

# Mündliche Anhörung

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

**hier: Inotuzumab ozogamicin (D-1323)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. Oktober 2026  
von 12:30 Uhr bis 13:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Böhme

Herr Kaulfuss

Herr Annacker

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. von Stackelberg

Herr Prof. Dr. Schrappe

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 12:30 Uhr

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zu unserer Anhörung zum Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Jahr mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie. Es handelt sich um eine Orphan-Drug-Bewertung.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertung der Fachberatung Medizin. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma, von Amgen als weiterem pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma müssten anwesend sein Frau Böhme, Herr Kaulfuss und Herr Annacker, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. von Stackelberg und Herr Professor Dr. Schrappe – er ist noch nicht anwesend –, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann 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?

**Frau Böhme (Pfizer):** Das mache ich.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Böhme, Sie haben das Wort.

**Frau Böhme (Pfizer):** Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Gegenstand der heutigen Anhörung ist die Indikationserweiterung von Inotuzumab ozogamicin für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit rezidivierter oder refraktärer CD22 positiver B-Vorläufer-ALL. Bevor ich meine Einführung beginne, stelle ich zunächst kurz die Kollegen vor, die heute gemeinsam mit mir anwesend sind: Dr. Stefan Kaulfuss ist Medical Affairs Scientist und vertritt die medizinische Perspektive. Er steht insbesondere für Fragen zur Erkrankung, zur Behandlungssituation und zur klinischen Einordnung der Studiendaten zur Verfügung. Vincent Annacker verantwortet als Manager Health Technology Assessment die Nutzenbewertung für Inotuzumab ozogamicin. Mein Name ist Sarah Böhme, und ich leite bei Pfizer den Bereich Health Technology Assessment für die Onkologie.

Bei der von der Indikationserweiterung von Inotuzumab ozogamicin umfassten pädiatrischen Population handelt es sich um eine besonders vulnerable Patientenpopulation. Trotz beachtlicher Fortschritte in der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie bestehen für Kinder und Jugendliche mit einem Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung weiterhin erhebliche therapeutische Herausforderungen und eine deutlich ungünstigere Prognose als bei Patientinnen und Patienten mit einer Erstdiagnose.

Gleichzeitig besteht für diese Kinder eine potenziell kurative Perspektive. Die zentrale Voraussetzung hierfür ist die Durchführung einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die allogene Stammzelltransplantation die einzige etablierte Behandlungsoption dar, die den Weg zur Heilung eröffnet.

Vor diesem Hintergrund erachten wir aus unserer Sicht für die heutige Diskussion folgende Fragestellung als zentral: Wie sind Endpunkte zu bewerten, die den Zugang zu dieser potenziell kurativen Therapieoption abbilden? Der GBA stellt in seiner Dossierbewertung die Ergebnisse zu Gesamtansprechen, kompletter Remission, MRD-Negativität und direkter Stammzelltransplantationsrate transparent dar, berücksichtigt diese Endpunkte jedoch aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung. Wir sehen dies in der vorliegenden Behandlungssituation anders.

Aus unserer Sicht handelt es sich hierbei keineswegs um abstrakte Laborparameter oder rein technische Zwischenschritte im Therapieverlauf. Das Erreichen einer kompletten Remission einhergehend mit einer MRD-Negativität beschreibt vielmehr das Ausmaß der Krankheitskontrolle, das erforderlich ist, um Kindern überhaupt den Weg zu einer potenziell kurativen Stammzelltransplantation zu eröffnen.

Gleichzeitig sind diese Endpunkte eng mit der Wiederherstellung der normalen Hämatopoese und der Reduktion der krankheitsbedingten Symptomlast verbunden. Auch die direkte Stammzelltransplantationsrate bewerten wir nicht als bloßen Prozessparameter. Sie bildet aus unserer Sicht ab, wie vielen Kindern durch die Behandlung tatsächlich der Zugang zu einer potenziell heilenden Therapie ermöglicht werden kann. In einem Anwendungsgebiet, in dem die Stammzelltransplantation die einzige etablierte kurative Option darstellt, halten wir dies für unmittelbar patientenrelevant.

