

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. November 2017
von 10.00 Uhr bis 11.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Frau Dr. Lechner
Herr Voss

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

Herr Dr. Articus
Frau Dr. Reinhard

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

Frau Böhme
Herr Leverkus
Herr Dr. Schefe
Frau Schmitter

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Münster (UK Münster)**:

Herr Prof. Dr. Stelljes

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Gökbüget

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

Herr Schraishuhn
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich bitte Platz zu nehmen. Ich begrüße die Gäste, die jetzt in den Raum gekommen sind, ganz herzlich. Ich freue mich, dass wir zur Anhörung kommen können. Es geht hier um Punkt 4.1.1 der heutigen Tagesordnung, um den Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin, Handelsname Besposa, ein Orphan Drug von Pfizer.

Ich schaue zunächst einmal in die Runde, wer da ist, und fange mit Pfizer an: Herrn Dr. Leverkus habe ich schon gesehen. Ich begrüße Frau Böhme, Herrn Leverkus, Herrn Dr. Scheffe und Frau Schmitter – herzlich willkommen. Dann gehe ich einmal die Liste durch, die vor mir liegt. Ich hoffe, dass sie richtig ist und nicht irgendwie verändert worden ist. Frau Dr. Lechner und Herrn Voss von AMGEN habe ich schon gesehen, ebenso Herrn Professor Wörmann. Dann ist Frau Dr. Gökbüget da, weiter von Novartis Herr Dr. Articus und Frau Dr. Reinhard sowie vom Universitätsklinikum Münster Herr Professor Dr. Stelljes – herzlich willkommen –, und vom vfa sehe ich Herrn Dr. Werner und Herrn Schraishuhn. – Herzlich willkommen!

Dann können wir in die mündliche Verhandlung einsteigen. Zugrunde liegt eine Bewertung vom Fachbereich Medizin des G-BA. Ich gehe davon aus, dass insbesondere noch einmal verschiedene Themen angesprochen werden, die in der Bewertung teilweise kritisch gesehen wurden. Zum Beispiel geht es um die Fragebögen EORTC und EQ-5D und dann noch einmal um das Thema, welche Bedeutung die kompletten Remissionen etc. haben. Es liegen verschiedene Stellungnahmen vor, die in die Betrachtung einbezogen werden, zum einen natürlich diejenige von Pfizer, zum anderen eine kombinierte Stellungnahme von der DGHO und der GMALL, ferner Stellungnahmen von Herrn Professor Dr. Stelljes, von AMGEN, von Novartis, von Medac und zudem vom vfa.

Meine Anregung wäre, dass wir insbesondere noch einmal solche Themen ansprechen: Wie sieht es mit der klinischen Relevanz aus, insbesondere im Hinblick auf den Überlebensvorteil? Zudem müssen wir sicherlich auch den Aspekt der Art, Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen thematisieren. Das sind ein paar Themen, die wir noch einmal erörtern sollten.

Herr Dr. Leverkus, Sie kennen das übliche Prozedere. Ich bitte um Nachsicht, wenn ich noch einmal darauf hinweise. Sie wissen alle, es wird ein Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit etc. pp. Meine Bitte wäre, immer dann, wenn Sie sich melden, sehr laut und deutlich Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen zu nennen, die oder das Sie vertreten. Das kennen Sie aber alles schon. Meine Bitte wäre, sich dann entsprechend zu verhalten.

Ich gehe davon aus, Herr Dr. Leverkus, dass Sie im Grunde das übliche Prozedere wahrnehmen. Der pU hat, wie üblich, das erste Recht zur Erörterung der Stellungnahmen. Fangen Sie an, oder wer von Ihnen fängt an? – Frau Schmitter.

Frau Schmitter (Pfizer): Guten Morgen! Sehr geehrte Damen und Herren! Wie gewohnt, möchte ich Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Linken sehen Sie Dr. Jan Hendrik Scheffe. Er ist in der Abteilung Medizin zuständig für Inotuzumab Ozogamicin und war bis März dieses Jahres als Internist sowie als Hämatologe und Onkologe an der Charité tätig. Zu meiner Rechten sitzt Frau Sarah Böhme. Sie war beim Nutzendossier für Inotuzumab zuständig für die statistischen Auswertungen. Rechts von ihr sitzt Herr Leverkus. Er leitet den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer. Mein Name ist Sarah Schmitter; ich hatte die Projektleitung für die Erstellung des Nutzendossiers zu Inotuzumab.

Die einleitenden Worte werde ich mir mit Herrn Scheffe teilen. Zuerst werde ich kurz auf die wichtigsten Punkte aus der Nutzenbewertung eingehen. Anschließend wird Herr Scheffe eine Einführung zur Erkrankung, deren Behandlung sowie zu Inotuzumab geben.

Inotuzumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, als sogenanntes Orphan Drug, zugelassen. Obwohl es sich bei der akuten lymphatischen Leukämie, kurz ALL, um eine seltene Erkrankung handelt, basiert die Nutzenbewertung auf einer randomisierten kontrollierten Studie mit 326 Patienten. Im Inotuzumab-Arm wurde die Rate an kompletten Remissionen mehr als verdoppelt. Außerdem konnten über 40 Prozent der Patienten im Inotuzumab-Arm eine Stammzelltransplantation erhalten. Die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein weiterer Grund für den beträchtlichen Zusatznutzen von Inotuzumab in dieser Patientenpopulation. Hierbei ist hervorzuheben, dass dieser Vorteil, wie der G-BA in seiner Nutzenbewertung selbst feststellt, langfristig immer deutlicher wird. So beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten des Inotuzumab-Arms zum Zeitpunkt von zwei Jahren nach Randomisierung 23 Prozent, im Kontrollarm nur 10 Prozent.

Im Nutzendossier haben wir umfangreiche Ereigniszeitanalysen zur Sicherheit vorgelegt. Es zeigen sich für Inotuzumab signifikante Vorteile bei schweren unerwünschten Ereignissen, Hospitalisierungen und febrilen Neutropenien sowie in den beiden Kategorien „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die beide in der Indikation ALL besonders hervorzuheben sind. Nachteile zeigen sich bei den Leber- und Gallenerkrankungen. – Für die weiteren Ausführungen übergebe ich nun an Herrn Scheffe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe, bitte.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die akute lymphatische Leukämie, kurz ALL, ist eine seltene und sehr aggressive Erkrankung des blutbildenden Systems, die häufig auch jüngere Erwachsene betrifft und unbehandelt binnen Wochen oder weniger Monate zum Tode führt. Obwohl man die sehr intensive und langwierige Therapie der ALL über die letzten Jahre kontinuierlich verbessert hat, werden auch heute noch weniger als 50 Prozent der Patienten geheilt. Mehr als die Hälfte der Patienten erleidet also ein Rezidiv der Erkrankung oder spricht auf die initiale Therapie nicht an, ist also refraktär. Die Prognose für diese Patienten ist seit Jahrzehnten unverändert schlecht, der medizinische Bedarf entsprechend hoch.

Für die Therapie der sogenannten rezidierten oder refraktären ALL sind weder national noch international einheitliche Standards definiert. Sofern die Patienten dafür geeignet sind, werden erneut intensive Kombinations-Chemotherapien verabreicht, die sehr belastend sind und regelhaft mit schweren Nebenwirkungen einhergehen. Dies möchte ich kurz erläutern: Die Patienten befinden sich für wenigstens drei bis vier Wochen kontinuierlich im Krankenhaus und entwickeln einen schweren Mangel aller Blutzellen. Dies macht einerseits regelmäßige belastende Bluttransfusionen notwendig und stellt andererseits eine hochgradige Gefährdung für Blutungen und schwere Infektionen dar. Gerade Infekt komplikationen wie Lungenentzündung, Pilzinfektion oder Sepsis können hier häufig auch tödlich verlaufen.

Die derzeitigen Therapieergebnisse in der Rezidivsituation sind für Patienten und Ärzte sehr unbefriedigend. Das mittlere Überleben im Rezidiv beträgt wenige Monate; ein langfristiges Überleben wird aktuell nur bei jedem zehnten Patienten erreicht. Gerade das Erzielen eines langfristigen Überlebens, einer Heilung, ist das therapeutische Ziel bei diesen häufig jungen Patienten. Das Langzeitergebnis für Patienten mit einer rezidierten ALL wird wesentlich von zwei Faktoren beeinflusst, erstens vom erneuten Erreichen einer Remission der Leukämie und zweitens von einer sich daran anschließenden Stammzelltransplantation.

In einer Auswertung der deutschen GMALL-Studiengruppe konnte man klar sehen, dass Patienten viermal häufiger langfristig überleben, wenn sie eine Remission erreichen, als ohne eine Remission; ohne eine Stammzelltransplantation überlebte sogar kein Patient länger als ein Jahr. Deshalb muss das Ziel der Therapie immer sein, zuerst eine möglichst rasche und tiefe Remission zu erreichen und dann zügig und unmittelbar eine Stammzelltransplantation anzuschließen.

Genau das erreicht Inotuzumab Ozogamicin, zu dem ich nun kommen möchte. Der Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin basiert auf einem in der Leukämiebehandlung vollkommen neuen Wirkprinzip. Es ist ein sogenanntes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Dieses besteht aus einem Antikörper, der über CD22 gegen die Leukämiezellen gerichtet ist, sowie einem hieran gekoppelten Toxin. Hierdurch wird die Wirkung des Medikaments gezielt an den Leukämiezellen entfaltet und nicht wie bei normaler Chemotherapie unspezifisch im gesamten Körper. Ein großer Vorteil dieses Medikaments ist zudem die einfache Handhabung. Es wird einmal pro Woche über eine Stunde als Infusion verabreicht, und die Therapie kann regelhaft ambulant durchgeführt werden.

In einer großen randomisierten und kontrollierten pivotalen Phase-III-Studie, der INO-VATE ALL-Studie, wurde Inotuzumab als Monotherapie im Vergleich zu üblichen Rezidiv-Chemotherapieschemata bei insgesamt 326 Patienten geprüft. Dies ist bei dieser seltenen Erkrankung eine sehr große Studie und aus unserer Sicht auch eine sehr solide Datenbasis. Inotuzumab konnte hier bei mehr als sieben von zehn Patienten eine erneute Remission erzielen. Die Rate von sehr tiefen Remissionen, der sogenannten MRD-Negativität, konnte im Vergleich zum Kontrollarm sogar verfünffacht werden. Derartig hohe Remissionsraten sind in dieser Indikation bisher unerreicht. Aufgrund dieser wesentlich verbesserten Remissionsraten konnte auch die Rate anschließender Stammzelltransplantationen im Inotuzumab-Arm auf das Vierfache gesteigert werden. Das Gesamtüberleben wurde ebenfalls signifikant verbessert. Besonders wichtig ist uns hierbei jedoch, auf das langfristige Überleben hinzuweisen. Wie Frau Schmitter bereits erwähnt hat, konnte Inotuzumab das langfristige Überleben deutlich verbessern. Nach zwei Jahren leben mehr als doppelt so viele Patienten unter Inotuzumab, nach drei Jahren sind es sogar dreimal so viele Patienten.

Ich möchte noch auf die Nebenwirkungen eingehen. In der zulassungsrelevanten INO-VATE-Studie traten gehäuft Lebernebenwirkungen unter Inotuzumab auf. Hierbei geht es vor allem um eine spezielle Nebenwirkung, die sogenannte venöse okklusive Leberkrankheit, kurz VOD. Diese Nebenwirkung tritt typischerweise nach Stammzelltransplantation auf, was auch in unserer Studie der Fall war. Hier waren die Raten unter Inotuzumab 23 Prozent sowie 9 Prozent im Kontrollarm.

In der Studie konnten jedoch Risikofaktoren für das Auftreten einer VOD identifiziert werden, die die VOD-Rate senken können. Insbesondere eine möglichst kurze Therapie mit Inotuzumab sowie die Vermeidung bestimmter Substanzkombinationen im Rahmen der Stammzelltransplantation können zu einer Reduktion der VOD-Häufigkeit führen. Dies ist entsprechend in der Fachinformation festgehalten. Zudem hat Pfizer den Fachkreisen Informations- und Schulungsmaterial zum Thema Inotuzumab und VOD zukommen lassen, um aktiv über das Risiko sowie prophylaktische und therapeutische Maßnahmen aufzuklären. In erfahrenen Studienzentren in den USA sahen wir bereits in unserer Zulassungsstudie deutlich niedrigere VOD-Raten nach Transplantation von unter 7 Prozent. Es soll zudem betont werden, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis seitens der EMA uneingeschränkt positiv beurteilt wird. Hintergrund ist unter anderem, dass sich bei Patienten unter Inotuzumab-Therapie trotz der erhöhten VOD-Rate das Langzeitüberleben nach Transplantation nicht unterscheidet, numerisch sogar tendenziell besser als im Kontrollarm ist.

Uns ist wichtig zu unterstreichen, dass neben der wesentlich einfacheren Handhabung, der guten Verträglichkeit und der ambulanten Anwendbarkeit von Inotuzumab die Häufigkeit wesentlicher und

im klinischen Alltag gefürchteter Nebenwirkungen und Komplikationen durch Inotuzumab reduziert wird. Unter Chemotherapie wie im Kontrollarm entwickeln nahezu alle Patienten eine sehr schwere Blutarmut. Hiermit mussten die Patienten regelhaft über mehrere Wochen stationär behandelt werden, mussten Transfusionen bekommen und waren ausgesprochen gefährdet für schwere Infektionen. Gerade diese Nebenwirkungen und Komplikationen traten unter Inotuzumab deutlich weniger häufig oder weniger ausgeprägt auf. So wurde beispielsweise die Rate an schweren und potenziell tödlichen febrilen Neutropien halbiert.

Ich fasse zusammen: Durch die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-ALL wurden niemals zuvor erreichte Remissionsraten erzielt. Dies mündete in einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Steigerung der Stammzelltransplantationsraten sowie einer Verbesserung von Gesamt- und insbesondere Langzeitüberleben in einer großen randomisierten und kontrollierten klinischen Studie. Im deutschen Versorgungskontext mit seinen noch deutlich höheren Transplantationsraten wird eine nochmalige Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Inotuzumab zu erwarten sein.

Dieses Patientenkollektiv hatte bisher aufgrund der Schwere und der Aggressivität der Erkrankung eine Lebenserwartung von Wochen bis wenigen Monaten. Klinische Experten und Pfizer sind davon überzeugt, dass Inotuzumab Ozogamicin einen sehr bedeutenden Fortschritt in der Therapie dieser Patienten darstellt und aufgrund der vorgelegten Daten einen neuen Therapiestandard bei dieser sehr schweren Erkrankung definiert. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen allen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Scheffe. – Wir können nun in der Tat in den Abschnitt der Fragen und hoffentlich auch der guten Antworten hineingehen. Ich versuche einfach, das Ganze einzuleiten. Ich würde gern das Thema der Nebenwirkungen noch einmal aufgreifen. Sie haben sich ja schon dazu geäußert. Ich möchte die Kliniker fragen, ob sie diese relativ positive Sichtweise bestätigen oder ob sie es eher kritischer sehen. Ich fange mit Herrn Professor Wörmann an; wir können dann die Reihe weitergehen. – Vielleicht können Sie sich zum Thema äußern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht als ersten Punkt noch einmal – das wurde jetzt nicht so gesagt – folgende Anmerkung: Es geht um ein Orphan Drug; trotzdem ist eine randomisierte Studie möglich. Das noch einmal zu erwähnen halten wir durchaus für wichtig, ebenso, dass es, wenn man sich Mühe gibt, gut machbar ist und die Arbeit von vernünftiger Qualität, weil wir oft die Diskussion haben, ob das überhaupt machbar ist. Hier kann man das offensichtlich machen.

