

Mündliche Anhörung

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

hier: Blinatumomab (D-1325 und D-1327)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2026
von 11:26 Uhr bis 12:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Rieth

Herr Dr. Schill

Frau Aslan Cavusoglu

Frau Dr. Schrom

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Dr. Gögbuket

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

Herr Prof. Dr. von Stackelberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Glinzer

Frau von Salisch

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:26 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur nächsten mündlichen Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, ebenfalls zum Wirkstoff Blinatumomab, dieses Mal zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie bei pädiatrischen Patienten in zwei verschiedenen Indikationen: einmal Hochrisiko-Erstrezidiv, eine ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie und zum Zweiten rezidierte und refraktäre ALL. Es handelt sich um eine Nutzenbewertung für ein Orphan bei Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertung des IQWiG vom 27. August 2026. Wir haben Stellungnahmen vorliegen vom pharmazeutischen Unternehmer Amgen, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, von AstraZeneca und vom vfa.

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 und Frau Dr. Gögbuket, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. von Stackelberg, für AstraZeneca Frau Dr. Glinzer und Frau von Salisch 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 (Amgen): Das mache ich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Rieth, Sie dürfen starten.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Danke schön, Frau Dr. Optendrenk. – Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch hier noch einmal ein Dankeschön, dass wir unsere Sicht zu Blinatumomab, jetzt für die pädiatrische Indikation, also für die Kinder mit ALL, darstellen dürfen. Wir haben unser Team nicht geändert, es sind alle da. Da wir eben bereits übergreifende Punkte und übergeordnete Themen diskutiert haben, habe ich zwei spezifische Themen für diese Anhörung herausgesucht, auf die wir uns fokussieren wollen: das erste Mal auch hier der besondere Stellenwert von Blinatumomab in der Versorgung und die vorliegende Evidenz bei Kindern und zum Zweiten die Frage, ob die festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien die Versorgungssituation angemessen abbilden.

Zunächst zum therapeutischen Bedarf bei Kindern: In dieser doch sehr vulnerablen Gruppe ist er sehr hoch. Auch hier – das haben wir gerade gehört – ist die Vermeidung von Rezidiven essenziell, da ein Rezidiv auch bei der kindlichen ALL die Heilungs- und Überlebenschancen deutlich reduziert. Blinatumomab leistet auch da einen zentralen Beitrag. Wir haben für die kleine Gruppe ein doch sehr großes Evidenzprogramm bei Kindern durchgeführt. Es gibt sowohl Daten aus einer einarmigen pivotalen Studie als auch einer Phase III, der einarmigen Studie MT103-205. Auf deren Grundlage beanspruchen wir bei der rezidierten oder refraktären ALL der Kinder formal keinen Zusatznutzen. Grund dafür ist, dass es keine Kontrollgruppe gibt und damit kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Das bedeutet aber auch hier nicht, dass kein therapeutischer Nutzen besteht.

In der randomisierten Phase-III-Studie 20120215 bei Kindern mit Hochrisiko-Erstrezidiv führte ein Zyklus Blinatumomab gegenüber der sogenannten Konsolidierungstherapie 3 oder kurz HC3 zu einer nahezu Verdopplung des

Überlebens. Die Fünfjahresgesamtüberlebensrate betrug unter Blinatumomab 78 Prozent. Vorher waren es nur 41 Prozent unter HC3. Damit wurde das Sterberisiko um 67 Prozent verringert, auch die Reduktion des Rezidivrisikos mit 73 Prozent kann sich sehen lassen. Zudem ist die Immuntherapie deutlich besser verträglich als die Chemotherapie.

Diese Ergebnisse sprechen für sich. Wie schon der GBA im vorherigen Verfahren, kommt auch das IQWiG in der aktuellen Bewertung zur höchsten Nutzenkategorie und stellt einen erheblichen Zusatznutzen von Blinatumomab fest. Auf der Basis der eben dargestellten Evidenz und der Erfahrungen mit Blinatumomab haben sich die Therapiestandards auch hier maßgeblich verändert und damit – zur zweiten Thematik – spiegeln die festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien die aktuelle Versorgungssituation angemessen wider.

Die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen in beiden Anwendungsgebieten den Einsatz von Immuntherapeutika wie Blinatumomab und Tisagenlecleucel, jeweils gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation. Klassische Chemotherapiestrategien haben hingegen an Relevanz verloren. Dies steht teilweise im Gegensatz zu den vom GBA festgelegten zVT, die zwar Tisagenlecleucel, jedoch auch 14 überwiegend historische Chemotherapieregime umfassen, welche weder einen leitlinienbasierten Therapiestandort noch die Versorgungsrealität abbilden.