Für die Einordnung der vorliegenden Daten der Studie ITCC-059 ist zudem wichtig, dass unter Inotuzumab ozogamicin hohe Remissionsraten, hohe MRD-Negativitätsraten und die Möglichkeit zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation bei einem relevanten Anteil der behandelten Kinder beobachtet wurden. Diese Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial der Therapie, Kindern und Jugendlichen in einer äußerst schwierigen Behandlungssituation erneut eine Perspektive auf eine langfristige Krankheitskontrolle und potenziell auch auf Heilung zu eröffnen.

Unser Kernanliegen für die heutige Anhörung ist daher die Frage, ob die genannten Endpunkte in dieser spezifischen Versorgungssituation als patientenrelevant anerkannt und bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt werden sollten. Warum diese Endpunkte aus unserer Sicht patientenrelevant sind, sowie auf die Behandlungssituation der Kinder und Jugendlichen im Anwendungsgebiet, den Stellenwert von Inotuzumab ozogamicin und die klinische Bedeutung der unter der Therapie beobachteten Therapieergebnisse wird mein Kollege, Dr. Kaulfuss, näher eingehen. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Frau Vorsitzende, übergebe ich dazu nun an Dr. Kaulfuss.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, sehr gerne.

**Frau Böhme (Pfizer):** Vielen Dank.

**Herr Kaulfuss (Pfizer):** Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne stelle ich Ihnen in den nächsten Minuten die Therapiesituation für Patienten im Anwendungsgebiet dar und ebenso, welche Rolle Inotuzumab ozogamicin in dieser Situation spielt. Die akute B-Vorläufer-Zell-lymphatische Leukämie, kurz B-ALL, ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter und eine hochaggressive Erkrankung des blutbildenden Systems. Ohne wirksame Behandlung führt diese rasch zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie schweren Blutbildungsstörungen, Infektionen mit Organbeteiligungen.

Die betroffenen Kinder leiden unter anderem an akuten Symptomen wie Müdigkeit und Erschöpfung durch Anämie, an einer stark erhöhten Blutungsneigung und einer erhöhten Anfälligkeit für schwere Infektionen. Hinzu kommen Störungen und Schäden im Gewebs- und Organsystem, die auch mit Schmerzen verbunden sein können. Gelegentlich kann es zu einer Infiltration des zentralen Nervensystems kommen, die mit entsprechenden neurologischen Störungen einhergeht. Bei der Diagnose einer B-ALL ergibt sich daher ein unmittelbarer akuter Handlungsbedarf.

Die aktuellen Therapieoptionen bestehen bisher überwiegend aus hochdosierten Chemotherapien, die bereits hohe Remissionsraten erzielen können. Im weiteren Verlauf kommt es allerdings bei bis zu 20 Prozent der Kinder zu einem Rezidiv. Patienten, die in der Erstlinientherapie nach mehr als vier Wochen keine vollständige Remission erreichen, haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko, und weniger als ein Viertel der Patienten, die ein Rezidiv erfahren haben, ist nach fünf Jahren noch am Leben. Hinzu kommt ein Anteil von Kindern, die sogar therapierefraktär sind, also kein Ansprechen auf die initiale Therapie zeigen. Für diese Kinder mit einer rezidierten und refraktären B-ALL ist die Gesamtüberlebensrate also mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen niedrig. Mit jeder neuen Therapie sinken zudem die Remissionsraten weiter.

Dazu kommt, dass die hier bei Kindern verwendete hochdosierte Chemotherapie unspezifisch auf nahezu alle sich teilenden Zellen wirkt. Dadurch kann diese neben den unmittelbaren Nebenwirkungen während der Therapie zusätzliche Langzeitnebenwirkungen haben, die zu Spätfolgen wie körperliche und kognitive Entwicklungsstörungen, Unfruchtbarkeit oder sekundäre Krebserkrankungen führen können.

