Sharp & Dohme Herr Endrullat und Frau Seiler, für AstraZeneca Frau Dr. Glinzer und Frau von Salisch, für Astellas Pharma Herr Dr. Felder und Herr Dr. Grünwald sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Rieth, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Vielen Dank, Frau Dr. Optendrenk. – Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Gelegenheit, die Sicht von Amgen zur Nutzenbewertung von Blinatumomab darzulegen. Bevor ich auf zentrale Punkte eingehe, möchte ich unser Team kurz vorstellen: Frau Dr. Schrom hat die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert. Sie und Frau Aslan vertreten den Bereich Marktzugang. Herr Dr. Schill ist medizinisch für Blinatumomab verantwortlich, und mein Name ist Dr. Achim Rieth. Ich leite die medizinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie bei Amgen.

Die heutige Anhörung ist die erste von zwei getrennten Anhörungen im Rahmen der Neubewertung. Sie befasst sich mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, in der Folge kurz ALL genannt. Die pädiatrischen Indikationen sind dann Gegenstand der nächsten Anhörung.

Die Tatsache, dass wir uns heute erneut in diesem Rahmen treffen, verdeutlicht, Blinatumomab ist kein neues Arzneimittel. Diese zielgerichtete Immuntherapie steht in Deutschland mittlerweile seit mehr als zehn Jahren zur Verfügung und ist ein etablierter Bestandteil der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit ALL geworden. Die in München entwickelte Technologie aktiviert gezielt T-Zellen gegen die Leukämiezellen. Der unverzichtbare Stellenwert von Blinatumomab bei der Deckung des therapeutischen Bedarfs wird durch nationale und internationale Leitlinien bestätigt.

Für die heutige Anhörung möchten wir zwei eng miteinander verbundene Themen in den Mittelpunkt stellen: Erstens möchten wir die vorliegende Evidenz zu Blinatumomab bei erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten diskutieren und zweitens die Frage, ob die festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien die Versorgungssituation angemessen abbilden.

Für ein Orphan Drug verfügt Blinatumomab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten über eine außerordentlich hochwertige Evidenzbasis. Zwei randomisierte Phase-III-Studien belegen im direkten Vergleich klinisch wichtige und bedeutende patientenrelevante Vorteile. Der GBA hat auf der Grundlage dieser Evidenz bereits zweimal einen beträchtlichen Zusatznutzen für Blinatumomab ausgesprochen. Bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer ALL sehen wir auf der Basis direkt vergleichender Evidenz weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen gerechtfertigt. In der Studie TOWER wurde durch Blinatumomab das mediane Gesamtüberleben nahezu verdoppelt. Hinzu kamen Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit.

Für die MRD-positive ALL in zweiter kompletter Remission sowie die Philadelphia Chromosom-positive, rezidierte oder refraktäre ALL beanspruchen wir formal keinen Zusatznutzen. Dies beruht ausschließlich darauf, dass nur einarmige Studien vorliegen und daher kein Vergleich mit der jeweiligen zVT möglich ist. Dies ist jedoch nicht mit einem fehlenden therapeutischen Nutzen gleichzusetzen.

Für Erwachsene mit neu diagnostizierter ALL beantragen wir auf der Grundlage der Studie E1910 erneut einen erheblichen Zusatznutzen. Blinatumomab verbesserte das Gesamtüberleben deutlich. Fünf Jahre nach Therapiebeginn lebten noch 79 Prozent der Patientinnen und Patienten, die zusätzlich Blinatumomab erhalten hatten. Diese gelten mit hoher Wahrscheinlichkeit als geheilt. Unter alleiniger Chemo waren es lediglich 58 Prozent. Das entspricht einem absoluten Überlebensvorteil von 21 Prozent oder anders ausgedrückt: Von fünf Behandelten überlebte etwa eine Patientin oder ein Patient zusätzlich.

Leider wird diese hochwertige Evidenz, die dazu beigetragen hat, den Therapiestandard der ALL in Deutschland maßgeblich weiterzuentwickeln, in den Nutzenbewertungen nicht mehr berücksichtigt. Der Grund dafür ist der Bewertungsrahmen, der durch die Definition der zVT vorgegeben wird. Blinatumomab wird ausgeschlossen, obwohl es heute zur Versorgungspraxis gehört. Dem gegenüber umfassen die zVT bis zu 17 in Deutschland nicht eingesetzte, überwiegend historische Chemotherapieregime, die den leitlinienbasierten Therapiestandard nicht abbilden. Eine randomisierte Studie, in der all diese Regime zur Auswahl stünden, wäre bei der seltenen ALL kaum durchführbar. Sie wäre zudem ethisch schwer zu vertreten und voraussichtlich auch nicht genehmigungsfähig.

Dies darf jedoch nicht dazu führen, dass randomisierte Studien mit klinisch relevanten Ergebnissen und nachgewiesener Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unberücksichtigt bleiben. Wir bitten daher darum, die zweckmäßigen Vergleichstherapien, wie von uns in den Dossiers und der Stellungnahme dargelegt, an der Versorgungsrealität und an den Empfehlungen der Leitlinie, Fachgesellschaften und Studiengruppen auszurichten. Aus unserer Sicht belegt die vorliegende Evidenz wie bei den vorhergehenden Nutzenbewertungen klar, dass Blinatumomab für Erwachsene mit ALL einen großen patientenrelevanten therapeutischen Fortschritt mit beträchtlichem bzw. erheblichem Zusatznutzen darstellt. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen allen. Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Rieth. Ich schlage vor, dass wir die Indikationen nacheinander und getrennt voneinander durchgehen und mit der neu diagnostizierten ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie beginnen. Anknüpfend an Ihre Ausführungen habe ich eine Frage an die Kliniker: In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass Blinatumomab selbst zum Standard in der vorliegenden Therapiesituation, also der Konsolidation, geworden ist. Sie führen ebenfalls aus, dass die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie Polychemotherapieregime enthält, die in Deutschland vor der Zulassung von Blinatumomab empfohlen wurden.

Vor diesem Hintergrund bitten wir Sie um eine Einschätzung hinsichtlich der Übertragbarkeit des in der Studie E1910 eingesetzten Chemotherapieprotokolls auf den deutschen Versorgungskontext. Können Sie in diesem Zusammenhang konkret benennen, welche Chemotherapieprotokolle ohne Blinatumomab im deutschen Versorgungskontext eingesetzt

werden bzw. vor der Verfügbarkeit von Blinatumomab eingesetzt wurden. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Professor Wörmann. Darüber freue ich mich sehr.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich freue mich auch auf diesen langen Tag, und deshalb erlaube ich mir, die ersten zwei Bemerkungen allgemein zu machen. Das Konzept der erneuten Nutzenbewertung war ursprünglich eher auf einem statischen Konzept aufgebaut. Das heißt, man ging davon aus, dass, wenn Arzneimittel früh zugelassen wurden, Orphan Drug-Status haben, seltene Erkrankungen, häufig die Daten nicht sehr stabil waren. Dann wurde entweder formal mit der 30-Millionen-Euro-Grenze oder auch nach Ihren Festlegungen eine späte Nutzenbewertung eingereicht. Die Grundidee war, dass man mehr Daten hatte, im besten Fall eine randomisierte Studie, die man vorher nicht hatte, letztlich aber ausgehend davon, dass die Situation insgesamt bei der Erkrankung statisch war.

Die Probleme ergeben sich mit diesem Konzept immer dann, wenn sich die Gesamtsituation der Krankheit in diesem Zeitraum geändert hat, und das sind jetzt bei der ALL über zehn Jahre, weil die erste Zulassung auch bei Ihnen schon 2016 diskutiert wurde. Das Problem, das wir jetzt mit Blinatumomab haben, ist, dass Blinatumomab heute zum einen in einigen Situationen, das wird Frau Gökbüget gleich erklären, selbst der Standard geworden ist. Das heißt, das, was wir jetzt mit Ihnen diskutieren, ist eigentlich etwas Historisches, was aber nicht mehr der Situation von heute entspricht. Das heißt, Sie müssen jetzt entscheiden, ob es noch ausreichend ist, wenn wir das mit dem Standard von vor fünf oder zehn Jahren vergleichen, als die Studie konzipiert wurde; ist nicht grundsätzlich die Idee. Wir kennen natürlich die Diskussion, weil wir das häufiger mit Ihnen diskutieren. Wenn sich der Standard ändert, zum Beispiel ein neuer Immuncheckpoint-Inhibitor da ist, inzwischen der dritte auf dem Markt und in der Zeit zwischendurch schon zwei andere da waren, dann ist es schwierig, das noch miteinander zu vergleichen.

Der kritische Punkt ist auch, wenn wir hier heute drei verschiedene Indikationszeiträume ansetzen, nämlich neu diagnostiziert, Konsolidierung oder auch Rezidiv/refraktär, dass die letzte Rezidiv-refraktären Patienten heute wahrscheinlich Blinatumomab schon mal gesehen haben. Das heißt, wir sind nicht mehr in der Situation von vor zehn Jahren, dass die Patienten nur Chemo bekommen. Dann kam Blinatumomab, toller Vorteil, jetzt sind sie dem schon vorher exponiert worden. Das heißt, wir haben obendrein die Komplexität, dass die sich Gesamtsituation durch so ein hochwirksames Medikament geändert hat.

