

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Januar 2019
von 10:45 Uhr bis 11:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Alisch

Herr Leverkus

Frau Schmitter

Frau Dr. Strunz

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

Herr PD Dr. Röllig

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Lorenz

Herr Sadic

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Jazz Pharmaceuticals:**

Herr Hinz

Frau Dr. Kleylein-Sohn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier in dieser Turnhalle. Wir versuchen das im Laufe der Jahre noch ein bisschen heimeliger zu machen, damit Sie sich trotz der Nutzenbewertungen dann hier wenigstens ein bisschen wohlfühlen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Zunächst mal ein frohes neues Jahr auch an Sie alle. Sie brauchen Gott sei Dank nur eine Stunde hier in diesem kühlen Raum zu sein, wir haben heute sechs Stunden lang dieses Vergnügen.

Wir beschäftigen uns jetzt mit Mylotarg, einem Orphan. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 3. Dezember 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Pfizer Pharma, zum anderen die DGHO, Medac, Janssen-Cilag, Celgene, Jazz Pharmaceuticals, dann der vfa, außerdem Herr Professor Heuser, Professor Schlenk und Professor Müller-Tidow vom Universitätsklinikum in Heidelberg.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind da Herr Leverkus, Herr Dr. Alisch, Frau Schmitter und Frau Dr. Strunz – ja. Für die DGHO ist zum einen Herr Professor Wörmann da. Herr Röllig fehlt – gut.

(Herr Prof. Dr. Wörmann hebt die Hände)

– Ah ja, wir sind ja zehn Minuten zu früh. Okay. – Verluste hat man immer.

Dann müssten für die Firma Celgene Frau Dr. Lorenz und Herr Sadic da sein – ja –, für Jazz Pharmaceuticals Herr Hinz und Frau Dr. Kleylein-Sohn – ja –, für Medac immer noch Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann und für den vfa Herr Rasch und Herr Werner – jawohl. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Niemand.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, bitte deshalb Mikrofon benutzen und wegen der Entfernung den Namen nennen, weil wir Ihre Schilder nicht mehr lesen können; dies hier ist der ultimative Lesetest.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer wieder die Möglichkeit zu einer Einleitung. Wir haben zwei, drei Punkte, über die wir uns unterhalten sollten. Zum einen stellt sich uns die Frage, inwieweit die Endpunkte rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben in der gewählten Operationalisierung aussagekräftig sind, zum anderen die Frage, wie mit den insbesondere hämatologischen Nebenwirkungen in der klinischen Praxis umgegangen wird und außerdem folgende spannende Frage: Inwieweit können die Studienergebnisse auf Patienten jünger als 50 Jahre übertragen werden? Das ist eine Frage, die wir nachher dann auch mit den Klinikern diskutieren müssen. Aber zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. – Bitte schön, Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wie gewohnt, möchte ich Ihnen zuerst meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Rechten sehen Sie Herrn Dr. Alisch; Herr Dr. Alisch ist in der Medizin für Gemtuzumab zuständig. Zu meiner Linken sehen Sie Frau Schmitter; Frau Schmitter ist in meinem Team für das Dossier zuständig. Ganz links neben Frau Schmitter sehen Sie Frau Dr. Anke Strunz; sie ist in der Abteilung Medizin für die hämatologischen Indikationen verantwortlich. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer.

Die einleitenden Worte würde ich mir mit Herrn Alisch teilen, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Vorsitzender. Zuerst will ich kurz auf die wichtigsten Punkte aus Sicht der Nutzenbewertung einge-

hen. Anschließend wird Herr Alisch eine medizinische Einführung zur Erkrankung, zu dieser Behandlung und zu Gemtuzumab geben.

Gemtuzumab ist als Arzneimittel zur Behandlung der AML zugelassen. Die AML ist nach den EMA-Richtlinien ein seltenes Leiden; somit ist Gemtuzumab als Orphan Drug zugelassen. Die Evidenzlage für die Zulassung ist ausgesprochen gut. Grundlage für die Zulassung und die Nutzenbewertung ist eine randomisierte kontrollierte klinische Studie. Nach einer Analyse vom IQWiG liegen nur bei 30 Prozent der Orphan Drugs randomisierte Studien vor.

