

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Blinatumomab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. April 2016
von 10.03 Uhr bis 11.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Grajer

Frau Lebioda

Herr Dr. Rieth

Herr Dr. Schill

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

Frau Kühnast

Herr Dr. Neuhof

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Topp

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin für die **German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)**:

Frau Dr. Gökbuget

Angemeldete Teilnehmerin für das **Klinikum der Universität München**:

Frau Prof. Dr. Subklewe

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss im Unterausschuss Arzneimittel zur mündlichen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zu Blinatumomab! Es geht um ein Orphan. Basis ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. März 2016.

Dazu haben Stellung genommen zum einen AMGEN als pharmazeutischer Unternehmer, dann die DGHO, Novartis, Pfizer, Frau Professor Subklewe und der vfa.

Ich muss jetzt, obwohl es eine leidige Angelegenheit ist, die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Es sind hier Herr Dr. Grajer, Frau Lebioda, Herr Dr. Rieth und Herr Dr. Schill von AMGEN, dann Herr Professor Topp und Herr Professor Wörmann von der DGHO, Frau Dr. Gökbüget von GMALL, Frau Professor Subklewe von der Universität München, Frau Kühnast und Herr Dr. Neuhof von Pfizer und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Seien Sie uns herzlich willkommen!

Üblicher Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendende Institution bzw. entsendendes Unternehmen nennen.

Wir werden uns heute selbstverständlich mit allen Fragestellungen, die aus Ihrer Sicht relevant bzw. interessant sind, zu befassen haben. Mich interessiert heute schwerpunktmäßig das Sicherheitsprofil. Weil wir hier einen ganz neuen Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus haben, interessiert mich sehr die Frage, wie im klinischen Kontext das Sicherheitsprofil bewertet wird. Auffallend ist, dass über 50 Prozent der Patienten in der Zulassungsstudie mindestens eine relevante psychiatrisch-neurologische Nebenwirkung hatten, die ja auch zum Teil sehr schwerwiegend war. Deshalb gab es auch eine ganze Reihe von Studienabbrüchen. Da geht es mir insbesondere – als Fragestellung an die klinischen Experten – darum, wie diese Nebenwirkungen mit Blick auf diesen Wirkstoff insgesamt bewertet werden, weil das doch eine gewisse Relevanz für die Gesamtbewertung mit Blick auf die Saldierung von Nutzen und Schaden haben kann.

Übliches Verfahren: Eine kurze Einführung des pharmazeutischen Unternehmers bezogen auf die in der Dossierbewertung aus Ihrer Sicht angesprochenen Punkte, die Sie ja teilweise auch kritisch betrachtet haben. Dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde einsteigen. – Herr Rieth, Sie beginnen. Bitte schön.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Guten Morgen und herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute mit Ihnen über Blinatumomab in der Behandlung der rezidierten oder refraktären B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten G-BA-Nutzenbewertung und der zugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren.

Ich möchte zuerst kurz meine Kollegen bei AMGEN vorstellen: Frau Lebioda hat aus gesundheitsökonomischer Sicht die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert, Herr Dr. Schill zu meiner Rechten ist für den medizinischen Teil des Dossiers verantwortlich, Herr Dr. Grajer zu meiner Linken leitet die Abteilung Marktzugang. Mein Name ist Dr. Achim Rieth; ich bin ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung im Bereich Hämatologie/Onkologie.

An dieser Stelle möchte ich die folgenden zwei wesentlichen Punkte zur Bewertung von Blinatumomab aufzuführen, die wir nachfolgend gerne im Rahmen der Anhörung mit Ihnen diskutieren wollen:

Erstens. Sowohl die komplette Remission als auch das MRD-Ansprechen sind in der Indikation rezidierte/refraktäre ALL als patientenrelevant zu betrachten, da sie Grundlage für die Bridge to Transplant und damit mögliche Heilung sind.

Zweitens. Der Vergleich der Ergebnisse der Blinatumomab-Zulassungsstudie mit der retrospektiven Kohortenstudie zeigt die klare Überlegenheit des immuntherapeutischen Ansatzes mit Blinatumomab bezüglich Komplettansprechrate, Transplantationsrate und Überleben gegenüber herkömmlichen Salvage-Chemotherapien und sollte bei der abschließenden Nutzenbewertung anerkannt werden.

Zuerst möchte ich aber gerne kurz die Erkrankung rezidierte/refraktäre ALL vorstellen, zu deren Behandlung und den Behandlungszielen Stellung nehmen und anschließend Blinatumomab und die Studienergebnisse und damit den beträchtlichen Zusatznutzen dieses einzigartigen Medikamentes aus deutscher Forschung beschreiben.

Die Erkrankung akute lymphatische Leukämie zeichnet sich durch eine explosionsartige Ausbreitung unreifer leukämischer Blutzellen, der sogenannten Blasten, aus. Dadurch wird das normale blutbildende Knochenmark zunehmend verdrängt und verschiedene extramedulläre Organe befallen. Patienten leiden in der Regel sehr rasch unter der Ausbildung von massiven krankheitsbedingten Symptomen wie Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber, Knochenschmerzen, Leber- und Milzvergrößerung und zentralnervösen Störungen, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen. Die ALL kann Patienten jeden Alters treffen, darunter sehr häufig auch junge Patienten; so lag das mediane Alter der Patienten in der Zulassungsstudie von Blinatumomab bei gerade eben 39 Jahren.

Unter den ALL-Subtypen ist die B-Vorläufer ALL mit 72 Prozent die häufigste Form. Einige Unterformen weisen spezielle Chromosomenveränderungen auf, wie beispielsweise das sogenannte Philadelphia-Chromosom: Dieses entsteht durch eine Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Bei der Zielpopulation von Blinatumomab handelt es sich um 60 bis 80 Prozent der ALL-Patienten, die kein Philadelphia-Chromosom aufzeigen und folglich als Philadelphia-Chromosom-negativ bezeichnet werden.

Bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL ist nach der Primärbehandlung mit einer intensiven Polychemotherapie, die bis zu zwei Jahre dauern kann, ein Rückfall aufgetreten oder sie haben darauf gar nicht erst angesprochen, waren also refraktär. Diese Erkrankungssituation ist geprägt von einem rapiden Krankheitsverlauf, geringen Heilungsaussichten, kurzen Überlebenszeiten. Diese schwerstkranken Patienten haben also eine sehr schlechte Prognose.

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 200 Erwachsene an der rezidierten oder refraktären, Philadelphia-Chromosom-negativen B-Vorläufer ALL.

Die Behandlungsoptionen bei rezidivierter oder refraktärer ALL sind leider bislang sehr limitiert und umfassen unterschiedliche herkömmliche Salvage-Chemotherapien, rein palliative Therapiekonzepte sowie die Teilnahme an klinischen Studien – meistens verbunden mit intensiven, langen Hospitalisierungsphasen. Primäres Behandlungsziel bei der ALL ist es daher, die Leukämiezellen im gesamten Körper möglichst vollständig zu vernichten, damit vor allem das Knochenmark sich erholen und wieder seine ordnungsgemäße Funktion – die Blutbildung – aufnehmen kann.

Auch in der Versorgung von Rezidivpatienten ist es das Ziel, erneut eine komplette Remission zu erreichen und, wenn bei den Patienten möglich, nachfolgend eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen von einem Fremdspender, eine sogenannte allogene Stammzelltransplantation, durchzuführen. Die Transplantation ist derzeit bei der rezidierten ALL der einzige kurative Behandlungs-

ansatz, das heißt die einzige Chance auf Heilung, und ist daher in der Indikation von höchster Relevanz für die Patienten.