Jetzt habe ich Ihnen wahrscheinlich genug Schwierigkeiten aufgezeigt. Ich glaube in der Tat, dass es einige Lösungen gibt, herauszukommen, dass es, wenn sich der Standard wirklich komplett ändert, für Sie schwierig ist, einen Zusatznutzen zu erkennen, dass es, glaube ich, möglich ist, die alten Verfahren wieder aufzugreifen, wenn sich nicht so viel geändert hat. Das ist aber heute wahrscheinlich ein Paradebeispiel für alles das, was nicht ganz perfekt in dieser Weiterentwicklung von AMNOG im Moment stattfindet, weil wir heute in der Onkologie eine sehr viel dynamischere Situation haben, als wir das früher hatten.

Wir haben hier schon öfter den Begriff gebraucht: Es hilft uns nicht, wenn Sie eine historische Vergleichstherapie und einen historischen Vergleich festlegen, was gewesen wäre, wenn; denn dann sind Sie ganz weit von unseren Leitlinien entfernt. In den Leitlinien hilft es uns nicht, den Patienten zu schreiben, was vor zehn Jahren hätte gemacht werden dürfen, sondern wir schauen uns an, was heute ist. Deshalb sind die Leitlinien zur akuten lymphatischen Leukämie 2026 von uns komplett erneuert worden, und da war Frau Dr. Gökbüget verantwortlich. Deshalb bin ich ausgesprochen dankbar, dass sie Zeit hat, heute das zu tun. Sie hat auch die Leitlinienaktualisierung noch vor dieser Sitzung und vor unserer Jahrestagung ab nächstem Donnerstag abgeschlossen. Das heißt, die spezifische Frage würde ich jetzt gerne an sie weitergeben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann, – Frau Dr. Gökbüget, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Das war eine wirklich sehr großartige Darstellung, Herr Wörmann. Ich kann dem nur zu 100 Prozent folgen. Es fällt mir als Expertin extrem schwer, dem gedanklich überhaupt zu folgen, was hier gerade gemacht wird; denn es ist in der Tat so, dass wir bereits seit dem Jahr 2023 unsere komplette Primärtherapie geändert haben. Ich spreche jetzt einmal nur von der neu diagnostizierten ALL und der Blinatumomab-Gabe in der Konsolidierung.

Die ECOG-1910-Studie ist eine sogenannte pädiatrisch basierte Therapie für die ALL des Erwachsenen. Das ist im Grunde das gleiche Therapieprinzip, wo eine Standardinduktion von verschiedenen wechselnden Konsolidationsblöcken gefolgt wird. Es kommt dabei nicht darauf an, welche einzelnen Substanzen in welcher Dosis da gegeben werden, sondern es ist eher das Gesamtprinzip, um das es geht. Die ECOG-1910-Studie hat gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Blinatumomab in einem pädiatrisch basierten Regime zu einer dramatischen Verbesserung des Outcomes führt.

Das hat die gesamte Szene der ALL des Erwachsenen neu sortiert. Es wurde eigentlich in allen Ländern der Welt in die Primärtherapie übernommen, und zwar analog wie in der ECOG-1910 einfach zusätzliche Gaben von Blinatumomab auf den Standard-Backbone aufgesetzt. Das heißt, es wurden in Deutschland beispielsweise seit 2023 drei zusätzliche Gaben in die Standardtherapie integriert, und so ist das jetzt auch in den aktuellen Leitlinien abgebildet.

Wir führen hier ein nationales Register und beobachten alle Änderungen der Standardtherapie sehr genau. Wir haben bereits erste Auswertungen durchgeführt, wo wir diesen neuen Backbone, der Blinatumomab beinhaltet, mit dem alten ohne Blinatumomab verglichen haben, und ebenfalls deutliche Verbesserungen bis jetzt des 18-Monats-Überlebens sehen, und das wird noch weiter verfolgt. Wir haben auch zum aktuellen Kongress der American Society of Hematology Daten dazu eingereicht.

Insgesamt kann man sagen, diese Therapie ist Standard geworden. Das, was Sie bzw. das IQWiG als Vergleichstherapie angegeben haben, ist keine Vergleichstherapie. Das sind verschiedene Variationen von irgendwelchen Induktionstherapien, die in der Konsolidierung eigentlich keine Rolle spielen und auch kein Vergleich sind; denn wie gesagt, der Standard hat sich geändert. – Ich hoffe, dass ich das ausreichend beantwortet habe, wie Sie es vor Herrn Wörmanns Einlassungen gefragt hatten. Wenn nicht, können Sie gerne nachfragen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Danke, Frau Gökbüget. Das würde ich gern tun. Sie haben gerade davon gesprochen, dass es eine Verbesserung gegenüber dem vorherigen Standard ist, den Sie angewendet haben. Wenn es nicht das ist, was bisher aufgeführt ist, was war davor dann der Standard gegenüber – – Also sehr konkret, weil wir es am Ende ganz konkret mit Wirkstoffen brauchen: Was war davor die Standardtherapie, gegenüber der sich jetzt diese Verbesserung gezeigt hat?

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Das ist bei der ALL so, dass wir nicht einfach einzelne Substanzen aufschreiben, sondern es sind Chemotherapieblöcke. Diese enthalten Hochdosis-Methotrexat, Asparaginase. Es gibt eine Reduktion, die aus vier verschiedenen Substanzen besteht. Es gibt Hochdosis-Ara-C-Blöcke, die weiterhin gegeben. Das Prinzip dieser Änderung war, dass wir im Grunde zusätzlich zu diesem Standard-Backbone mit verschiedenen Chemotherapie-Konsolidierungen Blinatumomab zusätzlich geben. Im Grunde ist der Vergleich die vorherige Chemotherapie, die immer noch beibehalten wird, ohne Blinatumomab versus jetzt mit Blinatumomab. Aber das ist keine Auflistung von Substanzen, wie sie hier aufgeführt sind.

Alles, was das IQWiG hier angegeben hat, sind einmal US-Regime, das Hyper-CVAD, was in Deutschland nie angewendet wurde, und dann Kombinationen, die so auch nicht vorkommen und die auch nicht im Einzelnen verglichen werden, sondern es ist immer eine Abfolge von Chemotherapieblöcken. Wir haben insgesamt sechs Konsolidierungsblöcke in der ALL-Therapie, die jeweils aus zwei bis fünf Substanzen bestehen. Jetzt haben wir immer noch die

gleichen Blöcke plus zusätzlich die Blinatumomab-Blöcke. Die nächste Frage, die wir uns in der Zukunft stellen, ist: Wie viel Chemotherapie kann man weglassen? Das ist Gegenstand nächster Studien.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Aber genau das ist das, was wir brauchen, wenn Sie da irgendwo Studien haben. Ich weiß nicht, Herr Wörmann, ob Sie noch ergänzen können, aber genau diese Frage, zu was es zusätzlich ist, ist die für uns relevante Frage und der Vergleich an der Stelle. Es geht nicht darum, dass wir ignorieren wollen, dass es weiterhin Therapien gibt, die parallel weitergefahren werden, sondern im Grunde genommen geht es genau darum, was Sie eben gesagt haben, welche Therapieblöcke sind es, die gemacht werden, plus zusätzlich – das ist die relevante Frage.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Entschuldigung, die Blöcke habe ich genannt, und im Grunde möchte ich darauf zurückkommen, dass es hier um ein Grundprinzip geht. In der ECOG-1910-Studie wurden ebenfalls Konsolidierungsblöcke gegeben. Die Chemotherapiesubstanzen sind immer die gleichen, die da irgendwo eingesetzt werden, und in unserem GMALL-Protokoll ebenfalls. Aber das, was die Studie gezeigt hat, ist eben, dass Blinatumomab zusätzlich zu einer intensiven Chemotherapie, welche das im Einzelnen immer ist, einen Vorteil gezeigt hat, und das ist nicht nur die einzige Studie. Es gibt pädiatrische Studien, die das Gleiche zeigen. Alle Studien gehen in die gleiche Richtung: Die zusätzliche Gabe bringt Vorteile. Es gibt sogar Studien, die mit weniger intensiver Chemotherapie deutliche Vorteile zeigen, auch mit intensiverer, aber es kommt auf das Grundprinzip an. Es ist ein anderer Wirkmechanismus, der zusätzlich zur Chemotherapie die antileukämische Wirkung erhöht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, wollen Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es ganz formal sagen: Wenn Sie das im Moment ganz formal strukturieren, dann wäre der alte Standard Konsolidierungstherapie plus nichts. Jetzt ist es Konsolidierungstherapie plus Blinatumomab. Das heißt, formal haben wir danach nichts dazu getan. Also wenn Sie es ganz formal in Ihren Kriterien sehen, dann wäre „nichts“ der Standard gewesen. Die Patienten haben keinen Antikörper und nichts anderes bekommen außer der Chemotherapie. Aber es ist nicht Chemo versus Blinatumomab, weil das nicht ersetzt wurde, sondern man hat es einfach nicht gegeben und auch keinen – wir sehen nachher noch Inotuzumab – anderen Antikörper gegeben. Es war einfach reine Chemotherapie. Es wurde nichts ersetzt und auch nicht gegen Chemo verglichen.

Das ist das, was Frau Gökbüget sagt, zum Beispiel mit weniger oder aggressiver, sondern es wurde vorher nichts dazu gegeben, und gegenüber dem Nichts ist Blinatumomab auch in der Studie, der Zulassungsstudie, verglichen worden. Aber wenn Sie es ganz formal sagen, dann wäre es keine zusätzliche Therapie zur Standard-Konsolidierungstherapie, und das findet sich in der zVT nicht wieder.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ich habe eine Wortmeldung von Frau Nink dazu. Bitte.