Die Studie wurde vollständig von einer französischen Studiengruppe geplant und durchgeführt. Pfizer erwarb im März 2013 die Rechte an den Studiendaten und damit das Recht, die Daten für Zulassungszwecke zu verwenden.

Gemtuzumab ist eine kurative Therapie, eine Heilung ist beabsichtigt, sodass die Patienten auf eine Medikation verzichten können. Das rezidivfreie Überleben ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt. Das rezidivfreie Überleben konnte unter der zusätzlichen Behandlung mit Gemtuzumab signifikant um etwa neun Monate verlängert werden und beträgt im Median 21,7 Monate. Die unter der Behandlung mit Gemtuzumab zusätzlich zur Standardchemotherapie auftretenden Nebenwirkungen sind dabei kontrollierbar. In der Studie zeigte sich zudem beim medianen Gesamtüberleben ein positiver Trend für die Behandlung mit Gemtuzumab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Im Gemtuzumab-Arm leben die Patienten knapp sechs Monate länger. Eine Metaanalyse, die aber aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht bewertungsrelevant ist, bestätigt diesen Trend. Gemtuzumab hat somit einen Zusatznutzen. – Für die weiteren Ausführungen übergebe ich nun an Herrn Alisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Alisch.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die akute myeloische Leukämie, kurz AML, ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems. Sie verläuft rasch progredient und führt unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten zum Tode. Mit jährlich etwa 2 700 betroffenen Patienten in Deutschland ist sie eine seltene Erkrankung. Die Erkrankung tritt vor allem bei älteren Menschen auf; der Altersmedian liegt bei 70 Jahren. Unter der derzeitigen Standardtherapie sind die Langzeitüberlebensraten aber nach wie vor gering. Nur ein Viertel der erwachsenen Patienten ist fünf Jahre nach Diagnose noch am Leben.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch die unkontrollierte Vermehrung einer myeloischen Stammzelle im Knochenmark. Daraus resultiert eine schwere Störung des blutbildenden Systems mit Symptomen wie Blässe, körperliche Schwäche, Fieber, Infektionen und Gerinnungsstörungen. Liegt der Anteil an myeloischen Stammzellen im peripheren Blut oder Knochenmark bei mindestens 20 Prozent, so liegt eine AML vor.

Die Therapie der Erkrankung erfolgt meist an spezialisierten hämatologisch-onkologischen Zentren und ist sequenziell. In der Induktionstherapie wird die Tumorlast durch eine intensive Chemotherapie gesenkt, bis eine komplette Remission erreicht wird. Das bedeutet, dass die Blastenzahl auf unter 5 Prozent sinkt. Die dann obligat folgende Konsolidierungstherapie wird eingesetzt, um die Remission der AML des Patienten zu erhalten. Diese dient letztlich der Kuration.

Therapiestandard zur Remissionsinduktion ist die Verabreichung einer intensiven Chemotherapie, bestehend aus Cytarabin und einem Anthrazyklin in Kombination. Das Antikörperwirkstoffkonjugat Gemtuzumab Ozogamicin – ich spreche im Weiteren von Gemtuzumab – ist in der Lage, den antileukämischen Effekt dieser Chemotherapie zu verstärken. Es besteht aus einem Antikörper, der gegen das Oberflächenantigen CD33 gerichtet ist, und einem daran gekoppelten Zellgift. CD33 kann bei et-

wa 90 Prozent der Patienten auf leukämischen Stammzellen nachgewiesen werden. Das Medikament wirkt damit zielgerichtet an der entarteten Krebszelle und nicht wie bei normaler Chemotherapie unspezifisch im gesamten Körper.

