

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Blinatumomab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Oktober 2017
von 10.00 Uhr bis 11.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Grajer
Herr Hohmann
Herr Dr. Rieth
Herr Dr. Schill

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Maurberger
Frau Dr. Skorupa

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

Herr Dr. Scheffe
Frau Schmitter

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Topp

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

Frau Dr. Gökbuget

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im schriftlichen Stimmabgabeverfahren und heute hier in der mündlichen Anhörung zu Blinatumomab: Orphan, erneute Bewertung nach Fristablauf. Die Basis des heutigen Termins zur mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. September 2017, die Sie alle kennen. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen AMGEN als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, zum anderen die DGHO und die GMALL sowie Pfizer, Novartis, Medac und der vfa.

Ich muss wie üblich meinen Gepflogenheiten Rechnung tragen und für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für AMGEN müsste Herr Grajer hier sein – er ist gesehen worden, ja –, außerdem Herr Hohmann, Herr Rieth und Herr Schill – sie sind auch da. Für die DGHO müsste Herr Professor Topp da sein – er ist da, ja –, dann für GMALL Frau Dr. Gökbüget – wie der Name ausgesprochen wird, werden wir im Laufe des Tages noch eruieren –, für medac Herr Johannes – ja –, für Novartis Frau Dr. Maurberger und Frau Dr. Skorupa – ja –, dann für Pfizer Herr Scheffe und Frau Schmitter – ja – und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – jawohl. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen worden ist.

Dann folgen allgemeine verfahrensleitende Hinweise: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Wir geben zuerst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Es wird sich dann eine Frage-und-Antwort-Runde anschließen.

Aus meiner Sicht sollten wir insbesondere mit den Praktikern erörtern, wie die Wirksamkeit des hier in Rede stehenden Wirkstoffs gegenüber der Standardtherapie eingeschätzt wird, besonders hinsichtlich der Rate nachfolgender allogener Stammzelltransplantationen. Dann sollten wir uns mit Art, Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen beschäftigen, die zutage getreten sind und die bei der Bewertung eine Rolle spielen. Das sind aber nur zwei Punkte, die ich jetzt hier adressieren will, weil sie auf alle Fälle angesprochen werden sollten. – Wer möchte für AMGEN sprechen? – Herr Grajer, bitte schön.

Herr Dr. Grajer (AMGEN): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre aufgeführten Kernpunkte. Wir werden gerne heute dazu Stellung nehmen.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr verehrte Damen und Herren! Ich darf Ihnen kurz von den Funktionen her das AMGEN-Team vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Hohmann, Manager Gesundheitsökonomie, der maßgeblich an der Erstellung und Erarbeitung unseres Dossiers beteiligt war. Daneben sitzt Herr Dr. Schill, Senior Medical Advisor und verantwortlich für medizinische Aspekte von Blinatumomab. Ganz rechts außen sitzt Herr Dr. Rieth, Ärztlicher Leiter der Abteilung Hämatologie/Onkologie.

Wir freuen uns natürlich, dass wir heute, da es fast genau eineinhalb Jahre her ist, dass wir uns hier am 25. April 2016 getroffen haben, als die letzte Anhörung zu Blinatumomab stattfand, wie Sie gerade schon erwähnt haben, Herr Professor Hecken, wieder da sind und uns nunmehr auf Basis der vollständigen Phase-III-Daten aus der TOWER-Studie mit Ihnen über Blinatumomab austauschen können.

Der letzte Beschluss zu Blinatumomab erfolgte am 2. Juni 2016, wie Sie erwähnten, aufgrund der Zulassungsstudie MT103-211, einer einarmigen Phase-II-Studie. In den Tragenden Gründen dieses

Verfahrens wurde festgehalten, dass die damals ebenfalls vorgelegte historische Kontrollstudie zu Ergebnissen einer Chemotherapie aufgrund methodischer Limitationen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab zulässt. Der Beschluss wurde daher befristet, und es wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgelegt.

Herr Dr. Rieth wird nun in seinem Eingangsstatement die wesentlichen Ergebnisse der TOWER-Studie noch einmal komprimiert darstellen, die die bereits bekannten Ergebnisse aus der Phase-II- und der historischen Kontrollstudie bestätigten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Bitte schön, Herr Dr. Rieth.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Inzwischen liegen uns, wie Herr Grajer eben gesagt hat, die Ergebnisse der Studie „TOWER“ vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit 405 Patienten und einer 2:1-Randomisierung von Blinatumomab gegen Salvage-Chemotherapien. Diese Studie konnte bereits im Februar 2016 nach einer geplanten Interimsanalyse aufgrund eines signifikanten Überlebensvorteils unter Blinatumomab frühzeitig gestoppt werden. Das Gesamtüberleben wurde mit Blinatumomab verdoppelt; im Median betrug es 7,7 Monate gegenüber nur vier Monaten unter Chemotherapie.

Heute liegen uns alle Ergebnisse der TOWER-Studie vor, die am 1. März 2017, also in diesem Jahr, im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde. Alle diese Ergebnisse können nun bei der Nutzenbewertung des G-BA berücksichtigt werden. Auf dieser Basis haben wir überzeugend dargelegt, dass eine Therapie mit Blinatumomab in der Behandlung der Philadelphia-Chromosom negativen, refraktären oder rezidivierten B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie im Vergleich zur Chemotherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten darstellt.

Bei der TOWER-Studie handelt es sich um eine randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie, die durch ihre Validität die Wirksamkeit und Sicherheit der Immuntherapie mit Blinatumomab auf einem hohen Evidenzlevel belegt. Wir konnten zeigen, dass die Vergleichbarkeit der Therapiearme und die Robustheit der Ergebnisse für alle relevanten Analysesets erfüllt sind. Damit liefert diese Studie in hoher Qualität wissenschaftliche Erkenntnisse, die für die Nutzenbewertung vom G-BA gefordert werden.

Bevor ich kurz auf die wichtigsten Ergebnisse eingehe, ein paar Worte zur Erkrankung der rezidivierten und refraktären ALL: Ich betone dabei, dass sich die Indikation von Blinatumomab im Vergleich zum letzten Verfahren nicht verändert hat. Die akute lymphatische Leukämie ist eine extrem bösartige Erkrankung, die Patienten jeden Alters treffen kann, darunter sehr häufig auch junge Patienten. So betrug das mediane Alter in der TOWER-Studie nur 41 Jahre.

Patienten mit einem Nichtansprechen oder Rezidiv der Erkrankung erhalten sogenannte Salvage-Chemotherapien. Diese hochintensiven Chemotherapien sind, wie der Name schon sagt, ein nahezu verzweifelter Rettungsversuch. Dennoch versterben die meisten Patienten darunter innerhalb weniger Wochen oder Monate. Damit ist die Lebenserwartung dieser jungen Patienten um Jahrzehnte verkürzt. Darüber hinaus gehen diese Salvage-Chemotherapien, die sich ja ungezielt gegen alle schnell wachsenden Zellen richten, also auch gegen gesunde Gewebe, mit starken Nebenwirkungen einher. Dies macht lange Hospitalisierungen notwendig, die für Patienten extrem belastend sind.

Nun zu Blinatumomab, einem Medikament mit einem völlig neuen immuntherapeutischen Wirkprinzip, das als chemotherapiefreie Monotherapie verabreicht wird: Blinatumomab ist ein sogenannter BiTE-Antikörper, also ein bispezifisches, T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt, das das körpereigene Immunsystem im Kampf gegen die Leukämie nutzt. Blinatumomab wirkt wie ein Adapter, der auf der

einen Seite an die gesunde T-Zelle des Immunsystems und auf der anderen Seite an eine Leukämiezelle bindet. In der Folge wird die T-Zelle aktiviert und zerstört gezielt die bösartige Leukämiezelle.

Lassen Sie mich nur die wichtigsten Ergebnisse der TOWER-Studie kurz ausführen. Die folgenden drei Ergebnisse sind aus unserer Sicht von größter Bedeutung. Zum Ersten: Blinatumomab verlängerte das Überleben um fast vier auf 7,7 Monate. Patienten, die Blinatumomab als erste Salvage-Therapie erhielten, lebten sogar doppelt so lange, nämlich 11,1 Monate gegenüber nur 5,3 Monaten unter Chemotherapie.

Zum Zweiten: Blinatumomab war wesentlich besser verträglich als eine Chemotherapie, insbesondere hinsichtlich klinisch relevanter schwergradiger Neutropenien und Infektionen.