In der Regel haben diese Patienten unter den bisherigen Therapieansätzen allerdings sehr schlechte Heilungsaussichten. Unter herkömmlichen Salvage-Chemotherapien versterben 50 Prozent der Patienten innerhalb von drei Monaten und 85 Prozent innerhalb eines Jahres; nur etwa 5 Prozent der Patienten leben fünf Jahre oder länger. Die Lebenserwartung der häufig noch jungen Patienten ist somit um Jahrzehnte verkürzt. Darüber hinaus geht die Salvage-Chemotherapie mit einer hohen Toxizität einher, sodass eine lange Hospitalisierung notwendig ist. Dies ist auch für Patienten sehr belastend. Es war daher von essenzieller Bedeutung, für diese Patienten mit Blinatumomab eine neue, wirksame Therapieoption verfügbar zu machen, um diese Versorgungslücke zu schließen.

Blinatumomab ist das erste bispezifische T-Zell-verstärkende (BiTE[®]-)Antikörperkonstrukt mit einem neuartigen immun-onkologischen Wirkmechanismus, der das körpereigene Immunsystem im Kampf gegen Blutkrebs unterstützt. Die Wirkweise basiert auf der selektiven Kopplung von CD3-exprimierenden T-Zellen an CD19-exprimierende Leukämiezellen. Blinatumomab wirkt dabei wie ein Adapter, der eine beliebige T-Zelle mit einer Leukämiezelle in Kontakt bringt und dadurch eine sogenannte zytolytische Immunsynapse induziert. In der Folge wird die T-Zelle aktiviert und zerstört die bösartige Zelle.

Die Erforschung und Entwicklung von Blinatumomab und der BiTE[®]-Plattform nahm vor 17 Jahren ihren Ausgang in Deutschland und fand in enger Kooperation mit Experten in der ALL-Behandlung statt. Dies erklärt auch den hohen Anteil von deutschen Studienzentren und deutschen Patienten in der Zulassungsstudie.

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab erfolgte in unserem Dossier anhand der bis zu diesem Zeitpunkt weltweit größten prospektiven Studie bei der rezidierten/refraktären ALL, der Zulassungsstudie 211 mit 189 Patienten im Vergleich mit der ebenfalls bis dato größten internationalen retrospektiven Kohortenstudie bei 1.139 Patienten mit Salvage-Chemotherapien. Es konnte in dieser Gegenüberstellung klar gezeigt werden, dass Blinatumomab zur Deckung der dargestellten Versorgungslücke bei der rezidierten/refraktären ALL beiträgt, indem es das Überleben der Patienten verlängert: So wurde unter Blinatumomab im Vergleich zum Einsatz herkömmlicher Salvage-Chemotherapien bei intensiv vorbehandelten Patienten nahezu eine Verdopplung der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 6,1 Monaten gegenüber nur 3,3 Monaten erzielt. Auch die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war unter Blinatumomab mit 28 Prozent gegenüber nur 15 Prozent unter Salvage-Chemotherapie fast verdoppelt. Dies wird auch durch die in der veröffentlichten DGHO-Stellungnahme aufgeführte Studie 206 bestätigt. 28 Prozent der Patienten erreichten dort ein Langzeitüberleben von 30 Monaten oder länger, zwei davon sogar ohne Stammzelltransplantation.

In der Zulassungsstudie konnte zudem durch Blinatumomab eine komplette Ansprechrate von 43 Prozent erreicht werden. In der historischen Kohorte erreichten hingegen nur 24 Prozent der Patienten eine komplette Remission.

Die Patienten sprachen rasch auf Blinatumomab an, 79 Prozent bereits nach einem Zyklus. 82 Prozent der Patienten mit kompletter Remission erreichten zudem ein besonders tiefes Therapieansprechen in Form einer MRD-Negativität ohne nachweisbare Resterkrankung in Form leukämischer Blasten. Dies ist vor dem Hintergrund, dass die MRD-Negativität als bedeutendster prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg bei der ALL gesehen wird, besonders bemerkenswert. Dies unterstreichen im Übrigen auch erste Ergebnisse der BLAST-Studie bei Patienten mit B-Vorläufer ALL, die nach intensiver Primärtherapie zwar eine komplette Remission erzielt hatten, jedoch noch MRD-

positiv waren. Nach einem Zyklus Blinatumomab erreichten 78 Prozent der Patienten eine MRD-Negativität. Das mediane Gesamtüberleben in dieser Studie betrug 40 Monate im Vergleich zu nur 12 Monaten bei Patienten ohne MRD-Ansprechen.

Weiterhin konnten in der Zulassungsstudie nach Blinatumomab, das als Brücke zur Transplantation diente, 40 Prozent der Patienten mit kompletter Remission innerhalb kurzer Zeit allogene transplantiert werden und damit eine erneute Chance auf Heilung erhalten.

Wie wir in unserer Stellungnahme aufgeführt haben, konnte in der sogenannten TOWER-Studie, einer offenen Phase III-Studie mit einer 2:1-Randomisierung von Blinatumomab gegen Salvage-Chemotherapien, der primäre Endpunkt eines verlängerten Gesamtüberlebens unter Blinatumomab erreicht werden, was bereits im Februar dieses Jahres zum frühzeitigen Abbruch der Studie führte.

Die Rate der unerwünschten Ereignisse unter Blinatumomab war in dieser Studie konsistent zum bereits bekannten Sicherheitsprofil.

Die Studie wird aktuell noch ausgewertet, und wir rechnen bereits im Verlauf der nächsten Woche mit einer Kurzzusammenfassung der wichtigsten Endpunkte. Sobald sie uns zur Verfügung steht, werden wir sie dem Gemeinsamen Bundesausschuss selbstverständlich unverzüglich zukommen lassen.

An dieser Stelle noch einmal zusammenfassend die wesentlichen Punkte zur Bewertung von Blinatumomab, die wir nachfolgend gerne im Rahmen der Anhörung mit Ihnen diskutieren wollen:

Erstens. Sowohl die komplette Remission als auch das MRD-Ansprechen sind in der Indikation rezidierte/refraktäre ALL als patientenrelevant zu betrachten, da sie Grundlage für die Bridge to Transplant und damit für mögliche Heilung sind.

Zweitens. Der Vergleich der Ergebnisse der Blinatumomab-Zulassungsstudie mit der retrospektiven Kohortenstudie zeigt die klare Überlegenheit des immuntherapeutischen Ansatzes mit Blinatumomab bezüglich Komplettansprechrate, Transplantationsrate und Überleben gegenüber herkömmlichen Salvage-Chemotherapien und sollte bei der abschließenden Nutzenbewertung anerkannt werden.

Das in Deutschland in enger Zusammenarbeit mit ALL-Experten entwickelte immun-onkologische Therapeutikum Blinatumomab ist in der Therapie der rezidierten bzw. refraktären, Philadelphia-Chromosom-negativen B-Vorläufer ALL essenziell, um diesen häufig jungen Patienten eine größere Chance auf Heilung bzw. Verlängerung des Überlebens zu ermöglichen und eine evidente Versorgungslücke zu schließen.

Zusammenfassend ist daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aus Sicht von AMGEN bereits jetzt als beträchtlich einzustufen.

Wir sind sehr stolz, dass wir dieses Medikament, das einen Durchbruch in der Behandlung der ALL darstellt, hier vertreten dürfen. Blinatumomab ist im Übrigen die erste innovative Therapie für Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer, Philadelphia-Chromosom-negativer B-Vorläufer ALL, die in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen allen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einleitung. – Für mich schließen sich, bevor ich die Frage- und Antwortrunde eröffne, zunächst einmal zwei grundsätzliche Fragen an.

Zum einen hatten sowohl die DGHO wie auch GMALL angemerkt, dass belastbare Aussagen zum Zusatznutzen eigentlich erst möglich wären, wenn die Ergebnisse der TOWER-Studie Phase III vor-

lägen, damit dann eben entsprechend auch das, was jetzt hier vom pharmazeutischen Unternehmer vorgetragen worden ist, ein Stück weit validiert werden kann. Da würde ich die Frage an die beiden Gesellschaften richten, ob und in welchem Umfang Sie diese Einschätzung aufrechterhalten.