In einer randomisierten und kontrollierten pivotalen Phase-III-Studie, der ALFA-0701, wurde die Addition von Gemtuzumab zum Therapiestandard im Vergleich zum Therapiestandard allein bei 271 Patienten geprüft. Es handelt sich um eine prüfartzitiierte Studie, die von einer französischen Studien- gruppe geplant und durchgeführt wurde. Gemtuzumab zeigte einen deutlichen Effekt im primären Endpunkt der Studie. Das ereignisfreie Überleben verbesserte sich im Interventionsarm im Median um sechs Monate.

Im rezidivfreien Überleben, dem sekundären Endpunkt der Studie, lag die Verbesserung bei neun Monaten. Beide Endpunkte repräsentieren das Erreichen bzw. das Erhalten eines patientenrelevanten Zustandes der kompletten Remission. Patienten in stabiler kompletter Remission haben in der Regel keine gehäuften Blutungen und Infektionen mehr – das sind Symptome einer aktiven AML –, sind transfusionsfrei und können meist das Krankenhaus verlassen. Das ist hier ein klinisch relevanter Fortschritt im Vergleich zur Standardchemotherapie ohne Gemtuzumab, die sich in den letzten Jahrzehnten kaum verändert hat. Im Gesamtüberleben zeigt sich im Interventionsarm zudem ein positiver Trend mit einem numerischen Vorteil von im Median sechs Monaten.

Die Verträglichkeit von Gemtuzumab wurde in einer Vielzahl an klinischen Studien geprüft und ist damit bekannt.

In der Zusammenfassung stellt Gemtuzumab für einen Großteil der Patienten mit neu diagnostizierter AML eine Verbesserung des Therapiestandards dar. Durch Addition von Gemtuzumab zur intensiven Chemotherapie wird der antileukämische Effekt klinisch relevant verstärkt, und Patienten wird eine längere krankheitssymptomfreie Zeit in Remission ermöglicht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Nun freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Alisch, für diese Ergänzung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Wer möchte? – Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass für den Endpunkt rezidivfreies Überleben die Bestimmung der Complete Response nicht nach Abschluss der Konsolidierung bestimmt wurde, sondern bereits nach der Induktionstherapie. Deshalb folgende Frage von mir an die Fachgesellschaftler: Ist der Endpunkt rezidivfreies Überleben in der hier verwendeten Operationalisierung ein patientenrelevanter Endpunkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Herrn Wörmann. – Nur für das Protokoll merke ich an, damit wir das auch entsprechend wegen der Vollzähligkeit haben, dass um 10:47 Uhr Privatdozent Dr. Röllig erschienen ist. – Her Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Frage. – Ich hole jetzt wegen des Endpunktes ereignisfreies Überleben ein klein wenig aus; Sie hatten es in der Anmoderation schon erwähnt.

Wir halten ereignisfreies Überleben für einen patientenrelevanten Endpunkt außer der Gesamtüberlebenszeit. Ich sage das jetzt so ausführlich, weil wir das Thema in den nächsten fünf Wochen noch zwei weitere Male diskutieren. Wir werden das bei einem weiteren AML-Präparat, dem Vyxeos, diskutieren – da geht es um die sekundären AMLs –, und es geht um das Tisagenlecleucel, also das ALL-Präparat, das CAR-T-Zell-Präparat, wobei es auch um ereignisfreies Überleben geht.

Der Punkt, warum uns das ereignisfreie Überleben bei den Leukämien so relevant erscheint, besteht darin, dass als Ereignis Rezidiv, Progress oder Tod definiert werden. Das ist spezifischer als die Gesamtüberlebenszeit. Da geht zum Beispiel eben der Progress ein, der in die Gesamtüberlebenszeit auch eingeht, ebenso, ob der Patient später allogent transplantiert werden konnte. Da das eine wackelige Variable ist, finden wir das ereignisfreie Überleben so wichtig. Deswegen haben viele von den Leukämiestudien, auch der multizentrischen deutschen oder internationalen Studien, sich „event free survival“ genommen.