Daher auch hier die Bitte, in diesen Anwendungsgebieten bei Kindern die zweckmäßigen Vergleichstherapien an die Versorgungsrealität und die Empfehlung der Leitlinien, Fachgesellschaften und Studiengruppen auszurichten. Aus unserer Sicht belegt die vorliegende Evidenz, dass Blinatumomab für Kinder mit ALL einen sehr großen patientenrelevanten therapeutischen Fortschritt darstellt und im Anwendungsgebiet des Hochrisikoerstreptiv sogar einen erheblichen Zusatznutzen aufweist. – Danke schön, und wir freuen uns jetzt auf die weitere Diskussion mit Ihnen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einführung. – Ich schlage vor, dass wir die beiden Indikationen der Reihe nach durchgehen und mit Hochrisikoerstreptiv einer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie anfangen. Damit gebe ich die Fragerunde direkt frei. – Frau Witt.

Frau Dr. Witt: Dann fange ich einmal mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an: Wir haben aus den Stellungnahmen zum Verfahren verstanden – die Frage richtet sich an die Fachgesellschaften oder Kliniker –, dass auch in dem Anwendungsgebiet bei Kindern risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapie-Protokollen die Konsolidierungstherapie durchgeführt wird. In Ihrer Stellungnahme haben Sie bereits erwähnt, dass die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe weltweit standardsetzend waren. Darauf wollen wir uns konzentrieren und weg von den NCCN-Leitlinien.

Wir haben jetzt für uns mitgenommen, dass es zum einen die AIEOP-BFM-Protokolle waren, die sich auch in den IntReAll -Studienprotokollen wiederfinden, was auch Studienkomparator war, zum anderen die ALL-REZ BFM-Protokolle mit diesen R1, R2, R3 möglichen Konsolidierungsschemata. Könnten Sie etwas zur Relevanz innerhalb dieser einzelnen Protokolle sagen? Kann man hier noch einmal präferieren, oder sind es letztlich die vorrangig Eingesetzten, zu denen dann Blinatumomab ein Zyklus hinzukommt? In diesem Anwendungsgebiet hier sind wir da, dass Blinatumomab nach der Induktion und zwei Konsolidierungsschemata als ein Konsolidierungszyklus zusätzlich gegeben oder ersetzt wird. So entnehmen wir das der Fachinformation. Hier wäre für uns wichtig zu erfahren: Gibt es spezielle Präferenzen innerhalb Deutschlands für bestimmte Blöcke? Oder sagen Sie, es sind tatsächlich die von ALL-REZ BFM, R1, R2, R3 und das AIEOP-BFM-Protokoll?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meine Einführung ist jetzt kürzer. In Deutschland sind die BFM-Protokolle diejenigen, mit denen Berlin, Frankfurt und Münster ursprünglich den Durchbruch bei der akuten lymphatischen Leukämie bei Kindern geschafft haben. Das war in

Berlin Professor Riehm, und einer in seinen Fußstapfen, wenn ich das so sagen darf, ist Herr Professor Arend von Stackelberg, der auch international für die Rezidivprotokolle verantwortlich ist. Deshalb bleibt das Niveau so hoch wie eben. Es wechselt nur die Institution.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor von Stackelberg, bitte.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Die ALL-REZ BFM-Studien und die IntReALL-Studien sind das Gleiche, wenn man so will. Die IntReALL-Studie ist nur die Internationalisierung der ALL-REZ BFM-Studiengruppe, die im deutschsprachigen Raum aktiv war, und die IntReALL-Studie ist erweitert auf den gesamteuropäischen Raum plus einige extraeuropäische Länder. Deshalb gelten die IntReALL-Regeln und nicht die ALL-REZ Regeln, weil die ALL-REZ Regeln schon seit mindestens 15 Jahren nicht mehr greifen.

In den IntReALL-Studien ist bei den HR-Indikationen ganz klar HC1, 2, 3, die Standard-of-Care-Chemotherapie und nicht die R-Blöcke. Das ist anders bei den Patienten mit extramedullären Rezidiven. Da gibt es eine spezielle Zuweisung. Aber speziell bei den Patienten mit einem Hochrisikoknochenmarkrezidiv, einer B-ALL, sind HC1, 2, 3 die Konsolidierungsblöcke. Die 215-Studie hat HC3 versus Blinatumomab randomisiert und diesen entsprechenden Vorteil gezeigt. Da gibt es keine alternative Therapie, die man noch untersuchen müsste, weil das genau die von der gesamten europäischen Expertengruppe konsentrierte Standardchemotherapie ist, die da verglichen wurde. Eine andere Therapie würden wir für diese Kinder auch nicht vorschlagen.

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

Frau Dr. Witt: Die ist beantwortet. Ich habe noch eine weitere Frage zur CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel. Wir haben der Stellungnahme bereits entnommen, dass Sie sagen, die kommt eher für die späteren Rezidive infrage. Wenn man rein nach der Zulassung von Tisagenlecleucel geht, sagt sie auch Rezidiv nach Stammzelltransplantation. Würden Sie das hier im Hochrisikoerstreizidiv sehen? Die Frage ist ein wenig: Ersetzt die CAR-T-Zelltherapie tatsächlich diesen einen Konsolidierungszyklus, wofür Blinatumomab nach FI vorgesehen ist?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor von Stackelberg, bitte.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Tisagenlecleucel ist nicht Standardtherapie bei erstem Rezidiv einer ALL, es sei denn, das Rezidiv ist nach Stammzelltransplantation. Das muss man differenzieren. Patienten mit einem Rezidiv nach Stammzelltransplantation sind Patienten, die für Phase-I/-II-Studien auch eligible wären, während wir dann über Patienten sprechen, die einfach ein erstes Rezidiv nach einer Chemotherapie haben, und für die ist Tisagenlecleucel keine Alternative gegen Blinatumomab, weil das in der Indikation nicht induziert und zugelassen und damit einfach nicht verfügbar ist.