Dann hatte ich eingangs das Sicherheitsprofil angesprochen, auf das Sie, Herr Dr. Rieth, nicht eingegangen sind. Dazu hatte sich aber Frau Professor Subklewe in ihrer Stellungnahme eingelassen, indem sie ausgeführt hatte, dass wir es hier mit einer wenig toxischen Monotherapie für chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten zu tun hätten, die oft schon ab der zweiten Therapiewoche ambulant appliziert werden könne. Aus dem Kontext Ihrer Stellungnahme habe ich für mich entnommen, dass Sie sagen: Natürlich gibt es bestimmte unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen, etc. pp., die aber mit Blick auf das Krankheitsbild und die mit anderen Therapien und anderen Therapieoptionen verbundenen unerwünschten Ereignisse im Rahmen dessen sind, was man dann vom Sicherheitsprofil her noch eben als zuträglich ansehen kann. – Ob das so ist, das würde ich gerne, vielleicht nachdem sich DGHO und GMALL geäußert haben, vielleicht von Ihnen noch in zwei, drei Sätzen hören; denn das ist für uns, wie gesagt, ein wichtiger Punkt.

Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich gemeldet. Dann sind Sie dran, Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Ich glaube, die Punkte sind fast identisch zu dem, was wir sehen – mit einer kleinen Abweichung: Wir halten die Phase III-Studie für wichtig, wir haben allerdings gemerkt, dass in der Akzeptanz der Zentren diese Phase III-Studie nicht unproblematisch war, weil es eine Exklusiv-Studie war, wo auch kein Cross-over vorgesehen war, was bei diesen Patienten mit sehr kurzer Lebenserwartung ein großes Problem war. Deswegen finden wir es wichtig, dass die Auswertung mit der sehr großen Vergleichsgruppe, die jetzt hier auch abgebildet ist mit über 2 000 Patienten, in Betracht gezogen wird. Die neue TOWER-Studie ist eine 2:1-Randomisierung mit einer nicht so großen Vergleichsgruppe; die muss stimmen. Deswegen ist es, glaube ich, schon relevant, was jetzt auch gemacht worden ist, nämlich dass sich AMGEN, aber wesentlich auch Frau Gökbuget mit vielen Gruppen zusammengetan haben, um zu gucken, wie überhaupt der Standard dessen ist, was wir bisher erreichen, um das dann jeweils neu zu vergleichen, und dass wir nicht einfach nur auf einer Phase III-Studie sind. Deswegen, glaube ich, dass wir das ein bisschen ergänzen müssen.

Mein Vorschlag ist, dass vielleicht zunächst Herr Topp – Herr Topp ist Erstautor der Studie, die jetzt hier die Zulassung auch bedingt hat – noch etwas zur Toxizität sagt, weil die Zahlen zur Neurotoxizität nach unserem Wissen etwas variieren zu dem, was sonst an Zahlen rumgeht, und dass vielleicht Frau Dr. Gökbuget etwas zur Gesamteinordnung und zum Wissensstand sagt, auch im Vergleich zur Phase II und Phase III.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen wir so. – Herr Topp, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Guten Morgen! Ich würde zuerst gerne auf die Toxizität eingehen. In Ihren ersten Worten hatten Sie davon gesprochen, dass es bei über 50 Prozent der Patienten eine Grad-3/4-Neurotoxizität, also schwerwiegende Neurotoxizität, gäbe. Das würde ich ganz gerne korrigieren: In der Publikation sind es eigentlich 13 Prozent – also nicht 50 Prozent, sondern 13 Prozent.

Zweiter wesentlicher Aspekt der Neurotoxizität: Diese ist klinisch komplett reversibel innerhalb von 48 Stunden.

Drittens ist es so gewesen, dass bei der Mehrzahl der Patienten, bei denen dies aufgetreten ist, eine Wiederbehandlung aufgenommen werden konnte, und dass es bei diesen Patienten, die eine Neuro-

toxizität hatten und bei denen es zu einer Unterbrechung der Therapie kam, keinen Unterschied gab im Ansprechen im Vergleich zu den Patienten, die dies nicht hatten.

So stellt sich eigentlich aus unserer Sicht die Neurotoxizität als eine durchaus manageable Toxizität dar, die zumindest sicherlich nicht überbewertet werden sollte, wenn man das Gesamtkonzept der Behandlung dieser Patienten betrachtet.

Der zweite Aspekt ist, dass bei Patienten, die auf Blinatumomab ansprechen – das wurde hier ja schon eingangs erwähnt –, das Ansprechen in der Regel relativ schnell innerhalb des ersten Zyklus erfolgt. Das ist sehr ungewöhnlich für Patienten mit einer Leukämie; denn Patienten mit einer Leukämie, die normalerweise, also mit den üblichen Chemotherapieprotokollen, eine Rezidivbehandlung erhalten, sind in der Regel drei, vier Wochen hospitalisiert, und wir verlieren die auch an Infektionen, auch wenn sie in der Situation ansprechen. Das ist bei Blinatumomab anders: Bei den Patienten, die ansprechen, ist es so, dass sie innerhalb der ersten zwei Wochen in der Regel das Krankenhaus verlassen können. Außerdem ist es so, wenn man sich die Daten der 211-Studie, also der zulassungsrelevanten Studie, anschaut, dass all die Patienten, die unter der Therapie verstorben sind, Patienten waren, die kein Ansprechen auf Blinatumomab gezeigt haben. Das heißt also, die Gruppe der Patienten unterscheidet sich sehr schnell zwischen den Patienten, die Ansprecher sind, die davon profitieren und wieder zu ihrem Leben in ihren Familien zurückkehren können, und den Patienten, die nicht ansprechen. Das ist eben in der Natur der Dinge, dass keine Therapie, die wir durchführen, ein hundertprozentiges Ansprechen zeigt – leider.

Vielleicht auch noch ein paar Punkte zur Relevanz in dieser Situation. Ich denke, ein wesentlicher Punkt ist, dass wir von den 82 Patienten, die in der 211-Studie angesprochen haben, fast 50 Prozent zur Transplantation bringen konnten, was ja bisher die einzige kurative Option ist. Gerade bei diesem jungen Patientenkollektiv – um die vierzig – ist es relevant, dass man den Patienten erstens in eine komplette Remission bekommt, zweitens sie wesentlich weniger Nebenwirkungen haben, also keine infektiösen Komplikationen, wenn sie ansprechen, drittens sich ihr System auch wieder erholt, dass sie transplantabel werden, weil sie vorher durch wesentliche Chemotherapie-Protokolle doch erheblich geschwächt gewesen sind in der Situation. Sie sind also in einem transplantablen Zustand; das ist sicherlich durch den ECOG-Status auch zu belegen.

Ein weiterer Punkt ist: Man gewinnt Zeit, und zwar Zeit, um einen Spender zu suchen. Es ist ja manchmal dann doch so, dass wir drei, vier Monate benötigen, gerade im Hinblick auf die neueren Entwicklungen in Deutschland, dass die Bevölkerung durch zunehmende Immigration nicht mehr ganz so homogen sein wird, sodass wir sicher mehr Schwierigkeiten haben werden, Spender zu finden. Insofern ist es einfach wichtig, dass wir Zeit gewinnen, um einen Spender zu finden. Es ist auch so – bei Blinatumomab zeigt sich das auch –, dass eine Transplantation in der Regel erst nach zwei Zyklen durchführbar ist und nicht nach einem Zyklus. Das sind also genau diese drei Monate, die wir benötigen. Somit ist das Konzept „Bridge to Transplant“ mit Blinatumomab für mich ein relevanter Aspekt.