Wir müssen auch die Gesamtüberlebenszeit anschauen. Also, wenn wir wirklich wissen wollen, was das Einzelpräparat bringt, dann ist ereignisfreies Überleben hilfreich; eben: Wir haben mit dem ereignisfreien Überleben enthalten, ob der Patient rezidiviert oder ob er progredient ist, wir haben mit darin, ob er an der Therapie stirbt oder zum Beispiel am Progress. Dies ist erst einmal unabhängig davon, ob wir für den Patienten später einen Spender finden, weil das Rezidiv als solches markiert wird. Natürlich ist es für den Patienten wichtig, ob er insgesamt überlebt. Aber wenn wir gucken wollen, was das Präparat selbst macht – unabhängig davon, ob wir einen Spender finden, ob er transplantabel ist oder so etwas –, dann ist „event free survival“ für uns der schärfere Parameter.

So, jetzt zu Ihrer Frage zurück: Nein, ich glaube, rezidivfreies Überleben reicht uns nicht, und in unserer Stellungnahme haben wir es auch nicht als eigenen Endpunkt aufgeführt. Wir werten das schon auch, und wir gucken das an, weil uns damit ein wichtiger Parameter gegeben wird; aber der wichtigere für uns ist das „event free survival“, weil wir dann nicht so abhängig von dem sind, wonach Sie genau fragen, von Laborparametern: Nehmen wir komplette Remission, nehmen wir auch die inkomplette, also CRi, die komplette Remission ohne hämatologische Regeneration? Das ist deutlich schwieriger zu definieren. „Event free survival“ ist ein scharfer Parameter. Rezidiv, Progress, Tod sind klar definierte Parameter, und wenn – je nachdem, wie die Studie aufgelegt wird – auch Transplantation noch als Event gewertet wird, dann kommt dies ebenfalls als Parameter mit hinein. Grundsätzlich für uns: Wir denken, dass außer der Gesamtüberlebenszeit das ereignisfreie Überleben ein relevanter Endpunkt für die Patienten ist und uns auch in Leitlinien besser erlaubt zu sagen, was das jeweils untersuchte Präparat, Medikament oder später CAR-T-Zellen, wirklich erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Dann ergibt sich für mich noch die Frage, wie Sie hier den Vorteil beim EFS vor dem Hintergrund werten, dass das OS nicht verlängert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben bei Gemtuzumab eine völlig ungewöhnliche Situation. Wir haben über 7 000 randomisierte Patienten in Studien zu Gemtuzumab, und hier sind 270 drin. Das heißt, die Datenlage, auf der wir klinisch den Wert von Gemtuzumab anschauen, ist viel, viel größer als in dieser Studie. Anders gesagt: Das hier ist nicht ein Zwanzigstel der zur Verfügung stehenden Datenbasis. Wenn Sie jetzt konkret sagen, 271 Patienten, ist es okay als Studie; aber es ist auch für AML mit einer international sehr guten Studiendisziplin keine sehr große Studie. „Event free survival“, so haben wir deutlich gemacht, ist für uns der schärfere Endpunkt, und da gibt es einen deutlichen Vorteil. Deswegen bestätigt das die anderen Studien, die zeigen, dass Gemtuzumab wirksam ist.

In die Gesamtüberlebenszeit kommen dann wieder wackelige Parameter hinein, zum Beispiel Transplantation bei diesen zum Teil jüngeren Patienten. Da wundert es uns nicht, dass in der Zeit nicht unbedingt auch ein Gesamtvorteil herauskommt; aber die Studie ist da mit 130 Patienten pro Arm auch

nicht sehr stark gepowert, um so etwas wirklich zu sehen. Wenn ich es richtig erinnere, war das auch nicht der Endpunkt der Studie, denn diese Studie war nicht auf Gesamtüberleben gepowert. Das wundert uns nicht. Die größten, besten Studien sind von den Engländern durchgeführt worden, vom Medical Research Council. Sie haben 1 100 Patienten in die Gemtuzumab-Studien hineingebracht und haben davon zwei Studien durchgeführt. Das sind deutlich stärkere Daten.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Vielleicht kann ich dazu noch ganz kurz ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Der konkrete Fall in dieser Studie war, dass zu dem Zeitpunkt, als die Studie in Frankreich durchgeführt worden ist, Patienten auch die Möglichkeit hatten, in der Rezidivsituation Gemtuzumab als Salvage-Therapie zu erhalten, sodass ein Teil der Patienten, die Gemtuzumab in der Studie nicht erhalten hatten, diese Substanz in der Rezidivsituation bekommen haben, so dass dadurch der primäre Effekt auf das Gesamtüberleben sozusagen auch hätte abgeschwächt werden können.