Ich würde gern die Frage nicht beantworten. Ich glaube, die meiste Erfahrung mit klinischen Tests hat Herr Stelljes. Er war in der Erststudie dabei und hat auch dazu einige – – Ist das okay, Herr Stelljes?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann, ich hätte ihn auch gefragt; aber ich wollte im Grunde genommen so höflich sein, jeden einzubeziehen. – Herr Professor Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Einleitend möchte ich noch einmal das aufgreifen, was Herr Scheffe schon gesagt hat: Die in den Publikationen vorhandenen Tabellen zu den Nebenwirkungen sowohl in der Standardtherapie als auch in der experimentellen Therapie sind meines Erachtens, wenn ich das als Kliniker betrachte, etwas irreführend. Es fällt Ihnen vielleicht auf, dass in der Bewertung der Nebenwirkungen der Standardtherapie Patienten nicht zu 100 Prozent eine Zytopenie erreichen. Das ist erst einmal gar nicht möglich. Wenn ich eine intensive Chemotherapie gebe, bekommt dieser Patient natürlich eine schwere Zytopenie, es sei denn, er hat sie früher schon vorbestehend, weil er eine akute lymphatische Leukämie hat. Das ist der Grund, warum da 100 Prozent nie erreicht

sind und der Effekt der hämatologischen Nebenwirkungen auch im experimentellen Arm meines Erachtens überschätzt wird.

Nach meiner praktischen Erfahrung ist es so, dass wir die Therapie mit Inotuzumab jetzt aktuell auch mit der Handelsware Besponsa ausschließlich ambulant durchführen können. Wir entlassen tatsächlich die Patienten zur Therapie und fangen mit einer ambulanten Rezidivtherapie an. Das war so in dieser Situation bisher nie möglich. Die Standardtherapien können sicherlich nicht ambulant durchgeführt werden bzw. wenn man das machte, wäre es mit einer akuten Patientengefährdung gleichzusetzen. Also, da gibt es sicherlich signifikante Unterschiede, die man rein in der praktischen Anwendung sieht. Über die Lebernebenwirkungen, insbesondere die VOD, müssen wir sicherlich später noch mit ausführlicher diskutieren, wobei es auch wichtig ist zu beachten, dass es verschiedene Standardkonditionierungstherapien im Rahmen der ALL gibt, die ich zumindest als Transplanteur als Standard definieren würde, von denen signifikant abgewichen wurde. Die Transplantationen waren nicht Teil der Studie; dementsprechend wurde die Konditionierungstherapie auch nicht vorgegeben. Aber es wurden eben einige Kombinationen angewendet, die vielleicht mit dazu beigetragen haben, dass die Rate schwerer Lebernebenwirkungen im Rahmen von Transplantationen signifikant höher war als vielleicht erwartet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Können Sie das noch einmal erläutern?

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Meines Erachtens ist die Standardkonditionierungstherapie bei intensiv behandelbaren Patienten eine Konditionierungstherapie, bestehend aus Ganzkörperbestrahlung und einem Chemotherapeutikum, bei Jüngeren in erster Linie Cyclophosphamide, bei Älteren zumindest analog der Empfehlung auch der Studiengruppe mit Fludarabin kombiniert. Thiotepa hat zum Beispiel bei älteren Patienten meines Erachtens keinen Stellenwert. Das wird in der Pädiatrie eingesetzt – da läuft eine randomisierte Studie zu Thiotepa –, aber ist sicherlich keine Standardkonditionierungstherapie für Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie. Auch eine doppelt alkylierende Therapie Thiotepa plus irgendein weiteres Chemotherapeutikum ist nicht eine Standardtherapie. Es sind individuelle Entscheidungen; jeder Transplanteur, jedes Transplantationszentrum hat natürlich seine Standardtherapien für sich selbst definiert, und im Vorfeld war auch sicherlich nicht bekannt, dass einige Kombinationen schwere Lebernebenwirkungen provozieren können.

Nichtsdestotrotz ist es mir auch jetzt kurz nach Ende der Studie häufiger vorgekommen, dass ich von irgendwo in Deutschland angerufen wurde, von anderen deutschen Zentren, die mich befragt haben: Was sollen wir denn jetzt hier bei einem Patienten machen, der in Remission ist? Ich würde jetzt – so ein mich fragender Kollege – eine Thiotepa-haltige Konditionierung vorschlagen. Obwohl diese Daten bekannt waren, ist selbst im deutschen Setting das Problem noch nicht so ganz erkannt worden und sicherlich auch ein Problem der Transplantations-Community, dass weiterhin die hausinternen Standards vielleicht höhere Gültigkeit haben als die Erfahrungen, die man aus Studien ableiten kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Scheffe, Sie haben sich dazu gemeldet?

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Mir war an dieser Stelle wichtig zu betonen, dass wir uns natürlich die Daten der INO-VATE ALL-Studie sehr kritisch angeschaut und sowohl univariate als auch multiple multivariate Analysen durchgeführt haben, um Risikofaktoren zu identifizieren. Herr Professor Stelljes erwähnte die Verwendung von doppelten Alkylanzien im Rahmen der Konditionierungschemotherapie. Allein das hat ein Drittel der VOD-Fälle verursacht. Wir wissen auch, dass latente reaktivierte Lebererkrankungen ein wichtiger Risikofaktor waren. All diese Risikofaktoren und konsekutiven Hand-

lungsmaßnahmen haben einerseits Eingang in die Fachinformation und andererseits auch in unsere Empfehlung zum Therapiemanagement gefunden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Dr. Gökbüget, Sie haben sich gemeldet.

(Frau Dr. Gökbüget [GMALL]: Ja!)

Jetzt bitte ich um Nachsicht. Sie sind ja nicht zum ersten Mal hier, ich habe Sie auch schon gesehen. Spreche ich Ihren Namen richtig aus? Sonst müssten Sie mich einfach korrigieren, bitte.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Sehr gut inzwischen, danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Wort.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich wollte noch einmal auf die Zytopenien eingehen. Bei der ALL und bei anderen akuten Leukämien ist es ja so, dass dies die vorrangigen Nebenwirkungen sind, die zur Morbidität und Mortalität beitragen. Das fängt schon in der Erstlinientherapie an und setzt sich in der Rezidivtherapie fort. Man sieht das an den Inzidenzen von Frühmortalitäten schon in der Erstlinientherapie, zwischen 5 und 15 Prozent in der Induktionstherapie und fast ausschließlich aufgrund von Infektionen. Das ist eben ganz klar mit den protrahierten Zytopenien assoziiert. Je später man in die Therapielinien geht, also in der Rezidivtherapie, umso mehr nimmt das Risiko protrahierter Zytopenien noch zu. Eine Substanz, die hier niedrigere Inzidenzen erzeugt, hat einen ganz entscheidenden Vorteil, was die Adverse Events angeht.

Dem steht natürlich die Hepatotoxizität gegenüber; aber da, so muss ich sagen, geben ja die Studiendaten einiges her, wie man hier auch eine Verbesserung erreichen kann. Durch Schulungen wird man da sicherlich Fortschritte erreichen, indem man dann eben berücksichtigt, nicht so viele Zyklen zu geben und entsprechend die richtigen Konditionierungsschemata auszuwählen oder auch frühzeitig zum Beispiel mit Defibrotide als Maßnahme zu intervenieren, die auch das Risiko der VOD reduzieren kann.

Die Studiengruppe wird sich auch ganz entscheidend in diesem Bereich engagieren. Wir geben ja Empfehlungen für verschiedenste Situationen der ALL-Therapie heraus und werden es auch in den Empfehlungen für die Stammzelltransplantation explizit noch einmal hineinbringen. Insofern bin da hoffnungsvoll, dass man da eher noch Verbesserungen erreichen kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich weiß nicht, wer von Ihnen etwas dazu sagen möchte. Sie hatten schon kurz den Erfolg beim medianen Gesamtüberleben angesprochen; der ist ja da. Er ist mit einer absoluten Differenz von 1,5 Monaten zwar im Verhältnis zur Gesamtüberlebenszeit natürlich nicht gering; aber er ist nicht so groß, wie man es vielleicht vor dem Hintergrund erwarten könnte, dass wir hier fast eine Vervierfachung der Transplantationsrate haben. Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, worin Sie die Ursache hierfür sehen. Eventuell können Sie in diesem Zusammenhang auch noch etwas zum medianen Gesamtüberleben im Komparator-Arm unter der Chemotherapie von 6,2 Monaten sagen, was für das Indikationsgebiet – Sie hatten es einführend kurz angesprochen – eigentlich ein relativ langes medianes Gesamtüberleben ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Schefe.

Herr Dr. Schefe (Pfizer): Vielen Dank für die Nachfrage. – Ich möchte Ihren letzten Aspekt aufgreifen. Wir waren tatsächlich überrascht, wie gut der Komparator-Arm gelaufen ist. Wir hatten ihn eigentlich mit einem medianen Überleben von vier, viereinhalb Monaten kalkuliert und hatten jetzt als Resultat im Rahmen der Studie 6,2 Monate. Wir haben uns das intensiv angeschaut. Ein wesentlicher Punkt scheint hier zu sein, dass die subsequenten Therapien, das heißt diejenigen nach der eigentlichen Studienmedikation, doch deutlich von unseren Referenzen abwichen.

Erfreulicherweise hatten wir Substanzen wie Blinatumomab für diejenigen Patienten im Angebot, die auf die Standardtherapie nicht angesprochen haben. Wir hatten Compassionate Use-Programme für Inotuzumab; wir hatten auch Tyrosinkinase-Inhibitoren, die im Komparator-Arm zum Einsatz kamen. Wenn man sich das in Zahlen anschaut, hat man da ein Verhältnis Ino-Arm versus Standardarm von 34 zu 57 Prozent. Wenn man sich auf Blinatumomab, Inotuzumab und TKIs beschränkt, haben 30 Prozent aller Patienten im Standardarm, im Kontrollarm, solche Therapien bekommen, im Inotuzumab-Arm nur 10 Prozent. Das erklärt sicherlich, warum der Komparator-Arm, was für die Patienten natürlich erfreulich ist, deutlich besser als erwartet gelaufen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Von mir aus eine Frage, Herr Professor Stelljes: Wie bewerten Sie das? Oder Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz ehrlich gesagt – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe zuerst Herrn Professor Stelljes aufgefordert;

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Entschuldigung!)

aber Sie können gerne anfangen, und danach spricht Herr Professor Stelljes. – Herr Wörmann, sprechen Sie jetzt zunächst einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, das hier ist nach meiner Einschätzung ein Beispiel dafür, dass das mediane Gesamtüberleben nicht der entscheidende Punkt ist. Hier ist die Überlebensrate das Entscheidende, wie es auch bei vielen Studien zur Immuntherapie der Fall ist. Es geht darum: Wie viele Leute kommen wirklich langfristig krankheitsfrei mehrere Jahre dabei heraus? Das ist meines Erachtens unter Inotuzumab dramatisch besser; da ist die Rate von Langzeitüberlebenden fast dreifach höher. Ich bin nicht gegen das mediane Gesamtüberleben; aber das erscheint mir wirklich nicht der Hauptvorteil des Gesamtkonzeptes zu sein. Wir bekommen hier eine Gruppe von Langzeitüberlebenden, die wir sonst nicht sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt gehen wir der Reihe nach vor: Herr Professor Stelljes, dann Frau Dr. Gökbüget. Außerdem hat sich Herr Professor Stelljes selbst gemeldet. – Herr Professor Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Zum medianen Überleben würde ich genau die Meinung teilen, die Herr Wörmann gerade genannt hat. Dieser Endpunkt ist sicherlich nicht geeignet, weitergehende Therapien zu vergleichen. Was aber sicherlich relevant ist, ist die Frage der Postremissionstherapie. Wenn wir es uns zunächst einmal im Studienarm angucken, spricht hinsichtlich derjenigen Patienten, die mit Inotuzumab behandelt wurden und tatsächlich in subsequenter Remission zur Transplantation gegangen sind, dann liegt bei dieser Subgruppenanalyse das Überleben bei fast 50 Prozent. Das ist natürlich das, was wir erreichen wollen.

Bei einer Transplantationsrate von nicht einmal ganz 50 Prozent im Studienarm kann man sich natürlich auch fragen: Warum sind nur so wenige Patienten transplantiert worden? In der TOWER-Studie waren es teilweise noch weniger. Das liegt sicherlich daran, dass es internationale Studien sind, dass zum Beispiel in der USA Patienten keinen Versicherungsschutz für eine Transplantation hatten, sprich eine klare Indikation und einen Spender hatten, aber nicht behandelt wurden, dass es in anderen europäischen Ländern gar kein Spenderregister gab, das überhaupt eine Spendersuche effektiv ermöglichte. Es gibt also verschiedene Faktoren, die sicherlich nicht auf die bundesdeutsche Wirklichkeit übertragbar sind.

Der dritte Punkt sind die subsequenten Therapien eigentlich in beiden Armen, die dann noch einmal erst ermöglichten, Patienten in eine Remission zu bekommen. In dieser Studie waren Patienten mit der Philadelphia-positiven ALL eingeschlossen, die dann tatsächlich noch einen Drittlinietyrosinkinase-Inhibitor bekommen und damit eine längere Remission oder Krankheitskontrolle erreichen konnten, oder andere innovative Therapien, die, wie Herr Schefe sagte, vorher eigentlich noch gar nicht so richtig am Horizont waren und in ihrem Effekt anhand der Literatur sicherlich nicht abzuschätzen waren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich will auch noch einmal die subsequenten Therapien im Vergleichsarm unterstreichen. Es war ja damals so, dass in der Tat in vielen Ländern gleichzeitig die TOWER-Blinatumomab-Studie offen war. In der Inotuzumab-Studie konnte man vorrangig Patienten einschließen für die erste Salvage, sodass die Wahl zwischen diesen beiden Studien in der Regel dahin fiel, dass man zunächst einmal in die Inotuzumab-Studie eingebracht hat und dann bei Therapieversagen zum Beispiel im Vergleichsarm eine weitere Studienoption eben noch zur Verfügung hatte. Insofern erklärt sich das, glaube ich, ganz gut, dass da einige andere auch experimentelle Therapien ins Spiel kamen.