Frau Nink: Ich hätte eine Frage zu dem Komparator, der in der E1910-Studie eingesetzt wurde. Frau Gökbüget hat es gerade erwähnt. Sie hat davon gesprochen, dass die Standardchemotherapie bis zu sechs Zyklen durchgeführt wird plus eine Reinduktion auch zwischendrin. So haben wir das auch den GMALL-Protokollen entnommen, etwas unterschiedlich nach Alter, je nachdem über 55 und unter 55 Jahre – über 55 Jahre bis sechs Zyklen, unter 55 Jahre bis sechs Zyklen, zwischendrin eine Reinduktion – und bei den über 55-Jährigen fünf Zyklen. In der Studie, E1910 sind nur vier Zyklen Chemotherapie gegeben worden. Da war unsere Frage: Ist eigentlich der Komparator ausreichend intensiv therapiert worden? Könnten Sie dazu vielleicht etwas sagen? Es war einfach weniger als nach dem Protokoll.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Gökbüget, bitte.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich glaube, dass es nicht möglich ist, es bis auf die Ebene einzelner Substanzen und Zahl der Blöcke herunterzubrechen. Wenn ich zum Beispiel einen Block weniger habe, dafür eine höhere Dosis eines Medikaments, macht das auch wieder einen Unterschied. Deshalb spielt es meiner Meinung nach keine Rolle, ob Sie vier oder fünf Blöcke haben. Das Grundprinzip bleibt das Gleiche. Sie geben eine intensive Chemotherapie und dazu Blinatumomab. Es ist insofern auch nicht ganz richtig – – Die ECOG-1910-Studie hatte auch schon Blöcke der Chemotherapie, die vorher gegeben wurden, die dann quasi dazu geführt haben, dass die Patienten MRD-negativ waren und dann das Blinatumomab bekommen haben.

Wenn wir die GMALL vergleichen, dann zählen wir jetzt von Anfang an die Chemotherapie-Blöcke. Voraussetzung für ECOG-1910-Randomisierung war, dass man eine Induktion und eine primäre Konsolidationstherapie hat. Das muss man im Grunde auch noch dazu zählen. Dann gibt es noch die Altersanpassungen, wie Sie sagen. Natürlich müssen bei älteren Patienten die Dosierungen und eventuell auch Zyklen reduziert werden. Das Grundprinzip bleibt aber das Gleiche. Sie haben einen weiteren hochwirksamen antileukämischen Wirkmechanismus, der hineinkommt und der gegenüber der Chemotherapie in dieser und in vielen anderen Studien das Outcome verbessert, sei es in der Rezidivtherapie, sei es in der Primärtherapie, sei es bei Kindern oder Erwachsenen.

Es gibt eine umfassende große Evidenz inklusive unserer eigenen Daten, wo wir das neue Therapieprinzip schon analysiert haben, die dafür sprechen. Insofern halte ich die ECOG-1910-Therapie in der Studie für absolut vergleichswürdig, und das sieht auch die gesamte Hämatologenszene so, weil das im Grunde überall auf der ganzen Welt gemacht wird, was wir gemacht haben, basierend auf den Daten Blinatumomab zusätzlich zu dem Backbone, wer auch immer der Backbone war. Die Italiener haben einen anderen Backbone, die Spanier haben einen anderen Backbone. Es wird jeweils immer Blinatumomab einfach dazugegeben, weil niemand auf die Idee käme, jetzt ECOG-1910 in Deutschland einzuführen, womit im Einzelnen gar keine Erfahrung besteht, in der Gabe des Methotrexat zum Beispiel. Deshalb behalten wir unsere Standardtherapie, mit der wir gute Erfahrungen haben, die auch gute Daten liefert, und haben es zusätzlich gegeben. Ist das nachvollziehbar?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Nink?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. Ich verstehe die Situation. Es ist nur so, dass wir hier, das wurde schon angesprochen, Blinatumomab zusätzlich gegenüber einer Welt vergleichen, in der es das Blinatumomab für diese Patientinnen und Patienten noch nicht gibt. Ich verstehe schon, dass das eine schwierige Konstellation ist. In dieser Zulassung, die ist noch nicht so furchtbar alt, kann man sich diese Welt vielleicht noch vorstellen. Jetzt haben Sie einmal gesagt, das ist okay, was in der Studie gemacht worden ist, jetzt sagen Sie aber, dieses Protokoll würde keiner so übernehmen oder nehmen. Aber ich verstehe das jetzt mit Blick darauf, dass Sie Blinatumomab ergänzen.

Ansonsten habe ich Sie so verstanden, dass das im Vergleichsarm dem entsprechen würde, wie man es vorher gemacht hätte, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ja, was ich sage, sind zwei verschiedene Ebenen. Ich möchte auch nicht zur Verwirrung beitragen. Es ist einfach so: Wichtig ist, wir haben vorher eine intensive Chemotherapie gehabt. Das war in der ECOG-1910-Studie der Vergleichsarm. Das war für uns jetzt die vorherige Therapie gewesen, und wir haben Blinatumomab zusätzlich gegeben. Ob da die eine oder andere Substanz im Einzelnen in einem so komplexen Protokoll vorkommt oder nicht, ist klinisch nicht relevant. Vielleicht kann ich es so kurz darstellen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine Bemerkung außerhalb des Protokolls: Ich freue mich, dass es Ihnen nicht gelingt, Frau Gökbüget so einfach zu stoppen. Das ist für uns auch nicht so einfach. Aber das ist ganz positiv gemeint.

Der wichtige Punkt ist hier, glaube ich, die Grundfrage, die Sie stellen, Frau Nink. War die Chemotherapie weniger intensiv, und ist der Gewinn vom Blinatumomab nur deshalb so deutlich, weil die Chemotherapie zu schwach war? Darauf haben wir keinen Hinweis. Es sind andere Medikamente. Zum Beispiel das hochdosierte Methotrexat ist bei uns nicht so populär. Da müssen nachts Spiegel gemessen werden. Das ist deutlich aufwendiger, und die deutschen Daten sind auf keinen Fall schlechter als die amerikanischen, aber auch nicht umgekehrt.

Deshalb gibt es keinen Hinweis darauf, dass wir sagen können, der Blinatumomab-Effekt ist nur dadurch bedingt, dass die Chemo zu schwach war, und man hat sich einen schwachen Komparator gewählt. Das ist das, was Frau Gökbüget sagt: Auch die Italiener, die ein eigenes Protokoll haben, aber international mit führend sind, haben dieselben Ergebnisse mit deren Chemotherapie. Chemo plus Blinatumomab ist auch Blinatumomab um denselben Faktor besser. Deshalb haben wir formuliert, dass wir nicht davon ausgehen, dass der Kontrollarm der Zulassungsstudie zu schwach war. Ist das im HTA-Sprech nachvollziehbar?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Das werden wir im Laufe der Diskussion noch sehen. Ich habe eine Wortmeldung von Frau Benestante.

Frau Benestante: Ich habe eine Frage an Frau Gökbüget. Sie haben eben ausgeführt, dass die Einzelsubstanzen der Chemotherapieblöcke nicht relevant seien. Trifft das auch auf das Etoposid zu, das in der Studie E19 eingesetzt wurde? Wäre das austauschbar gewesen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Das Etoposid kommt auch in der GMALL vor. Es macht irgendwo keinen Sinn, auf diese einzelnen Substanzen einzugehen. Das ist ein wenig eine Kulturfrage, ob man Etoposid einsetzen will oder nicht. Das hat zum Beispiel bestimmte Spätfolgenrisiken. Es hat auch mit der Tradition der Protokolle zu tun. Aber es ist absolut nicht möglich, den Effekt einer einzelnen Substanz hier herauszufiltern. Das wurde auch nie untersucht, wird auch nie untersucht werden. Die komplexen pädiatrisch basierten Protokolle haben sich historisch in der Tradition der jeweiligen Studiengruppen entwickelt. Deshalb kann ich nur aus meiner klinischen Einschätzung und Erfahrung von über 25 Jahren sagen, dass es irrelevant ist, ob ein Medikament drin vorkommt oder nicht – im Vergleich zu diesem extremen Vorteil, den die Blinatumomab-Gabe zusätzlich gebracht hat. Das muss man immer auch in Relation sehen. So einen Fortschritt gab es durch keine andere Chemotherapie-Modifikation, die wir in der Vergangenheit hatten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Gökbüget. Das Problem, das wir haben, ist, dass wir das für unser Verfahren brauchen, auch wenn das in Ihrer klinischen Praxis möglicherweise nicht nachvollziehbar ist und vielleicht auch keine so große Rolle spielt. Aber der Versuch, das so gut wie möglich zuzuordnen, wäre für uns hilfreich, weil wir am Ende im Beschluss darauf wieder rekurren müssen. Deshalb sind wir, das hat Herr Professor Wörmann eben gesagt, immer in einem gewissen Zwiespalt zwischen der klinischen Praxis und unserem Konstrukt. Aber wir müssen versuchen, so gut wie möglich herauszufinden, was die Standardtherapie in Deutschland war, davor war oder wäre, wenn es das nicht gäbe. Das ist unsere Herausforderung. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wenn wir es auf einen Punkt bringen müssten, dann würden wir „intensivierte Konsolidierung mit mehreren Zyklen“ formuliert haben, weil das dem Konsens international entspricht, und das variiert dann von einzelnen Medikamenten oder zwischen vier und sechs Medikamenten. Wenn Sie das aufnehmen könnten, dann kann man sagen, wenn das der Standard ist – und so ist es in allen anderen Ländern auch –, dann ist plus Blinatumomab, aber Blinatumomab eben an sich gegen nichts verglichen worden. Man hat nichts anderes vorgegeben als zusätzliche Substanz.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Damit müssen wir uns erst einmal zufrieden geben. Herr Ermisch hat eine Frage.