Zu Ihrer ersten Frage. Die Messung des rezidivfreien Überlebens ab dem Zeitpunkt des ersten Erreichens einer kompletten Remission ist das, was in klinischen Studien bei der AML eigentlich das Übliche ist. Das ist in anderen klinischen Studien, zum Beispiel in der Zulassungsstudie für Midostaurin, auch so gewesen. Das heißt, es wird nicht zum Ende der Konsolidierung, sondern zum ersten Erreichen einer kompletten Remission – das ist üblicherweise zum Ende der Induktionstherapie – gemessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Röllig. – Bitte schön, Herr Kuhn. Danach würde ich auch noch einmal die Übertragbarkeit auf die Jüngeren und den Umgang mit den hämatologischen Nebenwirkungen ansprechen. Aber Herr Kuhn, fangen Sie erst einmal an.

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer; sie betreffen Ihre Fachinformation. Ich werde sie getrennt stellen; ich glaube, dann ist es einfacher.

Zum einen geht es um die Übersetzung. In der englischen Version Ihrer Fachinformation, Ihres Anwendungsgebiets wird auf Patienten mit „de novo AML“ eingeschränkt; sekundäre AML-Typen werden also explizit ausgeschlossen. In der deutschen Version findet sich diese Einschränkung nicht. Ist das ein Fehler, oder ist die deutsche Zulassung auch auf sekundäre AML-Typen erstreckt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Alisch bitte.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Die deutsche Zulassung bezieht sich nicht auf die sekundären AML-Typen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Durch welchen Begriff wird dem dann Ausdruck gegeben?

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Durch die nicht vorbehandelte neu diagnostizierte AML. Bei sekundärer AML hat man ja zum Teil eine Vorbehandlung bei myelodysplastischem Syndrom – das wäre eine Möglichkeit – oder durch therapieassoziierte AML. Ich stimme Ihnen zu, dass das hier nicht so deutlich ausgeführt ist, wie man es hätte ausführen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gerade im Kontext mit Vyxeos, was jetzt aufgerufen worden ist, liposomales DNR plus AraC: Das ist für neu diagnostizierte sekundäre AMLs, und das ist eine klare Differenzierung von dem, was wir hier haben: neu diagnostiziert, Denovo-AML. „De novo“ heißt ohne Vorgeschichte; neu diagnostiziert ist es in beiden Fällen. Bei den nächsten Verfahren ist es dann auch neu diagnostiziert, aber bei Patienten, die eine Vorgeschichte haben, als Grundlage der AML.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Dann habe ich noch eine zweite Frage zu Ihrem Fachinformationstext. Da wird auf Patienten eingeschränkt, die CD33-positiv sind. Ich habe mir den europäischen Arzneimittelbewertungsbericht durchgesehen, auch Ihre Fachinformation, und ich finde keine Angaben dazu, wie der Nachweis der CD33-Positivität erbracht werden muss, mit welchem Verfahren, ob das Immunhistochemie oder etwas anderes ist, welche Cutoffs gewählt werden sollten, welcher Antikörper gewählt werden soll, falls es Immunhistochemie ist, wie dieses Verfahren validiert wurde. Daran schließt sich die Frage an: Wie viele Patienten in Ihrer Studie, also in der MyloFrance-Studie, entsprächen denn dem Kriterium der CD33-Positivität, wie auch immer das dann definiert worden sei?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das, wieder Herr Dr. Alisch? – Bitte.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): In den Studiendaten, die wir generell sehen, sind 90 Prozent der Patienten CD33-positiv. Initial war die CD33-Positivität kein Einschlusskriterium in der ALFA-0701. Das wurde auch später nicht entsprechend hinzugefügt. Das heißt, wir haben quasi ein breites Bild über Patienten mit dem Denovo-Arm innerhalb der Studie.