Den Verlauf der Survival-Kurve mit dem hohen Anteil der Stammzelltransplantation kann man meines Erachtens auch recht gut dadurch erklären, dass naturgemäß und unabhängig von Inotuzumab natürlich eine gewisse Mortalität nach der Transplantation in dem kurzfristigen Follow-up zu sehen ist und dass sich dieser Vorteil häufig erst bei dem längeren Follow-up zeigt. Insofern ist es nicht so überraschend, dass man dann nach einer gewissen Zeit das Plateau hat. Aber für patientenrelevant halte ich das eben in hohem Maße, weil man dann sozusagen im Langzeit-Follow-up einen ganz klaren Überlebensvorteil für die Patienten hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Böhme, ich glaube, Sie wollten sich dazu äußern? – Noch hört man nichts. – Nehmen Sie einfach das andere Mikrofon.

Frau Böhme (Pfizer): Ich wollte genau hier noch etwas hinzufügen, weil die Überlebenszeitkurven schon angesprochen wurden. Wenn man sie sich anschaut, dann erkennt man auch eindeutig, dass man erst nach einer gewissen Zeit diesen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen sieht. Bis zwölf Monate laufen sie relativ parallel, was dazu führte, dass der mediane Unterschied relativ gering ist. Man kann sich den Median auch schön im Kaplan-Meier-Plot anschauen, wobei man sieht, dass die Kurven da noch ganz eng beieinander sind. Wo sich dann der Vorteil zeigt, ist, wie vorher schon genannt, im Langzeitüberleben.

Deswegen haben wir im Dossier letztendlich Sensitivitätsanalysen präsentiert, die genau dies noch einmal zeigen: Wie sieht der Vorteil auch im Gesamtüberleben aus? Wenn man sich zum Beispiel das Gesamtüberleben erst ab zwölf Monaten anschaut – das sind die Landmark-Analysen, die wir im

Dossier präsentiert haben –, dann sieht man, wie deutlich der Unterschied ist. Genauso haben wir – ich sage dies, weil angesprochen wurde, dass der Median in diesem Fall sicherlich nicht das geeignete oder das geeignetste Maß ist – auch RMST-Analysen präsentiert, die eine mittlere Überlebenszeit präsentieren und eben genau berücksichtigen, dass diese Kurven einen unterschiedlichen Verlauf haben. Alle diese Analysen zeigen bei genauer Betrachtung, dass dieser Unterschied deutlich größer wird. Wie gesagt, hier sollte man sich wirklich die Überlebenszeitkurven anschauen. Zudem hatten wir auch noch etwas Weiteres präsentiert, weil es vorher auch schon angesprochen wurde: Wir haben sehr intensiv untersucht, inwieweit es Einfluss der Folgetherapien auf das OS war, und haben deswegen auch Analysen präsentiert, die genau zeigen oder berücksichtigen, auf welche Folgetherapien gewechselt wurde. Auch hieran sieht man, dass der mediane Unterschied schon deutlich größer wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Müller, ausreichend beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Oder gibt es Nachfragen? – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Sie hatten betont, dass der Versorgungskontext hierbei auch eine große Rolle spielt, gerade was die allo-Transplantationen angeht. Haben Sie denn Zahlen für die Subgruppe der deutschen Studienteilnehmer?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe. – Oder wer antwortet? – Herr Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Innerhalb der INO-VATE-Studie hatten wir in der deutschen Subpopulation eine höhere Transplantationsrate als den Schnitt von 41 bzw. 48 Prozent. Wenn man sich allerdings den allgemeinen deutschen Versorgungskontext anschaut, so erinnere ich mich an Daten der GMALL-Studiengruppe, Publikation von Frau Gökbüget aus dem Jahre 2012. Da betrug die Gesamttransplantationsrate 75 Prozent, unabhängig vom Remissionsstatus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Gökbüget, können Sie das ergänzen oder beantworten?

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ja, ich kann das nur bestätigen, wobei man allerdings sagen muss, dass wir hier zudem eine ältere Patientenkohorte als das haben, was wir in der GMALL üblicherweise untersuchen. In der Publikation waren das 18 bis 55 Jahre, und hier ist der Altersmedian ja deutlich höher. Das trägt natürlich dazu bei, dass weniger Patienten transplantiert werden, weil die Risiken mit dem Alter eben auch zunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Vielleicht ergänzend dazu die Erfahrungen, die wir in Münster sammeln konnten; wir waren immerhin weltweit das größte Studienzentrum. Bei uns wurden alle Patienten aus dem Inotuzumab-Arm transplantiert, mit Ausnahme von zwei auch aus dem Kontrollarm. Diese beiden waren komplett refraktär. Das liegt aber auch daran, dass diese Therapie meines Erachtens in große Zentren gehört, die direkt ein Transplantationszentrum vor Ort haben oder zumindest eine enge Anbindung haben. Wenn ich mit einer Therapie anfangen und nicht mit Start der Rezidivtherapie die Transplantation im Hintergrund habe, dann habe ich ein Problem damit. Da haben wir in der bundesdeutschen Versorgungssituation sicherlich einen gewissen Vorteil. Gerade in den

großen Zentren, die ein Transplantationszentrum mehr oder weniger in der Hinterhand haben oder bei denen das Transplantationszentrum vielleicht sogar für die Therapie verantwortlich ist, ist dann eigentlich eine sehr gute Umsetzung möglich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Holtkamp noch einmal?

Frau Dr. Holtkamp: Ja. – Mir ist jetzt nicht ganz klar geworden, wie die Zahlen in der Studie denn genau sind. – Also, ich habe Sie jetzt so verstanden, dass sie auch in beiden Armen durchaus höher waren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe; konkrete Zahlen sind gewünscht.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Ich glaube, die konkreten Zahlen muss ich Ihnen schuldig bleiben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie können Sie doch vielleicht nachliefern?

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Das zweifelsohne. – Aber es ist richtig, dass relativ zum Durchschnitt der Studie in Deutschland in beiden Therapiearmen die Transplantationsraten höher waren, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Frage lautet im Grunde genommen: Können Sie jetzt nachliefern, würden Sie es freundlicherweise machen? Und dann as soon as possible.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Selbstverständlich gerne.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Kurze Nachfrage oder Bitte um Bestätigung dazu: Sie würden dann auch das Gesamtüberleben oder Überlebensberechnungen für die deutschen Patienten nachliefern?

Frau Schmitter (Pfizer): Das können wir auch gerne nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Schaaber, könnten Sie freundlicherweise noch einmal für das Protokoll wiederholen, welche Zahlen Sie wollen? Ich weiß nicht, ob gerade deutlich genug angekommen ist; um welche Zahlen es jetzt ging.

Herr Schaaber: Es geht nicht nur um die Transplantationsrate, sondern um das Gesamtüberleben der in Deutschland behandelten Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Mir ging es nur darum, es für das Protokoll noch einmal zu haben. – Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, ich habe Sie gesehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin selbstverständlich nicht dagegen, sich solche Zahlen anzuschauen. Ich bin immer ein bisschen zurückhaltend, sich bei den relativ kleinen Zahlen dann am Ende auf Schlussfolgerungen zurückzuziehen, weil das nicht als primärer Endpunkt vorgesehen war. Die Subskalen sind spannend, aber eigentlich nach unserem Empfinden exploratorisch und nicht konfirmativ.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Das ist mir völlig klar; aber es wurde ja eben als Vorteil dargestellt. Insofern würden wir gern auch die Zahlen dazu sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, lassen wir es so stehen. Die Bewertung erfolgt dann später. – Frau Müller, hatten Sie sich noch einmal gemeldet? – Ja. Danach kommt Frau Bickel. – Herr Scheffe, jetzt unmittelbar dazu, am liebsten jetzt sofort?

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Sehr gerne. – Mir ist wichtig, dass wir, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie, natürlich den Einfluss der Stammzelltransplantation sehr genau wissen. Das heißt, wenn wir uns die Patienten anschauen, die eine komplette Remission erreicht haben, und dann vergleichen, wie das langfristige Überleben ist – das ist ja das, worauf wir fokussieren: das langfristige Überleben, die Heilungsrate –, so überleben CR-Patienten transplantiert zu 40 Prozent; untransplantiert sind es knapp über 10 Prozent. Die Transplantation ist also ein sehr wichtiger Einflussfaktor hinsichtlich der langfristigen Heilung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Rückfrage, Herr Müller. – Frau Müller, ich habe Sie immer noch im Kopf, ebenso Frau Bickel. – Okay, Herr Müller.

Herr Müller: Ich bin jetzt ein bisschen irritiert. Sie wissen ja, dass wir im Bundesausschuss die onkologischen Produkte dann doch nach dem Endpunkt Overall Survival bewerten. Jetzt höre ich so aus Ihren Beiträgen, dass Sie das mit anderen Zahlen quasi konterkarieren.

Wir haben hier eine gute Studie – das ist ja Ihre Meinung – mit vielen Patienten, und wir haben im medianen Überleben einen gering ausgeprägten Vorteil. Das ist doch die Grundlage, auf der Sie Patienten auch beraten müssen, wenn Sie nunmehr verschiedene Therapiealternativen haben. Ich empfinde das als irritierend, dass Sie das jetzt so ein bisschen mit relativen Zahlen wegreden und sagen, wir haben dann 40 Prozent Gesamtüberleben gegenüber 10 Prozent Gesamtüberleben. Das ist eine Frage vorrangig an die Kliniker. Das mediane Gesamtüberleben unterscheidet sich nicht sehr, und das ist für die Patienten doch relevant. Ich kann doch nicht davon ausgehen, dass das plötzlich völlig irrelevant ist. Da würde ich Sie von der DGHO gerne noch ein bisschen festnageln, wie Sie sich dazu stellen; denn das ist bisher der hier geltende Bewertungsmaßstab. Wenn das plötzlich jetzt nichts mehr wert ist, dann hätten wir auch andere Produkte eventuell anders bewerten können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das ist jetzt ein Missverständnis. Ich habe die Stellungnahme der DGHO etwas anders gelesen. – Herr Professor Wörmann, Sie sind gefragt worden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich lasse mich gerne provozieren.

(Heiterkeit)

Wir haben drei Parameter für Überlebenszeit. Das ist die Hazard Ratio, die hier 0,4 beträgt oder 23 Prozent Reduktion des Risikos. Weiter haben wir das mediane Gesamtüberleben und zudem die Überlebensrate. Wir halten alle drei für relevant. Es ist völlig unterschiedlich, für welche Präparate was besonders im Vordergrund steht. Zum Beispiel war bei den Kinase-Inhibitoren wie Vemurafenib das Gesamtüberleben, das mediane Überleben, besonders relevant.

Ganz klinisch: Bei ALL-Patienten ist aber die Überlebensrate von besonderer Bedeutung. Die Patienten fragen: Ich gehe jetzt dieses Risiko ein, indem ich erst Inotuzumab und dann eine allo-Transplantation über mich ergehen lasse? Dann ist ihnen nicht so sehr wie bei einem 80-Jährigen die Frage wichtig, wie viel mediane Monate sie gewinnen, sondern die Frage, wie hoch ihre Überlebenschance ist; das ist die Überlebensrate. Deswegen würden wir das nicht voneinander trennen wollen. Trotzdem ist die Gewichtung hier bei diesen relativ jungen ALL-Patienten eher: Was ist die Heilungsrate? Das ist hier die Überlebensrate, und deswegen habe ich das auch so hervorgehoben, nicht, um das

andere kleinzureden. Das sollte wirklich nicht so herüberkommen, dass ich das kleinzureden versuche. Aber das ist hier ganz nah am Patienten dran.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes, Sie haben sich auch gemeldet?

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Ja. – Patienten mit dem medianen Überleben aufzuklären, gerade wenn es in Richtung Transplantation geht, könnte bei ihnen durchaus zu einigen Missverständnissen führen. Wenn ich eine Therapie wie die allogene Stammzelltransplantation habe, bei der ich davon ausgehe, dass ich in den ersten 100 Tagen, in den ersten drei Monaten, eine nicht rezidivbedingte Todesfallrate von bis zu 30 Prozent habe, dann ist sie natürlich deutlich höher selbst als bei einer Palliativtherapie. Sprich, das mediane Überleben ist in der frühen Phase gleich; vielleicht ist es sogar bei der alternativen Therapie etwas besser, weil ich den Patienten nicht dieser akuten Gefährdung aussetze. Wenn ich aber ein, zwei Jahre später gucke, dann sehe ich die deutlichen Unterschiede, wie auch in dieser Studie. Das gilt für viele andere Erkrankungen im Bereich der Leukämien auch. Das ist für den Patienten relevant, und darüber kläre ich ihn auf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller noch einmal.

Herr Müller: Das ist wichtig, weil ich das noch verstehen möchte. Das heißt doch dann, dass es auch Patienten gibt, die dieses Risiko, das sie eingehen, nicht überleben. Also, Sie klären dann im Prinzip auf und sagen: Ich muss Ihnen jetzt sagen, das mediane Überleben unterscheidet sich nicht sehr, aber wenn Sie zu der Gruppe gehören, die quasi durchkommt, dann ist Ihre Chance, dass Sie länger leben, höher. Aber es gibt auch eine andere Gruppe, die das nicht erreicht. – Ist das so?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, ich habe gesehen, dass Sie sich gemeldet haben. Aber das müssen wir jetzt klären. – Herr Professor Stelljes, dann Frau Gökbuget und anschließend Herr Professor Wörmann noch einmal. – Herr Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Das ist sicherlich so. Es gibt meines Wissens auch eine Analyse der Daten, wobei die Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert sind. Die Gruppen gleichen sich dann ziemlich stark an. Im Prinzip ist ohne Transplantation eine intensive oder auch experimentelle remissionsinduzierende Therapie sicherlich eher fraglich, es sei denn, ich habe irgendetwas anderes Innovatives in der Hinterhand, dass ich beispielsweise überlege, eine zweite Antikörpertherapie oder vielleicht auch eine CAR-T-Zelltherapie nachzuschalten. Da ist etwas anderes. Aber bei dem, was ich zurzeit im zugelassenen Bereich zur Verfügung habe, bedeutet die Fortführung der Therapie ohne Transplantation mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit Tod im Progress oder Nichtansprechen im Rahmen der Erkrankung. Das ist sicherlich so, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): So habe ich auch die Stellungnahme der DGHO unter dem Stichwort Nachhaltigkeit gelesen. – Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich weiß, dass der G-BA vorwiegend die Overall-Survival-Ergebnisse anschaut. Aber meines Erachtens und auch für die Patienten ist es schon erst einmal sehr wichtig, dass man eine sehr hohe Chance hat, eine komplette Remission zu erreichen. Das ist das erste Ziel, was den Patienten entweder in einen Zustand versetzt, in dem er entlassen werden kann, er einen normalen Lebensstil wieder aufnehmen kann usw. Das ist der erste Punkt.