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

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich möchte eingangs noch einmal kurz darauf eingehen, was rezidierte ALL eigentlich bedeutet, weil Rezidiv nicht gleich Rezidiv ist. Für diese Studie wurde eine Gruppe von Rezidivpatienten ausgewählt, die eine ganz besonders schlechte Prognose haben, sowohl hinsichtlich Ansprechens als auch hinsichtlich Langzeitüberlebens. Es ist nämlich grundsätzlich so, dass es zwei verschiedene Formen von Rezidiven gibt, und darunter drei Gruppen:

Die eine Gruppe der Patienten, die hier eingeschlossen wurde, ist die mit Frührezidiven. Frührezidive sind solche Rezidive, die praktisch unter der intensiven Chemotherapie auftreten, das heißt, die Leukämiezellen sind so resistent, dass die davon betroffenen Patienten auf die Blockchemotherapie, die im Grunde etwa alle drei Wochen appliziert wird mit ungefähr zwölf verschiedenen Medikamenten, nicht ansprechen oder darunter einen Rückfall entwickeln.

Die zweite Gruppe stellen Patienten dar, die refraktär auf die letzte Chemotherapie waren; das heißt, es wurde schon ein Versuch gemacht, mit Chemotherapie eine Remission zu erzielen, was nicht gelungen ist. Das spricht auch noch einmal dafür, dass eine völlige Resistenz gegen Chemotherapie besteht.

Die dritte große Gruppe sind die Patienten, die nach einer Stammzelltransplantation rezidiert haben, das heißt, die die intensivste Therapieform bekommen haben, die wir überhaupt verfügbar haben.

Ausgeschlossen waren hier die Spätrezidive. Das sind ganz andere Rezidivformen, die langfristig nach Abschluss der Therapie oder unter einer milden Dauertherapie auftreten und die wahrscheinlich biologisch auch völlig unterschiedlich sind. – Das nur zur Einleitung.

Deshalb waren wir, wie Herr Wörmann schon erwähnte, sehr kritisch gegenüber der randomisierten Studie, weil eigentlich aus langjährigen Vorerfahrungen bekannt ist, dass bei dieser Art von negativ ausgewählten Rezidiven mit einer weiteren Chemotherapie nichts erreicht werden kann. Trotzdem war man gezwungen, Patienten in diesen Vergleichsarm ohne Cross-over-Möglichkeit zu randomisieren. Wir hatten eigentlich vonseiten der akademischen Forschung den Weg gewählt, historische Vergleichsdaten zu sammeln, auch um unseren Patienten zu ersparen, dass immer wieder in solchen Vergleichsarmen die schlechten Daten reproduziert werden, und dann auch noch ohne Cross-over-Möglichkeit.

Es haben sich hier die großen europäischen Studiengruppen zusammengetan; da muss man wissen, dass es in jedem Land Europas eine nationale Studiengruppe gibt, die im Grunde die gesamte Primärbehandlung abbildet. Insofern sind in unseren historischen Vergleichsdaten auch unselektioniert alle Rezidive abgebildet. Also das ist wirklich der State of the Art, der in diesen Ländern besteht, und ist daher für mich absolut relevant in diesem Vergleich. Hier wurde eben genau darauf geachtet, dass die Rezidivformen verglichen wurden, um die es auch in der Zulassungsstudie ging.

Die Ergebnisse dieser Vergleiche sind ganz eindeutig: Sie zeigen einen Vorteil von Blinatumomab. Nebenwirkungen konnten in der Vergleichsgruppe nicht ausgewertet werden, aber die hat Herr Topp ja schon ausführlich dargestellt; das liegt ja auch biologisch ganz auf der Hand.

Es hat sich – auch das ist noch einmal wichtig – in der Vergleichsgruppe, also bei den Chemotherapiebehandlungen, über die letzten Jahrzehnte hinweg gar nichts geändert. Es gibt auch gar keinen Grund, warum sich da biologisch etwas ändern sollte, weil es immer noch um die Patienten geht, die einfach verschiedenste biologische Mechanismen akquiriert haben, die Resistenz zu Chemotherapie bewirken. Deshalb ist es absolut naheliegend, dass bei diesen Patienten ein ganz anderer Wirkmechanismus, nämlich der immunologische Mechanismus, noch wirksam ist. Deshalb plädiere ich auch ganz stark dafür, dass die historischen Vergleichsdaten hier und im Interesse der GMALL auch für künftige Substanzen bei der ALL berücksichtigt werden, weil wir eben, wie gesagt, unseren Patienten ersparen möchten, dass sie dazu dienen, immer wieder zu zeigen, wie schlecht die Ergebnisse mit Chemotherapie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Subklewe vielleicht noch zwei, drei Sätze.

Frau Prof. Dr. Subklewe (Klinikum Universität München): Es ist jetzt, glaube ich, schon vieles von Herr Topp beantwortet worden. Ich möchte nur noch auf einige Aspekte eingehen.

Auch ich möchte noch einmal betonen, dass das Wirkprinzip von Blinatumomab ein ganz anderes ist als das, was wir von konventionellen Chemotherapien kennen, und entsprechend das Nebenwirkungsprofil auch ein neues und ein anderes ist. Als dieses Medikament in die Klinik gekommen ist, haben wir natürlich erst über die Jahre Erfahrungen gesammelt. Mit diesem Erfahrungsschatz sind jetzt auch die neurologischen Komplikationen extrem gut handlebar, weil man sie früh detektiert und ihnen dann entsprechend, unter anderem mit Steroid-Medikation, entgegenwirken kann, sodass, wie ja auch schon aufgeführt, das Neurotox-Nebenwirkungsprofil inzwischen sowieso nur bei einem geringen Anteil der Patienten auftritt und – sowieso reversibel – früh erkannt gut behandelbar ist.

Zweiter Punkt, den ich wichtig finde, ist die Hämatotoxizität. Es wurde schon gesagt, dass das eine ganz andere ist als bei der Chemotherapie, wo wir das gesamte hämatopoetische Kompartiment treffen: Bei Blinatumomab zielen wir nur auf die CD19-Zellen, und damit haben wir unter laufender Therapie eine Rekonstitution der gesunden Hämatopoese bei den Patienten, die ansprechen. Das ermöglicht diesen Patienten, unter laufender Therapie nach Hause zu gehen, und verbessert natürlich ECOG-Lebensqualität dieser Patienten. Gerade auch im Hinblick auf die allogene Transplantation ist das ein ganz wesentlicher und wichtiger Faktor. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Frau Teupen, Herr Eyding. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe einige Fragen; zum Teil haben sie sich aus dem, was Sie vorgetragen haben, schon ergeben. Ich stelle sie erst einmal alle gleich zu Beginn, und dann kann vielleicht jeder schon einmal ein bisschen überlegen, ob er darauf antworten möchte.

Das eine, wo ich noch einmal nachhaken wollte, ist: Da die Phase III-Studie, auch wenn sie vielleicht in bestimmten Aspekten ethisch problematisch war, wie wir gehört haben, ja vorliegt, werden wir sie sicher auch angucken wollen. Jetzt ist meine Frage an den Unternehmer: Sie haben ja gesagt, dass Sie eine Kurzauswertung der wichtigsten Endpunkte vermutlich bereits nächste Woche vorlegen könnten; im April wurde ja die Studie vorzeitig beendet wegen des Overall-Survival-Vorteils. Wann wäre das? Vor allem insbesondere vor dem Hintergrund der Diskussion hier: Welche Safety-Daten sind da ausgewertet? Eigentlich hatte ich das jetzt so verstanden, dass es eher noch etwas länger dauert, dass sozusagen erst im Mai erste Daten verfügbar wären. Das wäre das Erste.