Vor diesem Hintergrund besteht ein hoher Bedarf an Therapien, die gezielt gegen die Leukämiezellen wirken und gleichzeitig helfen können, bestehende Therapieresistenzen zu überwinden. Inotuzumab ozogamicin verfolgt genau diesen Ansatz. Als gegen ein CD22 gerichtetes Antikörperwirkstoffkonjugat richtet sich die Therapie gezielt gegen die Leukämiezellen der B-ALL. Die Wirksamkeit dieses Behandlungsansatzes wird bereits durch die langjährige Anwendung bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-ALL gestützt, für die Inotuzumab ozogamicin seit 2017 zugelassen ist.

Mit der Studie ITCC-059 wurde dieser Therapieansatz auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer rezidierten oder refraktären B-ALL untersucht, also bei Patienten mit besonders hohem medizinischem Bedarf. Bei einem beherrschbaren und erwartbaren Sicherheitsprofil zeigten nahezu alle der behandelten Patientinnen und Patienten ein Ansprechen auf die Therapie. Eine Mehrheit der behandelten Kinder erreichte eine komplette Remission und das mit einer durchschnittlichen Behandlungszyklenzahl von lediglich zwei Zyklen. Fast alle diese Patienten erreichten darüber hinaus eine sehr tiefe Krankheitskontrolle im Sinne einer MRD-Negativität. Viele dieser Kinder konnten dadurch in einen Erkrankungszustand überführt werden, der die Durchführung weiterer potenziell kurativer Therapieschritte ermöglichte.

Für die klinische Beurteilung dieser Therapie ist dabei ein Aspekt besonders wichtig: Eine komplette Remission bedeutet in dieser Behandlungssituation, dass die Leukämie zunächst wieder unter Kontrolle gebracht werden kann und schafft damit die Grundlage für therapeutische Schritte. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das Erreichen einer sogenannten MRD-Negativität. Diese zeigt an, dass auch mit sehr empfindlichen Untersuchungsmethoden keine verbliebenen Leukämiezellen mehr nachweisbar sind und gilt als Ausdruck einer besonders tiefen Krankheitskontrolle.

Das Erreichen einer Remission mit einer MRD-Negativität kann vielen Kindern den Weg zu einer allogenen Stammzelltransplantation eröffnen. Aus diesem Grund sind Remission, MRD-Negativität und Stammzelltransplantation aus klinischer Sicht eng miteinander verbunden und beschreiben einen Weg, auf dem eine potenziell kurative Behandlung überhaupt erst wieder möglich werden kann.

Ich fasse kurz zusammen: Zusammenfassend stehen wir bei diesen Kindern vor einer Situation mit begrenzten Therapieoptionen, hoher Krankheitslast und sehr ungünstiger Prognose. Inotuzumab ozogamicin ermöglicht bei einem relevanten Anteil der behandelten Kinder eine tiefe Krankheitskontrolle mit kompletter Remission und MRD-Negativität. Damit kann die Therapie die Voraussetzung schaffen, dass Kinder einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden können, die im vorliegenden Anwendungsgebiet, wie bereits erwähnt, die einzige etablierte potenziell kurative

Behandlungsoption darstellt. Aus klinischer Sicht ist Inotuzumab ozogamicin deshalb ein wichtiger Baustein in der Behandlung dieser besonders vulnerablen Patientengruppe. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Herr Kaulfuss. – Ich möchte mit einer Frage an die Klinker starten. In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie, dass Inotuzumab-ozogamicin eine hochwirksame Therapieoption zum Erreichen einer kompletten Remission sei, die eine Voraussetzung für eine nachfolgende allogene Stammzelltransplantation oder gegebenenfalls einer CAR-T-Zelltherapie in kurativer Intention darstellt. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichermaßen die Möglichkeit für eine kurativ intendierte Behandlung besteht. – Herr Professor Wörmann möchte starten. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz zum Hintergrund: Wir kennen das Präparat seit fast zehn Jahren. Die erste Zulassung, das wurde gerade erwähnt, war im Jahr 2017, und die Grundlage bei den Erwachsenen mit ALL, mittleres Alter, damals ungefähr 47 Jahre alt, war die Grundlage für die Zulassung. Sie haben damals vom GBA einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Hintergrund, warum wir das in der Stellungnahme so formuliert haben, ist: Auch damals war schon in dieser randomisierten großen Studie ein deutlicher Vorteil kompletter Remissionen festzustellen. Das war etwas anders als heute. MRD, was wir diskutiert haben, war noch nicht so ausgeprägt. Es gab damals eine Steigung der Remissionsrate von 30 auf, glaube ich, 73 Prozent. Das ist dramatisch hoch. Der wichtigere Punkt damals war, dass das mittlere Überleben nur einen Monat unterschiedlich war, aber dass es in der Langzeitbeobachtung nach ungefähr drei Jahren etwa dreimal so viel Langzeitüberlebende in der Gruppe der Patienten gab, die angesprochen hatten, verglichen mit der Kontrollgruppe.