Zum Dritten: Blinatumomab führte zu einer signifikant und nachhaltig besseren Lebensqualität. So zeigten zwölf der insgesamt 15 Symptom- und Funktionsskalen des eingesetzten EORTC QLQ-C30-Fragebogens einen statistisch signifikanten Vorteil.

Darüber hinaus wurde in der TOWER-Studie unter Blinatumomab ein wesentlich besseres Ansprechen erreicht. Die komplette Ansprechrate war fast doppelt so hoch wie unter Salvage-Chemo, die Patienten sprachen rasch auf Blinatumomab an, drei Viertel bereits nach einem Zyklus. 76 Prozent der Patienten mit kompletter Remission erreichten zudem ein besonders tiefes Therapieansprechen in Form einer MRD-Negativität. Dies ist vor dem Hintergrund, dass die MRD-Negativität als der bedeutendste Prognosefaktor bei der ALL gesehen wird, besonders bemerkenswert. Alle erwähnten Ergebnisse zur Wirksamkeit konnten im Übrigen auch in der Per-Protocol-Analyse konsistent nachgewiesen werden.

Auch das Sicherheitsprofil von Blinatumomab war in der TOWER-Studie konsistent zu dem aus vorherigen Studien. Besonders hervorheben möchte ich erneut, dass unter Blinatumomab deutlich seltener klinisch relevante Neutropenien und schwere Infektionen vom Grad 3 oder höher auftraten. Dies unterstreicht die vorhin von mir beschriebene gezielte Wirkung von Blinatumomab auf die bösartigen Leukämiezellen bei gleichzeitiger Erholung der gesunden Hämatopoese unter laufender Behandlung.

Wie vom G-BA bereits bestätigt, sind diese Vorteile im Nebenwirkungsprofil selbst ohne Adjustierung der deutlich längeren Expositionsdauer bei Blinatumomab vorhanden. Die hohe Wirksamkeit, die gute Verträglichkeit und die ambulante Verabreichbarkeit spiegeln sich auch in einer schon frühzeitig erkennbaren signifikant besseren Lebensqualität der Patienten wider. Unter Immuntherapie mit Blinatumomab kam es seltener und deutlich später zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome, der Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Dies stellt für die Patienten einen enormen Vorteil gegenüber hochtoxischen Chemotherapien dar.

Lassen Sie mich also zusammenfassen: Die randomisierte und kontrollierte TOWER-Studie hat die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie und der historischen Kontrollstudie, die Bestandteile der letzten Nutzenbewertung von Blinatumomab waren, klar bestätigt. Blinatumomab ist eine Immuntherapie, die Patienten mit einer lebensbedrohlichen Leukämieerkrankung eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitig deutlich besserer Verträglichkeit und Überlebensqualität bietet. Daher ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab auf Basis der Daten aus der TOWER-Studie aus Sicht von AMGEN als beträchtlich einzustufen.

Wir sind alle sehr stolz, dass wir dieses Medikament, das sicherlich einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der rezidierten refraktären ALL gebracht hat, hier nach eineinhalb Jahren erneut vertreten dürfen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen allen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich würde gleich die erste Frage an die beiden Praktiker richten wollen, an Herrn Professor Topp und Frau Dr. Gökbuget, wobei wir, wie gesagt, die Aussprache des Namens jetzt gleich klären werden.

Es ist gerade ausgeführt worden, auf der einen Seite hätten wir bei der hier in Rede stehenden Substanz eine bessere Verträglichkeit, weil gezieltere Wirkung auf die Tumorzellen. Auf der anderen Seite sehen wir, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen etwa gleich hoch ist wie bei den von Ihnen zu Recht als problematisch bezeichneten Standardchemotherapien, die sich eben auch im starken Maße gegen gesunde Zellen richten. Das Muster der Nebenwirkungen ist aber unterschiedlich, und daher hätte ich gern eine Einschätzung von den Praktikern, wie wir in dieser Balance dann möglicherweise Vor- oder Nachteile sehen. Das ist meines Erachtens eine äußerst wichtige Frage.

Wir haben ja auch in der Dossierbewertung die Daten zur Lebensqualität eben aufgrund verschiedener methodischer Limitationen nicht angeschaut. Vielleicht können Sie dazu auch noch zwei, drei Sätze sagen. – Mir ist egal, wer beginnt. – Herr Professor Topp.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): In Bezug auf die von Blinatumomab bekannten Nebenwirkungen sind es zwei, die wir meines Erachtens diskutieren sollten. Das Erste war die sogenannte Neurotoxizität. Das war ja in der 211er-Studie eine Toxizität, die dem Blinatumomab definitiv zugewiesen wurde, ebenso in den vorherigen Studien. Wenn man sich die Frage stellt, wie hoch in der TOWER-Studie die Rate an Nebenwirkungen Grad 3 und 4 war – es gab keine Grad-5-Nebenwirkung; das muss man auch betonen –, so lag sie bei 9 Prozent. Das war also im Vergleich zu der 211er-Studie deutlich reduziert, bei der wir bei 14 Prozent waren.

Überraschenderweise wurden aber auch in Bezug auf die Chemotherapie 8 Prozent berichtet, ebenfalls Grad 3/4. Die Qualitäten dieser Ereignisse waren jedoch etwas unterschiedlich; das muss man durchaus betonen. Zum Beispiel ist eine Grad 3/4-Toxizität im neurologischen Bereich ein Krampfanfall. Diese Patienten können dann durch die Durchführung einer entsprechenden Prophylaxe einer Wiedertherapie zugeführt werden. Für dieses Patientenkollektiv ist die Wiederbehandlung unter dem Schutz eines Neuroleptikums kein Problem.

Zusammenfassend: Die Neurotoxizität war balanciert zwischen der intensivierten Chemotherapie versus der Blinatumomab-Therapie. Das war für uns als Kliniker überraschend.

Zur zweiten Toxizität, die grundsätzlich bei allen Immuntherapeutika eingesetzt wird, möchte ich sagen, dass dies nicht nur für Blinatumomab, sondern auch für die kürzlich neu zugelassene CAR-T Cell Therapy gilt. Das sind zum Beispiel die Produkte von Novartis oder von Kite. Bei dieser Form von Immuntherapie gibt es grundsätzlich eine Toxizität, die sicherlich heraussticht, das sogenannte Cytokine Release Syndrome. Blinatumomab hat in der TOWER-Studie 5 Prozent Grad 3 Cytokine Release Syndrome, abgekürzt CRS, erzielt. Dies war aber in der Regel für die Patienten nicht schwerwiegend in der Form, dass sie darunter verstarben. Durch die sehr kurze Wirksamkeits- und Halbwertszeit von Blinatumomab von zwei Stunden kann man dieses Syndrom ausgesprochen gut kontrollieren. Das unterscheidet sich deutlich von den sogenannten anderen Immuntherapeutika, die dieses Feld momentan bearbeiten, nämlich die CAR-T Cell Therapy. Dabei müssen 20 bis 40 Prozent der Patienten auf die Intensivstation gehen; auch Todesfolgen für diese Patienten wurden berichtet.

Das heißt, für uns Kliniker ist das Cytokine Release Syndrome, das, wenn es auftritt, nur in den ersten paar Tagen auftritt, also nicht in der späteren Folge der Therapie, schnell zu erkennen und gut zu therapieren, einerseits durch die kurze Halbwertszeit und andererseits, weil wir zum Beispiel mit Dexamethason ein Medikament an der Hand haben, das das Cytokine Release Syndrome bei Blina-

tumomab recht schnell kontrolliert und für die Patienten keinen Nachteil hinsichtlich der Wirksamkeit hat.

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

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich würde gern noch zwei andere Aspekte aufgreifen, zum einen die Nebenwirkungen der Standardchemotherapie. Das, was wir dabei am meisten fürchten, sind eigentlich die schweren Zytopenien und die daraus resultierenden Infektionen. Das ist auch das Problem, das für die Patienten am relevantesten ist, dass sie eben Infektionen erleiden und sie im Krankenhaus bleiben müssen und dass gerade diese Infektkomplikationen häufig zu Todesfällen führen. Es handelt sich zum Beispiel um Pilzinfektionen, die nachfolgende Stammzelltransplantationen kompromittieren können. Daher sind dies im Grunde die zentralen Nebenwirkungen, die wir fürchten. Die Tatsache, dass Blinatumomab da bessere Ergebnisse gebracht hat, ist eigentlich ganz essenziell.