Bei einem Teil der Patienten wurde die CD33-Positivität gemessen. Sie wurde aber nicht qualitativ gemessen. Das heißt, man hat einen Cutoff gewählt, den ich Ihnen bisher auch nicht in der Form nennen kann. Ich möchte dazu betonen: Die Studie wurde ja nicht von Pfizer durchgeführt, sondern durch die französische Studiengruppe, und die Cutoffs konnten zum Teil in den Zentren, in den entsprechenden Laboratorien selbst gewählt werden.

Dadurch, dass wir keine qualitative Messung haben – wir wissen nicht, wie viel CD33-positive Moleküle bei einzelnen Patienten vorlagen, sondern nur, ob ein entsprechender Cut-off erfüllt war oder nicht –, können wir das in der Zulassung nicht weiter ausführen. Initial wurde die Studie so eingereicht, dass wir keine CD33-Positivität als Voraussetzung gewählt haben. Das wurde in den entsprechenden Verhandlungen mit der EMA später eingeführt, und Pfizer ist darauf eingegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Aber welcher Cutoff und welches Verfahren gilt jetzt für die Zulassung? Also, welchen Cutoff muss ich als Patient erfüllen, damit ich mit GO behandelt werden kann?

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Das ist in der Fachinformation – dies ist korrekt – nicht weiter ausgeführt. Die Durchführung wird immunhistochemisch gemacht. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das anders interpretiere; aber die normale Durchführung in der Initialdiagnostik der AML wird immunhistochemisch durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Kliniker Herr Privatdozent Dr. Röllig, bitte.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Vielleicht konkretisierend kann ich dazu sagen, dass dies bei den Leukämien üblicherweise durchflusszytometrisch gemacht wird, was gewissermaßen eine Variation der

Immunhistochemie ist. Das heißt, man misst die Antigen-Expression durchflusszytometrisch auf der Oberfläche der Zellen. Der Grund dafür, dass nicht genauer ausgeführt ist, welche Methode und welcher Cutoff gewählt wurde, besteht darin, dass es bei diesen Methoden eine große Heterogenität gibt und dass bislang nicht eindeutig ein bestimmter Cutoff oder eine bestimmte Methode mit der Wirksamkeit von GO assoziiert werden konnte. Deswegen ist das vermutlich in der Situation freigestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Wörmann und dann Frau Wenzel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In den eben erwähnten MRC-Studien war CD33-Positivität kein Einschlusskriterium, weil das auf den myeloischen Blasten so ubiquitär ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, das hat er ja auch, wenn ich das richtig verstanden habe, gesagt. Die Frage ist nur: Wie kommt die EMA dann auf der Basis dieser Variabilität zu der Aussage, okay, das ist jetzt Kriterium für die Zulassung? Dann kann man ja sagen: Hübsch, dass Sie das hingeschrieben haben; schau'n wir mal. Aber okay. – Frau Wenzel-Seifert und dann Herr Jantschak.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte kurz noch einmal zurück zum EFS bzw. zu einer Frage, die in diesem Zusammenhang sehr wichtig ist, was die Patientenrelevanz dieses Endpunktes anbetrifft. Das ist eine Frage an die DGHO: Würden Sie bei dieser Therapie von vornherein einen kurativen Ansatz im Sinne von Heilung sehen, im Gegensatz zu palliativ, oder sehen Sie diese Einschätzung erst im späteren Verlauf, wenn die Remission erreicht ist, als gegeben an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht eindeutig um Kuration, es geht um Erstlinientherapie, es geht um die Steigerung der Anzahl derjenigen Patienten, die langfristig ereignisfrei leben. Deswegen haben wir auch deutlich gemacht, dass dieser Median interessant und mindestens so wichtig ist wie die Überlebensrate nach einer relativ längeren Beobachtungszeit. Das ist dem sehr ähnlich, was bei Midostaurin gesehen wurde. Da war es eindeutiger, weil die Überlebenszeit auch so eindeutig war; aber deswegen wird es in die Erstlinientherapie hineingesetzt.