Insofern ist die Antwort an der Stelle: Nein, das ist keine Alternative und ersetzt das Blina nicht. Allerdings: Alle Patienten mit einer HR-Indikation brauchen nach Blinatumomab eine allogene Stammzelltransplantation. Das ist ganz klar. Das Blinatumomab ersetzt diese nicht. Das Tisagenlecleucel könnte in einer anderen Indikation eine Stammzelltransplantation ersetzen. Das wird als Alternative gehandelt. Früher hätte man Patienten mit einem Rezidiv nach Stammzelltransplantation zweittransplantiert. Das macht man heutzutage nicht, weil diese Patienten stattdessen das Tisagenlecleucel bekommen, aber erst mit einem Rezidiv nach Stammzelltransplantation.

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

Frau Dr. Witt: Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich auch an die Kliniker. Herr von Stackelberg, Sie sagten gerade, die Konsolidierungsblöcke H1, H2, H3 sind Standard of Care, der Vergleich in der Studie betrifft diesen dritten Konsolidierungsblock. Das war die gleiche Therapiestrategie in beiden Studienarmen. Da wurde das Blinatumomab mit dem HC3-Schema verglichen. Das hat das IQWiG in der Nutzenbewertung als hinreichend umgesetzt bewertet. Dennoch wollte ich fragen, wie Sie den Austausch von Vindesin durch Vincristin im Vergleichsarm des HC3-Schema bewerten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor von Stackelberg, bitte.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Wir sehen das als ein absolutes Minor-Problem. Wir haben das aus praktischen Gründen ausgetauscht, weil das Vindesin in etlichen europäischen Ländern schlicht nicht verfügbar war. Das Design, dass man jetzt in einem Block jeweils das andere Medikament nimmt, das man vorher noch nicht genommen hat, war absolut pragmatisch. In den Neunziger- und Zweitausenderjahren wurde das einfach gemacht, jetzt haben wir einmal Vincristin genommen, als Nächstes nicht mehr Vindesin. Dazu gibt es überhaupt keine Evidenz. Wir haben das dann aus praktischen Gründen weggelassen. Da sehe ich überhaupt kein Problem drin. Die HC1, 2, 3-Blöcke sind etwas angepasst, damit die international kompatibel sind. Wir als Experten sehen diese minimalen Anpassungen für das Outcome als nicht relevant an.

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

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Es gibt noch eine Anmerkung von Herrn Schill. Bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Zu der Frage für die wenigen Kinder, die bereits in der Erstlinie transplantiert werden: Das sind wenige, aber diese Patienten könnten theoretisch Tisagenlecleucel, Herr Professor von Stackelberg, wenn ich Sie richtig verstanden habe, auch im Hochrisikoerstreptiv erhalten, die bereits in der Erstlinie transplantiert wurden.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Genau. Für Patienten mit einem Rezidiv nach Stammzelltransplantation gilt Tisagenlecleucel als ein Standard für die Konsolidierung. Anstelle einer Zweittransplantation würde man das Tisagenlecleucel geben. Vorher bräuchte man eine sogenannte Bridge-to-car-Therapie, die aber in der Regel nicht Blinatumomab enthält. Jedenfalls würden wir meistens nur eine niedrigdosierte Chemotherapie geben. Aber tatsächlich: Das Tisagenlecleucel mit einem Rezidiv nach Transplantation, ja. Es kann auch ein erstes Rezidiv sein, wenn die Patienten in erster Remission transplantiert wurden. Richtig.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Professor von Stackelberg. – Ich habe noch eine Frage von Frau Nink. Bitte, Frau Nink.

Frau Nink: Ich hätte noch eine Frage zu dem Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“. Das hatten wir in unserer Bewertung thematisiert. Die Therapiesequenz ist hier nach unserem Verständnis so, dass im Anschluss an die Konsolidierungstherapie in aller Regel eine Stammzelltransplantation stattfinden soll. Das bedeutet nach unserem Verständnis, wenn diese nicht stattfinden kann, ist im Prinzip der kurative Ansatz nicht zu Ende geführt. Wir haben in der Studie in den Armen ungleich verteilt Patientinnen und Patienten, die keine Stammzelltransplantation bekommen haben. Das waren zehn im Vergleichsarm und drei im Interventionsarm. Das hatten wir beschrieben, weil wir die Gründe nicht kannten, warum die Stammzelltransplantation nicht stattgefunden hat.