Sie sehen es ja in sämtlichen Diskussionen hier, auch bei Blinatumomab, dass die nachfolgende Therapie eben ganz stark von der Stammzelltransplantation beeinflusst wird, die in keiner Weise wirklich

kontrolliert werden kann. Deshalb muss man natürlich die Patienten aufklären: Sie haben eine sehr hohe Chance, eine Remission zu erreichen. Aber dann folgt die Stammzelltransplantation, die nun einmal mit einer Mortalität verbunden ist, egal, ob man vorher Blinatumomab, Inotuzumab oder Chemotherapie erhalten hat. Was für den Patienten, glaube ich, ganz klar zu verstehen ist: Er hat die Chance von x Prozent, nach drei Jahren noch am Leben zu sein. Das ist eigentlich auch das, was die Patienten wissen wollen. Ein Median ist etwas, was einem Patienten zudem schwieriger zu erklären ist, wenn er nicht gerade mathematisch oder statistisch gebildet ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diese Diskussion über die Aufklärung der Patienten ist übrigens genau dieselbe, die wir hier im Haus bei der Erprobungsrichtlinie allo-Transplantation beim multiplen Myelom geführt haben. Das ist genau dieselbe Frage im Rezidiv, wenn das so ist, auch die Frage der Aufklärung der Patienten. Darum geht es dabei. Ich bin trotzdem dankbar, dass wir das hier diskutieren, weil meines Erachtens hier herauskommt, dass wir jetzt vonseiten der Fachgesellschaft im großen Konsens Inotuzumab im Kontext eines Gesamttherapiekonzeptes mit der allogenen Transplantation sehen. Das ist ein ganz bisschen anders; so ist es nicht alleine stehend in der Zulassung. Aber das ist schon das, wo wir auch dieses Medikament jetzt im Moment platzieren würden. Wenn wir andere effektive Sekundärtherapien wählen, werden wir das vielleicht in Zukunft anders sehen; aber im Moment ist das für uns Teil dieses Gesamtkonzeptes.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Bickel, Frau Müller, Herrn Niemann und Herrn Mayer auf der Agenda. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe dazu auch noch einmal eine Nachfrage. Aber müsste sich das denn nicht in der medianen Überlebenszeit irgendwie widerspiegeln, wenn eine höhere Rate von Patienten transplantiert wird, die also dann eine höhere Wahrscheinlichkeit haben zu überleben? Warum sieht man diesen Unterschied dann nicht so stark?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Schefe.

Herr Dr. Schefe (Pfizer): Die Haupteklärung ist die, dass die Stammzelltransplantation, wie Herr Professor Stelljes erwähnte, mit einer relativ hohen therapieassoziierten Mortalität vergesellschaftet ist, sodass es keinen initialen Vorteil für Patienten gibt, die transplantiert werden, sondern nur einen langfristigen. Der transplantierte Patient ist erst einmal unter einem höheren Risiko zu versterben als der nicht transplantierte. Der Profit ergibt sich nach ein, zwei, drei Jahren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, wollen Sie sich dazu äußern? Habe ich Ihre Andeutung so richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist genau dasselbe. Wir haben in unserer Stellungnahme deswegen ausnahmsweise einmal die Überlebenskurven abgebildet, um genau deutlich zu machen, dass es hier am Anfang in der Tat nicht besser läuft. Die alten Kurven von Transplantanden lagen immer so, dass die Mortalität im ersten Jahr schlechter war und sich die Kurve dann mit dem Vergleichsarm kreuzte. Hier laufen sie im ersten Jahr völlig parallel; aber da die Gesamtüberlebensrate unter 50 Prozent liegt, teilen sich die Kurven auch erst danach. Wenn Sie sich die Kurve noch einmal anschauen, dann können Sie dies meines Erachtens ziemlich deutlich sehen. Aber es geht vor allem nicht zwischenzeitlich darum, dass man etwas länger lebt, sondern es geht wirklich um die Heilungsrate hinterher. Sie zeigt sich unter 50 Prozent, und dies erst nach 15 Monaten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich verstehe es trotzdem nicht. Das hängt doch dann nur davon ab, wie lange man nachbeobachtet. Je länger ich nachbeobachte, desto stärker müsste sich doch das mediane Überleben irgendwann einmal ausdrücken; rein mathematisch würde ich das jetzt einmal so formulieren.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Na ja, es können nur noch die Leute nachbeobachtet werden, die noch leben. Wenn aber die Kurve von vornherein unter 50 Prozent da schon liegt, dann kann es im Median keinen Unterschied mehr geben, weil sich dieser Teil nicht mehr ändern kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes, ergänzend?

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Diese sechs, sieben Monate, die wir jetzt gerade ansprechen, liegen ja genau in dem Zeitraum, da die Patienten die Intensivphase der Transplantation überstanden haben. Man kann etwa rechnen, zwei bis drei Monate rezidivreduzierende Therapie, dann Transplantation, und da sind die Hauptevents im Rahmen der Transplantation. Deswegen liegen genau in diesem Bereich beide Kurven so dicht beieinander.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Wollte sich vom pU jemand zu Wort melden? – Nein, nicht; okay. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine andere Frage, wenn das jetzt ausdiskutiert ist an dieser Stelle.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, klar. Ich glaube, momentan sind wir da zu Ende.

Frau Dr. Müller: Ich denke, wir haben jetzt mitgenommen, dass es mit dem Overall Survival eben so ist, dass die Patienten dann, wenn sie einen bestimmten Punkt erreicht haben, eine bessere Chance auf ein Überleben haben; aber auf dem Weg dorthin ist das Risiko zu versterben höher, eben gerade, weil sie transplantiert werden können, als wenn sie nicht transplantiert werden könnten. Dann würden sie auch sterben, aber sie würden später sterben. – Wenn sie nicht transplantiert werden können, sterben sie ja – so habe ich Sie doch richtig verstanden – auch, aber dann später?

(Zuruf von Herrn Dr. Schefe [Pfizer])

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das müssen wir jetzt einmal richtig klarstellen.

Frau Dr. Müller: Insgesamt parallel, aber – – Ja, genau, abhängig von der – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Schefe, Herr Leverkus, Sie dann auch? – Oder erst einmal Herr Schefe?

Herr Dr. Schefe (Pfizer): Ich glaube, ich darf beginnen. – Zwei Aspekte sind mir an dieser Stelle wichtig. Wenn man um die hochpotenten subsequenten Therapien zensiert – Inotuzumab, Blinatumomab, TKIs –, dann haben wir einen größeren Unterschied im medianen Overall Survival: Das sind 7,7 Monate unverändert im Inotuzumab-Arm und 5,3 Monate im medianen OS im Kontrollarm. Das ist das eine.

Das Zweite, was ich nur noch zusätzlich erwähnen möchte, ist: Wir sehen in der Tat bei den Patienten, die im Kontrollarm sind und nicht transplantiert werden, kein substanzielles Überleben; das sind 2,6 Prozent der Patienten. Da haben wir in unserem Inotuzumab-Arm auch ohne Transplantation noch eine Rate von über 11 Prozent.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Leverkus, wollen Sie ergänzen oder nicht mehr? Nehmen Sie am besten das andere Mikro; das vor Ihnen stehende scheint irgendwie nicht richtig zu funktionieren.

Herr Leverkus (Pfizer): Nur noch einmal zur Zusammenfassung. Die mediane Überlebenszeit ist im Prinzip ja nur ein Punkt auf der Kurve, genauso wie ein Mittelwert. Er sagt nur unter gewissen Bedingungen etwas über die ganze Kurve. Hier sehen wir ein schönes Beispiel, bei dem wir in unterschiedlichen Phasen halt unterschiedliche Verläufe haben. Wie Herr Wörmann schon gesagt hat, sind die Kurven in den ersten Monaten eben gleich; anschließend gehen sie übereinander, und dann zeigt sich im Prinzip der Vorteil. Gäbe es diesen Vorteil nicht, dann würden die Kurven zusammenliegen. Das ist eben der Punkt, warum der Median hier in diesem speziellen Fall keine oder nur bedingte Aussagekraft hat. Vielmehr ist das, was da hinten passiert, das Relevante, auch aus statistischer Sicht. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Da haben Sie natürlich die Zeit bis zum Ereignis nicht mit drin – da haben Sie dann einen Schnitt –, wenn Sie die Zweijahresüberlebensraten angucken.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Wenn Sie die Raten der Überlebenszeit am Ende betrachten, ist die Zeit dabei nicht berücksichtigt.

(Frau Dr. Müller: Genau!)

Aber sie ist im Hazard Ratio berücksichtigt, was ja auch signifikant ist.

Frau Dr. Müller: Ja, ja. ... (akustisch unverständlich) und signifikant; das ist völlig außer Diskussion, –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es spricht jetzt Frau Müller.

Frau Dr. Müller: – das mediane Gesamtüberleben. – Gut, dann frage ich jetzt einmal etwas anderes: Warum sind im Kontrollarm deutlich mehr Patienten ohne Therapie, also solche Patienten, die die Studientherapie überhaupt nicht erhalten haben? Das sind da über 11 Prozent, und im Verumarm oder im investigativen Arm sind es keine. Was sehen Sie als mögliche Gründe dafür an? Könnte es mit dem offenen Design zusammenhängen? Könnte es mit den Baseline-Charakteristika in diesen beiden Gruppen zusammenhängen, zum Beispiel mit der Rate von Philadelphia-Chromosom-Positiven und nach zwei Salvage-Therapien, die etwas höher war?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es beginnt jetzt Herr Scheffe, und dann kommt zur weiteren Ergänzung, nehme ich an, Frau Dr. Gökbüget. – Herr Scheffe, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Vielen Dank. – Wir hatten in der Tat im Kontrollarm 19 Patienten, die randomisiert wurden und keine erste Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 17 dieser Patienten haben letztlich ihr Einverständnis zurückgezogen bzw. haben eben die erste Dosis auf Entscheidung des Prüfarztes nicht erhalten.

Worin liegt das begründet? Wir haben natürlich Patienten, die ein großes Interesse an der Studienmedikation haben, die ein Interesse an Inotuzumab haben. Gerade Patienten, wie Sie sie erwähnt haben, die Philadelphia-Chromosom-positiv und in Salvage 2 sind, haben a priori eine ganz schlechte

Wahrscheinlichkeit für eine Heilung unter einer Standardchemotherapie. Wir wissen, dass die Ansprechraten da niedrig sind. Deshalb ist es ethisch notwendig gewesen, ein offenes Design zu machen, und letztlich auch verständlich, dass Patienten da ihr Einverständnis zurückgezogen haben und sich dann unter Umständen im Rahmen von Compassionate-Use-Programmen oder, wie Frau Dr. Gökbüget bereits erwähnt hat, im Rahmen der parallel ebenfalls rekrutierenden TOWER-Studie eine alternative Therapie versprochen haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich muss dazu noch ergänzend Folgendes sagen: Wir waren als behandelnde Ärzte nicht so ganz begeistert von den randomisierten Studien, denn es war damals schon klar, dass die Chemotherapie extrem schlechte Ergebnisse gebracht hat. Trotzdem wurde die Studie durchgeführt.

Sie müssen sich vorstellen, das ist eine seltene Krankheit, es waren relativ wenige Zentren in Deutschland offen; das heißt, die Patienten mussten auch in andere Zentren fahren, um an dieser Studie teilnehmen zu können. Meines Erachtens ist es sehr gut nachvollziehbar, dass man, wenn man 100 oder 150 Kilometer fährt, um in eine Studie zu kommen, und in den Chemotherapie-Arm kommt, dann als logisch denkender Mensch sagt, na gut, das kann ich auch in meiner Heimatklinik bekommen, und daraufhin sozusagen sagt, okay, ich ziehe mein Einverständnis zurück. Also, das ist ein ganz klarer Mechanismus für mitdenkende Patienten, die eben sagen, mir ist mein eigenes Wohl wichtiger als dass jetzt diese Studie optimal läuft.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage zu den in der Studie eingesetzten Chemotherapieregimen. Das waren ja FLAG, Cytarabin, Mitoxantron und Hochdosis Cytarabin. Da wäre für mich die Frage an die Kliniker, wie sie diese Regime bewerten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Dr. Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Das waren die Standardtherapien, die wir in den Empfehlungen für die Rezidive der B-Vorläufer ALL hatten. Man musste natürlich bei dem Einbringen der Patienten darauf achten, dass die Patienten eine solche Therapie nicht gerade unmittelbar vorher erhalten haben; aber das ist, denke ich, von den Ärzten entsprechend berücksichtigt worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Niemann, eine Nachfrage?

Herr Dr. Niemann: Ja, ich hätte das so mitgenommen, dass eigentlich FLAG-IDA sehr häufig in Deutschland eingesetzt wird und dass auch Hochdosis Methotrexat teilweise eingesetzt wird. Das ist jetzt hier in der Studie nicht erfolgt. Deshalb stelle ich noch einmal diese Nachfrage.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt, wie ich bereits erwähnt habe, eben schon davon ab, welche Therapien man unmittelbar gegeben hat. Bei Methotrexat ist es so, dass es in vielen Studien schon in der Firstline-Therapie eingesetzt wird, und dann spielt es in der Rezidivtherapie einfach keine große Rolle mehr. Wenn jemand darunter rezidiert, kann man annehmen, dass er dann nicht noch einmal darauf anspricht. Was das FLAG-IDA angeht, das ist richtig;

aber welchen Anteil dieses Idarubicin an diesem Block hat, kann, glaube ich, niemand richtig einschätzen. Ich würde das Regime trotzdem als Standardregime ansehen, auch ohne das Idarubicin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller dazu?

(Frau Dr. Müller: Nein, nein!)

– Nicht dazu, okay. – Dann ist Herr Mayer auf der Agenda.

Herr Dr. Mayer: Ich bin leider in der Rednerliste relativ weit hinten gelandet. Deswegen muss ich doch noch einmal kurz auf das Gesamtüberleben zurückkommen; tut mir leid. Ich habe noch eine Frage dazu.

Im EPAR ist auch eine Überlebenszeitanalyse abgebildet, die zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation beginnt. Da sieht man – ich merke das an, weil Sie vorher gesagt haben, das verlaufe parallel – eigentlich eher genau das Gegenteil, dass die Patienten im Interventionsrahmen erst einmal deutlich absacken und sozusagen früher versterben, und es läuft auseinander; es entsteht ein richtiger Bauch: Die Kontrollgruppe bleibt länger am Leben, und die Interventionsgruppe geht rasant nach unten, und dann – ich weiß jetzt die Zeitachse nicht genau – überkreuzen sie sich, und danach wird der Vorteil von Inotuzumab sichtbar. Da wäre für mich die Frage natürlich umso relevanter, wie denn die deutschen Zentren – Die Frage wäre dann: Da wäre eine hohe Frühsterblichkeit für die Interventionsarm-Patienten nach Transplantation ja eigentlich die Konsequenz, die ich dann so sehe. Nur diejenigen, die überleben, haben dann den deutlichen dramatischen Überlebensvorteil. So würde ich das sagen. Aber da wäre es umso wichtiger, dann sozusagen eine separate Analyse der Patienten zu haben, die in Deutschland vermehrt Transplantationen kriegen. Das wäre dann zu diskutieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Fragen wir Pfizer. Wer will von Ihnen antworten, Frau Böhme oder Herr Schefe? Sie müssen sich nur einigen. – Herr Schefe.