Herr Dr. Ermisch: Ja, ob ich die Diskussion, die wir jetzt geführt haben, so zusammenfassen darf: Das, was in der Studie als Komparator genutzt wurde, entspricht in seiner Intensität nicht dem, was Sie vor Verfügbarkeit von Blinatumomab genutzt hätten. Allerdings ist der Effekt, den Blinatumomab gezeigt hat, in Ihren Augen so groß, dass Sie trotz des nicht adäquaten Standards den Effekt in eine Situation quasi übertragen würden, wo eine intensivere Therapie im Vergleich gewesen wäre.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Der Standard der Konsolidierung war adäquat. Frau Gökbüget hat das, glaube ich, sehr wortreich dargestellt: Unterschiedliche Medikamente, manche sind sogar intensiver als bei uns, andere weniger, aber die Gesamtintensität ist nicht niedriger. Das sehen Sie auch in den Gesamtergebnissen. Da sehen Sie keinen signifikanten Unterschied in den verschiedenen Studiengruppen, obwohl der Weg dahin auf der Chemotherapieebene vor Blinatumomab anders war.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich kann das nur unterstreichen. Die Chemotherapie war adäquat.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Es gibt noch eine Anmerkung. Herr Schill, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Vielleicht noch eine Anmerkung von Amgen dazu: Wir haben in unserer Stellungnahme die beiden Regime, das GMALL-Regime und das E1910-Regime gegenübergelegt, und die Substanzen sind in beiden Regimen absolut identisch.

Als zweite Anmerkung vielleicht noch: Nach wie vor ist auch das E1910-Regime in der NCCN-Leitlinie, an der sich der GBA bei den zVT orientiert hat, eines der empfohlenen Regime in der aktuellen 2026-er NCCN-Leitlinie in Kombination mit Blinatumomab.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Ich schaue einmal in die Runde, ob es zu dieser Indikation noch Fragen gibt, sonst würden wir weitergehen. – Frau Nink.

Frau Nink: Ich hätte noch eine Nachfrage zu der Studie E1910 selber, zu den Datenschnitten, die es dort gibt. Nach den uns vorliegenden Unterlagen haben Sie für die Studie Auswertungen zum 4. Interimsdatenschnitt vorgelegt. Das ist der aus dem Juni 2023. Gemäß Studienprotokoll waren aber noch weitere jährliche Interimsanalysen geplant. Wir haben dazu keine weiteren Informationen gefunden, ob es da neue Datenschnitte gibt. Das wäre die Nachfrage. Eigentlich wäre es zu erwarten, weil Sie von der Planung her in der Gruppe der MRD-negativen Patientinnen und Patienten die Ereigniszahl der geplanten Todesfälle noch nicht erreicht hatten. Von daher die Frage: Gibt es weitere Datenschnitte zu dieser Studie nach Juni 2023?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Wie Sie richtig zusammengefasst haben, ist das die vierte Interimsanalyse vom 23.06.2023. Weitere Auswertungen zum späteren Zeitpunkt sind uns nicht bekannt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Nink.

Frau Nink: Wenn ich dazu noch kurz nachfragen darf, weil Sie nicht selber Sponsor der Studie gewesen sind: Haben Sie den Sponsor in der Frage kontaktiert, ob es weitere Datenschnitte gibt? Geplant sind die eigentlich.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Ja, aber die Auskunft des Sponsors war, dass momentan keine weiteren Datenschnitte vorliegen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Schrom. – Frau Nink, damit müssen wir uns jetzt zufriedengeben.

Frau Nink: Ja.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Es hilft nichts. – Gibt es weitere Fragen zu dem Indikationsgebiet? – Frau Dr. Gökbuget ergänzend.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Nur eine kurze Anmerkung: Ich habe gerade parallel geschaut. Wenn wir als Maß für die Intensität auch die Todesrate in CR nehmen, das praktisch in kompletter Remission aufgrund von Tox Versterben, ist dies auch in einem Umfang in der ECOG-1910-Studie, der absolut dem entspricht, was wir erwarten würden, eher sogar etwas höher liegt. Insofern ist das ein weiteres Argument dafür, dass diese Therapie sehr intensiv war.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Dann noch einmal die Frage in die Runde: Gibt es zu diesem Indikationsgebiet noch Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, kommen wir jetzt zum zweiten Indikationsgebiet: ALL in kompletter Remission und minimaler Resterkrankung von $\geq 0,1$ Prozent. Da würde ich mit einer Frage an die Kliniker starten: Welche Therapieoptionen sind aus Ihrer Sicht für die klinische Versorgungspraxis die am meisten relevanten Optionen, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung die Situation ohne Blinatumomab zu betrachten wäre, auch wenn Ihnen das schwerfällt. Unterscheiden sich die Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten nach der ersten Remission im Vergleich zu Patientinnen und Patienten nach der zweiten Remission? – Herr Professor Wörmann lächelt, und Frau Gökbuget antwortet. Bitte.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Tut mir leid, dass ich so viel reden muss. Bei der MRD-positiven ALL ist die Überlegung noch schwerer nachzuvollziehen. Wir gehen jetzt auf 15 Jahre oder länger vor unserer jetzigen Situation zurück. Damals haben wir Patienten, die MRD-positiv waren, entweder mit fortgesetzter Chemotherapie behandelt – das hat dann dazu geführt, dass fast alle Patienten ein Rezidiv entwickelt und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch keine weitere Remission erreicht haben, sondern verstorben sind –, oder wir haben die Patienten direkt in die Stammzelltransplantation gegeben, wo auch ein Riesenumfang an Daten vorliegt, dass es die Outcome-Daten der Stammzelltransplantation erheblich verschlechtert, wenn Patienten MRD-positiv in die Transplantation gehen. Also man gibt eine sehr toxische Therapie mit einer Mortalität von 20 Prozent oder mehr und weiß bereits, dass die Ergebnisse danach schlechter sind, weil die Patienten einen hohen Anteil der Resterkrankung haben.

Das heißt also, wenn wir darauf zurückgehen müssten, dann würden wir genau wissen, was passiert. Die Patienten rezidivieren entweder alle, wenn sie nicht transplantiert sind, oder sie werden transplantiert und haben danach auch eine hohe Rezidivrate. Insofern ist das etwas, was mir wirklich fast unmöglich scheint, es als Option zu überlegen. Es ist einfach keine Option. Die Vergleichstherapie wäre fortgesetzte Chemotherapie. Es wurde im Rahmen der Zulassung von Blinatumomab im MRD-Setting gezeigt, dass es einen Vorteil bringt, vorher die Tumorlast zu reduzieren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Den Grund, die Biologie, die dahintersteckt, kann man sich sehr gut vorstellen. Die Patienten, die MRD-positiv bleiben, reagieren nicht ausreichend auf die Standardchemotherapie. Sie haben also eine Resistenz und dadurch, dass man eine Immuntherapie einsetzt, gelingt es doch noch, diese leukämischen Blasten abzutöten, weil es ein ganz anderer Wirkmechanismus ist – das ist auch inhaltlich absolut gut nachvollziehbar – und führt dazu, dass wir die Patienten so in besserer Lage in die Transplantation bringen können oder die Möglichkeit haben, danach bei älteren Patienten, die nicht transplantiert werden können, mit Blinatumomab und eventuell milder Chemotherapie noch die Remission zu halten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Holtkamp hat eine Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Ich glaube, das ist ein Missverständnis.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Bei Ihnen ist zumindest die Hand oben. – Dann machen wir mit Herrn Professor Wörmann weiter.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kurz noch einmal zurück: Für uns war diese Studie standardsetzend für die Diagnostik. Wir hatten vorher intensiv mit Ihnen diskutiert, ob diese Bestimmung der minimalen Resterkrankung sinnvoll ist und ob sie von den Kostenträgern bezahlt werden muss. Dann war die große Diskussion wie bei anderen Krankheiten, Myelom oder auch andere chronische Krankheiten, es wird dann nicht erstattet, wenn es nur zum Wissen ist. Es wird erstattet, wenn es therapiesteuernd ist.

Deswegen war diese Studie so relevant, weil gezeigt wurde, es ist nicht nur interessant zu sehen, dass die Patienten jetzt wieder minimale Resterkrankungen, also bevor sie ein volles Rezidiv haben, einen vollen Rückfall haben, sondern dass man interveniert, wenn dieser Marker erfüllt ist, wo die Patienten hämatologisch eigentlich noch formal in kompletter Remission sind, aber damit die Prognose so deutlich verbessert. Deshalb ist das für uns eine wegweisende Studie in zwei Richtungen gewesen: zum einen, weil die Diagnostik relevant war, und vor allem, weil es eine Therapiekonsequenz hatte.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Vielleicht noch als Brückenschlag zu dem weiteren Indikationsgebiet in der rezidierten Situation: Der Einsatz von Blinatumomab in der MRD-Situation ist extrem erfolgsversprechender, weil die Patienten formal noch eine hämatologische Remission haben, im guten Zustand sind. Es wäre sowohl viel teurer als auch medizinisch unsinnig, abzuwarten, bis die Patienten ein volles Rezidiv haben und dann in schlechtem Zustand sind, und dann das teure Medikament einzusetzen. Das ist auch für die KV insgesamt eine vorteilhafte Form der Therapie, präemptiv das Rezidiv zu verhindern, was dann mit extrem niedrigen Überlebenschancen, aber auch sehr vielen Abfolgen von teuren Therapien assoziiert ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Frau Schiller hat eine Frage.