Jetzt hat der pharmazeutische Unternehmer mit der Stellungnahme weitere Informationen dazu zur Verfügung gestellt, dass ein Teil der Patienten tatsächlich bereits vorher ein Rezidiv

hatte. Das bedeutet, dass sie in dem Endpunkt als Ereignis gewertet wurden, aber auch der größere Teil ohne ein EFS-Ereignis zensiert wurde. Daher die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie die Gründe für die Zensierung kennen und uns sagen können bzw. die Frage: Wir sehen, dass es genau sechs und zwei sehr frühe Zensierungen gab, ob das die Patienten waren, die keine Stammzelltransplantation bekommen haben? Das wäre meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Gibt es die Gründe und sind das die frühen Zensierungen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Schill, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Bevor ich auf die exakten Gründe eingehe, wollte ich zunächst die Transplantationsrate etwas beschreiben. Es ist so, wie schon mehrfach geäußert wurde, dass die Patienten, bevor sie eine Transplantation erhalten, möglichst in MRD-negativer Remission sein sollten. Glücklicherweise war es in der 215-Studie, über die wir gerade sprechen, so, dass im Blinatumomab-Arm nahezu alle Kinder eine MRD-negative Remission erreichten, 98 Prozent. Im Chemotherapiearm waren es nur 54 Prozent, die eine MRD-negative Remission erreichten. Das war der Grund dafür, dass die Transplantationsraten in beiden Armen unterschiedlich waren.

Im Blinatumomab-Arm konnten wiederum fast alle Kinder transplantiert werden. 94,4 Prozent der Kinder wurden insgesamt transplantiert. Im Chemotherapiearm waren es 68 Prozent, also sogar etwas mehr als die MRD-negativen, weil man hier letztendlich verzweifelte Versuche unternimmt, um diese Kinder zu retten. Aber das ist praktisch der Unterschied, der sich dadurch erklärt. Wir könnten auch noch auf die einzelnen Zahlen eingehen, aber ich glaube, der primär wichtige Unterschied ist dieser Unterschied in der MRD-Negativitätsrate.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer hat die Zahlen? – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Genau. Wie Sie gesagt haben, haben wir in der Stellungnahme die patientenindividuellen Daten nachgereicht. Für die Personen, die in kein EFS-Ereignis automatisch hineinliefen, können wir die Gründe leider nicht nennen.

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

Frau Nink: Okay, dann ist es so. Ich hatte noch einen zweiten Teil. Sind es diese frühen Zensierungen, die wir in der Kaplan-Meier-Kurve sehen können? Die Frage ist: Wir haben hier eine offene Studie, und es kann sein, dass Patientinnen und Patienten relativ frühzeitig aus der Studie ausgestiegen sind, weil sie beispielsweise im Vergleichsarm waren. Dann haben die möglicherweise woanders noch eine Stammzelltransplantation bekommen. Deshalb würden wir gerne verstehen, was mit diesen Patientinnen und Patienten war, ob das eigentlich ein Scheitern dieses Therapieansatzes war, oder ob es eher bedeutet, die Patienten sind früh ausgestiegen, aber möglicherweise in dieser Therapielinie woanders weiterbehandelt worden.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ich habe eine Meldung von Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor von Stackelberg. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich habe ich mich nur gemeldet, weil Herr von Stackelberg immer aufzeigt und die Regularien hier noch nicht so gut kennt, wie man sich melden muss.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ach so, Entschuldigung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber Sie haben ihn jetzt wahrgenommen, dann kann ich mich zurückziehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor von Stackelberg, bitte.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Soll ich auf Handheben klicken, oder wie mache ich das? Normalerweise sieht man dann seine Hand, aber das habe ich hier – egal. Ja, ich muss

sagen, ich müsste es mir noch einmal im Einzelnen anschauen, aber das ist genau das Plausible. Von den Patienten, die keine ausreichende MRD-Response haben, wissen wir, dass die Stammzelltransplantation nicht hinreichend effektiv ist, und dann bekommen diese Patienten andere Therapien, zum Beispiel klassischerweise die CAR-T-Zellen, weil die CAR-T-Zellen in der Lage sind, noch Tumorlast zu reduzieren und die Tumorfreiheit zu konsolidieren. Da gibt es bestimmte Cut-Offs, 10^{-3} zum Beispiel. Wenn die Tumorlast darüber liegt, dann ist die Stammzelltransplantation nicht effizient. Da sind die Zentren mit Sicherheit von dem Studienprotokoll abgewichen und haben die Patienten aus der Studie herausgenommen und sie mit anderen Therapien, zum Beispiel mit CAR-T-Zellen, behandelt. Wenn man die Overall-Survival-Kurven anschaut, sieht man, dass die mit da drin sind, aber sie sind nicht in diesem primären Endpunkt EFS enthalten. So kann ich es mir zumindest vorstellen.