Das heißt, der Punkt, der hier ansteht, ist einmal die Frage: Ja, Remission, aber die Frage ist vor allem: Übersetzt sich das in einen Überlebensvorteil, und zwar nicht nur, ein wenig das mittlere Überleben zu verlängern, sondern wirklich in eine erhöhte Rate geheilter Patienten, in diesem Falle geheilter Kinder.

Zusatzbemerkung: Wir haben damals bei den Erwachsenen schon gelernt, dass das Präparat nicht ohne ist. Konkret: Der Wirkstoff darin ist Ozogamicin. Den kennen wir, weil derselbe Wirkstoff an einen Antikörper für myeloische Leukämie gekoppelt ist, das Mylotarg. Bei dem sehen wir, dass es eine bestimmte Nebenwirkung im Bereich der Leber gibt, die auch hier berücksichtigt werden muss. – Das war meine Erwachseneneneinführung in die Pädiatrie.

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

**Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH):** Die Frage war, ob das für alle Patienten gleichermaßen einsetzbar ist. Im Prinzip ja, für alle Patienten mit B-Vorläufer-Leukämie und einer Expression von CD22, was alle Patienten haben. Es gibt auch keinen etablierten Cut-Off, wo man sagt, es muss über einem bestimmten Level liegen, damit man das Medikament einsetzt. Das ist Gegenstand zukünftiger Studien. Aber bis jetzt ist das kein Ausschluss.

Es gibt in der erwähnten 059-Studie Subgruppen, insbesondere in der Indikation der VHR-Patienten. Das sind Patienten mit dem ersten Rezidiv einer ALL mit einem Very High Risk Profil. Die sind inzwischen auch publiziert. Ich glaube, die werden heute nicht besprochen. Es ging nur bei Second Relapsed Refractory. Aber die VHR-Gruppe ist inzwischen auch im Rahmen der Studie behandelt. Da konnte man sehen, dass es bestimmte genetische Subgruppen gab, die nicht so super angesprochen haben wie alle anderen, zum Beispiel Patienten mit TP53-Mutation. Das sind kleine Subgruppen, da kann man diskutieren, aber die sprechen leider auf nichts an, sodass man nur sagen kann, egal, was man bei denen tut, dafür haben wir noch kein gutes Konzept gefunden. Das ist aber eine kleine genetische Subgruppe. Sonst kann man das Medikament bei allen Patienten einsetzen.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Gibt es Fragen aus der Runde? Frau Rissling, bitte.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe eine Anschlussfrage an die Experten und eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Zunächst an die Experten: Wie ist im Allgemeinen die Auswahl der Folgetherapien in diesem Anwendungsgebiet? Wann wird eine Stammzelltransplantation durchgeführt? Wann kann eine CAR-T-Zellbehandlung durchgeführt werden? Oder wann erfolgt keine Folgetherapie?

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

**Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH):** Das kommt auf die Indikation an, zum Beispiel, ob es sich um einen Patienten mit einem Rezidiv nach Stammzelltransplantation handelt. Dann ist eine zweite Stammzelltransplantation häufig sehr toxisch, und man geht sehr gerne auf CAR-T-Zelltherapie, die sehr effektiv ist. In dem Fall kann man das Inotuzumab anwenden, muss man aber nicht, weil die CAR keine sehr tiefe Remission brauchen. Oft ist es der erste Schritt, dass man eine Remission erreicht.