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank, das geht auch an die Kliniker. Ich möchte noch etwas mehr auf diese MRD-Konstellation eingehen. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme auf eine Studie der GMALL mit der Nummer 08/2023 zum prospektiven Einsatz von Blinatumomab ab einem MRD-Niveau von 0,01 Prozent verwiesen. Mich würde interessieren, ob Sie noch einmal darauf eingehen können, welche Outcomes da untersucht werden und ob mit einer Publikation zu rechnen ist. Ich hatte versucht, das zu recherchieren konnte, aber unter dieser Nummer nichts finden. Ich würde mich freuen, wenn Sie darauf eingehen könnten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Die Publikation ist in der Tat in Vorbereitung, aber wir haben das schon bei verschiedenen Hämatologen-Kongressen gezeigt, insbesondere in den USA. In der Studie wurde die intensive Chemotherapie auf der Basis der GMALL bei 18- bis 55-jährigen Patienten untersucht. Ein wesentlicher Bestandteil war, dass wir in der guten Situation waren, dass wir bei Patienten, die nach der ersten Konsolidierung noch MRD-positiv waren, über 0,01 Prozent – das war unser Cut-off –, dass wir da einmal eine Indikation für eine Transplantation gestellt haben, weil das eine sehr ungünstige Subgruppe identifiziert hat.

Zum Zweiten war es Bestandteil, dass diese Patienten alle vor der Transplantation noch Blinatumomab erhalten sollten, um die MRD-Last zu reduzieren. Wir wissen, dass das Ansprechen auf Blinatumomab im MRD-Setting ungefähr bei 80 Prozent liegt. Also 80 Prozent werden MRD-negativ und haben damit die Chance, MRD-negativ in die Transplantation zu gehen. Das wurde in der Studie extrem gut umgesetzt. Wir haben das engmaschig immer nachverfolgt und ungefähr 90 Prozent der Patienten, die die Indikation hatten, haben Blinatumomab erhalten.

Das Ergebnis war, dass wir in dieser Studie für diese Patienten, die MRD-positiv waren, mit Blinatumomab und Transplantation ein Überleben von ungefähr 75 Prozent erreicht haben. Die meisten sind tatsächlich transplantiert worden – im Vergleich zu den früheren Studien, historische Daten, wo das ungefähr bei 40 Prozent lag.

Das ist nach Einschätzung der Studiengruppe eine der wichtigsten Modifikationen gewesen, die wir in dieser Studie gemacht haben, die sehr zum Erfolg der Verbesserung des Gesamtüberlebens der ALL beigetragen hat, weil das eine wichtige Gruppe war, die wir hier verbessert haben. Es sind ungefähr 25 Prozent der Patienten, die in die Kategorie hineinfallen, 25 bis 30 Prozent, die das im MRD-Setting bekommen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Schiller?

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank. Ich habe noch eine Nachfrage zur Klarstellung. Das heißt aber, das ist quasi eine einarmige Betrachtung. Habe ich das richtig verstanden? Eine Anschlussfrage wäre, wie Sie damit umgehen. Sie haben vorhin kurz darauf hingedeutet, dass Blinatumomab jetzt schon früher zum Einsatz kommt. Wie gehen Sie damit um – wir haben hier auch den Teil zweite komplette Remission –, wenn die zuvor schon Blinatumomab erhalten haben?

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Es ist ein historischer Vergleich, den wir gemacht haben, weil es in der Situation absolut nicht vertretbar war, eine Randomisierung zu machen; denn wir kannten die Vorergebnisse, die extrem schlecht waren. Insofern ist es aber innerhalb einer Studiengruppe, glaube ich, ein sehr valider Vergleich, den wir gemacht haben. Das war eine von sehr vielen Fragestellungen in dieser Studie. Es ist eine komplexe Studie, die viel Versorgungsverbesserung mit sich gebracht hat. Aber diese Fragestellung war sehr erfolgreich.

Dann ist es so – das hat Herr Wörmann eingangs gesagt: Weil wir jetzt in der Primärtherapie Blinatumomab einsetzen, im MRD-Setting und eigentlich auch bei neu diagnostizierter MRD-negativer ALL, haben die meisten Patienten Blinatumomab erhalten. Die wenigen, die jetzt noch rezidivieren, sind in den meisten Fällen mit Blinatumomab vorbehandelt, sodass im Grunde nur noch die Ph-positive ALL da heraus fällt – da ist es in der Primärtherapie noch nicht angekommen – oder bei Patienten, die eine länger zurückliegende Blinatumomab-Therapie haben, wo man eventuell davon ausgehen kann, dass man es noch einmal einsetzen könnte, wenn CD19 noch positiv ist. Aber der Anteil in der Rezidivtherapie wird in der Tat geringer.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz für die, die nicht täglich mit der akuten lymphatischen Leukämie zu tun haben, was Frau Gökbüget gesagt hat, was Ph-positiv ist: Es gibt eine bestimmte genetisch definierte Gruppe von Patienten, die ein sogenanntes Philadelphia-Chromosom haben. Das lernen Sie nachher in der übernächsten Anhörung kennen. Bei chronisch-myeloischer Leukämie ist das typisch. Das tritt aber auch bei der akuten lymphatischen Leukämie auf. Es betrifft eher ältere Patienten, und die werden etwas anders behandelt. Deshalb hat da dieser Exkurs für die Sonderbehandlung von Blinatumomab seinen Platz.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Schiller, ist das soweit in Ordnung für Sie oder haben Sie noch was?

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank für die Erläuterungen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen zu dieser Indikation? – Wenn das nicht der Fall ist, kommen wir zur dritten und letzten für diese erste Anhörung, rezidierte oder refraktäre ALL. Ich starte auch wieder mit einer Frage an die Kliniker: In Ihrer Stellungnahme äußern Sie sich zu den in der Studie TOWER eingesetzten Chemotherapien. Vielleicht können sie diesbezüglich noch einmal auf die beiden Therapieregime „FLAG mit oder ohne Anthrazyklin-basiertes Regime“ sowie „Clofarabin als Mono- oder Kombinationsregime“ eingehen und erläutern, welcher Stellenwert diesen beizumessen ist – wobei, wie bereits

bekannt, die Situation ohne Blinatumomab zu betrachten wäre. – Frau Gökbüget, ist das eine neue oder eine alte Hand? Sie können aber auf jeden Fall bestimmt etwas dazu sagen.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Vielleicht erst Herr Wörmann, weil ich mich in dieser Gedankenübung sehr schwer tue, mich in die Historie zurückzusetzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wörmann, können Sie einmal helfen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich kann mit der Gedankenübung anfangen. Wir haben hier zwei Probleme. Das erste ist: Das ist wirklich die Situation von 2016/2017, und da ist die Chemotherapie auch nicht mit der identisch gewesen, die wir heute machen würden. Das ist aber nicht der schwierige Punkt.

Der schwierige Punkt ist der, den Frau Gökbüget eben angemerkt hat: Die Situation mit diesem Mehrertrag für Blinatumomab betraf Patienten und Patientinnen, die vorher nie Blinatumomab gesehen hatten und dann unter einer Chemotherapie, reinen Chemotherapie jeder Art, transplantiert worden waren, ein Rezidiv erlitten haben. Für diese Gruppe von Patienten ist der Gewinn wahrscheinlich derselbe wie damals. Aber diese Gruppe ist sehr klein geworden.

Wir setzen Blinatumomab jetzt bei fast allen Patienten und Patientinnen vorher ein, wie gesagt, sehr frühzeitig in der Erstlinientherapie, in der Konsolidierung, im Zweifelsfall sogar bei minimaler Resterkrankung, um sie für eine allogene Stammzelltransplantation vorzubereiten. Das heißt, das ist jetzt für uns eine historische Gedankenübung. Wir können gerne über Chemotherapie-Regime reden, aber es ist nicht in unserer heutigen Realität und auch nicht der letzten Jahre.

Ich rede mich nicht heraus, aber ich muss Ihnen schon sagen, wie es sich für uns darstellt. Wenn Sie es als historische Übung machen, dann muss man Chemotherapieregime von damals herausuchen, aber es ist nicht mehr die Situation von 2026.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ja, Herr Professor Wörmann, am Ende bleibt uns nicht viel anderes übrig. Wir müssen gegen irgendwas vergleichen, das bleibt am Ende. – Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich möchte dem beipflichten. Die Substanzen, die Sie hier aufgeführt haben, wenn man sich einmal in die heutige Situation versetzen und sagen würde, jetzt gäbe es kein Blinatumomab, würden wir das wahrscheinlich als eine Art Verzweiflungstat mit erwägen. Aber das hat nichts damit zu tun, dass es den einen Vorteil einer Immuntherapie gibt. Patienten, die unter intensiver Chemotherapie früh rezidivieren, das ist die extrem schlechte Gruppe, die in der TOWER-Studie untersucht worden ist, ob man da jetzt FLAG-Ida oder Clofarabin gibt, das sind alles Substanzen, die aufgrund der verfügbaren Daten im Range von vielleicht 20 Prozent bis 30 Prozent Remissionsrate liegen und ein extrem schlechtes Überleben haben. Daran ändert sich nichts. Das sind einfach alles die gleichen Prinzipien, es ist eine andere Chemotherapie.