Hinzu kommt das methodische Problem, das Sie eben angesprochen haben, dass diejenigen Patienten, die im Blinatumomab-Arm waren, eigentlich viel mehr Zyklen erhalten haben und länger behandelt worden sind. Die Tatsache, dass dennoch eine niedrigere Inzidenz von Nebenwirkungen auftrat, erachte ich als sehr eindrucksvoll.

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

Frau Dr. Müller: Erst einmal vielen Dank an die beiden Praktiker für ihre Ausführungen. Fragen danach hätten wir anderenfalls tatsächlich gestellt. Das hat schon einmal sehr viel weitergeholfen. Ich habe an Sie, an die Fachgesellschaften, noch eine Frage und anschließend eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wegen all der methodischen Probleme bei der Erhebung von PROs und Safety, weil es ja für uns sehr wichtig ist, ob wir sie heranziehen können.

Die Frage an die Fachgesellschaften, also an Sie beide, Herr Professor Topp und Frau Dr. Gökbuget, ist, wie Sie die Rate von nachfolgenden allogenen Transplantationen bewerten. Sie lag in beiden Armen ungefähr bei einem Viertel der Patienten. Das wurde ja auch als Endpunkt erhoben; das ist sehr schön. Jetzt ist aber die Frage, ob man vor dem Hintergrund der höheren Rate von Komplettremissionen mit vollständiger hämatologischer Regeneration – die war ja im Blinatumomab-Arm, einmal grob gerechnet, mehr als doppelt so hoch wie im SOC-Arm; 34 versus 16 Prozent, glaube ich – nicht eher eine höhere Transplantationsrate erwartet hätte. Außerdem wäre es schön, wenn Sie auch noch etwas zur Vortherapie sagen könnten, zur hohen Rate der Patienten, die vorher schon eine Transplantation hatten.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Die Fragen, die Sie stellen, sind sehr wichtig. – Die Transplantationsdurchführung war in der Tat in beiden Armen, prozentual betrachtet, gleich, trotz der höheren Ansprechrate. Man muss aber bedenken, dass der Anteil der Patienten, die bereits eine allogene Transplantation erhalten haben, ungefähr ein Drittel war. Das bedeutet, dass man bei diesen Patienten in Bezug auf eine Zweittransplantation in der Regel wegen der doch deutlich erhöhten Toxizität äußerst zurückhaltend ist. Das ist eine individuelle Entscheidung, die man mit den Patienten vor Ort klären muss. Man kann nicht vorab in einem Protokoll fixieren, dass man bei diesen Patienten eine Zweittransplantation durchführt. – Das ist das Erste.

Das Zweite: Sie haben auch angesprochen, dass bei Blinatumomab in der sogenannten TOWER-Studie das mediane Lebensalter 41,5 Jahre betrug. Das ist eigentlich für die ALL bereits ein recht hohes Alter. Das bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Patienten über 40 Jahre war. Da wissen wir als Kliniker, dass die sogenannte Treatment Related Mortality bereits bei der Ersttransplantation exzessiv

hoch ist, also 30 Prozent. Das alles sind Überlegungen, die dazu geführt haben, Gründe, weshalb die Transplantationsfrequenz in dieser Situation niedriger war als erwartet.

Frau Dr. Gökuquet (GMALL): Vielleicht hier auch noch ergänzend: Das war ja eine internationale Studie, und die Möglichkeit, Stammzelltransplantationen durchzuführen, unterscheidet sich international sehr stark. Das fängt schon bei der Spenderidentifikation an. In Deutschland gibt es hervorragende Register, und man findet fast immer einen Spender. In anderen Ländern sieht das anders aus. Hinzu kommt die Finanzierung der Transplantation, die zum Beispiel in den USA nicht immer gegeben ist. In die Realisierung der Transplantation spielen eben noch viele Faktoren mit hinein, die gar nicht mit dem Medikament an sich und auch nicht mit der Ansprechrate zu tun haben. Das erklärt zwar nicht die Tatsache, dass in beiden Armen sozusagen die Rate gleich war; aber es zeigt, dass da auch sehr viele unkontrollierbare Faktoren eine Rolle spielen.

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

Frau Dr. Müller: Da möchte ich noch einmal nachhaken; vielen Dank, dass Sie das offen angesprochen haben. Diese Punkte erklären zwar, dass insgesamt relativ selten transplantiert wurde, aber nicht zwingend den Unterschied. Die Rate ist ja wirklich fast gleich hoch, und diese Bedingungen – relativ alte Patienten, Transplantation nicht überall verfügbar usw. – betreffen ja beide Arme gleichmäßig, es sei denn, man sagte, es wurde so wenig transplantiert, dass man keinen Unterschied mehr sehen kann.

Meine Frage ist jetzt – Sie sprachen die Treatment Related Mortality unter Transplantation, die relativ hoch ist, schon kurz an –: Ist es vielleicht auch so gewesen, obwohl im Studienprotokoll ja festgehalten war, dass dann, wenn die Bedingungen erfüllt sind, auch transplantiert werden sollte, dass hier eine Verzerrung zustande kam, weil unter Blinatumomab die Entscheidung zur Transplantation wegen der Risiken nicht gefällt wurde, auch wenn die Bedingungen erfüllt waren? Das ist meine Frage, ebenso, ob das unter der SOC-Therapie anders war.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Das, was Sie ansprechen, ist natürlich ein ganz wichtiger Punkt. Erstens. Die Durchführung einer Transplantation ist natürlich keine Entscheidung des Arztes, sondern es ist eine Entscheidung des Patienten. Der Patient erhält ein Aufklärungsgespräch, ihm werden die Risiken einer Transplantation vorgestellt. Zweitens geht es natürlich ausdrücklich um die vorherigen Studien, zu denen bereits Langzeitergebnisse publiziert worden sind: Da gab es vielleicht sogar schon Hinweise darauf, dass man keine Transplantation mehr benötigt. Das bedeutet also, dass eine Erwartungshaltung von Patientenseite schon vorlag, dass man vielleicht keine Transplantation mehr braucht, bzw. dass auch von dem einen oder anderen Kollegen möglicherweise eine gewisse Zurückhaltung bestand.

Ich denke, das alles sind Punkte, die in den jetzt folgenden Analysen etwas weiter verstärkt werden. Das erfordert meines Erachtens die Aufarbeitung der Transplantationsergebnisse in Bezug auf das Alter, indem man zum Beispiel Patienten von 35 oder 40 Jahren als jüngere Patienten definiert und sie mit Patienten vergleicht, die älter sind. Das sollte man noch einmal machen, um den Benefit einer Transplantation nach Blinatumomab weiter zu erklären.

Aber ich glaube, da sind noch weitere Faktoren, sowohl der Patientenwille als auch der vereinzelte Kollege, der dort sicherlich etwas zurückhaltender ist. Das ist eben die Crux einer großen internationalen Studie, dass man diesen Punkt definitiv nicht kontrollieren kann, wenn man wirklich über 15, 20 Länder mit dementsprechend vielen Studienzentren eine Studie durchführt.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Vielleicht hier noch als Ergänzung: Ich kann auch bestätigen, dass natürlich die Fantasie, wenn ein neues Medikament eingesetzt wird, größer ist, dass es vielleicht einen kurativen Effekt haben könnte, sodass solche persönlichen Einschätzungen der Ärzte eine Rolle spielen.

Ein anderer Punkt ist natürlich, dass man im Standardarm im Grunde genommen ganz klar folgende Strategie hat: Man weiß, man hat nur eine Chance, einen Chemotherapieblock ohne Remission zu erreichen, sodass man da auch in der Umsetzung der Transplantation möglicherweise viel stringenter vorgeht. Es besteht ja dann nicht die Möglichkeit, dass man fünf Blöcke hintereinanderweg gibt, wie das zum Beispiel bei Blinatumomab als Option gegeben ist. Dies kann natürlich auch zu der rascheren Realisierung der Transplantation im Vergleichsarm beigetragen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Schill für den pU.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Vielleicht kann ich an dieser Stelle noch etwas bezüglich dieses verzweigten Versuchs ergänzen, den Frau Dr. Gökbuget gerade eben schon ansprach: Unter Chemotherapie waren eben auch sehr viele Patienten transplantiert worden, die keine komplette Remission erreicht hatten. Das waren 14 von 32 Patienten, also fast die Hälfte, die transplantiert wurde, ohne eine komplette Remission erreicht zu haben. Von diesen Patienten weiß man, dass dann, wenn man ohne Remission transplantiert, die Ergebnisse deutlich schlechter sind. Unter Blinatumomab war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die transplantiert wurden, ohne eine Remission erreicht zu haben, wesentlich geringer, nur etwa halb so hoch.