Bei anderen Patienten, insbesondere bei denen, die noch nicht transplantiert worden sind, ist die Stammzelltransplantation das erste Mittel der Wahl für eine nachhaltige Konsolidierung. Dann würde man Inotuzumab geben und wahrscheinlich noch einen Chemotherapieblock zum Bridgen, bis man transplantiert. Bei der erwähnten Nebenwirkung der Veno-Occlusive Disease gibt es zumindest den Eindruck, dass die Dichte zwischen Inotuzumab und der Transplantation eine Rolle spielt, sodass wir Kliniker aus verschiedenen Gründen gerne noch etwas dazwischen geben, idealerweise Blinatumomab. Wenn es ein B-Vorläufer-Patient ist, geben wir erst Inotuzumab und dann eine Bridge-Therapie, dann das Blinatumomab und dann eine Transplantation. Bridgen auch deshalb, weil das Inotuzumab die B-Zellen alle so nachhaltig depletiert, dass dann kein Target mehr für das Blinatumomab da ist für die T-Zellen. Deshalb gibt man aus diesem Grunde zwischendurch eine Chemotherapie, um wenigstens den gesunden B-Zellen ein wenig Regeneration zu erlauben.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Frau Rissling, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Rissling:** Ja.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Sie haben weitere Fragen.

**Frau Dr. Rissling:** Ich möchte die Folgefrage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Sie haben mit der Stellungnahme Analysen für die schweren UE nach SOC und PT für die beiden Kohorten mit der zulassungsrelevanten Dosierung nachgereicht. Diese sind dann aber jeweils für die jeweiligen CTCAE-Grade separat dargestellt. Könnten Sie uns Analysen mit einer zusammenfassenden Auswertung der schweren UE ab CTCAE-Grad  $\geq 3$  zur Verfügung stellen?

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herr Annacker, bitte.

**Herr Annacker (Pfizer):** Das kann ich ad hoc nicht prüfen. Ich nehme das mit. Wir prüfen das und schauen es noch einmal an.

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

**Frau Dr. Ludwig:** Wir haben zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Rate der Stammzelltransplantationen. Wir haben nur die Ergebnisse für die Stammzelltransplantationen für die Patienten vorliegen, die eine Remission erreicht haben. Wir interessieren uns dafür, wie hoch die Rate insgesamt war und ob wirklich alle Patienten, die dafür geeignet waren, eine Stammzelltransplantation bekommen haben und nach welchen Kriterien dafür entschieden wurde. Es wurden keine klaren Kriterien dafür angegeben, sondern das lag im Prüfarztermessen.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herr Annacker, bitte.

**Herr Annacker (Pfizer):** Beim ersten Teil der Frage hat bei mir der Ton gehangen. Aber ich kann schon einmal den zweiten Teil beantworten, die Frage, wer für eine Stammzelltransplantation geeignet war und ob das erfasst wurde: Es ist grundsätzlich so, dass die Rate an Stammzelltransplantationen nicht Bestandteil der Prüfintervention war und das auch nicht protokollgesteuert durchgeführt wurde. Insofern wurden die Aspekte, wer für eine Stammzelltransplantation geeignet ist und wer nicht, nicht systematisch erhoben. Wir können das auch im Nachhinein nicht erfassen und nicht nachreichen. – Vielleicht können Sie noch einmal den ersten Teil der Frage stellen, Frau Ludwig, wenn das möglich wäre.

**Frau Dr. Ludwig:** Der erste Teil kann vielleicht auch nicht beantwortet werden. Es ging um die Komplettrate, nicht nur um die Patienten, die eine Remission erreicht haben, sondern welche Rate das bezogen auf alle Patienten war. Aber ich weiß nicht, ob diese Daten vorliegen.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herr Kaulfuss, bitte.