Die Patienten, die in der TOWER-Studie untersucht wurden, waren Patienten mit Frührezidiven unter Chemotherapie. Das ist wieder eine Gruppe, von der man weiß, es ist eine extrem refraktäre Erkrankung, die auf Chemotherapie nicht ausreichend reagiert, und eine immunwirksame Substanz wirkt eben dann noch. Also es ist wieder das Gleiche. Es spielt gar nicht die Rolle, ob Fludarabin oder Clofarabin dabei war. Es sind einfach alles Chemotherapien.

Ich meine, wir müssen vielleicht noch über die Ph-positive ALL sprechen, die hier auch zum Tragen kommt. Möchten Sie das gerne getrennt behandeln oder gleich mit?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann sagen Sie es gleich mit.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Bei der Ph-positiven ALL ist im Grunde die Vorbehandlung mit zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren als Vorgabe gegeben, bevor man überhaupt Blinatumomab einsetzen kann. Hier selektioniert man Patienten, die auf die Primärtherapie nicht ansprechen,

nicht ausreichend ansprechen oder rezidivieren, wo man schon den Tyrosinkinase-Inhibitor, das ist das zielgerichtete Medikament, das wir hier haben, gewechselt hat. Man versucht also einen weiteren, eventuell besser wirksamen. Wenn das immer noch nicht wirkt, dann kommt man auf die Notwendigkeit, einen weiteren Wirkmechanismus zu etablieren. Das ist in dem Fall die Immuntherapie.

Deshalb ist es nicht so, wie hier aufgeführt. Die Patienten haben alle in der Primärbehandlung irgendeine Form von milder Chemotherapie zumindest bekommen, haben eine zielgerichtete Substanz bekommen. Da gibt es eigentlich keine Daten, dass eine intensive Chemotherapie dann in dieser Situation wirkt. Diese Therapien, die hier als Vergleichstherapie aufgeführt sind, würden wir aufgrund der gesamten Datenlage, die wir für die Ph-positive ALL haben, nicht als vielversprechend ansehen, sage ich einmal.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht noch kurz als Ergänzung: Ich mache es Ihnen leider nicht einfacher. Die Diskussion bei der Philadelphia-Chromosom-negativen ALL wird so, wie Sie es aufgeführt haben, wie wir auch Sie einmal beraten hatten, heute auch CAR-T-Zellen implizieren. Das ist freundlich für den pharmazeutischen Unternehmer für die Preisverhandlungen, wenn das im Vergleichskorb drin ist, aber es ist auch fiktiv für uns, weil wir annähernd keine Studie haben, in der Blinatumomab gegen eine CAR-T-Zelle verglichen wurde. Deshalb haben wir uns da sehr zurückhaltend ausgedrückt, das als Vergleichstherapie zu nehmen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich hätte eine Frage zu einer Vergleichstherapie bzw. einem anderen Wirkstoff, und zwar das Inotuzumab-Ozogamicin. Das ist zugelassen für CD22-positive ALL. Würden Sie das auch hier im Anwendungsgebiet sehen? Gibt es da eine Koexpression CD19/CD22? Wäre das auch eine Option?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ja, absolut. Im Grunde hat man im Rezidiv beide Substanzen. In der heutigen Sachlage ist es so, dass Inotuzumab in der Situation sicherlich sogar noch wichtiger wird, weil die meisten Patienten schon CD19-gerichtet vorbehandelt wurden, wie wir besprochen haben. Bei B-Vorläufer-ALL ist fast immer eine Expression von CD19 und CD22 vorhanden. Wenn wir einen Patienten haben, der nicht vorbehandelt wäre, würden wir zwischen den Substanzen unter verschiedenen Kriterien abwägen. Zum Beispiel spielt die Tumormasse eine Rolle, aber auch vorbestehende Toxizitäten. Inotuzumab ist lebertoxisch, macht eventuell Probleme mit der nachfolgenden Transplantation. Da würde man eine klinische Entscheidung zwischen beiden Substanzen treffen. Aber es gibt keine vergleichende Studie, weil es jeweils unterschiedliche Rezidivsituationen waren, die in randomisierten Studien untersucht wurden und deshalb die Studien untereinander nicht vergleichbar sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Broicher, ist Ihre Frage damit erledigt? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Auch noch mal allgemein zu dieser Fragestellung mit den Vergleichen, dass diese Situation hier sehr speziell ist und auch etwas kompliziert gedanklich und vielleicht auch einfach etwas misslich. Das ist klar, aber das Verfahren ist nun mal gesetzlich so vorgesehen. Frau Gökbüget, es ist absolut rübergekommen, was da Ihre Botschaft ist, aber für das Verfahren braucht es einen Vergleich, und diesen Vergleich einfach als Chemotherapie zu bezeichnen, das funktioniert nicht. Das liegt hier konkret an dem Verfahren. Das muss schon etwas konkreter benannt sein.

Deshalb würde mich interessieren: Ist das so schwierig, weil das interindividuell von Patient zu Patient so unterschiedlich ist? Wird wirklich jeder einzelne Patient dann separat betrachtet und geschaut, was macht man jetzt? Denn nach meinem Verständnis muss es doch

irgendwelche Vorgaben oder auch Leitlinien oder Protokolle geben, aus denen hervorgeht, was man hier in Deutschland macht, gerade weil – das habe ich jetzt so verstanden – es international offenbar Unterschiede gibt. Man könnte jetzt nicht sagen, gut, in den USA wird das so gemacht, vielleicht nehmen wir das dann einfach mal so, wie es in Amerika gemacht wird. Aber es ist schon wichtig, was der deutsche Standard ist. Deshalb ist es so interessant zu wissen, was man hier in Deutschland machen würde.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Holtkamp. Frau Gökbüget als Erste, Herr Wörmann will danach, glaube ich, noch ergänzen.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Sagen Sie es doch erst, Herr Wörmann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt ein über 100 Seiten dickes Protokoll, das alle Kliniken haben, die das behandeln. Wenn das hilft, Frau Holtkamp: Ich glaube, man kann die Seite, auf der „Konsolidierung“ steht, kopieren, da stehen alle Medikamente drin. Wir haben das eigentlich als unfair empfunden, weil das selbst für Hämatologen ein Wochenende ist, um sich bei einem Patienten wieder einzuarbeiten. Aber wenn das hilft und es Ihnen formal hilft, Frau Gökbüget, könnte ich vielleicht behaupten, dass wir die Seite zuschicken, wenn es Ihnen hilft, die formalen Voraussetzungen für das Verfahren zu konsolidieren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich bin jetzt etwas verwirrt. Wir sprechen jetzt nicht mehr über die Rezidiv-Situation, sondern wieder über das Gesamtthema.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe Frau Holtkamp so verstanden, dass Sie noch mal über die erste – –

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Genau. Natürlich können wir den Vergleich noch einmal darstellen. Es ging nicht darum, dass wir gesagt haben, es ist irgendeine Chemotherapie, sondern es geht immer darum, ob die randomisierten Studien einen Vergleichsarm hatten, der ausreichend intensiv war, um den Vorteil nachvollziehen zu können. Da ging es jetzt einmal darum: Sollen wir unsere Therapie im Vergleich zu ECOG-1910 darstellen? Das wäre der erste Teil des Verfahrens. Amgen hat schon gesagt, das wurde bereits vorgelegt. Das kann man natürlich noch einmal nachreichen.

Wenn wir in der Rezidivsituation sind, die wir gerade diskutiert hatten, dann ist es in der Tat so, dass man schon individuell entscheidet. Schauen wir uns einmal die Vergleichstherapien an, die hier aufgeführt sind: Die ersten beiden werden in Deutschland nicht gemacht. Das ist das hyperfraktionierte Cyclophosphamid mit verschiedenen anderen Substanzen. Was dann folgt, sind alles Therapien, die eine Art Induktionstherapie darstellen. Wenn ein Patient nach einer Induktionstherapie gerade rezidiert hat, würden wir das natürlich nicht machen; denn man versucht logischerweise, im Rezidiv immer etwas zu wählen, was der Patient noch nicht erhalten hat. Denn wenn er gerade auf irgendeine Therapie refraktär war, würde man nicht die gleiche wiederholen. Insofern ist das in gewisser Weise individuell.

Wir versuchen, dem Rechnung zu tragen, indem wir eine Rezidivtherapie-Empfehlung haben, die mit der komplexesten Empfehlung überhaupt ist, weil man alle diese Faktoren berücksichtigen muss. Da diese Patienten, von denen wir sprechen, die in der TOWER-Studie behandelt wurden, alle Frührezidive sind, haben sie die Substanzen, die hier aufgeführt sind, im Wesentlichen gerade erhalten. Also kann man durchaus genauso noch FLAG-Ida ersetzen oder Clofarabin hinzufügen, was auch noch erwogen werden müsste und was in der TOWER-Studie der Vergleichsarm war, und wie Herr Broicher gesagt hat, auch Inotuzumab, während die CAR-T-Zellen, zumindest im Standard of Care, in der Situation gar nicht genehmigt werden. Denn was die Kostenträger dann sagen, ist, sie müssten ein Versagen auf die Antikörper Blinatumomab und Inotuzumab haben, bevor die Kostenübernahme überhaupt genehmigt wird. Insofern passt einfach die Beschreibung der Vergleichstherapie hier nicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut. Ich habe jetzt eine Meldung von Herrn Schill. Ich weiß nicht, ob Sie dazu konkret ergänzen wollen.