Neuerdings ist es so, dass wir in neuen Studien auch einen neuen Endpunkt haben, der „MRD-Persistenz“ heißt. Patienten, die ein MRD größer 10^{-3} vor Transplantation haben, werden aus der Studie herausgenommen. Die gelten wie ein Nonresponder, weil die eine weitere Intervention brauchen. Wie die Intervention dann aussieht, ist im Protokoll nicht festgelegt, sodass die quasi wie eine späte Nonresponse gelten. Das zeigt nur, dass wir darauf reagiert haben, weil die Ärzte nicht einfach mit der Transplantation weitermachen können, weil wir wissen, dass die Transplantation bei so einem schlechten MRD nicht hinreichend wirkt und damit auch nicht wirklich gut indiziert ist. Aber das muss man für die einzelnen Patienten klären. Das ist jetzt ein wenig spekuliert, aber das kann man sicherlich noch einmal nachvollziehen.

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

Frau Nink: Ja, wenn ich da kurz noch – – Das ist genau der Punkt, um den es geht. Wenn der Zustand der Patientinnen und Patienten so schlecht ist, dass eine Transplantation vermutlich keinen Erfolg haben wird, dann ist eigentlich in dieser Therapielinie der kurative Ansatz gescheitert. Sie müssen in eine nächste Therapielinie gehen. Dann wäre das nach unserem Verständnis ein Ereignis, das man hier eigentlich werten müsste. Wenn die Patienten aber aus anderen Gründen hier zensiert wurden, weil sie nicht mehr an der Studie teilnehmen wollten, was auch immer, dann wären das andere Gründe. Das haben wir versucht, in diesem Kontext besser zu verstehen. Aber ich habe jetzt mitgenommen, dass die genauen Gründe für die Zensierung nicht bekannt sind.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Da haben Sie recht. Im Prinzip dürfte man auch, wenn die Therapieabweichung da ist – – Das ist eigentlich kein Grund zu zensieren. Ich müsste mir das wirklich noch einmal anschauen. Ich bin, glaube ich, Erstautor, ich habe eine erhebliche Autorenschaft daran. Ich kenne die Daten, aber ich müsste da wirklich zurückgehen und die einzelnen Patienten anschauen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen zu diesem Indikationsgebiet? Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Die Patienten haben bzw. hatten Sie präspezifiziert, dass die Patienten bis 90 Tage nach Allo-Stammzelltransplantation nachbeobachtet werden. Das IQWiG hatte das kritisiert, dass Sie da keine Daten mit dem Dossier vorgelegt haben, und im Dossier haben Sie jetzt allerdings nur deskriptive Auswertungen für die UE von besonderem Interesse vorgelegt. Hier noch mal die Frage, warum nicht die vollständigen Daten? Das wäre noch interessant, weil wir gehört haben, ein Großteil hat die Allo-SCT bekommen und alle UE bis 90 Tage nach Allo-SCT.

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

Frau Dr. Schrom (Amgen): Die Frage würde ich gerne übernehmen. Wir haben uns in der Stellungnahme bewusst auf die Events of Interest fokussiert, da sie gezielt diejenigen Ereignisse abbilden, die einen klinisch relevanten Bezug auf das Sicherheitsprofil der

Studienmedikation, also Blinatumomab, haben. Meine zusätzliche Betrachtung aller unerwünschten Ereignisse ist auch unserer Meinung nach nur eingeschränkt aussagekräftig, da primär die Nebenwirkungen von Konditionierung, Transplantation und nachfolgender Behandlung berichtet werden. Deshalb ist unserer Meinung nach die Ableitung dieses Zusatznutzens nach wie vor auf die im Dossier dargestellte vergleichende Sicherheitsanalyse maßgeblich.

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

Frau Dr. Witt: Hm. Na ja.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Witt ist nicht ganz zufrieden, Frau Nink hakt nach.

Frau Nink: Nachhaken ist jetzt ein großes Wort. Dazu würde ich gerne eine Nachfrage stellen. Zum einen war uns nicht ganz klar, ob das eigentlich eine kontinuierliche Erhebung der UE war. Sie haben mit Randomisierung begonnen und dann die UE-Erhebung über das Ende der Therapie hinaus, über die Stammzelltransplantation hinaus bis plus 90 Tage durchgeführt. Das wären Daten, die uns interessieren würden, in der Tat, weil es uns darum geht, wie es den Patienten geht, auch was ihre UE betrifft, im Vergleich dieser beiden Therapiestrategien. Das andere ist, dass Sie es dann tatsächlich auch nur gar nicht aggregiert und auch nur für Ausgewählte deskriptiv gemacht haben. Das haben Sie schon erläutert, aber das wären eigentlich, wenn es diese Erhebung tatsächlich kontinuierlich bis Tag 90 gibt, im Prinzip Daten, die uns interessieren würden.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Schrom, möchten Sie noch einmal?