**Herr Kaulfuss (Pfizer):** Vielleicht, um kurz einzuspringen: Nach den Informationen, die wir in der Studie haben, gab es keine Patienten, die eine Stammzelltransplantation unmittelbar nach einer Inotuzumab-Gabe bekommen hätten, die nicht wenigstens eine komplette Remission in irgendeiner Form erreicht haben.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Frau Ludwig ist erst einmal zufrieden. Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage zu den Folgetherapien. In der Phase-II-Kohorte ist angegeben, dass nach der Anwendung von Inotuzumab ozogamicin eine Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, aber es gab auch CAR-T-Zellbehandlungen. In dieser Phase-II-Kohorte waren 28 Patienten enthalten. 18 Patienten haben eine Stammzelltransplantation erhalten und 10 eine CAR-T-Zellbehandlung.

Sind diese 10 Patienten mit CAR-T-Zellbehandlung die Restgruppe derer, die keine Stammzelltransplantation erhalten haben? Oder gab es Patienten, die zuerst das eine und dann das andere bekommen haben? Das geht aus den Daten nicht hervor. Für alles, so in den Unterlagen, war ein Complete Response notwendig, was aber mit der Complete-Response-Rate und der Rate der MRD-Negativität nicht zusammenpasst.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herr Kaulfuss, bitte.

**Herr Kaulfuss (Pfizer):** Sie zitieren die Daten korrekt. Es waren 18 Patienten, die eine Stammzelltransplantation und 10, die eine CAR-T-Zelltherapie bekommen haben. Es liegen uns aber keine Informationen darüber vor – Es ist sehr unwahrscheinlich, dass die zehn Personen, die eine CAR-T-Zelltherapie bekommen haben, diese unmittelbar nach einer Stammzelltransplantation bekommen haben. Es ist eher so, wie Herr Professor von Stackelberg erwähnt hat: Es gab Patienten in der Kohorte, die schon eine Stammzelltransplantation vor der Inotuzumab-Gabe, hatten also ein Rezidiv nach einer Stammzelltransplantation, oder andere Kriterien nicht erfüllten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet waren. Das kann ein Mangel an Spendermaterial sein oder aufgrund des Erkrankungszustandes zu dem Zeitpunkt. Das sind höchstwahrscheinlich – ich weiß nicht, ob Herr von Stackelberg oder ein anderer Kliniker hierzu noch etwas sagen möchte – diejenigen Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie bekommen haben.

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

**Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH):** Zum Teil gibt es Zentrumspräferenzen, weil Zentren eher Zugang zu den CAR-T-Zellen hatten als andere. Die CAR-T-Zellen waren zum Teil in den jeweiligen Indikationen nicht indiziert und für bestimmte Länder nicht verfügbar, während zum Beispiel das Land Holland, wo der Sponsor der Studie lag, zum Teil Zugang hatte und bei einigen Patienten die CAR-T-Zellen präferiert hat, was durchaus in der Szene diskutiert wird,

weil man die Ganzkörperbestrahlung und die Transplantatkomplikationen vermeiden kann. Aber es gibt noch keine Studien, die randomisiert CAR versus Transplantation verglichen haben. Insofern setzt man im Moment je nach Zulassung die CAR ein oder nicht.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe dazu eine Rückfrage: Ich habe mitgenommen, dass 21 bzw. 22 Patienten der Kohorte II eine Complete Response hatten. Das heißt, die Patienten, die mit CAR-T behandelt wurden, haben, wenn sie keine Complete Response auf Inotuzumab haben, noch eine weitere Chemotherapie bekommen, um eine Complete Response zu erreichen. Sonst passen die Zahlen nicht zusammen.

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

**Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH):** Wie vorhin gesagt, haben die CAR-T-Zellen das Potenzial, die Tumorlast zu senken. CAR-T-Zellen brauchen nicht eine komplette MRD-negative Remission. Man weiß, eine zytologische Remission ist mit einem besseren Outcome nach CAR verbunden. Aber wenn man Patienten hat, die schlecht angesprochen haben, die noch ein hohes MRD oder sogar noch etwas zytologische Tumorlast haben, dann kann man CAR-T-Zellen einsetzen. Die sind in der Lage, die Resttumorlast abzuräumen, eine MRD-negative Remission zu erreichen und auch noch diese Remission zu erhalten. Insofern sind das genau die Patienten, die eher schlecht angesprochen haben, die präferenziell die CAR bekommen haben.