Herr Dr. Schill (Amgen): Ja, genau.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann würde ich Sie vorweg nehmen.

Herr Dr. Schill (Amgen): Ich wollte nur kurz zu den zVT und FLAG-Ida im Speziellen ergänzen, dass in den aktuellen NCCN-Leitlinien – – Ähnlich wie bei Ihnen in 1910 ist es auch hier so, dass FLAG-Ida, Clofarabin, Methotrexat und Hyper-CVAD, alle diese vier Regime, die in TOWER als mögliche Regime angeboten waren, in der aktuellen Leitlinie nach wie vor empfohlen werden. Von diesen vieren zwei Regime auszusortieren, weil Fludarabin keine Zulassung hat und Clofarabin zwar eine Zulassung hat, aber nur bis 21 Jahre, macht in unseren Augen keinen richtigen Sinn, weil da letztendlich die Zulassungssituation bewertet wird und nicht die Versorgungssituation.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Bevor ich die anderen aufrufe: Herr Professor Wörmann, wir würden uns sehr freuen, wenn Sie uns dazu etwas zuschicken könnten. Wir werden uns im Nachgang noch einmal bei Ihnen melden, was das konkret ist, damit wir daran vielleicht anschließen können. Uns würde das sehr helfen. – Dann habe ich noch eine Frage von Herrn Broicher.

Herr Broicher: Ich wollte noch einmal auf die CAR-T-Zellen zu sprechen kommen. Da ist die Erstattungssituation so, dass die Immuntherapien gegeben werden mussten, oder die mussten schon durch sein, bevor das möglich ist. Das wäre sozusagen in unserer Welt ohne Blinatumomab selber nur das Inotuzumab. Das wäre die eine Frage.

Dann noch zu den Chemotherapien: Verstehe ich Sie richtig, dass Sie vom Grundprinzip her diese in der TOWER-Studie eingesetzten Schemata schon alle verwenden würden? Würden Sie – wir haben hier den Großteil der Personen mit einem Frührezidiv – schauen, welche Therapie nicht wirklich funktioniert hat, deshalb das Frührezidiv? Dann würde man innerhalb dieser Schemata soweit möglich auf einen anderen Wirkmechanismus umschwenken. Ist das richtig?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Zunächst zu den CAR-T-Zellen: Es ist so, dass diese Therapie so teuer ist, dass man sich vorher gerne eine Kostenübernahme von der Krankenkasse einholt. Da haben wir mit dem Medizinischen Dienst des Krankenkassenkompetenzzentrums viel diskutiert. In der Regel soll dargestellt werden, dass die Immuntherapien vorher versagt haben. Aus unserer Sicht macht das nicht so viel Sinn, aber es ist so. Das ist aktuell die Realität, sodass die CAR-T-Zellen weiter in viel späteren Therapielinien nach Versagen multipler Therapien eingesetzt werden.

Was die Auswahl der korrekten oder der vielversprechendsten Therapie, sage ich einmal, angeht; denn die Situation der Rezidivpatienten ist wirklich sehr dramatisch: Die Chancen, die Patienten haben, die aktuell noch rezidivieren, sind sehr schlecht. Die Überlebensraten, nur dass man das einmal weiß, liegen immer noch bei 20 Prozent und weniger. Insofern würde man, wie Sie geschildert haben, versuchen zu überlegen, welche Substanzen der Patient noch nicht gehabt hat und dann eine Kombination wählen. Das ist zum Beispiel ein Hochdosis-Ara-C-basiertes Regime oder auch Clofarabin. Auch wenn es nicht zugelassen ist, würde man wahrscheinlich einen Antrag auf Kostenübernahme stellen, um diesen Wirkmechanismus zu nutzen. Man muss wirklich alle Chancen ausnutzen, um die Patienten überhaupt noch in Remission zu bekommen. Beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Broicher nickt. – Frau Schiller, bitte.

Frau Dr. Schiller: Auch noch einmal grundsätzlich vielen Dank, dass Sie das so intensiv ausgeführt haben, und für die Bereitschaft, uns diese Protokolle bereitzustellen; denn unser Problem, das wir immer haben, hat Frau Holtkamp dargestellt, und ich will ihr nur beipflichten.

Wir sind formal mit der Situation konfrontiert, wie sie ist. Das Problem ist, dass wir sonst auf öffentlich verfügbare Quellen, und das sind dann NCCN-Leitlinien oder andere, im internationalen Kontext veröffentlichte Publikationen zurückgreifen. Sie haben dargestellt, dass der deutsche Standard im Zweifel etwas anders aussieht. Deshalb ist es für uns hilfreich, wenn wir schwarz auf weiß, auch wenn es viel zu lesen ist, darauf zurückgreifen können. Also auch unsererseits danke für die Bereitschaft.

Ich wollte noch die Frage stellen: Können Sie diese Unterteilung in Früh- und Spätrezidiv etwas tiefer ausführen, wie sich das im Anwendungsgebiet verteilt? Wir haben schon mehrfach gehört, die TOWER-Studie betrachtet die Frührezidive. Welchen Anteil haben die Spätrezidive? Würde man da abweichend vorgehen? Können Sie dazu noch etwas sagen, bitte?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Die Verteilung ändert sich gerade, muss man sagen, weil wir wegen des Einsatzes von Blinatumomab in der Primärtherapie insgesamt deutlich weniger Rezidive haben. Aber ich würde sagen, Früh- und Spätrezidive sind aktuell in der Situation vielleicht hälftig. Wir sprechen da ungefähr von 18 Monaten.

Im Grunde sind Spätrezidive Rezidive, die nach dem Ende der intensiven Therapiephase der ALL und nach Ende der Erhaltungstherapie auftreten. Das ist biologisch wahrscheinlich unterschiedlich; denn die Patienten haben alle sehr gut auf die Primärtherapie angesprochen und sind nicht chemotherapierefraktär gewesen. Bei den Spätrezidiven ist es so, dass die Patienten häufig doch noch einmal auf eine Chemotherapie ansprechen. Deshalb kann man das da durchaus erwägen, wenngleich wir wissen, dass dann zwar oft eine Remission erreicht wird, die aber nicht sehr tief ist, sodass man zumindest zur Vertiefung der Remission noch einmal auf eine Immuntherapie zurückgreift; denn die Patienten müssen dann stammzelltransplantiert werden. Da kommen wir wieder in das Setting, wo man ein möglichst niedriges Erkrankungsniveau erreichen möchte.

Frührezidive sind unter der intensiven Chemotherapie, wo eine eindeutige Chemotherapierefraktärität vorliegt. Weitere Chemotherapie bringt da nichts mehr. Das hat die TOWER-Studie mit ungefähr 20 Prozent CR-Rate unter den dort zugelassenen Chemotherapien gezeigt. Das ist etwas, das wir den Patienten nicht mehr anbieten möchten. Denn es ist nicht nur die schlechte Wirksamkeit, es sind oft auch sehr knochenmarktoxische Regime, unter denen die Patienten Infektionen bekommen, lange Zytopenien haben. Die Infektionen sind dann wieder ein Risiko für nachfolgende Therapien. Das ist ein ganzes Potpourri von verschiedenen Faktoren, die man dabei berücksichtigen muss, warum man zum Beispiel nicht so etwas wie FLAG-Ida machen möchte, weil die Patienten dann vielleicht eine Pilzinfektion bekommen, was wiederum ein hohes Risiko für die nachfolgende Transplantation bedeutet. Wir rollen jetzt das auf, was wir hier alles schon einmal diskutiert hatten, was die Vorteile einer Immuntherapie sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Schiller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Schiller: Ja, vielen Dank auch von mir.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Broicher noch einmal.

Herr Broicher: Ich hätte noch eine etwas allgemeinere Frage, und zwar zu den Chemotherapieregimen und eine mögliche Heterogenität der Anwendung in Deutschland. Sie haben am Anfang gesagt, dass das studiengruppenspezifisch ist. Oder ist das möglicherweise auch zwischen einzelnen Zentren unterschiedlich, dass die Leute anwenden, womit sie die meiste Erfahrung haben, auch mit den Nebenwirkungen, und dass das regional unterschiedlich ist? Oder ist es schon so, dass es einen deutschen Standard gibt?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ich habe jetzt beide, Herrn Wörmann, Frau Gökbüget. In welcher Reihenfolge ist es Ihnen lieber?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es könnte sein, dass meine Antwort so ist, dass Frau Gökbüget nicht mehr antworten muss.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die GMALL ist extrem gut koordiniert, ist eines der Flaggschiffe in Deutschland gewesen, in den Achtzigerjahren von Professor Hoelzer gegründet. Die GMALL war basierend auf den pädiatrischen Daten weltweit führend, das ist sie weiterhin, das hat Frau Gökbüget übernommen. Es gibt regelmäßige, mehrfach jährliche Konferenzen all derjenigen, die ALL behandeln. Wir haben wenige Erkrankungen, die so strukturiert stattfinden. Das heißt nicht, dass nicht irgendwo einmal jemand etwas anderes machen kann, aber es ist wirklich absolut unüblich, und es ist eine der bestorganisierten Protokollgruppen, die wir haben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ja, danke schön, das stimmt. Ich würde es einmal als Toolkit bezeichnen, das wir haben. Wir haben eine Auswahl von verschiedenen Blöcken, die beschrieben sind, auch in Rezidivempfehlungen, die den Zentren zur Verfügung stehen. Es ist eines unserer wichtigsten Ziele, die Rezidivtherapie zu optimieren und hier einen Anhalt zu bieten, welche Substanzen und welche Kombinationen man einsetzt. Was im Wesentlichen wegfällt, ist eigentlich nur dieses hyperfraktionierte Cyclophosphamid, diese zwei Regime. Ich glaube, darüber brauchen wir nicht so viel zu diskutieren. Das ist etwas, was im MD Anderson Cancer Center in Texas, gemacht wird, was die USA relativ stark dominiert, weil es ein scheinbar einfaches Regime, aber sehr toxisch ist, und womit wir in Deutschland keine Erfahrung haben und auch keinen Sinn darin sehen, das hier zu etablieren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Broicher, ist Ihre Frage beantwortet? – Er nickt. Ich frage ein letztes Mal in die Runde, ob es noch Fragen gibt. – Frau Nink.