Sie haben es in unserer Stellungnahme gesehen: Eine Besonderheit vor allem aus den englischen Studien und den drei guten Metaanalysen so um 2014 war, dass besonders Patienten mit guten prognostischen Faktoren noch besser auf die Therapie mit Gemtuzumab ansprechen. Das heißt, wir steigern die Rate der Patienten, die jetzt schon prognostisch günstig sind, und steigern dort die Heilungsrate. Deswegen geht es äußerst eindeutig nicht um Palliation, sondern eindeutig um kuratives Potenzial; deswegen ereignisfreies Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Kuhn? – Nein. Dann ist zunächst Frau Wenzel-Seifert dran. – Entschuldigung, Herr Jantschak und dann Herr Kuhn.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an die DGHO. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass Sie den Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs eher bei Patienten in der Niedrigrisikogruppe und nicht bei den Hochrisikopatienten sehen. Können Sie dazu noch etwas näher ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Röllig bitte.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Diese Stellungnahme bezieht sich weniger auf die Aussagen oder die Ergebnisse der hier vorliegenden konkreten Studie, sondern mehr auf Ergebnisse, die in anderen Studien entstanden sind und die wir in unserer Stellungnahme und einer Metaanalyse, die in unserer

Stellungnahme aufgeführt ist, genannt haben. Die aktuelle Studie zeigt einen Vorteil sowohl für Patienten mit einem günstigen, die mit einem sehr geringen Anteil in der hiesigen Studie vertreten waren, als auch mit einem intermediärem Risiko und ebenfalls einen Vorteil, der weniger stark ausgeprägt ist, für die Patienten mit ungünstigem Risiko. Schaut man sich größere Datenmengen und die von Hills publizierte Metaanalyse an, dann bestätigt sich dieser Eindruck, dass der Vorteil bei Patienten mit günstigem Risiko am stärksten ausgeprägt ist, gefolgt von Patienten mit intermediärem Risiko, und dass ein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens, der in dieser Metaanalyse zum Tragen kommt, sich weniger oder kaum bei Patienten mit ungünstigem Risiko ausdrückt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu, Herr Kuhn? – Ja, Herr Kuhn und dann Frau Holtkamp.

Herr Kuhn: Ich will denselben Themenkreis ansprechen. Es liegt ja anscheinend auch in dieser Studie eine Effektmodifikation für den Marker zytogenetisches Risikoprofil vor. Diese Subgruppen haben Sie im Dossier nicht dargestellt; wohl aber sind sie in der Fachinformation aufgegliedert. Da zeigt sich für die günstigen und intermediären Risikoprofile für das Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,75, nicht signifikant. Für die ungünstigen zytogenetischen Risikoprofile ist das Hazard Ratio 1,55, also zuungunsten von Gemtuzumab, aber ebenfalls nicht signifikant. Ich frage den Punkt: Warum haben Sie das im Dossier nicht dargestellt, obwohl das so prominent sowohl in der Fachinformation als auch im europäischen Zulassungsverfahren diskutiert wurde? Zudem frage ich, ob es denn für diesen Marker eine signifikante Interaktion im Gesamtüberleben gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir haben im Dossier die Risikoklassifikationen nach ELN-Guidelines dargestellt, die meines Wissens eine zytogenetische Risikoklassifikation ist; dafür zeigt sich keine Interaktion über alle Endpunkte hinweg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Genau, sie sind ja in der Fachinformation auch dargestellt. Aber im Bericht der europäischen Arzneimittelbehörde und in Ihrer Fachinformation wird eben zusätzlich nur noch das zytogenetische Risikoprofil dargestellt. Das ELN-Risiko schließt ja auch molekulare Marker mit ein. In Bezug darauf wüsste ich gerne, ob es da eine signifikante Interaktion für das zytogenetische Risikoprofil gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Das haben wir uns nicht angeguckt. Wir haben es uns nur auf Basis der ELN-Risikoklassifikation angeschaut. – Herr Alisch möchte ergänzen, wenn das für Sie in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Alisch bitte.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Die ELN-Klassifikation, nach European Leukemia Network, ist quasi die gängige Art und Weise, wie im klinischen Alltag in Deutschland diagnostiziert wird. Das möchte ich noch hinzufügen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Zu diesem Themenkomplex eine Frage an die Kliniker. Würden Sie denn daraus auch schon klinische Konsequenzen ziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Röllig bitte.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): In der Tat würden wir das, und zwar insofern, als wir denken, dass für Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie ein zytogenetisch ungünstiges Risiko bekannt ist – – Diese klinische Konstellation ist möglich, indem es Patienten gibt, die beispielsweise eine zytogenetische Diagnostik hatten, bevor man mit der Therapie beginnt. Bei diesen Patienten, die ein ungünstiges zytogenetisches Risiko haben, würden wir GO in der Primärtherapie nicht einsetzen.