Bei der Transplantation weiß man sicher, dass die nicht effizient ist, wenn die Patienten keine ausreichende Remissionsqualität zur Transplantation mitbringen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Wenn ich noch eine Anschlussfrage stellen darf: Wenn die Patienten eine CAR-T-Zellbehandlung erhalten und darauf angesprochen haben, wird danach noch eine Stammzelltransplantation durchgeführt oder belässt man es dabei?

**Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH):** In der Regel belässt man es dabei. Es gibt in der Expertenszene unterschiedliche Einstellungen. Es gibt manche, die sagen, bei einer schlechten Remission ist die Rezidivwahrscheinlichkeit nach CAR durchaus erhöht und man würde die eventuell mit einer Transplantation konsolidieren. Diese Möglichkeit gibt es, dass man die CAR eher als eine Therapieoption sieht, die eine sehr gute Remission erreicht, aber die Remission nicht ausreichend erhalten kann, dann kann man noch transplantieren. Das ist aber eher die Ausnahme. In der Regel sagt man, CAR an sich sollten ausreichen, und man muss nicht durch eine Transplantation noch die Effizienz der Therapie weiter konsolidieren.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Herr Professor von Stackelberg. – Herr Jantschak, sind Ihre Fragen beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, danke.

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

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich des MRD-Status. In der Studie waren verschiedene Methoden möglich, wie der MRD-Status erhoben wurde. Dazu wollte ich Sie fragen, was bei uns der Standard ist. Wie wird der MRD-Status bei uns erhoben und welcher Grenzwert ist im Alltag? Wir haben uns auch dazu gefragt, welchen Stellenwert der MRD-Status im Rezidiv oder im späteren Rezidiv, was hier im Anwendungsgebiet ist, noch hat. Vielleicht könnten Sie das beantworten.

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

**Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH):** In Deutschland ist MRD-PCR, also die molekularbiologische MRD-Bestimmung, Standard. Soweit er verfügbar ist, gilt er bei uns als der

goldene Standard. Wir machen häufig beide MRD-Möglichkeiten, weil es manchmal Diskrepanzen gibt. Wenn zum Beispiel ein Klon ein bestimmtes Antigen verliert, dann ist es sehr wertvoll zu wissen, dass man noch einen bestimmten MRD-Level im PCR-Bereich hat, aber im Flow-Bereich das nicht mehr da ist, weil das Antigen weg ist. Zum Beispiel kann das ein Hinweis sein, dass eine bestimmte Immuntherapie nicht mehr einsetzbar ist. Beide Methoden werden angewandt. PCR ist goldener Standard, aber Flow ist gleichwertig. Wenn PCR nicht vorliegt, dann ist Flow der Second Choice und akzeptabel für die Bewertung des Ansprechens.

Ein Cut-Off  $10^{-4}$  ist in der Regel der Cut-Off, bei dem man sagt  $< 10^{-4}$  ist mehr oder weniger gleich negativ. Wir versuchen immer, unter  $10^{-4}$  zu kommen. Deshalb wird für den Endpunkt MRD-Negative Complete Remission in der Regel Cut-Off  $10^{-4}$  gewählt. Für die Folgestudien, die jetzt mit dem Inotuzumab laufen, ist das der Endpunkt, der angestrebt wird.

Auch bei der Transplantation weiß man, dass  $10^{-4}$  der best publizierte Cut-Off ist, den man braucht, um eine erfolgreiche Transplantation zu haben. Man weiß, wenn man darüber liegt, ist die Transplantation deutlich schlechter effizient.

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

**Frau Dr. Ludwig:** Eine Frage zum Stellenwert des MRD-Status im Rezidiv oder auch im späteren Rezidiv war noch offen geblieben.

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

**Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH):** Im Rezidiv ist der sehr gut publiziert, auch von unserer Gruppe, sowohl der MRD nach Induktion, letztlich vergleichbar mit dem MRD nach Inotuzumab. Da weiß man, dass Patienten, die ein sehr gutes MRD-Ansprechen nach Chemotherapie haben, eine sehr viel bessere Prognose haben, bei Standard-Rezidiv-Patienten sogar so gut, dass sie keine Stammzelltransplantation brauchen.