Dann habe auch ich eine Frage zu den Safety-Signalen bzw. den Safety-Nachteilen, die wir hier gesehen haben, an Herrn Professor Topp von der DGHO: Sie haben ja kurz beschrieben, dass diese Neurotoxizitäten, die ja, soweit ich weiß, auch in der TOWER-Studie ähnlich auftraten, bei ungefähr 50 Prozent bei einem Rechallenge in der Regel innerhalb von 48 Stunden reversibel waren.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Ich würde das ganz gerne einmal korrigieren: Wir reden hier nicht von 50 Prozent, sondern von 13 Prozent Grad 3/Grad 4.

Frau Dr. Müller: Nur von den Grad 3/Grad 4, okay.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Ja, bitte; das ist ganz wesentlich. Das sind die für uns schwerwiegenden – das basiert auf den CTCAE-Kriterien –, und das würde ich gerne noch einmal explizit hier erwähnen, dass das bitte wirklich mit 13 Prozent und nicht mit 50 Prozent festgehalten wird.

Frau Dr. Müller: Das betrifft dann, glaube ich, alle, unabhängig vom CTCAE-Grad? Das ist richtig? – Genau, gut. – Also Sie haben hier nur von den schweren unerwünschten neurologischen Ereignissen nach CTCAE gesprochen.

Sie haben ja gesagt, dass nach dieser Zeit wieder ein erneutes Ansetzen, also ein Rechallenge, möglich war und die Patienten genauso gut profitiert haben wie die, bei denen sozusagen nicht unterbrochen wurde. Meine Frage dazu ist: Wenn es erneut angesetzt wurde, haben sich dann die Neurotoxizitäten erneut gezeigt? Musste man dann immer wieder absetzen, neu ansetzen?

Dann wollte ich noch zwei weitere Punkte ansprechen, die hier noch nicht erwähnt wurden. Zum einen die Frage: Weil das ja über eine initiale T-Zell-Aktivierung funktioniert – das ist ja im Endeffekt eine Immuntherapie, die sozusagen zielgerichtet ansetzt – und in dieser Phase entsprechend auch die Zytokine eigentlich erhöht sind, wie ist das hier mit dem Cytokine Release Syndrome? Können die Kliniker etwas dazu sagen, weil wir ja 2006 dieses entsprechende TeGenero-Ereignis hatten, wo das recht gravierend war?

Eine andere Frage neben der Neurotoxizität betrifft die Medikationsfehler, die hier zwar insgesamt nicht sehr häufig, aber doch verhältnismäßig häufig auftraten. Das wurde ja auch von der EMA thematisiert. Wir hatten bei 2,6 Prozent der Patienten eine Überdosierung und bei etwas über 1 Prozent eine akzidentelle Überdosierung. Nun haben diese Patienten ja transportable Infusionspumpen, was Sie eben als Vorteil hervorgehoben haben. Vielleicht können die Kliniker noch einmal sagen, wie das eigentlich passieren kann – mich hat das etwas erstaunt –, und was da getan wird, dass das sozusagen sicherer wird. Das sind ja alles Überdosierungen. – Das waren die Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Topp, dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Ich würde gern zu den ersten zwei Fragen Stellung nehmen.

Zu Frage eins: Es handelt sich ja um die Wiederbehandlung der Patienten, die Neurotoxizität haben. Die Neurotoxizität gliedert sich ja eigentlich auf zum Beispiel in Enzephalopathie, Krampfanfälle. Bei den Krampfanfällen ist es so, dass wir bei diesen Patienten entsprechend eine Krampfprophylaxe eingesetzt haben; da ist es dann so gewesen, dass die Patienten keine Wiederereignisse hatten. Bei Enzephalopathie als dem wesentlichsten bzw. am häufigsten vorkommenden Grad 3/4-Ereignis war es so, dass die Patienten zum Teil eine zweite Enzephalopathie erlebt haben. Da war es auch so, dass dann für diese Patienten eine Wiederbehandlung nicht mehr möglich war.

Der zweite Schritt war, dass bei Patienten, die eine Wiederbehandlung hatten – im Studienprotokoll war die Target-Dosis ja mit 28 µg pro Tag angesetzt –, die Dosis auf 9 µg pro Tag reduziert worden ist. Das war also eine weitere Maßnahme, um ein Wiederauftreten eines neurologischen Ereignisses zu reduzieren.

Drittens ist es so gewesen, dass man nicht sofort nach der Reversibilität der Neurotoxizität wieder begonnen hat, sondern man hat mit einem Wiedereinstieg circa zehn Tage gewartet – das aus der Forschung heraus, weil man ja hier von einer immunologisch vermittelten Neurotoxizität ausgegangen ist und dass sich einfach durch das Abwarten das Immunsystem etwas erholt hat. Somit hat man dort die Rate reduziert.

Zu Ihrer zweiten Frage, dem sogenannten Cytokine Release Syndrom. Das ist sicherlich eine relevante Diskussion. Wir haben in der Dosisfindungsstudie, der sogenannten 206-Studie, dies tatsächlich in den ersten Kohorten gesehen, wo wir mit 15 µg pro Quadratmeter reingegangen sind; das entspricht absolut 28 µg. Da hatten wir zwei Patienten ersetzen müssen wegen Cytokine Release Syndrom.

Wir haben zwei Dinge gelernt: zum einen, dass es sehr sinnvoll ist, eine Dosisanhebung auf die Zieldosis, auf 28 µg pro Tag, erst in der zweiten Woche vorzunehmen, und zweitens, dass alle Patienten eine Vorphase erhielten, um die Tumorlast zu senken. Wir haben dies angeboten bei den Patienten mit einer hohen Tumorlast; das ist jetzt in der sogenannten 211-Studie, der zulassungsrelevanten Studie, mit Steroiden erfolgt. Steroide sind eine sehr gängige Form, die Leukämie last zu drücken, eine Vorphase sozusagen. Das wurde in der 206 auch mit Cyclophosphamid gemacht. Zum anderen haben wir gelernt, was frühe Zeichen sind. Wir haben ja keinen Patienten verloren ans Cytokine Release Syndrom. Die Rate in der 211-Studie war 2 Prozent oder 3 von 189 Patienten, die ein zytokines Syndrom hatten.

Außerdem konnten alle Patienten wiederbehandelt werden. Man hat also einfach gewartet. Das ist ja auch der Vorteil dieses Medikamentes, dass die Halbwertszeit sehr kurz ist. Sie beträgt nämlich unter zwei Stunden, sodass dann, wenn man bei diesen Grad-3/-4-Nebenwirkungen, also Neurotoxizität und auch das Cytokine Release Syndrom, im Grunde genommen einfach die Pumpe ausschaltet und die Applikation des Medikamentes stoppt, das Medikament innerhalb von kürzester Zeit aus dem Körper renal eliminiert wird und somit die Toxizitäten dadurch eigentlich reversibel sind. Ich glaube also, diese Darreichungsform ist sicher ein Vorteil, da es eben über diese kontinuierlichen Infusionen geht. Das ist sicherlich ein wesentlicher Aspekt im Management der Toxizität.