Herr Dr. Schefe (Pfizer): Ich würde mir die Antwort gerne mit Frau Böhme teilen. – Wir lesen diese OS-Kurve genauso wie Sie. Die therapieassoziierte Mortalität im Inotuzumab-Arm ist höher; das ist getrieben durch fünf Todesfälle durch VOD. Wir sehen dann allerdings, dass die anderen Todesursachen im Komparator-Arm in der Rate deutlich zunehmen, sodass wir dann am Ende, zwei Jahre nach Transplantation, im Inotuzumab-Arm ein höheres Gesamtüberleben haben, nicht signifikant, aber numerisch.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Ich möchte hierzu noch ergänzen, dass man auch bei der Interpretation solcher Kurven, so hilfreich sie auch sind, trotzdem vorsichtig sein muss, weil wir hier den randomisierten Vergleich verlassen. Wir wissen, nicht alle Patienten haben eine Stammzelltransplantation erhalten – es waren weniger im Vergleichsarm –, sodass man bei diesen Kurven trotz aller Interpretation immer noch vorsichtig sein muss. Ich sage einmal: Ich sehe das auch sehr mit Vorsicht. Wenn man dann noch einmal zu den deutschen Patienten hineinschaut, ist man völlig aus randomisiertem Vergleich heraus und kann wirklich allenfalls hypothesengenerierend Aussagen treffen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Meines Erachtens kann dies auch gut mit einem Selektionsbias erklärt werden, den wir da hatten. Überlegen Sie sich bitte: Einem Patienten, der eine intensive Chemotherapie als Rezidivtherapie bekommen hat, geht es nicht nur ein paar Tage schlecht, sondern

dem geht es Wochen schlecht, und auch danach ist er nicht so fit, wenn er in die Transplantation hineingeht. Das heißt, die Entscheidungskriterien, ihn in Richtung Transplantation zu bringen, sind relativ hoch eingestellt. Das zeigt sich vielleicht auch daran, dass gar nicht so viele Patienten aus dieser Gruppe transplantiert worden sind, sondern vielleicht nur diejenigen, die wirklich fit waren, die etwas jünger waren, die weniger Komorbiditäten hatten; all dies sind Daten, die wir gar nicht haben.

Bei der Inotuzumab-Studientherapie war es nun so, dass die Patienten ja überwiegend diese Therapie im ambulanten Setting bekommen haben, mit relativ wenig Akuttoxizitäten. Insofern war für mich als Transplanteur die Entscheidung, wen ich aus diesen beiden Gruppen transplantiere, bei den Patienten, die Ino bekommen haben, deutlich einfacher, weil sie einfach fitter waren. Sie haben dann aber möglicherweise im Rahmen von VOD-Komplikationen eher Probleme gemacht. Bei denen, die intensiv behandelt worden sind, kann es sein, dass sie noch fitter sein mussten, weil ich halt einfach die Vortherapie im Hinterkopf hatte und sie teilweise gar nicht in Richtung Transplantation habe kommen lassen, sprich, vielleicht sind die Gruppen bezüglich der Akuttoxizität gar nicht vergleichbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da wollte ich noch einmal kurz nachfragen. Aber ich meine, es ist doch so – davon gehe ich einmal aus –, dass die Randomblöcke national spezifisch starten. Das heißt, die Deutschen hatten ja praktisch eine Randomisierung, die in sich in Deutschland ausgeglichen werden musste. So kenne ich es von allen Studien. Also haben Sie länderübergreifend praktisch Randomblöcke vergeben. Ein einzelnes deutsches Zentrum kann praktisch nur Verum-Patienten behandelt haben und ein anderes nur Kontrollgruppe? – Okay, dann bin ich da falsch. Sonst hätte ich die Randomisierung angesprochen. Sie haben ja vorher auch gesagt, dass eigentlich die Transplantationshäufigkeit in Deutschland zwischen Intervention und Kontrolle vergleichbar war, relativ ähnlich, sodass man da doch eigentlich nicht diesen kompletten Randombruch hat, indem man sagt, es sind andere Patienten. Wenn sozusagen gleich viele aus Interventions- und Kontrollarm in Deutschland Transplantationen hatten, also ein höheres Niveau hatten als global betrachtet, dann müsste doch eigentlich das, was Sie gerade gesagt haben, nicht so eindeutig unterschiedlich sein, wenn man also die Transplantationshäufigkeiten vergleichbar hat, weil dann die Hinführung eine ähnliche gewesen wäre. Oder bin ich da komplett auf dem falschen Dampfer?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes, Sie hatten eben irgendwie zustimmend genickt. Dann sollten Sie das, wenn es geht, auch verbal ausdrücken.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Die Mitarbeiter von Pfizer können das sicherlich genauer erklären. Aber die Randomisierung war nicht national, sondern per Europa und Asien und Amerika. Von daher gab es keine nationale Stratifizierung und schon gar nicht pro Zentren. Es gab, soweit ich weiß, in Deutschland Zentren, wo die Patienten tatsächlich nur die konventionelle Therapie bekommen haben; ich glaube, das war in Frankfurt so. Bei uns war das durch Zufall ausgeglichen. Es war halt komplett unterschiedlich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber das können wir klarstellen. – Frau Böhme, Sie hatten sich gemeldet. Vielleicht können Sie es jetzt klarstellen. Oder Herr Schefe?

Herr Dr. Schefe (Pfizer): Was Professor Stelljes sagt, ist vollkommen zutreffend: Das wurde nach Kontinenten vorgenommen.

Zu den Patienten in den jeweiligen Therapiearmen: Wir sehen das durchaus verzerrt; da möchten wir gerne die Einschätzung von Herrn Professor Stelljes teilen. Wir sehen einfach bei den Patienten im

Kontrollarm, dass die Rate an protrahierten Grad-3- und höheren Nebenwirkungen in diesem Arm deutlich höher ist. Insbesondere Infektionen, schwere Infektionen, protrahierte schwere Infektionen haben dort einen sehr viel höheren Anteil, sodass ein relevanter Teil der Patienten im Kontrollarm gar nicht in eine Transplantation hineinkommen kann. Das sind dann tatsächlich nur die topfiten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer. – Herr Wörmann, direkt dazu?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. – Der wichtige Punkt ist folgender: Präspezifizierte Stratifikationsmerkmale in Studien können eigentlich nur prognostisch relevante Marker sein. Das würde voraussetzen, dass wir Daten hätten, dass in Deutschland die Prognose anders wäre als zum Beispiel in Frankreich oder in Großbritannien. Wir können hoffen, dass mittelfristig die Daten in Deutschland etwas besser sind, wenn wir mehr transplantieren. Aber diese Daten haben wir bisher nicht. Das heißt, in einer ALL-Studie kann man zwischen Europa und USA stratifizieren, weil in den USA das Risiko, dass nicht transplantiert werden kann, höher ist als in Europa. Deswegen ist das ein präspezifiziertes Stratifikationsmerkmal. Was Sie sagen, ist ein interessantes Merkmal, aber bisher nicht relevant und nicht durch Daten belegt. Deswegen kann man es nicht in Deutschland oder in Frankfurt als Stratifikationsmerkmal einführen. Das ginge ja nur dann, wenn man sagte, Frankfurt ist besser als Münster oder Münster ist besser als Frankfurt. Wenn es so wäre, dann würde es Sinn machen. Das können wir in Studien nicht und machen wir auch nicht. Dafür gibt es auch keine Daten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe es immer noch nicht ganz verstanden, weil mein Weltbild gerade zusammenbricht. Ist es hier in dieser Indikation so anders als in einer anderen, wo wir letztendlich ja Zentrumeffekte konstatieren bzw. regionale Länderauswertungen machen können? Sie können wir ja nur machen, wenn wir randomisierte Vergleiche auf Länderebene noch ermöglichen. Das scheint so hier definitiv nicht möglich zu sein, also auch keinen Sinn zu machen. Dann kann es aber auch letztendlich auch von der Gesamtaussage doch ein Problem geben, dass ich praktisch in Deutschland jetzt einmal potenziell nur Ino-behandelte Patienten habe und in den USA nur Kontrollgruppenpatienten habe, das heißt, dann – –

(Unruhe – Zuruf: Nein!)

Macht es denn dann Sinn?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Reden Sie jetzt nicht durcheinander.

(Herr Dr. Scheife [Pfizer]: Entschuldigung! Ich kann es direkt beantworten!)

Herr Wörmann als Erster – –

Herr Dr. Mayer: Ich war noch nicht fertig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung.

Herr Dr. Mayer: Die Ausgangslage ist doch die: Sie starten doch alle mit der Intention, die haben die Erkrankung, haben eine Indikation und sollen dann entweder Intervention oder Kontrolle kriegen. So startet eine solche Studie ja eigentlich. Das heißt, alle haben eigentlich die gleichen Startbedingungen. Es ist also nicht vorgegeben, dass das eine besser ist als das andere. Das müsste doch eigentlich pro Land jedem Patienten ermöglicht werden, ganz unabhängig vom Land. Ich verstehe es immer

noch nicht, warum das dann überhaupt nicht pro Land einfach praktisch sozusagen zwar nicht verblindet, aber halt randomisiert war. Das kann ich nicht so richtig nachvollziehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das machen wir fast nie. Ich wundere mich, woher Ihre Informationen kommen. Wir machen das sonst auch nicht. Wir haben sonst nie eine Stratifikation nach Niederlanden oder nach Belgien oder nach Frankreich, nicht in der Onkologie. Wir stratifizieren nicht, weil wir keine Daten haben. Der einzige Unterschied, wobei wir es einmal diskutiert haben, war bei Antikoagulanzen; da haben Sie die Daten in Erinnerung. Da haben wir diskutiert, dass zum Beispiel die Marcumarrate in bestimmten Ländern viel höher ist als in anderen. Da kann man so etwas tun, wenn das ein kritisches Merkmal wäre. Aber wir machen das sonst doch nie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Böhme.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es sind immer präspezifizierte Merkmale. Ein Land ist kein präspezifiziertes Merkmal, weil es prognostisch nicht relevant ist. Das darf man auch nicht.

Frau Böhme (Pfizer): Ich möchte hierzu ergänzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt kommt Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Es ist nicht üblich, es wird in der Regel nicht nach Ländern stratifiziert, weil es auch von der Praxis her, denke ich, gar nicht umsetzbar wäre. Gerade in Indikationen, bei denen wir recht wenige Patienten haben, sind solche Blöcke methodisch auch nicht machbar. Es ist, wie gesagt, generell nicht so. Im Dossier bzw. im Verfahren werden ja auch immer Subgruppenanalysen für länderspezifische und regionenspezifische Effekte präsentiert. Sie werden nicht präsentiert, weil sie unbedingt immer Stratifizierungsvariablen sind; aber sie sind letztendlich in der Verfahrensordnung festgeschrieben, und damit sind sie per Verfahren a priori bestimmt. Deswegen präsentieren wir sie letztendlich auch in den Dossiers, und Sie bewerten sie. Das heißt aber nicht, dass sie unmittelbar nach Ländern immer Stratifizierungen in den Studien finden; so gut wie gar nicht, würde ich jetzt einmal behaupten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das lasse ich jetzt einmal so stehen. – Frau Müller, direkt jetzt dazu? – Okay. Ich bitte auch die Teilnehmer nur um Nachsicht. Ich versuche das hier immer im Grunde thematisch abzugreifen, weshalb man dann teilweise auf der Frageliste nach hinten rutscht. – Jetzt Frau Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Ich werde einmal versuchen, wenn es geht, dass wir dieses Thema jetzt sozusagen ein bisschen klar kriegen, weil es auch noch andere wichtige Punkte gibt.

Ich habe Sie, die Fachgesellschaften, jetzt richtig verstanden, dass Sie sozusagen nur dann, wenn es irgendwie prädiktive oder prognostische Faktoren sind, die sich in bestimmten Ländern oder Ethnien – asiatisch, nicht asiatisch; ich denke zum Beispiel an Non-Small Cell Lung Cancer – abbilden, wirklich stratifizieren? Sie von Pfizer habe ich jetzt so verstanden, dass Sie die Zentrums- und Ländereffekte im Dossier vorlegen, weil wir das fordern; aber Sie stratifizieren nicht. Ist das richtig? Sie halten die Aussagekraft für begrenzt aufgrund dessen, aber Sie legen es vor?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Genau. So haben wir es ja häufig bei einer Vielzahl von Subgruppen im Dossier. In der Regel gibt es pro Studie zwei, vielleicht bis maximal vier Stratifizierungsfaktoren. Letztendlich haben wir aber schon alleine Alter, Geschlecht, regionenspezifische Effekte plus die Stratifizie-

rungsfaktoren, sodass wir häufig Subgruppenanalysen im Dossier haben, die nicht die Stratifizierungsfaktoren sind, so wie es in der Verfahrensordnung auch vorgeschrieben ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Herr Mayer dazu noch einmal? – Okay.

Herr Dr. Mayer: Ich möchte das ganz kurz abschließen. – Herr Wörmann, ich kann Ihnen folgen: Wenn wir im Vorfeld keine Anhaltspunkte haben, dass prognostisch oder irgendetwas in den Ländern unterschiedlich ist, mag dies ja stimmen. Aber dass die Versorgung unterschiedlich ist, das ist ja wohl unbestritten, und das ist doch ein relevanter Faktor, wo ich dann letztendlich überhaupt nie mehr – – Da muss ich echt noch einmal Tabula rasa in Bezug auf die letzten zehn onkologischen Bewertungen machen. Wenn es so ist, wie Sie sagen, dann könnte ich eigentlich nie Aussagen zu unterschiedlichen Versorgungsvorgehen oder Standards treffen, wenn ich da eigentlich nie mehr einen Vergleich Intervention versus Kontrolle eigentlich so richtig machen kann, weil ich komplett wild randomisiert habe. Also, „wild“ heißt einfach global stimmend, aber nicht mehr praktisch regional stimmig; denn die Versorgung – da sind wir uns doch einig – ist doch in bestimmten Ländern, sogar innerhalb von Europa, deutlich unterschiedlich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Inhaltlich kann ich den Punkt nachvollziehen. Wir haben das mit der Vergleichstherapie damals bei Decitabin sehr intensiv diskutiert. Aber jeder Methodiker zerreißt uns, wenn wir jetzt mit sieben Patienten anfangen, randomisierte Vergleiche hier in Deutschland zu machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich möchte auch zu dem Bias noch einmal etwas sagen. Er kann ja in den unterschiedlichen Ländern in verschiedenste Richtungen gehen. Wenn zum Beispiel in Deutschland mehr transplantiert wird und wir ältere Patienten transplantieren, dann kann das auch in eine negative Richtung gehen. In den USA kann es so sein, dass Patienten besser laufen, weil sie vielleicht nur in hochspezialisierten Zentren behandelt werden, gar nicht so, wie die normale Versorgung in den USA läuft. In Frankreich kann es sein, dass man keine passenden Spender findet und Cord-Blood-Transplantationen durchführt. Es gibt dann im Follow-up einer solchen experimentellen Therapie so viele Variationen, dass ich glaube, dass es viel zu kurz gegriffen wäre, dies nach Ländern oder Kontinenten zu machen. Aber noch genauer können wir es eben auch nicht machen, weil die Daten nicht vorhanden sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Ich glaube, das können wir jetzt einmal so stehen lassen, ja? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage an die Kliniker. Wie sehen Sie denn den Stellenwert des jetzt hier in Rede stehenden Inotuzumab versus Blinatumomab bei der Philadelphia-Chromosom-negativen ALL? Wo sehen Sie da jetzt den Stellenwert dieser beiden Medikamente? Gibt es da eines, das Sie bevorzugt einsetzen würden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Das ist natürlich eine Frage, die wir uns hier sehr intensiv stellen und auch in der Studiengruppe diskutieren, welche Kriterien es geben könnte in der Auswahl, welchen Pa-

tienten man was anbietet. Wir haben uns bereits darangesetzt, dazu ein paar Handlungsleitlinien für die Ärzte zusammenzustellen. Es wird aber immer eine individuelle Entscheidung bleiben müssen.