Frau Dr. Schrom (Amgen): Ja, wie gesagt, die Erhebung bis 90 Tage, die Auswertung liegt uns so nicht vor. Das Thema ist, dass wir nach wie vor diese Daten nicht als für den Zusatznutzen primär relevant sehen, da es sich durch die Transplantation um ein postrandomisiert selektiertes Patientenkollektiv handelt und damit diese Ergebnisse, wie ich bereits gesagt habe, durch die Transplantation und Konditionierung beeinflusst wurden und man eine Mischung aus den Nebenwirkungen der Transplantation und womöglich unerwünschte Ereignisse von der Studienmedikation hätte. Unserer Meinung nach sind diese Daten in diesen postrandomisierten selektiven Patientenkollektiven nicht aussagekräftig. Deshalb leitet sich unsere Zusatznutzenforderung nach wie vor aus dieser prädefinierten Treatment-Emergent-Adverse-Event-Analyse ab.

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

Frau Nink: Dazu möchte ich jetzt doch gerne noch mal nachfragen: Präspezifiziert war das andere auch, wenn ich das richtig verstanden habe, bis 90 Tage nach Stammzelltransplantation. Aber der erste Teil meiner Frage war auch: War das wirklich eine kontinuierliche Erhebung abgehend der Randomisierung bis 90 Tage nach Stammzelltransplantation? Letztlich haben fast alle Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten. Von daher wären das auf jeden Fall relevante Informationen. War das eine kontinuierliche Erhebung?

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

Frau Dr. Schrom (Amgen): Ja, wie Sie sagen, aus dem Studienprotokoll würde man meinen, dass es eine kontinuierliche Erhebung ist. Allerdings haben wir unsere Auswertung gezielt auf die postrandomisierten Ereignisse, also auf diese Post-allo-Ereignisse abgestellt, die wir nachgeliefert haben. Von dem her ist das die Auswertung, die uns vorliegt. Wie gesagt, wir möchten diese zwei Zeitfenster nicht mischen, weil in diesem zweiten Zeitfenster die Nebenwirkungen der Transplantation primär berichtet worden wären.

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

Frau Nink: Ja, wenn ich nur ganz kurz – –Dann habe ich es aber so verstanden: Geplant war es schon, das so zu erheben. Sie haben es nur anders ausgewertet. Das habe ich richtig so verstanden.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Ja, das haben Sie so richtig verstanden.

Frau Nink: Danke. Ja, ich glaube, dann kommen wir ansonsten hier nicht weiter.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Dann kommen wir zum nächsten Indikationsgebiet, rezidierte oder refraktäre ALL. Dazu habe ich eine Frage an die Kliniker: Werden die Chemotherapieprotokolle der Internationalen Klinischen Studiengruppe für die Behandlung der refraktären oder rezidierten akuten lymphatischen Leukämie bei Kindern in Deutschland alle gleichermaßen eingesetzt oder gibt es für bestimmte Protokolle Präferenzen? – Herr von Stackelberg.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Patienten mit rezidierten refraktären Leukämien sind Patienten, deren Behandlung, deren Standardbehandlung gescheitert ist und die nicht ausreichend angesprochen haben. Diese Patienten sind offen für Phase-I-/II-Studien, für Dosisfindung, für Drug Development, aber auch für zugelassene Medikamente. Tisagenlecleucel ist zum Beispiel ein wichtiges Medikament für diese Patienten, wenn sie eine B-ALL haben. Aber auch eine Weiterbehandlung mit Blinatumomab als Bridge zu einer nächsten intensiven Therapie ist für diese Patienten absolut indiziert. Das kommt auf ihre Situation an.

Wenn jemand zum Beispiel nach einer intensiven Chemotherapie refraktär ist, dann kann man nicht mit einer weiteren intensiven Chemotherapie weiterbehandeln, sondern geht auf eine Immuntherapie. Das kann Inotuzumab sein, das kann aber auch Blinatumomab sein. Diese Patienten haben alle eine Indikation für eine Stammzelltransplantation oder aber für eine CAR-T-Zelltherapie. Bei einer Stammzelltransplantation brauchen wir eine sehr gute MRD-negative Remission. Da muss man eine Abfolge von Therapien machen, um diese zu erreichen. Da gibt es keinen festgelegten Standard, sondern das ist wirklich sehr individuell. Da haben wir auch eine Infrastruktur, um die Zentren zu beraten. Es gibt Leukämie-Boards, wo solche Patienten besprochen werden, um individuelle Lösungen zu finden. Insofern ist das sehr offen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich hätte eine Frage an die Kliniker, und zwar schreiben Sie in Ihrer Stellungnahme, dass Blinatumomab jetzt auch in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Ist das richtig und können Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor von Stackelberg, bitte.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Bei Kindern ist es definitiv richtig bis jetzt in Studien, da ist gerade die große Studie publiziert worden, New England Journal of Medicine, bei HR-Patienten. In der Erstbehandlung gibt es wieder Standardrisiko, mittleres Risiko, Hochrisiko. Da gab es Studien in der BFM-Studie, die ist inzwischen international deutsch/italienisch, und eine Menge europäische Länder ist auch beteiligt. Da ist tatsächlich die erste Randomisierung in der HR-Indikation mit einem erheblichen Vorteil des Blinatumomab-Arms gegenüber der Chemotherapie publiziert worden. Das ist noch nicht Therapiestandard, aber aufgrund der amerikanischen publizierten Daten empfiehlt die BFM-Studiengruppe eine Behandlung mit Blinatumomab in allen Indikationen.