Ein weiterer Aspekt ist – das gilt jetzt für beides, für die Neurotoxizität und für das Cytokine Release Syndrom –, dass beide Formen innerhalb der ersten Woche auftreten. Das Cytokine Release Syndrom trat in der Regel in der ersten Woche auf; das ist auch verständlich, weil dadurch ja einmal die Leukämie last reduziert wird. Aber auch die Neurotoxizität findet im ersten Zyklus, vor allem in den ersten 14 Tagen, statt, sodass sich daraus auch die Hospitalisationsphase erklärt. Es geht gar nicht so sehr darum, dass sich die Patienten gar nicht so schlecht fühlen, sondern es geht darum, dass man diese zwei Aspekte frühzeitig erkennt, frühzeitig intervenieren kann, um somit das Medikament sicher auch in den Patienten hineinzubekommen. Natürlich kann Neurotoxizität, auch Grad 3/4, auch zu einem späteren Zeitpunkt auftreten, aber das Risiko ist um 90 Prozent reduziert, dass das zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal auftritt. Aber es sind auch dort ganz klare Maßnahmen ergriffen worden; zum Beispiel ist das Führen von einem Fahrzeug unter der Therapie nicht erlaubt. Das ist auch etwas, was mit den Patienten besprochen wird, dass das bitte zu unterbleiben hat in der Situation.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum Thema TOWER-Studie Phase III bzw. dazu, wie wir mit den Daten umgehen, wenn die nächste Woche kommen. Wir als Fachgesellschaft finden so etwas schwierig. Sie können die Daten gerne angucken, aber wir werden sie nicht sehen, wir können sie nicht kommentieren. Das ist ein komplexes Vorgehen. Wir gönnen Ihnen, dass Sie die Daten berücksichtigen dürfen, wir finden es aber schwierig, wenn so eine höchst relevante Studie in die Entscheidung Einfluss findet.

(Frau Dr. Müller: So spät, meinen Sie?)

– Ja, es ist einfach zeitlich unglücklich. Ich meine, das ist eine Riesenstudie. Man wird schon alles auswerten müssen. Wir werden die Daten nicht sehen. Sie kriegen die Stellungnahme zugeschickt, wir werden weder Stellung nehmen können, noch sonst etwas durchgucken können. Also wir finden es schwierig, wenn Sie darauf eine Entscheidung basieren und wir nicht einmal einen Hauch von Einfluss haben, es nicht einmal durchgucken können. Also es ist ein schwieriges Unternehmen, weil es

sich jetzt gerade zu dem Zeitpunkt überschneidet. Für das Verfahren ist es, glaube ich, gut, wenn Sie das berücksichtigen, als Fachgesellschaft finden wir das etwas problematisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das haben wir zur Kenntnis genommen. Das ist bei uns ja auch immer eine Problematik: Wenn man das dann gründlich würdigt, muss man eben mal länger drüber reden, denke ich.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich möchte noch ergänzend zur Toxizität sagen, dass wir immer im Hinterkopf behalten müssen, was die Vergleichschemotherapie für Toxizitäten hat. Da entwickeln leider über 90 Prozent der Patienten schwerste Zytopenien. Hauptsächlich diese fürchten wir, weil die Patienten dann auch schwere Infektionen akquirieren, die sie weiter in ihrer Chemotherapiefähigkeit behindern und auch die Chancen der nachfolgenden Transplantation stark reduzieren. Deshalb ist es genau richtig, wie Herr Topp sagt: Man muss Erfahrungen sammeln im Umgang mit den neuen anderen Toxizitäten dieser Substanz. Da kommt eben auch das Thema der Überdosierung oder Falschdosierung ins Spiel. Es war ja eine europäische Studie, bei der einige Zentren erstmalig überhaupt Erfahrungen mit der Substanz gesammelt haben. Deshalb ist es vielleicht nicht verwunderlich, dass da gewisse Dosierungsfehler aufgetreten sind. Im Grunde wird das durch verschiedenste Maßnahmen verhindert. So ist von AMGEN, auch auf Wunsch der EMA, umfangreiches Informationsmaterial entwickelt worden, was auch ich persönlich sehr gut finde und was hilfreich in der Anwendung dieser Substanz ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank erst einmal. Ich habe noch eine kleine Nachfrage zu den Medikationsfehlern. Dass es da Unsicherheiten gibt, ist klar. Bloß meine Frage war: Gibt es ein Problem mit dieser tragbaren Infusion, gibt es da ein systematisches Problem, weil es eben immer Überdosierungen waren, nie Unterdosierungen? Eigentlich kenne ich Infusomaten als relativ zuverlässig.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist inzwischen ein absolut gängiges Verfahren. Wir haben ja Substanzen wie beim kolorektalen Karzinom, wo es im Standard eine 48 Stunden-Infusion gibt, wo 5-FU gegeben wird, wo Apotheken, Ärzte regelhaft damit zu tun haben. Wir müssen das für die ALL glücklicherweise überhaupt nicht neu erfinden. Trotzdem bleibt es dabei – das ist für uns natürlich ein politisches Thema –: Wir glauben schon, dass solche Patienten in Zentren behandelt werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte, dann Herr Eyding.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer auch bezüglich der Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen, also das, was gerade genannt wurde. Ihre Rationale war, keine Daten zur Lebensqualität zu erheben bzw. noch andere patientenrelevante Outcomes wie Schmerz etc. Was steht dahinter, das nicht zu erheben? Das wäre gerade in der Diskussion vielleicht ganz hilfreich gewesen, trotz des natürlichen Verzerrungspotentials durch die offene Studie.

Frau Lebioda (AMGEN): Es handelt sich hier um eine Phase II-Studie, die vorrangig die Sicherheit und Wirksamkeit überprüft hat. Aufgrund der Daten kam es zu einer frühen Zulassung bereits mit den Phase II-Daten. In unserer Phase III-Studie erheben wir die Lebensqualität mit den EORTC-QLQ-C30 sowie auch Symptome wie Schmerz mit dem ALL Symptom Scale.

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

Frau Teupen: Planen Sie die denn noch? Kommen die Daten, oder wie ist das mit der Phase III-Studie?

Frau Lebioda (AMGEN): Die Daten werden gerade ausgewertet. Die Auswertung der Lebensqualität braucht etwas länger, die wird also nicht in der Kurzzusammenfassung enthalten sein. Die Lebensqualitätsdaten erwarten wir Ende des Jahres.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Rückfrage zu Frau Gökbuget. Sie haben gesagt, dass randomisierte Studien Sie immer wieder dazu zwingen würden, die schlechten Ergebnisse einer Chemotherapie zu replizieren. Das verstehe ich nicht. In einer randomisierten Studie wenden Sie die Vergleichstherapie an, die der Therapiestandard ist. Wenn die Chemotherapie eine ganz schlechte Therapie ist, dann müssten Sie halt eine palliative Therapie im Vergleichsarm einsetzen. Eine Alternative zum Vergleichsarm gibt es nicht. Man weiß nicht, ob die neue Therapie besser ist als die alte; deswegen macht man ja eine randomisierte Studie. Die Frage geht auch ein bisschen in die Richtung, dass man bedauert, dass es kein Cross-over gibt. Auch das ist für mich eher eine Petitio Principii, also dass man einfach noch gar nicht weiß, was man machen würde, und schon beansprucht, dass man die Patienten in den Behandlungsarm switcht, die vorher im Kontrollarm waren. Die erste Frage ist: Wer zwingt Sie, eine schlechte Chemotherapie, die nicht besser ist als eine palliative Therapie in dieser Situation, in dieser Studie anzuwenden? Das ist mir unklar.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Das ist leider nicht so einfach. Es gibt keine wirkliche Standardtherapie für die rezidierte ALL. Das ist sehr komplex, weil man sich in der Auswahl der möglichen Vergleichstherapien ja auch ein bisschen daran orientieren muss, was der Patient zu diesem Zeitpunkt schon erhalten hat. Also angenommen, er hat gerade Hochdosis-ARA-C erhalten, dann würde man ihm nicht noch einmal Hochdosis-ARA-C geben, wenn er gerade darauf nicht angesprochen hat. Es gibt also ein ganzes Portfolio von möglichen Vergleichstherapien, aber allein aufgrund der Biologie der Erkrankung, dass eben generell eine Chemotherapierefraktärität vorliegt, kann man nicht erwarten, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten anspricht.