Ein Kriterium könnte zum Beispiel die Tumorlast sein, also Leukämiezellenlast, wo Blinatumomab relativ geringe Ansprechraten hat, wenn man einen sehr hohen Blastenanteil im Knochenmark hat, während Inotuzumab da eigentlich keinen großen Unterschied gezeigt hat. Aber es könnte zum Beispiel eine sinnvolle Sequenz sein, dass man zunächst einmal die Leukämiezelllast mit einem Medikament wie Inotuzumab senkt und dann die minimale Resterkrankung mit Blinatumomab behandelt. Das sind solche Aspekte, die man, meine ich, in weiteren Studien berücksichtigen muss, um den Einsatz dieser beiden Medikamente zu verbessern. Aber a priori gibt es eben wenige Kriterien, die ganz klar sind, außer zum Beispiel der Tumorlast oder bei extramedullären Befällen, wobei man Blinatumomab eher nicht einsetzen würde. Außerdem spielt natürlich die Applikationsform eine Rolle, wobei auch Patientenpräferenzen hineinspielen könnten.

Es lässt sich momentan also kein klares Für und Wider oder eine Rangfolge dieser beiden Medikamente abbilden, unter anderem auch deshalb, weil die beiden Studien nicht wirklich vergleichbar sind, was die Eingangsmerkmale der Patienten angeht. Das sind unterschiedliche Patientenkohorten und auch Rezidivformen gewesen. Da tun wir uns momentan noch ein bisschen schwer und brauchen, glaube ich, auch noch mehr Daten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes, können Sie etwas dazu sagen? – Herr Wörmann, ich habe Sie gesehen.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Ich kann vielleicht noch zwei, drei Sachen dazu ergänzen. Zum einen bezieht es sich auf das Label. Ein Patient mit einem ZNS-Rezidiv oder schweren zentralnervösen Nebenwirkungen oder Begleiterkrankungen ist sicherlich nicht unbedingt der gute Kandidat für Blinatumomab; er würde eher für Inotuzumab infrage kommen und dem Label entsprechend eben auch Kontraindikationen in Bezug auf Blinatumomab aufweisen.

Zum anderen zu Patienten mit zwei Transplantationen: Wir haben in der INO-VATE-Studie gesehen, dass das Patienten sind, die auch ein relativ hohes Risiko für eine VOD haben. Das wären vielleicht für mich die Patienten – also Rezidiv nach erster allogener Transplantation –, die zunächst einmal für Blinatumomab infrage kommen, zumal ich da auch eine andere Konditionierungstherapie wählen kann, die mir mit einer Inotuzumab-Vorthherapie dann vielleicht nicht so breit möglich wäre.

Das sind also durchaus relevante Entscheidungskriterien, die natürlich patientenindividuell sind, aber die in die eine oder andere Richtung gehen. Ohne Frage gilt dies vielleicht auch für Antigen-Expressionen. Es gibt zwar wenig Daten dazu, aber jemand, der tatsächlich im Rezidiv CD22-negativ ist, der ist natürlich a) nicht im Label; b) wäre das auch nicht der Kandidat für eine solche Rezidivtherapie und vice versa mit der CD19.

Es gibt also eine ganze Reihe von Faktoren, die Anhaltspunkte sind, wie wir uns in der Klinik in die eine oder andere Richtung entscheiden, welche Therapie wir empfehlen, und ohne Frage auch Patientenpräferenzen. Stellen Sie sich einen Patienten vor, der erst einmal 120 Kilometer anfahren muss, der mit einer Dauerinfusionspumpe versorgt ist, die dann vielleicht im ambulanten Setting nicht versorgt ist. Es gibt leider keine Pflegedienste in Deutschland, die dies momentan richtig bewerkstelligen können. Wenn die Pumpe aussetzt – das passiert leider mitten in der Nacht, und wenn, dann am Wochenende –, dann muss er wieder in die Uniklinik fahren, und da muss es dann gewechselt werden. Das ist natürlich bei einem älteren Patienten etwas schwieriger und dann, wenn er weiter weg wohnt, noch schwieriger.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind dankbar, dass wir jetzt zwei Präparate haben und dass wir eine Auswahl haben. Trotzdem muss ich sagen: Es ist Indirektologie auf hohem Niveau. Es ist kein Ersatz für eine randomisierte Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Schaaber.

Herr Dr. Schaaber: Ich könnte jetzt viele Fragen stellen, die sich nachher gestellt haben. Frau Müller hat vorhin schon die Patienten im Vergleichsarm angesprochen, die dann gar keine Therapie bekommen haben, weil sie das nicht wollten. Wie sind sie denn in die weiteren Berechnungen eingegangen, oder sind sie dann in den Vergleichen gar nicht weiter berücksichtigt worden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Schmitter.

Frau Schmitter (Pfizer): Das ist unterschiedlich. Wir haben nachgeschaut und gesehen, dass es kein einheitliches Bild gibt. Zum Teil wurden sie direkt zensiert, zum Teil wurden sie weiter nachverfolgt. Aber man sieht halt: Es gibt ja sozusagen die ITT- wie auch die mITT-Analyse. Die mITT-Analyse berücksichtigt diese 19 Patienten nicht; aber es zeigt sich halt über alle Endpunkte hinweg ein konsistentes Ergebnis, sodass nicht von einer Verzerrung dadurch auszugehen ist, dass diese 19 Patienten nicht behandelt wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Herr Schaaber? – Frau Müller und dann Frau Groß.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal eine Frage, die wir hier schon ein paarmal diskutiert haben, in dieser oder in ähnlichen Indikationen. Ich hätte gerne von den Fachgesellschaften und vielleicht auch von Ihnen, Herr Professor Stelljes, noch einmal etwas zur Relevanz, insbesondere zur prognostischen Relevanz, einer kompletten Remission und einer MRD-Negativität gehört. Zur Stammzelltransplantation hatten Sie sich ja schon geäußert; das ist also klar, das hat eine sehr hohe Relevanz. Aber haben komplette Remissionen und MRD-Negativität darüber hinaus eine Relevanz für die Patienten, sind sie also über die Chance einer kurativen Stammzelltransplantation hinaus patientenrelevant?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Komplette Remissionen sind ohne Frage im Zusammenhang mit der Transplantation bedeutsam. Bis vor etwa fünf Jahren haben wir zumindest in Münster im Transplantationsprogramm so gut wie keine Patienten berücksichtigt, die keine Remission hatten. Die Erfahrungen, die wir in der Vergangenheit im Rahmen der Transplantation gesammelt haben, waren eher katastrophal: Eigentlich kein Patient hat langfristig überlebt, wenn wir ihn nicht in Remission in die Transplantation hineinbekommen haben.

Es gibt nun einige innovativere Transplantationskonzepte, die vielleicht dem einen oder anderen Patienten auch dann eine langfristige Remission mit Transplantation bringen können, wenn er nicht in Remission ist. Aber das sind Ausnahmen und nur ganz wenige Patienten. Komplette Remission ist für mich im Rahmen der Transplantation direkt mit der Prognose des Patienten verbunden. Minimale Resterkrankung ist gerade im Zusammenhang mit den moderneren Therapien relativ schwierig zu interpretieren. Sie hat einen Effekt, ohne Frage – das zeigt sich auch an der Studie –, dass Patienten, die MRD-negativ sind, ein besseres Langzeitüberleben haben. Aber möglicherweise kann das auch teilweise ein wenig gegenkompensiert werden, wenn wir MRD-gerichtete Therapien dazusetzen und

möglicherweise die Remissionstiefe vor Transplantation verbessern. Beides ist sicherlich von immenser Bedeutung für das langfristige Outcome der Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): So, jetzt zunächst Frau Gökbuget, dann Herr Professor Wörmann und dann Herr Scheffe. – Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich erwähnte vorhin bereits, dass das Erreichen einer kompletten Remission ein hochrelevanter Endpunkt für die Patienten ist, weil sie dann die Klinik verlassen, weil sie mit ihrem Blutbild wieder regenerieren und ein „normales“ Leben führen können. Die minimale Resterkrankung ist ja nichts anderes als eine Vertiefung der kompletten Remission in dem Sinne, dass die Leukämiezelllast noch weiter reduziert ist. Das zeigt zum Ersten die hohe antileukämische Wirkung in einer Substanz, und das ist ja das, was wir eigentlich haben wollen. Zum Zweiten ist das natürlich auch eine bessere Voraussetzung für die Stammzelltransplantation, die immer aus zwei Elementen besteht, zunächst der Konditionierung und dann der Zellgabe, und die eine gewisse Zeit braucht, um diesen Graft versus Leukämieeffekt zu etablieren. Je niedriger die Tumorlast davor ist, desto größer sind die Chancen, dass man diesen Zeitpunkt überhaupt erreicht, ohne vorher ein Rezidiv zu erleiden. Insofern ist die minimale Resterkrankung durchaus wichtig.

Man fragt sich natürlich schon: Warum rezidivieren trotzdem so viele Patienten, obwohl die molekulare MRD-Remissionsrate so gut ist? Aber wir haben es eben mit einer sehr aggressiven Erkrankung zu tun, die auch genetisch instabil ist, und gerade unter einer Monotherapie kann es durchaus sein, dass sich eben dann auch resistente Subklone weiterentwickeln, die dann wieder zum Rezidiv führen, zum Beispiel durch einen Antigenverlust oder andere Mechanismen. MRD-Negativität heißt also nicht Heilung; aber es ist ein Schritt in Richtung Heilung. So würde ich es auslegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie machen mit Minimal Residual Disease ein großes Fass auf, weil es sich nicht allein auf die ALL bezieht, sondern wir werden dies Anfang des nächsten Jahres hier beim multiplen Myelom diskutieren. Ich glaube bei Kyprolis, wenn es wieder aufgenommen wird.

Zurzeit ist die Fachgesellschaftsmeinung: Wir unterscheiden zwischen prognostischer und prädiktiver Relevanz. Wir sehen, dass es prognostische Relevanz hat, weil die Tiefe der Remission mit der Dauer der Remission und zum Teil auch dem Gesamtüberleben korreliert. Trotzdem sind wir im Moment zurückhaltend bei den meisten Studien, wenn es nicht prädiktiv ist für die dann neu einzuleitende Therapie, und das ist es zurzeit bei der ALL nicht, sondern die Parameter, die wir zurzeit nutzen, beziehen sich auf beides. Zur hämatologischen Remission hat es Herr Stelljes gesagt; dann werden die Patienten nach Hause entlassen und sind entspannt. Das hat einen großen Einfluss auf die Patienten. Dann ist MRD ein wissenschaftlicher Parameter. Außer bei der chronischen myeloischen Leukämie und bei der akuten Promyelozytenleukämie ist MRD zurzeit nicht prädiktiv.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Ich möchte das noch unterstreichen. Die MRD-Negativität bzw. -Positivität ist im Rahmen der primären Therapie der ALL allerdings durchaus entscheidend. Das ist ein Parameter, nach dem die primäre Therapie gestaltet wird, unter Umständen sogar eine Indikation für die Stammzelltransplantation.

Was die prognostische Relevanz anbelangt, möchte ich das gerne noch einmal mit Zahlen unterstreichen. Das sind die Daten von Frau Gökbuget, publiziert 2012, GMALL-Studiengruppe: Das mediane

Alter der Patienten betrug 33 Jahre – sie waren also viel jünger als bei uns –, und es waren nur Salvage-I-Patienten. Sie hatten eine Dreijahresüberlebensrate von 47 versus 13 Prozent mit oder ohne Remission. Zudem gibt es eine sehr aktuelle Publikation vom MD Anderson Cancer Center wo man sich gerade auch innovative Therapien angeschaut und die Prognose von MRD-negativen und -positiven Patienten verglichen hat. Das waren mediane OS-Unterschiede von 27 versus 9 Monaten, und da haben MRD-negative Patienten sogar eine Dreijahresüberlebensrate von 65 Prozent erreicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Groß, Sie haben sich gemeldet.

Frau Groß: Frau Müller hat eigentlich meine Fragen schon vorweggenommen. Ich möchte aber gerne noch einmal nachfragen. Die komplette Remission ist also quasi eine notwendige Voraussetzung für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation? Es gibt aber auch Ausnahmen, dass Stammzelltransplantationen durchgeführt werden, obwohl diese Voraussetzung nicht vorliegt; so hatte ich Herrn Professor Stelljes verstanden. Vielleicht noch eine Frage. Was muss denn vorliegen, damit eine Stammzelltransplantation trotz einer kompletten Remission nicht durchgeführt wird?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Ich beginne mit der letzten Frage. Kontraindikationen für eine Transplantation sind in erster Linie medizinische Kontraindikationen, so eine aktive Infektion, die in sich mit hoher Wahrscheinlichkeit lebenslimitierend sein kann. Das heißt, nicht jeder Patient mit einer aktiven Infektion hat eine Kontraindikation; aber eine aktive progrediente Schimmelpilzinfektion ist sicherlich eine Kontraindikation.

Spenderverfügbarkeit ohne Frage, wobei es mittlerweile relativ schwierig ist, zumindest in Deutschland von Nichtspenderverfügbarkeit zu sprechen. Wir haben wachsende Transplantationsprogramme im haploidenten Bereich. Haploidente Spender hat man fast bei jedem Patienten. Das weltweit größte Spenderregister ist in Deutschland die DKMS mit den verschiedenen kleineren Spenderregistern. Für die Münsteraner Realität heißt das, dass wir für weit über 90 Prozent unserer Patienten einen Zehn-von-Zehn-Match-Spender finden, also einen sehr gut passenden Spender. Das passiert eigentlich relativ selten.

Alter per se ist sicherlich keine Kontraindikation, wobei man sich Patienten im Alter von jenseits der 70 sicherlich sehr genau anguckt. Kontraindikationen sind im Prinzip andere internistische Begleiterkrankungen, die eine mögliche intensive Therapie ausschließen, wobei ein Patient, der eine rezidierte akute lymphatische Leukämie hat und eine vorhergehende intensive Chemotherapie gehabt hat, meines Erachtens im Prinzip auch transplantationsfähig ist.