Auch bezüglich des Punktes Mortalität nach Transplantation, den Sie ebenfalls ansprachen, war die 100-Tages-Mortalität, wenn man alle Patienten einbezieht, die transplantiert wurden, also nicht nur diejenigen, die in kompletter Remission transplantiert wurden, sondern wirklich alle transplantierten Patienten, unter Chemotherapie mit 12,5 Prozent etwas höher gegenüber der unter Blinatumomab, die nur 9,2 Prozent betrug. Beide Werte, so muss man allerdings sagen, liegen absolut im Bereich dessen, was man in der Literatur als 100-Tages-Mortalität findet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage noch einmal von Frau Müller, dann Frau Bickel, dann Herr Kulig.

Frau Dr. Müller: Ich wollte mich nur noch einmal bedanken. Das war jetzt sehr erhellend. Jetzt verstehe ich, warum es hier auch einen systematischen Unterschied in beiden Armen gab.

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

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Sie haben das jetzt eher aus den Studienbedingungen heraus geschildert. Wie sehen Sie das denn in der Praxis? Würden Sie sagen, dass unter diesem neuen Medikament die Stammzelltransplantation nicht mehr so häufig durchgeführt werden muss?

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Diese Frage kann man meines Erachtens sehr klar beantworten. Frau Gökbuget und ich sind uns da sehr einig – wir sprechen darüber auch in unseren Studiengruppen –, dass wir eine Transplantation nach Blinatumomab nach einer Salvage-Chemo auf jeden Fall empfehlen. Die Datenlage ist doch in dieser Situation ganz klar. Der Vorteil, den wir hier sehen, besteht zum einen darin, dass wir eine höhere Komplettremissionsrate erzielen, zum anderen darin, dass wir die Patienten in einem deutlich gebesserten Allgemeinzustand zur Transplantation bringen – das bedeutet, keine Pilzinfektionen, die für uns wirklich problematisch sind –, und zudem darin, dass wir denken,

in der Kombinationstherapie für diese Patienten, vor allem die jungen Patienten, tatsächlich eine kurative Option zu haben. Da gibt es, glaube ich, inzwischen eine ganz klare Empfehlung von unserer Seite.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Um solche Fragen zu beantworten, wird es künftige weitere Studien benötigen. Man könnte dann beispielsweise Fragen danach stellen, ob vielleicht einmal dosisreduzierte Konditionierungen infrage kommen – aber das ist absolute Zukunftsmusik –, die in weiteren Studien analysiert werden müssen.

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

Herr Kulig: Wir haben Fragen zu drei Komplexen. Hinsichtlich des ersten möchte ich gleich an die Kliniker anschließen. Im Chemotherapie-Arm war die Studie so aufgebaut, dass dieser Therapiearm in der Zykluslänge dem Blinatumomab-Arm angeglichen werden soll. Es standen ja vier verschiedene Chemotherapieregime zur Auswahl. Ist es von der praktischen Seite her machbar, diese Zykluslängen, die ja eigentlich so nicht vorgesehen waren, zu verlängern und anzugleichen? Kann es nicht auch dadurch, dass man das künstlich anpasst, Wirksamkeits- oder Toxizitätsevents geben?

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Man muss ja auch ganz klar sagen, dass die Anzahl der Chemotherapiezyklen, die in der TOWER-Studie appliziert worden sind, definitiv nicht bei zwei im Median lag, sondern deutlich geringer war. Im Grunde genommen entscheidet sich innerhalb der ersten 21 Tage, ob ein Patient Ansprechbar sein wird, ein Benefiter von einer Chemotherapie, ja oder nein. Ein Kollege würde einen Patienten, der auf die erste Salvage-Chemotherapie mit FLAG-Ida – – Das bedeutet, dass die Patienten hospitalisiert sind, für den ganzen Zeitraum, dass sie mit schwersten Nebenwirkungen zu kämpfen haben. Wenn der Patient nicht darauf anspricht, dann wird man in der Regel keinen zweiten Zyklus geben. Man muss ganz klar sagen, dass das ausgesprochen selten ist.

Wenigen Patienten, die eine gute Verträglichkeit haben und eine deutliche Reduktion des Blastgehaltes erzielt haben, bei denen man aber trotzdem noch einmal einen Nachweis im Rahmen einer minimalen Resterkrankung oder residuelle Blasten hat, würde man noch vereinzelt einen zweiten Zyklus Chemotherapie anbieten.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Praktisch stellt sich das so dar, dass die Patienten diese Chemotherapie erhalten, die oft relativ kurz ist, fünf bis sieben Tage, dann in der Regel eine schwere Zytopenie auftritt, diese Patienten in der Klinik bleiben und die Regeneration abgewartet wird. Damit kommt man dann ungefähr auf diese drei bis vier Wochen. Erst dann findet im Grunde genommen die Remissionskontrolle statt. Sofern eine Remission erreicht ist, macht es auch keinen großen Sinn, weiter die gleiche Chemotherapie zu applizieren; vielmehr nutzt man dann die Chance, um die Transplantation umzusetzen.

Wenn man kein Ansprechen sieht, dann ist sowieso selbstevident, dass man die Therapie wechseln muss. Eine Cross-Over-Möglichkeit bestand in der Studie nicht. Insofern müsste man dann diejenigen Patienten, die noch weiter behandelt werden können, aus der Studie herausnehmen und eine andere, alternative Chemotherapie versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Frau Müller? – Okay, dann macht Herr Kulig weiter.

Herr Kulig: Jetzt habe ich noch zwei methodische Aspekte, die ja auch schon von Herrn Hecken angesprochen wurden. Einmal geht es um Folgendes: Wir hätten uns gern die Daten zu Lebensqualität

und Symptomen angesehen und sie verwertet. Aber das empfanden wir jetzt in der Studie als nicht möglich. Ich möchte es anhand zweier Beispiele erläutern und dann noch einmal rückfragen, weil wir dies auch aus Ihren Angaben zur schriftlichen Stellungnahme noch nicht ganz nachvollziehen konnten.

Sie haben zum Beispiel im Chemotherapiearm 134 Patienten randomisiert. Sie sagen schon zu Baseline, also zu Studienstart, dass nur noch 109 von diesen 134 „Expected“ sind, die eine Antwort geben können. Wir haben bisher, auch nach der Stellungnahme, nicht gefunden, wie diese „Expected“ definiert sind, und ich weiß auch nicht, warum von 134 Randomisierten – es fanden da teilweise keine Therapiezuweisungen statt, oder die Patienten haben es verweigert – nur 109 „Expected“ waren; zudem haben von diesen 109 dann bei Baseline auch nur 90 geantwortet. Von daher erachten wir hier zum Beispiel schon bei Baseline die Rücklaufquoten als sehr gering.

Beim ersten Zyklus sieht das ähnlich aus. Wir haben einmal geguckt: Wenn man die Überlebenskurve anguckt, sind beim ersten Zyklus in beiden Armen noch ungefähr 90 Patienten am Leben. Es ist die Frage, warum es aber dann trotzdem im Chemotherapiearm nur Rücklaufquoten von 46 Prozent und bei Blinatumomab von 61 Prozent am Ende des Zyklus gibt, obwohl Patienten, wie gesagt, noch am Leben sind. Sind sie denn alle aus der Studie ausgeschieden, was wir uns nicht vorstellen können? Sie haben in den nachgelieferten Tabellen teilweise von „Subject Request“ geschrieben. Wir wissen nicht, was das heißt. Von daher sehen wir weiterhin die Daten, die wir sehr gerne gesehen hätten, gerade auch in dem Setting zu Lebensqualität und Symptomen, als nicht verwertbar an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Herr Hohmann.

Herr Hohmann (AMGEN): Die Frage der Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen richtet sich natürlich nach der Berechnungsgrundlage. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme noch einmal transparent deutlich gemacht, wie wir die Berechnungsgrundlage definiert haben. Das betrifft zwei Gruppen von Patienten, die aus unserer Sicht dort von der Berechnung ausgeschlossen, also von der ITT-Population abgezogen werden sollten.