Außerdem handelt es sich häufig um junge Patienten, und es ist nicht üblich, dass man hier eine Palliativtherapie einsetzt, die praktisch mit Tod innerhalb kürzester Zeit gleichzusetzen ist; es handelt sich ja um eine akute Leukämie. Man versucht eigentlich schon noch, diesen Patienten verschiedenste Optionen anzubieten, immer mit dem Ziel, noch eine komplette Remission zu erreichen, um dann die Patienten als einzige kurative Option noch der Transplantation zuzuführen.

Man muss sich auch einmal in Erinnerung rufen, dass die anderen Substanzen, die in den letzten zehn Jahren als Monotherapien zugelassen worden sind – es gab ja schon ein paar, zum Beispiel Clofarabin für die kindliche ALL und Nelarabin für die T-ALL –, 20 Prozent Remission erzielt haben. Trotzdem sind daraus wichtige Substanzen für die Behandlung der ALL entstanden. Wir sind nämlich für jede Substanz dankbar, die noch einmal eine Chance eröffnet.

Zum Vergleichsarm ist eben im Hinterkopf zu behalten: Wir wissen aus historischen Daten, aus zahllosen Publikationen und Metaanalysen, was diese Chemotherapie als Gesamtpaket bringt. Das ist ja nicht nur eine, sondern eben eine ganze Mischung von verschiedenen. Es liegt einfach nahe – ich glaube, das ist biologisch nachvollziehbar –, dass hier eine Immuntherapie mehr bringen kann. Außerdem ist zum Start der randomisierten Studie schon bekannt gewesen – da waren schon Studien-

daten bekannt –, dass Blinatumomab recht günstige Ansprechraten hatte, und das erschwert es natürlich umso mehr, Patienten zu randomisieren, die dann automatisch in dem Moment, in dem sie im Vergleichsarm waren, nie mehr die Chance haben, dieses innovative Medikament zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Eyding, dann Frau Müller.

Herr Dr. Eyding: Sie haben es, glaube ich, selbst gesagt: Irgendwie plädieren Sie dafür, dass man keine vergleichenden Studien braucht, weil man ja sowieso schon weiß, was mit einer neuen Therapie passiert. Das ist eigentlich genau das, was ich problematisch finde, weil man das ja eben nicht weiß.

Was spricht denn aus Ihrer Sicht dagegen, in einem Vergleichsarm eine Therapiestrategie, ein Armamentarium zuzulassen, das eben patientenindividuell ist? Das kann man ja machen, dass der jeweilige Patient im Kontrollarm eben das an herkömmlicher Therapie bekommt, was wir ihm halt auch sonst, in der freien Wildbahn sozusagen, geben würden. Nur dann hätte man ja sozusagen ein Wissen darüber, ob die neue Therapie tatsächlich besser ist als die alte. Ich meine, Sie erzielen jetzt in einem nichtrandomisierten Vergleich mit einer retrospektiven Kohorte eine Verlängerung des Überlebens von drei auf sechs Monate. Für mich ist jetzt noch nicht klar gezeigt, dass das irgendwie ein großer Durchbruch ist. Sie haben eine erhebliche Menge von Verzerrungsmöglichkeiten, indem Sie sich auf eine retrospektive Kohorte beziehen. Deswegen ist es aus meiner Sicht nach wie vor problematisch, zu sagen, dass man in diesen Indikationen keine randomisierten Studien mehr durchführen kann. Das ist ja nicht eindeutig.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Okay, das ist natürlich so eine allgemeine Diskussion, die könnten wir jetzt endlos fortführen. Ich jedenfalls bin dieser Meinung.

In der TOWER-Studie war es ja so, dass im Vergleichsarm verschiedene Optionen zur Verfügung standen, was ich auch sehr gut fand. Das hat den Vergleichsarm praktikabel gemacht. Aber ich hoffe eben für die Zukunft – und das war eigentlich der einzige Grund, warum ich das hier aufgeführt habe –, dass man jetzt einmal genug Daten gesammelt hat für Vergleichsarmlen. Wir haben den historischen Vergleich, wir haben die Sammlung der Daten, die Vergleichsarmdaten aus der TOWER-Studie werden in Kürze kommen, und wir haben übrigens auch noch Daten aus der randomisierten Inotuzumab-Studie, die beim EHA 2015 vorgestellt worden sind. Und im Vergleichsarm haben sich, obwohl das eine etwas bessere Population von Patienten war, die Ansprechraten auch wieder in der Art und Weise bestätigt. Wenn man das alles zusammennimmt, glaube ich, haben wir jetzt genug Daten für die Standardtherapie. Das ist das einzige, was ich sagen wollte. Wir werden ja die Daten der randomisierten Studie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Eine kurze letzte Nachfrage. Haben sich die Ansprechraten, die Überlebensraten, die PFS-Raten über die Zeit in den Chemotherapeutika nicht verändert?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich hatte das eingangs schon versucht anzusprechen. Es gibt über die Jahre – das haben wir in der historischen Vergleichsgruppe auch angeschaut – kaum eine Verbesserung. Das einzige, was man vielleicht erwarten könnte, wäre, dass man eine etwas bessere Supportivtherapie hat; aber da gab es eigentlich keine wirklich wesentlichen Verbesserungen, muss man sagen. Was eben immer wieder bei dieser Art von Rezidiven durchschlägt, ist das refraktäre Verhalten auf Chemotherapie. In der Vergleichsgruppe wurden verschiedene Jahresblöcke verglichen, und es gab keine deutlichen Anstiege.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt doch noch einmal ein bisschen genauer nachhaken, wann welche Daten aus der TOWER-Studie zur Verfügung stehen. Es sind ja noch nicht alle Auswertungen da, wenn sie im Februar wegen des Overall-Survival-Vorteils überraschend gestoppt wurde. Sie haben ja hier diese α -adjustierte Methode verwendet, dass Sie da entsprechend die zweite Interimsanalyse durchgeführt haben. Meine Frage ist: Was ist wann da? Ich war jetzt etwas überrascht, dass Sie, Frau Lebioda, gesagt haben, dass die Lebensqualitätsdaten erst Ende des Jahres erwartet werden. Das ist ja doch ein erheblicher Zeitraum. Noch einmal: Was wird zu welchem Zeitpunkt erwartet? Das ist einfach wichtig, dass man eine Vorstellung hat, wann eine Datenbasis zu erwarten ist, wo man sozusagen eine Bewertung machen kann, die auch die wichtigsten Parameter mit einbezieht. Dazu gehören ganz sicher auch die Lebensqualität und auch ausreichende Safety-Daten.

Frau Lebioda (AMGEN): Also, wir erwarten erste Daten zu den wichtigsten Endpunkten im Spätsommer, die Auswertung der Lebensqualität voraussichtlich Ende des Jahres, also alle Patient-reported Outcomes. Das Komplettpaket wird allerspätestens nächstes Jahr im März vorliegen, weil das auch der Zeitpunkt ist, zu dem wir die TOWER-Daten bei der EMA nachreichen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt – jetzt Nachfrage von mir –: Was kommt dann nächste Woche? Also wenn die wichtigsten Daten im Sommer kommen, die Lebensqualitätsdaten Ende des Jahres, was kommt dann nächste Woche?