Die wird individuell bei den Krankenkassen beantragt und auch genehmigt. Da gibt es ein Standardverfahren, dass die Studienzentrale ein Standardschreiben beilegt, damit die Genehmigung erfolgt. Das wird aktuell so gehandhabt, solange das nicht formal zugelassen ist. Aber diese Zulassung ist sicherlich in Arbeit und wird erfolgen. Die mittlere Risikogruppe ist noch nicht ausgewertet, das braucht noch etwas länger. Aber da gab es auch eine

Randomisierung, sodass wir die HR-Daten im Moment nur in den europäischen Raum sehr prominent publiziert haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte, weil es ein anderes Verfahren mit einem eigenen Protokoll ist, kurz meine ursprüngliche Einleitung wiederholen, in der ich darauf hingewiesen habe, dass die Situation bei der rezidierten refraktären ALL selbstverständlich durch die frühe Verfügbarkeit und den frühen Einsatz von Blinatumomab potenziell beeinflusst wird. Das ist nicht mehr dieselbe Situation, die wir bei der Zulassung in der ursprünglichen Indikation hatten. Das schmälert nicht die Wirksamkeit, nur die Situation ist anders. Das kann ich auch nicht mehr zurückdrehen. Aber es ist eben nicht mehr wie vor zehn Jahren.

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

Herr Broicher: Ja.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Frau Schiller, bitte.

Frau Dr. Schiller: Ich hätte eine Nachfrage zu den Chemotherapie-Protokollen. Vielleicht können Sie noch etwas dezidiierter einordnen, welchen Stellenwert diese Protokolle aus den Studien ALL-REZ BFM oder AIEOP-BFM ALL für den deutschen Versorgungskontext in dieser Situation haben und auch, wie sich zum Beispiel Protokolle aus Studien der Children's Oncology Group hier in die Versorgungslandschaft integrieren, ob das eine Bedeutung hat, oder auch diese Regime Clofarabin plus Cyclophosphamid plus Etoposid oder FLAG-Ida bzw. Venetoclax-haltige Therapien. Wird das alles gleichermaßen in diese Abwägung einbezogen in diesem spezifischen Fall oder würde man da absichten?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor von Stackelberg, bitte.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Es geht hier um rezidierte/refraktäre, und zwar in der Regel zweite Rezidive. Bei der Pädiatrie sind es die zweiten Rezidive oder die Rezidive nach Transplantation oder die refraktären, die in diesem Bereich von fraglich-kurativ Phase 1, 2 eligible – Das ist sehr individuell. Wenn man zum Beispiel ein Rezidiv nach einer Stammzelltransplantation hat, dann kann man da nicht einen hochdosierten Chemotherapieblock wie Clo/Cyc/Eto oder Ida-FLA geben. Das würden die Patienten überhaupt nicht tolerieren können, weil die Markfunktion beeinträchtigt ist.

Bei einem refraktären Patienten, der nach Ersterkrankung nicht in Remission kommt, würde man schon noch einmal einen Ida-FLA-Block probieren. Oder wenn das nicht ausreichend wirkt, könnte man auch noch mal einen Clo/Cyc/Eto-Block machen. Aber man würde bei diesem Patienten frühzeitig mit Immuntherapien einsteigen. Zum Beispiel eignet sich das Inotuzumab, das, glaube ich, auch noch besprochen wird, sehr gut, in einer refraktären Situation eine Remission zu erreichen. Auch die CAR-T-Zellen sind in der Lage, relativ hohe Tumormassen in eine Remission zu bringen. Allerdings sind die Ergebnisse besser, wenn man in einer Remission ist, sodass man zum Beispiel, wenn man CAR-T-Zellen geben möchte, eine Bridge-to-car-Therapie geben würde, die zumindest eine Tumormassenreduktion macht. Da gibt es Daten, dass man möglichst wenig intensiv sein und die Patienten möglichst wenig krank machen sollte.

Also es wird sehr individuell abgewogen, und man kann diese Elemente alle berücksichtigen, je nach Situation der Patienten. Die sind alle verfügbar und können zum Einsatz kommen. Aber natürlich ist das Prinzip immer, möglichst wenig toxisch – damit kommen die Immuntherapien meist an eine vordere Linie – und möglichst eine gute Leukämiefreiheit, bevor die entscheidenden Konsolidierungen, nämlich CAR-T-Zellen oder Transplantation, erfolgen.