Das sind zum einen Patienten, die die Studienmedikation nie erhalten haben und zum Beispiel wegen Tod oder – vor allem relevant im Chemotherapiearm – wegen Rückzug der Einverständniserklärung ja gar nicht befragt werden können; sie können definitiv keinen Fragebogen erhalten. Das ist vor allem zu Baseline der Hauptgrund, warum sich die Größe auf die 109 Patienten definiert. Die zweite Gruppe, die dort eine Rolle spielt, sind diejenigen Patienten, die dann später die Studienmedikation dauerhaft abbrechen. Es war im Protokoll so festgelegt, dass diese Patienten dann in ein Long-term follow-up wechseln, in dessen Rahmen sie den Fragebogen ebenfalls nicht mehr vorgelegt bekommen.

Ziel unserer Rücklaufquotenberechnung war, die Anzahl der Patienten zu identifizieren, die den Fragebogen auch wirklich zur Beantwortung vor sich liegen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Dass Sie dann irgendwann die Erhebung in der Studie abbrechen, obwohl noch Patienten in der Studie sind, das ist von Ihrem Studiendesign bedingt. Das empfinden wir natürlich auch als sehr problematisch; denn Sie erheben ja in der Long-term-Phase verschiedene Merkmale, nicht nur Survival. Vielmehr erheben Sie sogar Knochenmarksaspirationen und andere klinische oder hämatologische Parameter. Wir bedauern sehr, dass sie da nicht mehr befragt werden konnten. Von daher gibt es weiterhin die Schwierigkeit. Auch wenn wir die zurückgezogenen Einverständniserklärungen

abziehen, können wir, wie gesagt, auch in der Stellungnahme nicht nachvollziehen, dass dann diese Rücklaufquoten so gering sind oder Sie sagen, die Daten seien nicht verwertbar.

Herr Hohmann (AMGEN): Wir sehen hier, dass wir Patienten, die die Studienmedikation dauerhaft abbrechen, von der Berechnung ausschließen. Das trifft zum Beispiel auf diejenigen Patienten zu, die dann in eine Stammzelltransplantation gehen. Ich denke, es liegt auf der Hand, dass wir mit dem Fragebogen nicht die Lebensqualität derjenigen Patienten messen wollen, die dann unter Stammzelltransplantation sind. Um dann noch einen validen Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen anzustellen, ist es wichtig, dass die Patienten wirklich unter Studienmedikation sind, und nichts anderes macht dieses protokollspezifische Kriterium, sodass man eben genau sicherstellen kann, dass dies der Fall ist. Nur so lässt sich aus unserer Sicht ein Vergleich sicherstellen.

Herr Kulig: Ja, ich wollte jetzt noch den zweiten Aspekt ansprechen, und zwar die Nebenwirkungen, die wir eingangs schon diskutiert haben. Sie sind schwierig zu beurteilen, weil die Expositionszeiten so unterschiedlich waren. Sie hatten im ursprünglichen Dossier nur Expositionszeiten, die sich auf die Anzahl der Events bezogen, hatten sie aber auch nur ganz grob überblickend beigelegt. Es ist für uns auch weiterhin nicht nachvollziehbar, wie Sie die Expositionszeiten berechnen, ob Sie das als Zykluslänge nehmen und dann einfach die Patienten.

Wir haben ja vorhin auch gehört, wie ein solcher Zyklus im Chemotherapiearm abläuft, dass er dann irgendwann abgebrochen wird. Auch im Blinatumomab-Arm bekommen die Patienten dann ja eine Art Erholungsphase. Wie gesagt, diese Expositionszeiten sind nicht klar, aber auch – Sie haben jetzt noch einmal auf Patientenebene nachgeliefert – ganz überblickend für die Übergruppen. Sie haben demnach ja auch nicht für einzelne SOCs, Subterms oder PTs oder Nebenwirkungen of special interest nachgeliefert. Von daher sind diese hohen Raten für uns weiterhin schlecht vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer erläutert das? – Wieder Herr Hohmann.

Herr Hohmann (AMGEN): Vielleicht zu dem Punkt mit der Adjustierung der Expositionszeit: Generell möchte ich kurz voranstellen, dass wir mit dem Vergleich, den auch Frau Göckbuget gerade schon erwähnt hat, also dem unadjustierten Vergleich, bei dem wir wegen der unterschiedlichen Expositionszeit einen deutlich zuungunsten von Blinatumomab verzerrten Vergleich sehen, hier erkennen, dass die Sicherheitsendpunkte vergleichbar sind, mit relevanten Vorteilen für Blinatumomab im Bereich der schweren Infektionen und der Neutropenien. Das sollte man einmal vorwegschicken.

Die Frage der Expositionszeitadjustierung macht in diesem Fall, bei so großen Unterschieden hinsichtlich der Behandlungszeit, definitiv Sinn. Wir haben uns im Dossier für eine Variante entschieden, die alle Ereignisse berücksichtigt. Wir sind weiterhin davon überzeugt, dass dies ein valider Vergleich ist, weil er alle Events, die ein Patient erleidet, berücksichtigt.

Wenn man sich die Events anschaut, erkennt man, dass ein Patient im Laufe seiner Therapie eine ganze Reihe von Ereignissen erleidet. Wir sehen keine Rationale dafür, warum das erste Ereignis, das er hat, da von besonderer oder von höherer Relevanz als ein Ereignis sein sollte, das er danach hat. Was wir im Dossier gemacht haben, ist genau Folgendes, nämlich alle Ereignisse zu berücksichtigen, sie aufzusummieren und das zu der Expositionszeit ins Verhältnis zu setzen.

Vielleicht noch zur Definition der Expositionszeit: Sie ist vom Arzt festgeschrieben. Wir haben das genaue Datum, wann der Patient mit der Therapie beginnt. Es ist festgeschrieben, wann der Arzt festlegt: Der Patient hört jetzt mit der Therapie auf. Dann wurden 30 Tage addiert, und anschließend wurde die Expositionszeit aufsummiert. So kommt dies zustande. Was wir dort sehen, ist natürlich ein

signifikanter Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu der Chemotherapie über alle Sicherheitsendpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Kulig.

Herr Kulig: Erst einmal danke für diese Definition. Jetzt wissen wir auch, wie die Expositionszeiten berechnet wurden. Aber ich weiß gar nicht mehr, haben Sie jetzt auch wirklich diese expositionsadjustierten Nebenwirkungsraten nicht nur für das Übergeordnete – also alle Events, schwere Events –, sondern auch für die einzelnen Events? Sie haben ja schon im Eingangstatement verschiedene Nebenwirkungen diskutiert, die für dieses Krankheitsbild oder auch für diese Arzneimittel wichtig sind. Haben Sie auch diese einzelnen Events gelistet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hohmann noch einmal.

Herr Hohmann (AMGEN): Ich denke, Sie stellen auf die expositionszeitadjustierten Raten für die Events von besonderem Interesse ab. Sie haben wir im Dossier ebenfalls dargestellt und mitgeliefert, und dort sieht man ebenfalls, dass gerade im Bereich der Neutropenien und der schweren Infektionen, wo wir schon unadjustiert einen Vorteil für Blinatumomab sehen, sich das natürlich dann auch über weitere Events von besonderem Interesse bestätigt.

Herr Kulig: Kurze Nachfrage: Aber über die Anzahl der Events und nicht pro Patient?

Herr Hohmann (AMGEN): Genau. Im Dossier beziehen sich alle Adjustierungen immer auf die Anzahl der gesamten Ereignisse, die auftreten, im Gegensatz zu dem, was wir in der Stellungnahme noch einmal nachgeliefert hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War es das, Herr Kulig? – Dann habe ich jetzt Frau Müller. – Bitte.

Frau Dr. Müller: Zu diesen beiden Punkten habe ich auch noch ein paar Nachfragen, weil es für uns, wie gesagt, wichtig ist, wenn man diesen doch deutlichen Overall-Survival-Vorteil hat, eine vernünftige Aussage zur Safety machen zu können; wünschenswert wäre dies natürlich auch zur Lebensqualität. Sie haben soeben kurz andiskutiert, dass Sie das, was wir hier üblicherweise bei deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern natürlich nur als Näherung berücksichtigen, nämlich „Time-to-first-Event“, für kritisch halten; das hatten Sie eben erläutert. Meine Frage ist: Sie haben ja expositionsadjustierte Analysen pro 100 Patientenjahre berechnet, im Dossier auf Basis der Events und jetzt nachgereicht, aber wohl nicht für alle Auswertungen auf Patientenbasis, Patienten mit Event.