Frau Lebioda (AMGEN): Nächste Woche wird die Hazard Ratio für das Overall Survival vorliegen, für das Ansprechen werden Ergebnisse vorliegen, und für die Nebenwirkungen, also wie viel prozentuale Anteile in den einzelnen Graden und wie viele Nebenwirkungen es insgesamt gab, also UE-/SUE-Raten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine kurze Frage zu dieser Studie. Ich glaube, Frau Subklewe hatte gesagt, dass hier die Nebenwirkungen vom Grad der hämatologischen Nebenwirkungen her ganz anders seien, als bei der Chemotherapie beobachtet werden könne. Jetzt wollte ich noch einmal die Einordnung wissen. Wir haben ja auch hier, glaube ich, fast 30 Prozent febrile Neutropenien gesehen, auch über 20 Prozent Infektionen mit Pneumonien/Sepsen. Ich glaube, bei 25 Prozent der Patienten hieß es, die Infektionen seien nicht lösbar gewesen, der Rest sei behandelbar gewesen. Da ist die Frage: Wie sind diese Nebenwirkungen einzuordnen, und zwar auch vor dem Hintergrund der Aussage, die meisten Patienten könnten nach ein bis zwei Wochen nach Hause geschickt werden? Also waren sozusagen diejenigen, die überlebt haben und die nicht angesprochen haben, die Patienten, die man nach Hause schickte? Aber es fällt mir schwer zu glauben, dass man Patienten mit febrilen Neutropenien – immerhin 25 Prozent – angesichts dieser Symptome oder dieser Immunkompromittierung nach Hause schicken kann.

Frau Prof. Dr. Subklewe (Klinikum Universität München): Die Patienten, die auf Blinatumomab ansprechen, sind diejenigen, die hämatopoetisch rekonstituieren, bei denen dann wiederum eine geringe Anzahl von Infektionen auftritt und die man nach Hause entlassen kann. Die Patienten, die auf Blinatumomab nicht ansprechen, haben natürlich keine Rekonstitution der normalen Hämatopoese und sind damit weiterhin durch Infektionen gefährdet. Das ist der große Unterschied zu konventionellen Chemotherapien, bei denen auch der Patient, der profitiert, therapieassoziiert infektiöse Komplikationen wie eine Sepsis erleiden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer? – Bitte.

Herr Dr. Mayer: Da wir keine Vergleichsdaten zu den Nebenwirkungen haben, wäre es natürlich günstig gewesen, zu sehen, wie die historischen Daten sind oder wie in dem Vergleichsarm die Einordnung der Ansprecher und deren Nebenwirkungen bzw. der Nicht-Ansprecher und deren hämatologischen Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie gewesen wäre. Also, so richtig fassbar ist für mich die Einordnung der Größenordnung nicht. Die Ansprecher haben kaum oder keine hämatologischen Nebenwirkungen, und die Nicht-Ansprecher haben – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Topp, bitte.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Ich denke, man kann der 211-Studie folgende Information klar entnehmen. Unter den Patienten, die in der Core-Studienphase, das heißt also 30 Tage nach Blinatumomab, verstorben sind, hat sich kein Patient befunden, der durch Blinatumomab eine Komplettremission erreicht hat. Die 28 Patienten, die verstorben sind, haben entweder nicht angesprochen oder sind vor dem eigentlichen Assessment, dem primären Endpunkt, nämlich der kompletten Remission, verstorben, und zwar durchweg an Infektionen und auch Blutungen; das sind ja eigentlich die Haupttodesursachen bei Leukämiepatienten. Man kann also allein schon durch diese Studie sehr klar differenzieren: Von den Blinatumomab-CR-Patienten ist keiner verstorben, die Patienten, die verstorben sind, waren alles Patienten, die das primäre Studienziel nicht erreicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. – Bitte schön, Frau Mostardt.

Frau Dr. Mostardt: Wir haben nur noch eine kleine Anmerkung zu den Stellungnahmen, und zwar zu den Patientenzahlen. Da hatten Sie ja noch einmal Evidenz nachgeliefert. Wir würden da dem Vorgehen von Ihnen zustimmen und sagen: Die Untergrenze bleibt bei den von uns vorgeschlagenen 61 Patienten, die Obergrenze würden wir durch die neue Evidenz dann auf 174 festlegen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Haben wir sonst noch etwas? Aus meiner Sicht gibt es nichts mehr. Möchten noch andere Stellungnehmer? Es hatten ja auch andere pUs auf die Patientenzahlen rekurriert. Ansonsten hatte der vfa ja die Berücksichtigung bestimmter Punkte angesprochen, darüber noch mal diskutiert. Also ich sehe auf meinen Zetteln jetzt nichts mehr, was nicht adressiert worden ist, nachdem wir jetzt noch die Ergänzung zu den Patientenzahlen hatten. Aber wenn jemand noch etwas ergänzen möchte? – Nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, hier abschließend das Wort zu ergreifen.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die wichtigen Fragen jetzt in der Anhörung und auch die gute Diskussion. Sie haben gesehen: Für dieses Medikament gibt es viel klinische Erfahrung in Deutschland in spezialisierten Zentren bei der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie. Es ist sicherlich auch ein Musterbeispiel für transnationale Forschung.

Es ist ein Vertreter der neuen Generation der Immuntherapeutika. Blinatumomab aktiviert das Immunsystem gegen die Leukämie – Frau Gökbüget hat das ja herausgestellt – in Situationen, wo die Chemotherapie, wie wir sie kennen, nichts mehr bewegen kann, nichts mehr bringen kann. Wir sehen eben diesen großen Unterschied im Gesamtansprechen.

Wir sehen aber auch eine MRD-Negativität – das haben wir heute gar nicht vertieft –, die sehr bedeutend ist. Für die Zukunft heißt das: Die Leukämie wird komplett aus dem Körper eradiziert, wahr-

scheinlich mit Hilfe der T-Zellen des Immunsystems. Letztendlich führt das alles dazu, dass die Patienten eine neue Chance bekommen, gerade junge Patienten, auf eine erneute allogene Transplantation.

Das sind für uns in der Situation alles valide und sicherlich patientenrelevanteste Endpunkte. Bisher wurden die Patienten mit herkömmlicher Chemotherapie mehr schlecht als recht behandelt, aber jetzt erhalten sie durch Blinatumomab eine neue Chance. Wir sehen eine Überlebensverlängerung auch mit Blick auf die bereits bekannten Ergebnisse, jetzt Top-Line-Ergebnisse der TOWER-Studie; nächste Woche dann mehr. Damit ist es für uns ein Medikament, das sicherlich als Durchbruch bei der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie anzusehen ist.

Wir hoffen, dass wir durch die Daten und die Argumente viele Fragen beantworten und auch die Zweifel ausräumen konnten sowie den beträchtlichen Zusatznutzen dieses einzigartigen Medikamentes unterstreichen konnten. Herzlichen Dank an alle Beteiligten für die Zeit, die wertvollen Diskussionsbeiträge, für die Beiträge auch der klinischen Experten, für diese doch sehr interessante und wichtige Anhörung. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wir werden selbstverständlich in unsere Betrachtungen einbeziehen, was heute hier diskutiert worden ist. Wir werden selbstverständlich auch aufnehmen, was von den Fachgesellschaften gesagt worden ist, dass es nämlich sehr wichtig ist, dass man die Ergebnisse, die aus TOWER Phase III kommen, sehr genau werten, betrachten muss, wenn sie in Gänze vorliegen.

Vor diesem Hintergrund müssen wir schauen, was nächste Woche noch von Ihnen kommt. Aber auch wegen des von Ihnen dargestellten Zeitrasters sage ich jetzt, ohne irgendein Ergebnis vorwegnehmen zu wollen: Sie werden sicherlich davon ausgehen müssen, dass der Beschluss relativ kurz befristet sein wird aufgrund der Daten, die wir jetzt im Augenblick haben. Das ermöglicht es uns dann, wenn Ende des Jahres alle Ergebnisse dieser TOWER Phase III vorliegen, diesen möglicherweise noch einmal nachzujustieren, auch unter Beteiligung der Fachgesellschaften. Das sage ich jetzt einmal in aller jugendlicher Unbefangenheit an dieser Stelle, aber das ist für mich doch relativ klar mit Blick auf die Studienlage. Ob das dann am Ende so kommen wird, das werden wir sehen.

Danke, dass Sie da waren. Wir beenden diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11.05 Uhr