Nur um das zu erklären: Im Moment planen wir eine Randomisierung, eine Studie Inotuzumab versus Chemotherapie mit Standard-Risiko-Patienten. Wir rechnen damit, dass die Patienten mit Inotuzumab eine sehr viel höhere MRD-negative Remissionsrate haben werden. Wir sind nicht sicher, ob die wirklich nicht mehr transplantiert werden müssen, weil dieses MRD eine Beschreibung der Chemotherapie-Empfindlichkeit der Leukämiezellen ist. Wenn man eine bessere MRD-Remission hat, muss man sich fragen, ob dadurch die Biologie der Leukämie nicht geändert wird. Das ist noch etwas kontrovers. Aber MRD spielt im Rezidiv eine sehr große Rolle und ist auch sehr gut publiziert, sowohl was das MRD nach Induktion betrifft, als auch was das MRD vor Stammzelltransplantation betrifft.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Nachfrage zu dieser geplanten randomisierten Studie. Ist die auch in diesem Anwendungsgebiet?

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

**Herr Prof. Dr. von Stackelberg (GPOH):** Die ist bei erstem Rezidiv einer ALL aber Standardrisiko, nicht in diesem Anwendungsgebiet, sondern außerhalb dieses Anwendungsgebietes. Hier geht es um Second Relapse Refractory, wobei in der 059-Studie auch Patienten mit ersten Very High Risk Rezidiv behandelt wurden, die keine Standardtherapie bekommen. Aber die randomisierte Studie findet statt. Aktuell gibt es zwei, eine findet statt bei Hochrisikorezidiven, also die gleiche Indikation wie das Blina, was wir vorhin diskutiert haben, und die andere ist bei Standardrisikorezidiven. Die erste ist auch eine Zulassungsstudie, von Pfizer gesponsert. Die zweite wird akademisch durchgeführt mit dieser etwas komplizierten Problematik der Transplantationsindikation abhängig vom MRD-Response.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Dann kann der pharmazeutische Unternehmer zusammenfassend Stellung nehmen. Frau Böhme, bitte schön.

**Frau Böhme (Pfizer):** Vielen Dank, Frau Dr. Optendrenk, und vielen Dank an alle Beteiligten für die konstruktive und fachlich sehr wertvolle Diskussion. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Kinder und Jugendliche mit einer besonders schwerwiegenden Erkrankung, begrenzten Behandlungsoptionen und hoher Krankheitslast. Für diese Patienten besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen. Wie in der Diskussion erwähnt, ist gerade in dieser Behandlungssituation jeder Therapieschritt von Bedeutung, der die Erkrankung erneut kontrollierbar machen kann. Die beobachteten Therapieeffekte unterstreichen den klinischen Stellenwert von Inotuzumab ozogamicin in dieser Behandlungssituation.

Die Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial der Therapie, eine effektive Krankheitskontrolle auch bei mehrfach vorbehandelten Kindern zu erreichen. Für viele dieser Kinder eröffnet dies überhaupt erst die Chance auf eine potenziell kurative Behandlung. Auch das Sicherheitsprofil wurde kurz diskutiert. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Inotuzumab ozogamicin und sind unter Berücksichtigung der Hinweise der Fachinformation einzuordnen. Aus klinischer Sicht müssen Wirksamkeit und Risiken stets vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der begrenzten Therapiealternativen bewertet werden.

Abschließend ist wichtig, dass mit Inotuzumab ozogamicin nun eine zugelassene und wirksame Therapieoption auch für Kinder und Jugendliche mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL zur Verfügung steht, die bei vielen Patienten die Voraussetzungen für eine potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation schaffen kann. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Frau Böhme. Herzlichen Dank an alle, die an der Anhörung teilgenommen haben, für die Hinweise und die konstruktive Diskussion. Damit darf ich mich von Ihnen verabschieden und Ihnen noch einen wunderbaren Tag wünschen.

Schluss der Anhörung: 13:09 Uhr