Nun zu der Frage, unter welchen Voraussetzungen ich jemanden, der nicht in Remission ist, trotzdem transplantieren würde. Das machte ich dann, wenn ich keine alternative Therapie zur Verfügung habe, wenn ich beide Antikörpertherapien ausgeschöpft habe oder die eine oder andere nicht möglich ist und ich keine andere, weitere experimentelle Therapie zur Verfügung habe. Ab nächstem Jahr werden wir zumindest eine CAR-T-Zell-Studie in Deutschland aktiv haben; so etwas würde man dann natürlich überlegen. Bei Philadelphia-positiver ALL müsste man natürlich alle TKIs ausgeschöpft haben.

Wenn ich dann einen jungen Patienten vor mir habe, der vielleicht ECOG 0 bis 1 ist, der eine aktive Leukämie hat, dann kann ich durchaus überlegen, einmal ein anderes Konditionierungsregime anzuwenden. Die Düsseldorfer Kollegen haben dazu vor Jahren eine kleine Pilotstudie veröffentlicht, in

deren Rahmen sie eine sehr intensive Konditionierung angewendet haben und diese Patienten tatsächlich – zumindest einige wenige – in eine längere Remission bekommen haben. Uns ist dies mittlerweile auch bei einigen wenigen gelungen, die jetzt zwei, drei Jahre trotz aktiver Leukämie vor Transplantation in der Remission sind. Das sind Einzelfallentscheidungen, Gott sei Dank relativ selten. Vor allen Dingen wird dies vor dem Hintergrund, dass wir jetzt eine Substanz haben, mit der wir zu fast 80 Prozent eine Remission erreichen, Gott sei Dank etwas seltener sein. Aber es wird sicherlich in Zukunft noch vorkommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Antwort. – Frau Dr. Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich möchte noch ergänzen. Das Alter spielt natürlich durchaus eine Rolle. Ab einem gewissen Alter kommt man dann eben in sehr hohe Risiken einer transplantationsassoziierten Mortalität, und man kann auch weniger intensive Konditionierungsschemata einsetzen. Das ist also immer eine Abwägungssache.

Wir sollten natürlich auch nicht vergessen: Es hängt immer auch von der optimalen Planung ab. Das heißt, wenn ein solches Zentrum nicht fit ist und darauf achtet, dass der ganze Ablauf durchgeplant ist, kann es natürlich passieren, dass der Patient in der Planungsphase schon wieder rezidiert. Die Remissionen sind ja oft auch nicht so stabil. Das heißt, man muss da schon ein optimales Planungskonzept haben.

Deswegen fand ich und fanden wir international diese Analyse in vielen Gremien auch sehr interessant. Wir halten es für gut, dass man tatsächlich schaut: Was wollen wir mit der Substanz? – Wir wollen die Patienten in CR bringen und dann in dieser CR transplantieren. Da waren die Ergebnisse ja eigentlich sehr vielversprechend. Das waren diese 40 Prozent, die Herr Scheffe vorhin erwähnt hat. Deswegen empfand ich das schon als einen wichtigen Gradmesser dafür, was man erreichen kann, wenn es optimal läuft.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe, Sie haben gerade genickt. Meine Bitte wäre, dass Sie Ihr Nicken jetzt auch verbal zum Ausdruck bringen. Dann kann man es im Protokoll festhalten.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): In der Tat, wenn man sich die CR-Patienten anschaut, die transplantiert werden, haben wir da Zahlen von 40 Prozent Zweijahresüberlebensrate versus knapp über 10 Prozent ohne Transplantation.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller, jetzt direkt dazu? Ich frage, weil Sie sonst als Fragestellerin weiter hinten wären. – Wenn es direkt dazu ist, dann können Sie jetzt die Frage stellen.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eine Frage zu dem stellen, was Sie, Frau Gökbuget, gerade gesagt haben, Stichwort Remissionsdauer. Wir haben ja vorhin diskutiert, dass hier in der Regel transplantiert wurde, wenn es aufgrund einer Complete Reponse möglich war. Es wurde auch über die Risiken gesprochen, die sich in der ersten Zeit für die Patienten aufgrund der Maßnahme einer Transplantation ergeben; aber es gab Hoffnung auf längeres Überleben. Meine Frage ist einfach: Wie sieht es mit der Remissionsdauer aus?

Sie haben gerade kurz etwas im Vergleich zu Blinatumomab gesagt. Da hatten wir ja wohl eher etwas längere Remissionen, zumindest unter Blinatumomab. Das müssen wir nachher noch einmal diskutieren. Es wurde ja darüber gesprochen – das weiß ich noch, das war ja anders –, da gab es keine er-

höhte Transplantationsrate, und es wurde darauf hingewiesen, dass sich teilweise trotz Erreichen einer Complete Response gegen eine Transplantation entschieden wurde, weil das einfach möglich war, weil die Remissionen eine ganze Weile angehalten haben. Vielleicht könnten Sie einfach noch einmal etwas zu dem Punkt der Remissionsdauer unter Inotuzumab – das ist ja das, was uns heute interessiert – im Vergleich zur Standardchemotherapie sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Schefe.

Herr Dr. Schefe (Pfizer): Wir können natürlich nur über die TOWER-Daten sprechen, also aus der Zulassungsstudie von Blinatumomab, die publiziert sind. Wir wissen aber, dass das Follow-up für Blinatumomab limitiert ist, sodass wir es zumindest als schwierig empfinden, von außen zu evaluieren, welchen Stellenwert die Transplantation innerhalb dieser Studie hat. Wir wissen, dass sowohl das PFS – da haben wir einen sehr signifikanten Vorteil von über drei Monaten – als auch die Duration of Remission limitiert ist. Wir wissen, dass wir außer bei zehn, zwölf Patienten, die auch langfristig ohne Transplantation überleben, diesen Remissionseffekt verlieren. Von daher sehen wir einen wichtigen Stellenwert für die Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation bei jedem Patienten, der dafür qualifiziert ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Gökbuget, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich kann das bestätigen. Ich möchte jetzt auch keinen Vergleich herstellen, weil die Daten in Publikationen viel zu wenig genau ausgewertet sind, als dass man da wirklich etwas Valides sagen könnte. Aber bei Inotuzumab ist es sicherlich so, dass das optimale Konzept ist, wie es auch in der Fachinfo beschrieben ist, eine begrenzte Zahl von Blöcken zu applizieren und dann die Patienten in die Transplantation zu überführen. Bei der Blinatumomab-Studie war es zudem so, dass viel mehr Patienten schon vortransplantiert waren. Das haben wir beim letzten Meeting ausführlich diskutiert. Das ist eine ganz andere Patientenkohorte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Mayer direkt dazu?

Herr Dr. Mayer: Ich will kurz den ganzen Themenblock, MRD oder CR, für mich noch einmal so subsumieren, wie ich das mitgenommen habe. Wie Herr Wörmann gesagt hat, ist MRD, da es nicht mehr prädiktiv ist, was die Therapie betrifft, erst einmal nicht eindeutig von der direkten Relevanz und CR eigentlich nur in Kombination mit SZT. So habe ich das jetzt mitgenommen. Also, das Paket CR, wenn man da relativ zügig eine Transplantation macht, dann – – Aber so, wie ich vorher Frau Gökbuget verstanden habe, muss man auch oftmals zügig nach CR eine Transplantation machen, weil man sie sonst möglicherweise wieder verliert. Man weiß nicht, wie lange die CR anhält, und will es gar nicht wissen, weil man eigentlich die SZT machen will.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Schefe als Erster, dann Herr Professor Wörmann. – Herr Schefe.

Herr Dr. Schefe (Pfizer): Die Beschränkung des prognostischen Wertes von CR und MRD beschränkt sich nicht ausschließlich auf Patienten, die danach eine Transplantation erhalten. Wir haben in unserer ITT-218-Population CR-Raten von 80 Prozent; das ist unerreicht hoch. Die CR drückt aus, dass wir unterhalb der Detektionsschwelle des Mikroskops keine Leukämiezellen mehr sehen. MRD geht im Grunde genommen dann auf 0,1 Prozent und darunter; das heißt, es ist eine vertiefte Remission. Meines Erachtens ist es intuitiv und auch aus unseren Daten ablesbar, dass die weitere Prognose desto besser ist, je tiefer die durch unsere Therapie erreichte Remission ist. Wenn es darum

geht, wie viele Patienten wir heilen, ist sicherlich der wichtigste ausschlaggebende Faktor die Antwort auf die Frage, ob wir die Patienten in eine Transplantation bekommen, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Trotzdem ist es genau so, wie Sie es sagen: Im Rezidiv der ALL richten wir uns nach der CR, dann so schnell wie möglich transplantieren, und da richten wir uns nicht nach MRD, auch wenn MRD ein für die Prognose spannender Parameter ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Holtkamp? – Ich habe als Nächste auf der Liste Herrn Wenzel und Frau Bickel. Ich schaue jetzt ein bisschen auf die Uhr. Wir machen das jetzt anderthalb Stunden; vielleicht kann man doch irgendwie zum Ende kommen. – Jetzt Frau Holtkamp, dann Herr Wenzel und dann Frau Bickel.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe mehrere Fragen, die ich vielleicht direkt hintereinander stelle. – Zunächst einmal direkt dazu: Bei Blinatumomab hatten Sie ja ein bisschen spekuliert, dass vielleicht die Raten auch deshalb nicht unterschiedlich sind, weil die Fantasie bei dem Medikament relativ groß ist, sowohl bei Patienten als auch bei Ärzten. Das war da der Erklärungsansatz. Das wäre dann jetzt hier der Umkehrschluss, dass die Fantasie bei dem Medikament nicht so groß ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp, können Sie etwas direkter ins Mikrofon sprechen? Dann kann man Sie besser verstehen.

Frau Dr. Holtkamp: Also, meine Frage war, ob in diesem Fall, bei diesem Medikament die Fantasie nicht so groß ist wie bei Blinatumomab.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Fantasiefrage. – Da muss man erst einmal überlegen, wie man das jetzt verstehen soll. – Frau Göckbuget.

Frau Dr. Göckbuget (GMALL): Das ist natürlich sehr schwierig zu beantworten, weil das wirklich individuell ist. Inotuzumab ist ja im Grunde eine zielgerichtet abgegebene Chemotherapie, während Blinatumomab auf einem ganz anderen Prinzip basiert, nämlich einer Zelltherapie; das wird dann weiter noch einmal in die CAR-T-Cells fortgespielt. Vom Ansatz ist es schon so, dass man in diese Zelltherapien vielleicht mehr Fantasien hineinsetzt, dass da langfristig etwas erreicht werden kann, eventuell auch aufgrund der Studien mit der Substanz bei minimaler Resterkrankung, wobei man die Patienten mit niedriger Tumorlast behandelt hat. Aber das ist meines Erachtens für die jetzt hier anstehende Beurteilung nicht wirklich weiterführend, weil das ganz individuelle Ansätze sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer möchte noch darauf antworten? – Herr Scheffe, Sie? Fanden Sie es grenzenlos, oder wie?

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Ich kann natürlich nicht in die Gedankenwelt der Fachkreise hineinschauen; aber uns ist wichtig, dass wir uns an bestehende Evidenz halten. Wir wissen, dass die einzige kurative Option in der Indikation rezidivierter oder refraktärer ALL Stammzelltransplantation ist. Das ist das, was wir wissen, aus Jahrzehnten der Forschung: Wir brauchen die Stammzelltransplantation. Ich fürchte, dass die Daten, die es zu immuntherapiebasierten und anderen innovativen therapeutischen Ansätzen gibt, noch zu beschränkt sind, als dass man entsprechende Empfehlungen aussprechen könnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Es zeigt sich ja, dass der Stellenwert sich eben gerade dort entfaltet, wo Patienten auch allogene transplantabel sind. Das heißt aber dann im Umkehrschluss, dass dies auch ein Kriterium wäre, bei dessen Vorliegen man das eher nicht einsetzen würde, wenn das nicht geht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Wenn wir uns die Hazard Ratio anschauen, haben wir eine 30-prozentige Risikoreduktion fürs gesamte Überleben, auch bei Patienten, die nicht transplantiert werden. Wir sehen auch da einen signifikanten Unterschied im medianen Overall Survival, und wir haben meines Wissens immerhin 11,7 Prozent der Patienten, die nicht transplantiert sind, die nach zwei Jahren noch leben. Von daher sehen wir auch da klaren Profit, natürlich neben dem symptomatischen Gewinn, dem Erreichen einer Remission, der Nichtbedürftigkeit der Hospitalisierung. Gerade auch diese patientenrelevanten Aspekte sollen hier jenseits der technisch messbaren Effektivität nicht vergessen werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das habe ich vorhin etwas vorsichtig auszudrücken versucht. Die Frage ist ja, ob wir völlig von der Zulassung abweichen. Die Alternative ist, falls Sie nicht transplantieren können, aggressive Chemotherapie, zum Beispiel jetzt im FLAG-Regime, oder Inotuzumab, und dann sehen wir keinen Zusatznutzen für Inotuzumab; es ist nicht besser. Aber für die Patienten ist es deutlich angenehmer: Sie sind nicht im Krankenhaus, haben deutlich weniger Nebenwirkungen, haben weniger Risiken für schwierige Infektionen, scheinen damit aber nicht länger zu leben. Insofern würde ich es trotzdem als Option gerne haben, und wir benutzen es als solches, weil Patienten davon profitieren können, auch wenn wir den Gewinn über die langfristige Überlebensrate nicht zusätzlich haben. Aber es den Patienten nicht als Option anzubieten, halte ich für falsch.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Es wäre natürlich schön, wenn sich gerade so etwas dann in Lebensqualitätsdaten widerspiegelte; aber das nur als Kommentar. – Dann war noch eine Frage zur MRD; die ist ja durchführbar – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Langsam, langsam, langsam! Jetzt wollen wir das Thema noch einmal aufgreifen. – Herr Professor Wörmann, Thema Lebensqualität.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ganz kurz. Wir hatten bezüglich der Lebensqualität schon kritisch angemerkt, dass wir die Daten hier nicht für vollständig halten. Die Schwierigkeit ist allerdings, dass wir hier mit einer rezidivfreien Überlebenszeit von unter zwei Monaten das Problem haben, das wir immer mit den Überlebenszeitbögen diskutieren, wenn man zum Beispiel nach drei Monaten guckt, wie viel Leute die Bögen zurückgeschickt haben. Das sind dann weniger als 50 Prozent der Patienten. Da muss man ein anderes Instrument nehmen, aber grundsätzlich auch verlangen, wo nach drei und vier Wochen schon geguckt wird, also dann, wenn mehr als die Hälfte der Patienten noch überleben können.