Es wäre schön, wenn Sie dazu noch einmal etwas sagen könnten. Dem liegt ja auch eine Annahme zugrunde, meines Erachtens die Annahme, dass diese Events sich gleichmäßig über die Zeit verteilen, wenn ich das auf Patientenjahre umrechne, und das ist ja eine andere Herangehensweise, als „Time-to-first-Event“ anzugucken. Könnten Sie einmal begründen, weil es ja eine Voraussetzung dafür ist, dass das eine geeignete Methode ist, warum Sie an dieser Stelle diese Methode angewendet haben? – Danach habe ich noch eine weitere Frage.

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

Herr Hohmann (AMGEN): Genau diese Annahme, die Sie gerade ansprechen, dass das Risiko für das Auftreten der Ereignisse eben über den gesamten Therapiezeitraum gleichverteilt sein muss, war aus unserer Sicht der Hauptkritikpunkt, warum wir uns dafür entschieden haben, das im Dossier nicht

zu machen. Das Vorhandensein einerseits von vier verschiedenen Chemotherapie-Regimen, die nun alle auch über verschiedene Zeiträume ihr Nebenwirkungsspektrum zeigen, und andererseits einer Immuntherapie, die vom Nebenwirkungsspektrum her auch ganz anders funktioniert, war von unserer Seite die Rationale für die Aussage: Diese Annahme, dass das Risiko gleichverteilt ist, ist aus unserer Sicht höchst problematisch, und wir würden davon abraten, hier Ereigniszeitanalysen durchzuführen, da sie genau dies nicht berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das beantwortet Ihre Frage nicht?

Frau Dr. Müller: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Stellen Sie sie noch einmal.

Frau Dr. Müller: Ich werde vielleicht einmal etwas konkreter. Wir haben ja hierbei neben anderen Punkten beispielsweise das Cytokine Release Syndrom kurz diskutiert, das nun relativ gleichmäßig in beiden Armen auftritt. Typisch dafür ist meiner Kenntnis nach, dass es ganz früh auftritt, im Rahmen der frühen T-Zell-Aktivierung. Dann würde ich sagen, das ist eine Nebenwirkung, die für Blinatumomab typisch ist – das trat ja im Vergleichsarm überhaupt nicht auf –, die eben gerade nicht gleichmäßig verteilt ist.

Sie haben eine Auswertung vorgelegt – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe –, in der Sie auf 100 Patientenjahre umgerechnet haben. Sie haben eine Auswertung für die Safety-Daten vorgelegt, in der Sie auf Patientenjahre umrechnen und damit eben genau – so habe ich es zumindest verstanden – von einer gleichmäßigen Verteilung über die Zeit ausgehen, während eine klassische Time-to-Event-Analyse dann natürlich auch Nachteile hat: Es werden nicht alle Events erfasst. Aber eine Time-to-first-Event-Analyse würde eben nicht davon ausgehen, dass sich zum Beispiel ein Cytokine Release Syndrom über die Zeit wiederholt. Aber wenn ich das hochrechnete, ginge ich ja davon aus. Eigentlich haben Sie für mich gerade begründet, warum eine klassische Time-to-first-Event-Analyse sinnvoll wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hohmann.

Herr Hohmann (AMGEN): Eine Time-to-first-Event-Analyse hat genau diese Annahme, die Sie gerade noch einmal bestätigt haben. Das sieht man vor allem ganz klar, wenn man bei „Event von besonderem Interesse“ schaut, zum Beispiel dem Cytokine Release Syndrom, weshalb wir uns auch dafür entschieden haben, das dort nicht zu machen.

Die Analyse, die Adjustierung, die wir im Dossier vorgelegt haben, berücksichtigt alle Events, die unter Therapie auftreten. Die Frage danach, ob die Events über die gesamte Zeit gleichverteilt sind, stellt sich dort gar nicht, weil sowieso alle Events berücksichtigt werden. Die 100 Patientenjahre dienen nur der Normierung, damit ich im Anschluss einen validen Vergleich zwischen beiden Therapiearmen anstellen kann. Das ist der Grund, warum wir diese Variante oder diese Methode auch für das Dossier gewählt haben und dazu raten, von Ereigniszeitanalysen mit einer Spekulation, ob diese Annahme nun für manche Events erfüllt ist oder nicht, Abstand zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Noch einmal eine kleine Nachfrage. Nachgereicht haben Sie aber jetzt mit der Stellungnahme die Auswertung auf der Basis von Patienten mit Event, nicht? – Das ist richtig. Haben Sie es nachgereicht, weil das ein Kritikpunkt von der FB Med war, oder warum?

Herr Hohmann (AMGEN): Genau, nachgereicht haben wir das auf Wunsch des G-BA, hier Ereigniszeitanalysen oder Analysen auf Patientenebene nachzureichen. Diesem Wunsch sind wir da gefolgt, indem wir das getan haben. Insgesamt zeigt sich: Jede Adjustierung, egal, welche Methode ich wähle, führt dazu, dass es einen signifikanten Vorteil für Blinatumomab beim Auftreten der unerwünschten Ereignisse gibt. Wir haben es jetzt schon zweimal gesagt: Der unadjustierte Vergleich zeigt schon ein vergleichbares Bild mit einzelnen Vorteilen. Jede Adjustierung führt dazu, dass sich der Vorteil von Blinatumomab dort verdeutlicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hohmann. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich war etwas irritiert über die relativ hohe Rate an Medikationsfehlern unter Blinatumomab. Unerwünschte Wirkungen sind natürlich generell nicht schön; aber das wäre ja eigentlich etwas Vermeidbares. Woran liegt das, und hat das möglicherweise auch eine Auswirkung auf die Wirksamkeit? Wäre also bei richtiger Medikation die Wirksamkeit noch höher oder sogar niedriger gewesen?

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

Herr Dr. Schill (AMGEN): Die Rate der Medikationsfehler lag bei 4,5 Prozent. Aus meiner Sicht wichtig zu erwähnen ist hinsichtlich der Medikationsfehler, dass bei keinem einzigen dieser Fehler ein damit assoziiertes unerwünschtes Ereignis auftrat. Insofern scheinen diese Medikationsfehler nicht allzu viel auszulösen.

In der Regel handelt es sich bei diesen Medikationsfehlern meist um einen zu rasch erfolgten Dosis-schritt. Sie wissen, Blinatumomab wird erst mit 9 µg/Tag und dann nach einer Woche mit 28 µg/Tag dosiert. Dieser Dosis-schritt von 9 auf 28 µg/Tag erfolgte häufiger zu früh. Insgesamt war die Rate 4,5 Prozent. Vieles davon war dieser frühere Dosis-schritt. Ich denke, das erklärt diese Medikationsfehler.

In Deutschland ist die Erfahrung mit diesem Medikament darüber hinaus sehr groß. Es ist ja ein deutsches Medikament, das hier entwickelt wurde, sodass die Ärzte und das Pflegepersonal hier sich mit dem Medikament sehr gut auskennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Holtkamp? – Ja, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Gibt es denn Maßnahmen, um das zu reduzieren? Eigentlich sollte diese Rate ja bei null liegen.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Ja, gut, dass Sie das ansprechen. – Ja, es gibt hierzu Maßnahmen. Es gibt umfangreiche Lehrmaterialien sowohl für Ärzte als auch für das Pflegepersonal, um klare Anweisungen zu geben, wie Blinatumomab aufgezogen wird – auch für die Apotheker –, wie es appliziert wird. Da gibt es verschiedene Materialien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Grajer.

Herr Dr. Grajer (AMGEN): Aber vielleicht ist es ganz gut, wenn wir unsere Experten dazu einmal fragen: Wie schaut es letztendlich in der täglichen Versorgung aus? Was macht man da, wenn man so etwas feststellt, und welche Konsequenzen hat es?

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Es ist sicherlich so, dass man durch die Schulung des Personals die Fehlerquote deutlich reduziert. Das ist ein Lerneffekt innerhalb der Studien gewesen, sodass in Zentren, die sehr viel Erfahrung mit Blinatumomab haben, die Fehlerquote in der Durchführung deutlich reduziert wird. Bei einem Studienzentrum, das es zum ersten Mal benutzt, ist es wieder etwas anderes.