Frau Nink: Ich hätte tatsächlich noch eine Frage zu der TOWER-Studie und den Datenschnitten in der TOWER-Studie, wenn wir diese Diskussion zur Vergleichstherapie jetzt abgeschlossen haben. Sie haben in Ihrem Dossier – es geht an den pharmazeutischen Unternehmer – Daten zu einer primären Analyse aus dem Januar 2016 vorgelegt und Daten zu einer finalen Analyse im März 2017, also noch mal etwas mehr als ein Jahr später. Es ist zudem beschrieben, dass im März 2016 kurz nach dieser primären Analyse das Long-Term-Follow-Up gestoppt wurde und dann eigentlich nur noch die Patientinnen und Patienten, die noch unter Behandlung waren, weiter beobachtet wurden, auch fürs OS.

Das ist eigentlich eher unüblich, dass man so etwas macht, dass man das OS nicht weiter beobachtet. Das hat auch die EMA kritisiert und angefordert, dass die OS-Daten weiter erhoben werden sollen. Wir haben dazu in Ihrem Dossier keine Informationen gefunden. Sind Sie diesen Anforderungen der EMA nachgekommen? Hier wurde auch beschrieben, dass ein finaler Studienbericht für das 4. Quartal 2019 angefordert worden wäre. Könnten Sie dazu vielleicht ausführen, ob diese Daten erhoben wurden?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Wer kann von Amgen etwas dazu sagen? – Frau Aslan Cavusoglu, bitte.

Frau Aslan Cavusoglu (Amgen): Der primäre Datenschnitt der TOWER war prospektiv geplant, und die TOWER-Studie wurde wegen des signifikanten Überlebensvorteils von Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie vorzeitig beendet. Wie Sie gesagt haben, liegt mittlerweile dieser Datenschnitt der finalen Analyse auch vor. Diesen haben wir aber nur deskriptiv und ergänzend dargestellt, da dieser nicht methodisch tragfähig wäre. Der finale Datenschnitt hat die Daten von den 159 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch lebten, aktualisiert. Von diesen

159 Patienten wurden nur 22 Patienten – und die waren alle im Blinatumomab-Arm – weiterbehandelt. Im Chemotherapiearm wurden keine weiteren Patienten weiterbehandelt. Das wäre ethisch nicht vertretbar gewesen. Entsprechend war damit die mediane Nachbeobachtungszeit in der finalen Analyse im Chemotherapiearm kürzer und auch die Wahrscheinlichkeit geringer, weitere Ereignisse oder Todesfälle zu sehen. Damit haben wir diese Analyse im Anhang 4G auch nur deskriptiv dargestellt. Dort sind alle Ergebnisse aufgezeigt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Nink.

Frau Nink: Ja, wenn ich kurz nachfragen darf, weil das nicht meine Frage war. Meine Frage war: Zum einen ist es in onkologischen Studien durchaus üblich, dass man auch nach Ende der Behandlung das OS weiter erhebt. Das haben Sie hier nicht gemacht. Aber die EMA hat dann angefordert, dass Sie das machen sollen. Daher die Frage: Haben Sie diese Daten weiter erhoben? Sind Sie der Anforderung der EMA nachgekommen? Gibt es diese Daten? Im Rahmen des Dossiers haben Sie die nicht vorgelegt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer kann darauf antworten? – Herr Rieth.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Wir müssen dazu nachschauen und können die Frage noch nicht beantworten. Wir haben die Bitte, dass Sie die zurückstellen. Ich will jetzt nicht spekulieren. Wie wir mehrfach gehört haben, sind es alles historische Geschichten, die wir heute besprechen. Wir müssen noch einmal in unsere Archive schauen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Die Empfehlung, die Studie vorzeitig zu beenden, kam vom unabhängigen Data Safety Monitoring Committee, und dann wurde diese finale Analyse ein Jahr später gemacht. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 22 Patienten im Blinatumomab-Arm, die weiter behandelt wurden. Im Chemotherapiearm war zu dem Zeitpunkt kein einziger Patient mehr. Dann war die Nachbeobachtungszeit im Chemotherapiearm dementsprechend kürzer und die Wahrscheinlichkeit geringer, im Chemotherapiearm weitere Ereignisse oder Todesfälle zu beobachten. Dadurch ist die finale Analyse methodisch limitiert und zugunsten des Chemotherapiearms verzerrt, und weitere Analysen sind dann nicht gefolgt. Die primäre Analyse ist die Analyse, die praktisch für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden sollte.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Nink.

Frau Nink: Ich glaube, an der Stelle kommen wir nicht weiter. Aber ich halte fest, dass Sie da keine Daten weiter erhoben haben.

Herr Dr. Schill (Amgen): Korrekt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Aslan Cavusoglu.

Frau Aslan Cavusoglu (Amgen): Ich kann dazu noch eine Ergänzung machen: Dazu gab es die Beobachtungsstudie mit der Endung 138. Die war aber nicht Bestandteil des ursprünglichen Studiendesigns der TOWER, sondern wurde auf Anforderung der EMA initiiert. Ziel dabei war die Erhebung zusätzlicher Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, obwohl die TOWER bereits abgeschlossen und keine weitere Nachbeobachtung vorgesehen war. Diese Studie stellt aber eine nachträgliche Beobachtungsstudie dar und war keine prospektiv geplante Fortführung der TOWER-Studie. Diese Studie war nicht dafür geeignet, den Zusatznutzen abzuleiten, weil es sich nicht um eine randomisiert kontrollierte Studie handelt und sie damit nicht den höchsten Evidenzgrad abbildet.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Rieth.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Sie sehen, bei uns geht nichts verloren. Wir mussten noch schnell nachschauen.

Frau Nink: Okay, dann halte ich fest, es wurde doch noch eine Nachbeobachtung des OS gemacht, wie die EMA das vorgeschlagen hat.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut, herzlichen Dank. Ich gehe davon aus, dass es keine Fragen mehr gibt. Damit gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, zusammenzufassen. Ich gehe davon aus, Herr Rieth, Sie übernehmen das.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Ja, das ist heute keine einfache Aufgabe. Aber ich versuche es einmal: Vielen Dank für die vielen Fragen von Ihrer Seite und die vielen Antworten von Frau Gökbüget und Herrn Wörmann und natürlich auch von unserem Team. Was klar geworden ist – deshalb sind wir auch sehr stolz – ist, dass Blinatumomab mittlerweile in den vergangenen zehn Jahren, es ist schon lange in Deutschland verfügbar, ein nicht mehr wegzudenkender Therapiestandard geworden ist.

Die drei zentralen Punkte, die ich jetzt gerne noch nennen würde, sind: Der erste Punkt war die Diskussion um die festgelegten Vergleichstherapien. Hier haben wir erfahren, dass die Expertin, der Experte und die Fachgesellschaften klar der Meinung sind, es bedarf einer Anpassung, nicht nur an die Empfehlungen der Leitlinie oder Fachgesellschaften, sondern, das haben wir jetzt wirklich gelernt, an die Protokolle der Studiengruppe in Deutschland. Die GMALL-Studiengruppe ist die Studiengruppe, die sich um diese Indikationen kümmert und dankenswerterweise die ganzen Studien mit großem Aufwand und Engagement durchführt. Deshalb ist es in Deutschland so, dass einheitlich und studienprotokollorientiert behandelt wird.

Aus unserer Sicht fordern wir eine Akzeptanz des Evidenzpakets. Wir haben zwei Phase-III-Studien, was für so eine kleine Indikation, denke ich, eine große Leistung darstellt. Wir haben die TOWER-Studie, die wir diskutiert haben, die schon älter ist, und die E1910-Studie aus Amerika, die neueren Datums ist. Aber was beide Studien gemeinsam haben, sind signifikante Vorteile, und zwar im Überleben. Es geht wirklich um Verdopplung von Überleben im Rezidiv. Es gibt eine deutliche Steigerung des Überlebens in der Firstline, und da sprechen wir mittlerweile – darüber haben wir nicht diskutiert –, nach fünf Jahren von Heilungen, die bei der ALL erreichbar sind. Ich denke, das ist ein Riesenfortschritt.

Deshalb sind wir der Meinung und fordern weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen für die rezidierte/refraktäre ALL und einen erheblichen Zusatznutzen für Blinatumomab bei erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten. – Vielen Dank noch einmal für das große Interesse, und damit gebe ich zurück an Frau Dr. Optendrenk.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Dann darf ich mich bei allen bedanken, die an der Sitzung teilgenommen haben, für die Auskünfte, für die engagierte, konstruktive Diskussion. Einige sehen wir gleich im nächsten virtuellen Raum wieder, aber an alle anderen herzlichen Dank und einen schönen Montag. Bis zum nächsten Mal. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:25 Uhr