Das heißt, hier besteht auch ein methodisches Problem. Das inhaltliche Problem dabei ist, dass die Patienten im Rezidiv andere Probleme haben, als noch 50 Items in Lebensqualitätsfragebögen auszufüllen. Das ist nicht falsch gelaufen, aber das ist ein Grundkonzept bei den Patienten, die so kurze

rezidivfreie Überlebenszeiten haben. Wir haben das angemerkt, auch kritisch angemerkt, sehen aber hier auch eine Begrenzung in der Krankheit an sich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Holtkamp, eine weitere Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Dann ist die MRD ja durchflusszytometrisch erhoben worden, nicht mit PCR. Es wäre ja zu erwarten, dass die Raten mit PCR noch etwas niedriger wären, trotz dieser beeindruckenden Unterschiede.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Antwort? – Herr Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Wir möchten betonen, dass die MRD-Bestimmung mittels Immunphänotypisierung und Durchflusszytometrie international anerkannt ist und auch im Rahmen der ESMO-Guidelines empfohlen wird. Selbstverständlich hat diese Methode, die MRD-Diagnostika für die ITT-218-Population, in einem zentralen Labor stattgefunden. Das ist ausführlich validiert; da gab es ein bestätigtes Sensitivitätsniveau von 10^{-4} Zellen. Das ist auch das Sensitivitätsniveau der meisten etablierten PCR-basierten Verfahren.

Die Empfehlung der GMALL ist im Rahmen der Studiengruppe, die MRD-Diagnostik PCR-basiert durchzuführen, und zwar aufgrund dessen, dass perspektivisch die Sensitivität höher sein kann und auch die Reproduzierbarkeit, die Standardisierbarkeit besser ist. Dem schließen wir uns an. Im internationalen Kontext ist es jedoch so, dass die Verfügbarkeit von Durchflusszytometrie besser ist und auch die Schnelligkeit und Kostengünstigkeit höher ist. Zudem hat MRD bei uns auch ein therapiesteuerndes Moment, wobei die Entscheidung über den dritten Therapiezyklus MRD-basiert getroffen wird. Da hat man ein enges Zeitfenster von wenigen Tagen, sodass uns das gerade in dem Kontext auch als die besser einsetzbare diagnostische Methode erscheint.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Scheffe. – Herr Professor Stelljes, dann Frau Dr. Gökbuget.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Ich kann jetzt etwa 30 Patienten überblicken, die entweder den einen oder den anderen Antikörper bekommen haben, wobei wir beide Methoden angewendet haben. Das heißt, da haben wir die PCR-basierte Methode und die Immunphänotypisierung. Wenn sie MRD-negativ sind, dann sind sie mit beiden Methoden MRD-negativ. Da gibt es keinen großen Unterschied.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich möchte auch noch einmal erläutern, warum wir in der deutschen Guideline die PCR empfohlen haben. Das hat sich historisch entwickelt, auch für die Erstlinientherapie, und wir haben natürlich alle Daten zum prognostischen Stellenwert mit der PCR-Methodik und wenden das jetzt auch schon für Therapiestratifikation in der Firstline an. International ist, wie gesagt, in vielen Ländern die Flowzytometrie vorrangig. Entscheidend ist, dass es in einem zertifizierten Labor nach standardisierten Verfahren durchgeführt wird, eben nicht in einzelnen Kliniken. Das ist auch die Gefahr der Flowzytometrie, dass man dann, wenn jede Klinik anfängt, das selbst durchzuführen, zu keinen guten Ergebnissen kommt. Deswegen haben wir für die Firstline in Deutschland eine ganz klare Linie PCR, aber das schränkt nicht den Stellenwert der Ergebnisse in dieser Studie ein, wenn sie mit Flowzytometrie erhoben worden sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Jetzt habe ich auf der Agenda Herrn Wenzel, Frau Bickel und dann Herrn Mayer. – Frau Holtkamp noch einmal?

Frau Dr. Holtkamp: Ich war mit meinen Fragen noch nicht fertig. – Einfach noch einmal eine Rückfrage dazu. Das zielte ein bisschen darauf, dass man dann eigentlich immer genau gucken muss, ob es eine PCR-basierte oder eine Durchflusszytometrie-basierte PCR ist, weil die Raten unterschiedlich sein könnten? Aber das sehen Sie explizit nicht so? Also muss das nicht immer dabei sein, ob es PCR oder Durchflusszytometrie ist, gerade wenn man das zwischen verschiedenen Studien vergleicht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe und dann Herr Professor Wörmann.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Es ist natürlich nötig, dass man die Methodik, die angewendet wurde, deklariert. Wenn wir beispielsweise die TOWER-Studie nehmen, so sind da Sensitivitätsanalysen durchgeführt worden, um zu vergleichen, ob es Unterschiede in den MRD-Befunden gibt. Sie decken im Grunde genommen die monozentrische Aussage von Herrn Professor Stelljes: Solange das validiert ist und in einem Labor erfolgt, das diese Methode beherrscht und entsprechend akkreditiert und zertifiziert ist, hat das identische Stellenwerte und ergibt keine unterschiedlichen Ergebnisse.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fehlt das Dritte: standardisiert, zertifiziert und beim selben Patienten immer dieselbe Methode. Da kann man nicht hin- und herswitchen; das ist noch relevant.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp, noch eine Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Die nächste Frage ist: Planen Sie auch eine Zulassung für Kinder, weil das ja auch eine Krankheit ist, die insbesondere im Kindesalter eine Rolle spielt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Es läuft ein pädiatrischer Entwicklungsplan; eine Zulassung ist aktuell noch nicht absehbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp, noch eine Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, die letzte Frage. – Es gab bei den Nebenwirkungen Vorteile für Inotuzumab; aber bei den therapiebedingten Todesfällen gibt es einen Nachteil für Inotuzumab. Ist das insbesondere auf diese VOD zurückzuführen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Die Raten sind in der Tat unterschiedlich; 11 versus 15 Prozent und 11 versus 16 Prozent sind das. Das ist sicherlich getrieben durch VOD; das ist aber vor allem dadurch getrieben, dass wir ganz unterschiedliche Beobachtungszeiträume hatten. Im Kontrollarm haben wir im Median 0,9 Wochen therapiert plus dann dem entsprechenden zusätzlichen Beobachtungszeitraum von 42 Tagen. Im Mittel haben wir im Inotuzumab-Arm 8,9 Wochen therapiert, sodass dann infektionsbedingte Todesfälle deutlich verstärkt auch im Ino-Arm erfasst wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Holtkamp, zu Ende? – Okay. – Herr Wenzel.

Herr Wenzel: Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker. Hat die Tiefe der Remission, also die MRD, einen Einfluss auf die Toxizität der Konditionierungsregime, die sich dann in der Stammzelltransplantation anschließen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann es beantworten? – Herr Professor Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Bisher noch nicht, sollte es aber möglicherweise. Ich glaube, was wir insbesondere aus Transplantationssicht aus der Studie lernen können, ist, dass wir neu lernen müssen. Wir haben relativ hohe Raten nicht rezidivbedingter Todesfälle. Das kennen wir allerdings aus den konditionellen Regimen. Da brauchten wir das möglicherweise auch, weil die Patienten häufig vielleicht gerade einmal zur Remission hineingegangen sind. Jetzt haben wir eine Therapie, bei der wir tatsächlich tiefe Remissionen erreichen können. Ich frage mich selbst: Brauchen wir überhaupt noch die volltoxischen Konditionierungen, oder müssen wir nicht da zurückschalten? Das ist der nächste Schritt, den wir sicherlich auch im Rahmen der Studiengruppe diskutieren müssen, ob wir das empfehlen, ob wir da nicht von vornherein von den volltoxischen Regimen abweichen und Regime empfehlen, die vielleicht mit geringen Risiken assoziiert sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Will noch jemand ergänzen? – Nein. Herr Wenzel, noch eine Nachfrage?

(Herr Wenzel: Nein, danke!)

– Dann Frau Bickel und anschließend Herr Mayer. Vielleicht können wir irgendwann einmal zum Schluss kommen. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte nur noch einmal rückfragen. Herr Mayer hatte das ja eben so zusammengefasst, dass er die Complete Response – so hatte er zumindest Herrn Stelljes verstanden, so hat er es auch gesagt – nur im Zusammenhang mit der SCT sieht. Jetzt habe ich aber von Frau Gökbuget mitgenommen, dass sich die Complete Response sehr wohl noch darüber hinaus positiv für den Patienten auswirkt, weil er eben das Krankenhaus verlassen kann und ein normales Leben führen kann. Das kann ja vielleicht für diejenigen relevant sein, die nicht mehr stammzelltransplantabel sind. Können Sie das noch einmal bestätigen, weil das, was Herr Mayer da eben zusammengefasst hat, sonst so im Raum steht?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ja, ich kann bestätigen, das ist eben für die Patienten der Punkt, da sie ein normales Blutbild haben, ihr normales Leben wieder aufnehmen können, und es ist natürlich auch psychologisch ein wichtiger Effekt, zu erfahren, dass man angesprochen hat, weil Nichtansprechen bedeutet, weiter in der Klinik zu bleiben und die nächste Chemotherapie zu bekommen. Ich glaube, jeder kann sich sehr leicht vorstellen, wie wichtig es ist, dass man in so einer Situation eben nun die Nachricht bekommt: Man hat angesprochen und ist jetzt erst einmal in einer stabilen Verfassung. Dann kann man sich natürlich auch in einer weiteren Optimierung überlegen und darüber diskutieren, wie eben auch in der Studiengruppe, ob man dann zum Beispiel bei den nicht transplantierten Patienten Erhaltungstherapien anschließt, also nicht einfach die Therapie beendet, sondern noch weitere Therapien anschließt, mildere Therapien, um die Remission auch zu erhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, okay. – So, Herr Mayer, Sie sind dran. Sie hätten jetzt die Chance für die letzte Frage.

Herr Dr. Mayer: Perfekt, nicht? – Ich wollte kurz noch etwas sagen; ich glaube, Frau Holtkamp hat da entsprechend nachgefragt. Gerade dann wären Lebensqualitätsdaten genau bezüglich der Frage, inwieweit CR ohne Transplantation anhaltend bzw. wichtig/nicht wichtig ist, natürlich relevant gewesen.

Ich habe noch kurz eine abschließende Frage an Herrn Wörmann, glaube ich.

Sehen Sie neben der sozusagen naheliegenden ergebnisgesteuerten Argumentation oder den Erklärungsversuchen, wann Unterschiede in der Stammzelltransplantation wirklich relevant sind oder nicht relevant sind – jetzt hier Blinatumomab und Inotuzumab – und entsprechend medianes Überleben relevant oder nicht relevant ist, bei den beiden Substanzen die Ursache dafür, dass sozusagen bei Blinatumomab keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der Stammzelltransplantationsfähigkeit herauskamen, wohl aber bei Inotuzumab Ozogamicin, in dem Wirkprinzip, oder sind es einfach unterschiedliche Studien, unterschiedliche Ergebnisse, zufallsbedingt?

Wir wissen ja auch, wie gesagt, dass die Randomisierung völlig unterschiedlich war. Wir wissen nicht, wo die Transplantationen durchgeführt worden sind und woraus dann letztendlich der Gesamtüberlebensvorteil genau resultiert. Aber sehen Sie da praktisch bei den Substanzen die Ursache, warum im einen Fall Transplantationen vorgenommen wurden und sie im anderen Fall nicht durchgeführt worden sind?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich freue mich, dass ich am Ende noch die Fantasiefrage bekomme. – Das ist spekulativ.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es gibt ja vielleicht weitere Fragen. Vielleicht haben Sie noch einmal die Chance.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Problem, was ich vor allem sehe – deswegen haben wir uns so zurückhaltend ausgedrückt –, ist: Die Studien sind ziemlich unterschiedlich. Die Kollektive der Patienten sind nicht komplett identisch, die Vorbehandlungen sind unterschiedlich, sogar die Selektion der Patienten ist unterschiedlich, das mittlere Alter ist unterschiedlich. Das alles sind Faktoren, die mich ganz zurückhaltend sein lassen, hier zu spekulieren, ob die Unterschiede zwischen Blinatumomab und Inotuzumab wirklich relevant sind. Das möchte ich nicht zu Protokoll geben, das finde ich zu wackelig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das ist eine klare Aussage. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nur noch einmal direkt dazu, weil das eben diskutiert wurde. Ich mache es einmal ganz kurz. Ich wollte mich an dieser Stelle nur noch einmal vergewissern, damit wir nachher keine Probleme mit dem Verständnis haben. Die Voraussetzung, um zu transplantieren – das haben wir jetzt viele Male gehört –, ist Complete Response; dann kann transplantiert werden. – Sie, Herr Mayer, haben ja eben nach der Möglichkeit gefragt, zu transplantieren. Meiner Kenntnis nach haben beide Wirkstoffe, also das aktuelle und das letztdiskutierte Medikament, hierbei Vorteile gezeigt. Worum es Ihnen jetzt wahrscheinlich ging, ist die de facto durchgeführte Rate an Transplantationen. Ich sage das lediglich, damit es noch einmal klargestellt wird. Ich denke, darauf haben Sie auch geantwortet, und insofern – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Gökbüget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Nur ein Satz dazu. Einer der entscheidenden Unterschiede war eben wirklich, dass in der TOWER-Studie über ein Drittel der Patienten bereits vorher eine Transplantation erhalten hatte, und da ist man noch einmal deutlich zurückhaltender, eine weitere Transplantation durchzuführen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (UK Münster): Vielleicht auch ergänzend dazu: Die TOWER-Studie lief ja in Deutschland überwiegend gar nicht. In Großbritannien war eine Zweittransplantation von den Kostenträgern gar nicht gestattet. Von daher gibt es teilweise wirklich ganz, ganz einfache Erklärungen, warum sich vielleicht diese Imbalance zwischen beiden Studien gezeigt hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Jetzt schaue ich noch einmal in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann kommen wir zum Ende der meiner Meinung nach sehr interessanten Anhörung. Allein der Zeitablauf zeigt im Grunde genommen, dass es durchaus hochspannend war; das ist jedenfalls relativ außergewöhnlich. – Frau Schmitter, Sie kennen das übliche Prozedere: Der pU hat nicht das letzte Wort, aber die Möglichkeit, noch einmal zusammenzufassen. – Okay. Sie wären dran, wenn Sie wollen.

Frau Schmitter (Pfizer): Vielen Dank an alle Anwesenden für die gute und sachliche Diskussion heute Vormittag. Wir hoffen, dass wir Ihre Fragen klären konnten. Aus unserer Sicht besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Inotuzumab für diese sehr kranken Patienten in der deutlichen Steigerung der Remissions- und Transplantationsraten sowie in der Verlängerung des Langzeitüberlebens. Darüber hinaus zeichnet sich Inotuzumab durch die insgesamt gute Verträglichkeit, einfache Handhabung und ambulante Anwendbarkeit aus. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, schönen Dank für das Schlusswort. Sie können davon ausgehen, das wird alles noch einmal in einem Kreis dieses Ausschusses diskutiert werden.

Ich bedanke mich jedenfalls, dass Sie heute da waren. Ich bedanke mich insbesondere bei den Klinikern für die doch sehr intensiven Ausführungen und Erläuterungen sowie die Antworten auf die Fragen. Ganz herzlichen Dank!

Ich schliesse damit ganz offiziell die Anhörung. Ich bedanke mich noch einmal und wünsche Ihnen trotz des schlechten Wetters einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 11.58 Uhr