Aber wir haben innerhalb unserer Studiengruppe einen sehr regen Austausch und Möglichkeiten, dass Ärzte sich untereinander vernetzen. Sie wissen in der Szene ganz genau, wie man uns erreichen kann, wenn es darum geht, solche Fragen zur praktischen Durchführung zu stellen. Es wird häufiger auf ärztlicher Ebene diskutiert: Was mache ich denn mit den Untersuchungsergebnissen? Zum Beispiel kann es bei Blinatumomab manchmal sein, dass ein Patient hierauf nicht anspricht. Diese Frage bekommen wir häufiger gestellt. Wenn ein leukämischer Patient mit einer Blastenzahl von 20 Prozent startet und unter der Therapie innerhalb von 14 Tagen auf 50 Prozent steigt, dann werden wir in einer solchen Situation befragt, ob wir diesem Patient das Medikament noch weiter geben. Sicherlich geben wir unsere Empfehlungen dazu sehr schnell ab, das Medikament dann auch frühzeitig zu stoppen. – Dies war nur ein Beispiel dafür, wie wir untereinander kommunizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich für relevant halte und das auch noch einmal unterstützen will, dass der pharmazeutische Unternehmer gesagt hat, dass er strukturelle Maßnahmen einleitet, mit denen er eben auch in plangemäßer Weise außerhalb von Netzwerken der auffällig hohen Rate von Fehlmedikationen, egal, ob sie in der Bundesrepublik Deutschland oder in Zentren anderer Länder auftreten, begegnet. – Herr Vilbrandt, bitte.

Herr Dr. Vilbrandt: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Nebenwirkungen, insbesondere zu den neurologischen, und dem Alter. Sie richtet sich auch an die Praktiker. Aus der Studie waren sehr viele Patienten mit zentralnervösen Problemen ausgeschlossen. Wie sieht das denn in der Praxis bei älteren Patienten aus, die eher diese Probleme unter Blinatumomab haben?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Das war in einem Ausschlusskriterium, wo allerdings der Begriff „klinisch relevante Vorerkrankungen“ genannt wurde. Man kann nicht sagen, dass viele Patienten wegen solcher Vorerkrankungen ausgeschlossen worden sind. Das ist meiner Erinnerung nach kein relevantes Problem gewesen, weil man im Grunde genommen die Möglichkeit hat, klinisch einzuschätzen, was relevant ist. Diese Einschätzung hängt natürlich auch von dem Risiko des Patienten ab, an der Erkrankung zu versterben. Das war bei den Ausschlusskriterien nach meinem Verständnis eine Vorsichtsmaßnahme. Aber es gibt im Grunde auch keine Daten, die darauf hinweisen, dass bestimmte Vorerkrankungen mit höheren Nebenwirkungsrisiken verbunden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage.

Herr Dr. Vilbrandt: Eine Nachfrage: Wie sehen Sie die Übertragbarkeit der in der Studie an Patienten mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren gewonnenen Daten auf die ältere Patientengruppe, da ALL eine über 55 Jahren eher steigende Inzidenz hat?

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Das ist eine entscheidende Frage. Es gibt eine Publikation hierzu, in der die Daten aus den vorherigen Studien, der sogenannten 206er- und 211er-Studie, veröffentlicht sind – das ist in *Cancer* publiziert worden –, wobei man sich die Frage gestellt hat: Wie ist die Wirksamkeit von Blinatumomab bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten? Da ist die Wirksamkeit identisch in Bezug auf relevante Endpunkte wie OS und CR-Rate.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Dazu vielleicht noch ein Hintergrund: Wir planen in der deutschen Studiengruppe jetzt auch Studien in der Firstline mit Blinatumomab, gerade in der älteren Patientengruppe, weil da der Medical Need am höchsten ist.

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

Herr Dr. Niemann: Eine Frage an den pU zur Randomisierung: Wurde das Chemo-Regime vor Randomisierung festgelegt, und wenn ja, gab es Abweichungen vom intendierten Regime?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Ja, es ist in der Tat so: Das Chemotherapie-Regime wurde vor Randomisierung festgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war es? – Nachfrage, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Gab es Abweichungen?

Herr Dr. Schill (AMGEN): Sie sind mir jetzt nicht bekannt. Da müssten wir noch einmal explizit im Protokoll nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Wir würden gerne wissen, wo es steht, dass das wirklich vorher festgelegt wurde. Wir haben das nicht so gefunden.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Doch, das ist im Studienprotokoll so festgehalten. Das können wir Ihnen gerne auch noch einmal nachreichen.

(Herr Kulig: Ja!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Frau Bickel, Frau Müller.

Frau Bickel: Ich möchte noch einmal die Kliniker fragen, wo sie den Stellenwert dieses Medikaments in dieser Therapiesituation sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Topp.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Wir sehen den Stellenwert im ersten Rezidiv, also nach Chemotherapie, und bei den jüngeren Patienten gibt es sicherlich das Konzept, ihn oder sie zur Transplantation zu bringen, wie schon eingangs erwähnt. Für den älteren Patienten bietet es sicherlich noch einmal eine neue Chance, ein vergleichbares Langzeitüberleben oder Überleben zu erzielen. Die älteren Patienten sind in der Regel, nachdem sie rezidiert sind, also nach der ersten Runde Chemotherapie, nicht mehr chemofähig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich denke, aufgrund der Daten der randomisierten Studie ist es ganz klar, dass die erste Salvage jetzt mit einer Immuntherapie durchgeführt werden sollte und dass wir dies den Patienten anbieten sollten. Perspektivisch würden wir natürlich noch weitaus früher, bei niedrigerer Tumormasse, die Medikation einsetzen, zum Beispiel bei der minimalen Resterkrankung.

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

Frau Dr. Müller: Ich würde da gern noch einmal bei dem einhaken, was Sie gerade ausgeführt haben, Herr Topp. Sie haben gesagt, für Ältere, die nicht mehr chemofähig sind, sehen Sie unter anderem hierbei einen besonderen Stellenwert. Nun ist nach den langen Diskussionen über die Safety – Sie haben ja schon etwas dazu gesagt – meine Frage: Wie schätzen Sie das ein? Das lässt ja darauf schließen, dass Sie denken, dass Blinatumomab verträglicher ist als erneute Chemotherapie.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Da muss man es einfach illustrieren. Was bedeutet das für einen Patienten, der Chemotherapie bekommt? Da ist das eine ganz klare Hierarchie, junger Patient versus jemand, der 50, 60 Jahre alt ist und eine Rezidivtherapie bekommt, die intensiv sein sollte, wenn man überhaupt noch eine Chance hat. Diese Patienten sind hospitalisiert, 20, 30 Tage, mit schweren Infektionen. Zudem ist schon allein durch diese Chemotherapie eine Todesfolge von 5 bis 10 Prozent zu erwarten. Dieses Risiko steigt mit dem Alter einfach an. Das bedeutet, ein Patient, der 70 Jahre alt ist, ist einfach nicht mehr chemofähig für diese intensive Behandlung, wenn überhaupt, dann für eine ganz milde Form von Therapie, vielleicht Vincristin und ein bisschen Dexamethason. Aber das ist in dieser Situation höchst palliativ. Blinatumomab kann gerade bei diesem Patientenkollektiv, bei dem wir Chemotherapie in intensiver Form gar nicht mehr durchführen können, noch einmal eine Chance bieten, den Patienten in eine komplette Remission zu bekommen und gegebenenfalls auch ein Langzeitüberleben zu sichern.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ein wesentlicher Aspekt für die älteren Patienten ist, dass diese Patienten in der Regel keine Transplantationsoption haben, also die eigentlich kurative Chance. Wenn überhaupt die Transplantationsoption besteht, dann mit einer dosisreduzierten Konditionierung. Da ist es eben ganz essenziell, dass man nicht nur eine zytologische Remission erreicht, sondern auch eine molekulare Remission, um überhaupt noch eine Chance zu haben, dann durch die Transplantation ein Langzeitüberleben zu erreichen.