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

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank, dass Sie so ins Detail gehen. Ich frage jetzt noch mal konkret zu zwei Dingen, zu denen ich von Ihnen noch nichts gehört habe. Bitte entschuldigen Sie, dass ich so nachbohre. Für uns ist es nicht so leicht, das einzuordnen. Wir haben aus den vorherigen Erwachsenenensituationen gehört, dass teilweise Dinge in den USA eine Bedeutung haben, aber für den deutschen Versorgungskontext keine Rolle spielen. Deshalb frage ich noch mal konkret nach, zu VLDP und den Protokollen aus den Studien der Children's Oncology Group. Da hatte die COG-AALL01-P2 eine Rolle gespielt und 07-P1. Es tut mir leid, dass ich Sie so bombardieren muss.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Die Protokolle der Children's Oncology Group, die Chemotherapie-Backbones, sind mehr oder weniger unsere Protokolle. Die benutzen die ALLR3-Backbone. Das kommt ursprünglich aus England. Wir hatten die ALLR3 in unsere Protokolle integriert. Wir haben eine große Studie gemacht, das war die IntReAll-SR-2010-Studie. Da haben wir ALLR3 versus ALL-REZ BFM randomisiert und festgestellt, dass ALLR3 bei den Patienten mit Knochenmarkrezidiv besonders effizient ist, während die ALL-REZ-Blöcke eher bei extramedullären Rezidiven gut waren. Deshalb sind bei HR-Patienten diese HC-123-Protokolle entstanden, weil die aus ALLR3 kommen. Das ist also die UK, ursprünglich einmal vor 15, 20 Jahren, und die USA haben überwiegend diese ALLR3-Backbones auch genutzt, fanden die aber sehr toxisch. Insofern: Das, was die da machen, machen wir mehr oder weniger auch. Die haben zwar eine andere Abkürzung, aber das sind die gleichen Medikamente. Da gibt es wirklich nichts. Das ist eigentlich das Gleiche. Da gibt es keine neuen anderen Medikamente. Es ist eventuell höchstens einmal eine andere Dosis, aber im Prinzip ist es sehr ähnlich.

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Schill von Amgen, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Vielleicht noch aus unserer Sicht, aus der Sicht des pharmazeutischen Unternehmers: Wir sprechen hier über mehrfach rezidierte Kinder. Das sind sehr wenige Kinder, die das in Deutschland im Jahr betrifft, und für uns ist die klare Standardtherapie, die verwendet wird, entweder CAR-Ts oder Blinatumomab. Bei allen anderen möglichen Chemokombinationstherapien werden häufig Off-Label-Substanzen dazu addiert. Es gibt keine standardisierte, wenn Sie wollen, zVT, die da als Chemotherapie infrage käme, sondern bevor man ein Kind aufgibt, kommt im äußersten Einzelfall nach Versagen der Immuntherapie vielleicht im dritten Rezidiv noch so eine exotische – sage ich einmal – Chemotherapie infrage, aber in der Regel werden hier, Herr Professor von Stackelberg, korrigieren Sie mich gerne, wenn ich das falsch wiedergebe, auf alle Fälle Immuntherapien eingesetzt; Inotuzumab jetzt neu, dann aber sonst Blinatumomab und CAR-Ts.

Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH): Das stimmt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Jetzt hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit für ein Schlusswort. Herr Rieth, bitte.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Danke schön, Frau Optendrenk, für die interessanten Diskussionen der letzten zwei Stunden. Ich denke, was wir gesehen haben, und das wurde deutlich gezeigt, Blinatumomab ist aus dem Behandlungsalltag der ALL in allen Altersgruppen nicht mehr wegzudenken und mittlerweile klarer Therapiestandard geworden. Was zur Verträglichkeit noch nicht erwähnt wurde: gut verträglich, das Sicherheitsprofil ist konsistent. In den letzten zehn Jahren ist nichts Neues dazugekommen. Es ist oft auch ambulant einsetzbar, was bei Kindern ein Riesenvorteil ist, wenn man an die Alternativen denkt.

Zur Diskussion der kindlichen ALL: Auch hier haben wir über die Vergleichstherapien diskutiert. Nach unserer und der Ansicht der Fachgesellschaft und der Studiengruppen muss

auch hier eine Anpassung der von Ihnen vorgeschlagenen zVTs, und zwar in Richtung Realität, Leitlinien und Fachgesellschaften erfolgen. Auch hier wurden vielfach schon die Protokolle der Studiengruppe diskutiert. Letztendlich ist auch hier ein klarer Standard gesetzt, an dem man sich orientieren muss.

Für Kinder mit Hochrisikoerstreptokokken beantragen wir erneut einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der nahezu Verdopplung des Überlebens durch einen Zyklus Blinatumomab, den wir in dieser Studie gesehen haben. – Vielen Dank für Ihre Zeit, die intensiven Diskussionen der letzten zwei Stunden. Für die abschließenden Worte gebe ich zurück an Sie, Frau Dr. Optendrenk.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Auch von meiner Seite ganz herzlichen Dank an alle, die heute zum Versuch weiterer Erkenntnisse beigetragen haben, unser Verfahren unterstützen. Herzlichen Dank an Sie alle. Dann wünsche ich Ihnen einen weiterhin guten Tag, einen guten Start in die Woche. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:13 Uhr