Ein Punkt vielleicht noch: Mich beschäftigt die ganze Zeit die Diskussion zur Lebensqualität. Ich weiß nicht, ob ich das jetzt hier außer der Reihe anbringen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es. Das ist die letzte Chance.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Genau. – Bei all den methodischen Diskussionen sollte man Folgendes nicht vergessen: Der entscheidende Faktor für die Lebensqualität der Patienten ist ja, dass sie eine komplette Remission erreichen. Deshalb ist es auch nicht verwunderlich, dass Blinatumomab da bessere Ergebnisse hat; denn es haben mehr Patienten eine komplette Remission. Das bedeutet einfach: Die Patienten haben dann eine Regeneration des Blutbildes, sie haben nicht mehr die schweren Symptome, sie verlassen die Klinik. Das sind die Faktoren, die zur Lebensqualität beitragen.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Sie verlassen die Klinik am Tag 9 oder 10, wenn sie ansprechen,

(Frau Dr. Gökbuget [GMALL]: Das ist es, was die Patienten wollen!)

und das wollen die Patienten auch, während jemand, der auf Chemotherapie anspricht, nicht am Tag 9 die Klinik verlassen wird, weil er da gerade in der tiefsten Neutropenie ist und sich mit Infektionen herumschlägt. Dieser Patient wird erst am Tag 20 nach Hause gehen. Allein das ist im klinischen Alltag die Realität, dass einfach die Patienten eine intensive Leukämiebehandlung bekommen, die sie in der überwiegenden Phase ambulant erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das Problem ist nicht, dass wir die Vorteile der beschriebenen Optionen und Folgen negieren. Vielmehr lautet die Frage, die sich uns stellt: Wieso ist es nicht gelungen, dies valide zu messen? Gerade wenn es so krass ist, sage ich einmal, dann müsste man das sicherlich irgendwie relativ valide erheben können.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Ich denke, das ist ein Punkt, der anzumerken absolut gerechtfertigt ist. Man muss aber auch ganz klar sagen: Bei den Patienten, die mit Chemotherapie behandelt werden sollten, sind von vornherein 20 Prozent der ITT-Population gar nicht angetreten, um überhaupt das Medikament zu erhalten; sie sind einfach aus persönlichen Gründen zurückgetreten, was ich nachvollziehen kann.

Zudem ist es so, dass die Patienten zum Teil auch verstorben sind, unter dem ersten Zyklus bereits nicht angesprochen haben. Von einem Patienten, der sich im Rezidiv befindet und nicht anspricht, noch einen Bogen über seine Lebensqualität zu bekommen, ist im klinischen Alltag nicht einfach.

(Frau Dr. Gökbuget [GMALL]: Richtig!)

Das muss man bei dieser Erhebung ebenfalls berücksichtigen. Man muss auch den Umkehrschluss bedenken: Wie hoch ist überhaupt die Rücklaufquote dieser Fragebögen zur Lebensqualität, die wir erhalten haben? Sie ist für dieses Patientenkollektiv eigentlich gar nicht so schlecht. Einen Patienten zu motivieren, der nun wirklich im Leukämieresidiv ist und der eigentlich alles an Optionen verschossen hat, ist wirklich extrem schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe noch eine Frage an den Unternehmer: Planen Sie eine Kinderzulassung?

Herr Dr. Schill (AMGEN): Ja, in der Tat, wir planen sie für nächstes Jahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Kulig.

Herr Kulig: Ich habe auch noch eine kurze Nachfrage, weil molekularer Response eben angesprochen wurde: Wie schätzen Sie die Wertigkeit dieses Endpunktes ein? Er ist ja nicht so einfach messbar wie der hämatologische Response. Dieser Endpunkt ist von weniger Patienten verfügbar. Wie ist die Einschätzbarkeit, und wie gut kann man diesen Endpunkt gewinnen?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Es ist so, dass die MRD-Messung bei der ALL absoluter Standard ist. Es ist nicht so, dass es nicht einfach messbar wäre, sondern es sind standardisierte Verfahren, mit denen man den molekularen Response messen kann. Das gibt ganz einfach eine zusätzliche Information dazu, wie stark der antileukämische Effekt einer Substanz ist. Im Grunde besagt das nichts anderes, als dass sich der Anteil der Blasten auf einem niedrigeren Niveau befindet. Es ist also eine direkte Messung der Effektivität der Therapie. Je tiefer die Remission ist, desto größer ist logischerweise auch die Chance für die nachfolgende Stammzelltransplantation – dazu gibt es ja auch Daten – bzw. die Chance einer Erhaltung der Remission.

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Ich kann auch nur ergänzen. Zu der ersten durchgeführten Pilotstudie, die sogenannte 206er-Studie mit 36 Patienten, gibt es ein Paper, Zugmaier et al., in dem die Frage beantwortet ist, welche Patienten nach einer Verlaufsbeobachtung von knapp 33 Monaten noch am Leben sind: Das sind nur noch diejenigen Patienten, die einen MRD-Response hatten. Alle anderen Patienten, die MRD-positiv waren oder gar nicht angesprochen haben, sind zu diesem Zeitpunkt der Analyse verstorben. Das ist natürlich eine kleine Fallzahl an Patienten. Da muss man jetzt sicherlich

auch bei den anderen Studien nachsehen. Vor allem die 211er-Studie dient dazu sehr gut, weil wir da auch Langzeitergebnisse erzielen werden. Da kann man die Wertigkeit des MRD-Response für diese Patienten im Prädiktieren des Überlebens sicherlich herausarbeiten.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Noch einmal, um es ganz klar zu machen: Die Methode ist absolut standardisiert in 15 bis 20 Jahren europäischer Ringversuche und Standardisierungsverfahren, die aus dem akademischen Bereich gekommen sind, und es ist in einem Referenzlabor durchgeführt worden. Da würde ich jetzt keinen Zweifel sehen.

Herr Kulig: Kurze Nachfrage; vielleicht habe ich mich auch nicht so gut ausgedrückt. Es ging mir nicht darum, ob die Methode standardisiert oder valide ist, sondern um Folgendes: Wann kann man diesen Endpunkt erheben? Warum ist er schwieriger, also bei weniger Patienten, zu erheben? Was sind die Voraussetzungen für diesen Endpunkt im Vergleich zum hämatologischen Response?

Herr Prof. Dr. Topp (DGHO): Der Endpunkt ist eigentlich in Deutschland leicht zu erheben. 95 Prozent der Patienten in unseren Studiengruppen haben einen molekularen Marker. Dieser Endpunkt ist also technisch zu erzielen und ist in den Ringversuchen in Europa sehr hoch validiert. Ich glaube, da gibt es keinen Zweifel an der Methodik und daran, dass sie steht. Diese Frage kann man meines Erachtens definitiv mit Ja beantworten. Das ist eine solide Methodik mit einer hohen Sensitivität und hohen Wertigkeit.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Technisch ist es einfach so: Die Voraussetzung dafür ist, dass man Material hat, das blastenhaltig ist, und das muss in einem Referenzlabor initial untersucht werden, um dann den jeweiligen individuellen Marker zu identifizieren. Möglicherweise ist es in anderen Ländern ein Problem, dass dies nicht standardmäßig vorhanden ist. Aber in Deutschland hat das jeder Patient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue einmal in die Runde: Weitere Fragen? – Keine. Wer möchte zusammenfassen? – Herr Grajer, bitte schön.

Herr Dr. Grajer (AMGEN): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die wichtigen Fragen und die faire und konstruktive Diskussion, die wir hier jetzt hatten.

Blinatumomab ist ein Musterbeispiel erfolgreicher Forschung gerade auch in Deutschland und durch die Aktivierung des Immunsystems ein neuer Vertreter der Immuntherapeutika. Die TOWER-Daten haben dies nochmals ausdrücklich und nachdrücklich bestätigt und einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der rezidierten oder refraktären ALL eingeleitet. Neben dem Gesamtüberleben sind auch, wie eben diskutiert, die schon frühzeitige Verbesserung der Lebensqualität und die aufgrund der gezielten Wirkung bessere Verträglichkeit valide und äußerst patientenrelevante Endpunkte. Für die bislang nur mit herkömmlich ungezielten und toxischen Chemotherapien ungenügend behandelbaren, häufig jungen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL ist Blinatumomab aufgrund der belegten Überlebensverlängerung und der guten Verträglichkeit ohne Zweifel als Durchbruch zu sehen.

Wir sind überzeugt, dass die vorgelegten Daten und Informationen sowie die heute sowohl vonseiten der Fachgesellschaft und von den hier anwesenden ärztlichen Experten als auch von AMGEN vorgebrachten Argumente offene Fragen beantworten und Zweifel ausräumen konnten und den beträchtlichen Zusatznutzen dieses Medikamentes Blinatumomab unterstrichen haben. Wir sind jetzt natürlich gespannt auf den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Ich sage vielen Dank an alle Beteiligten für Ihre Zeit und die wertvollen Diskussionsbeiträge bei dieser Anhörung. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die jetzt eben Rede und Antwort gestanden haben, für diese auch aus unserer Sicht sehr interessante Diskussion. – Wir werden die Fragen und die Antworten darauf zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen.

Die Anhörung ist damit beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.08 Uhr