Die Mehrzahl der Patienten wird zum Zeitpunkt der Diagnose der AML zügig mit einer Therapie beginnen müssen, weil die Erkrankung ansonsten unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt. Daher wird bei der Mehrzahl der Patienten zu Therapiebeginn die zytogenetische Risikoklassifikation noch nicht vorliegen. Aufgrund der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten nicht dem ungünstigen Risiko angehören wird, rein statistisch gesehen, und des Umstandes, wie im Dossier ausgeführt, dass Nebenwirkungen, die durch GO-Hinzunahme zur Standardchemotherapie entstehen, im Allgemeinen händelbar oder managbar sind und die Patienten nicht vital gefährden, halten wir es für vertretbar, dass bei diesen Patienten, von denen das zytogenetische Risiko zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vorliegt und die eine Therapie beginnen müssen, GO zur Therapie hinzugefügt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Holtkamp? – Nachfrage, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Komplex, und zwar zur Lebensqualität. Das ist uns als Patientenvertretung immer besonders wichtig. Das ist ja in dieser Zulassungsstudie nicht erhoben worden. Können Sie dennoch zu diesem Themenbereich etwas sagen, zum Beispiel aus den vielen anderen Studien, die es da gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Röllig bitte.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Nach meiner Kenntnis ist die Erhebung von Lebensqualität im Rahmen von Studien der AML eine Praxis, die erst in den letzten Jahren zunehmend angewandt worden ist. Mir ist auch aus anderen Studien nicht bekannt, dass systematisch Lebensqualitätserhebungen stattgefunden haben; aber ich lasse mich gern von Kollegen der Firma berichtigen.

Man kann indirekt Rückschlüsse auf die Lebensqualität ziehen. Führt man sich die Konsequenzen eines Rezidivs oder eines primären Therapieversagens vor Augen, so müssen logischerweise Patienten, die mit einer kurativen Intention behandelt werden und rezidivieren, eine erneute intensive Therapie bekommen und/oder allogener Stammzelltransplantation zugeführt werden, um die Erkrankung noch zu heilen. Eine zusätzliche Chemotherapie wie auch eine allogene Stammzelltransplantation geht natürlich mit erneuten Krankenhausaufenthalten und gerade nach Stammzelltransplantation mit dem Risiko einer umgekehrten Abstoßungsreaktion, Graft-versus-Host-Erkrankung oder von opportunistischen Infektionen einher, was die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen kann.

Insofern könnte man im Umkehrschluss sagen, dass eine Therapie, die die Wahrscheinlichkeit oder das Risiko eines Patienten reduziert, einen Rückfall der Erkrankung zu erleiden, wie das hier durch das GO getan wird, bzw. die die Wahrscheinlichkeit eines primären Therapieversagens reduziert, ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die Lebensqualität der behandelten Patienten haben könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Der pU hat auch keine ergänzenden Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Alisch.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Es ist korrekt, wir haben keine Lebensqualitätsdaten erhoben. Wie ich in dem Eingangsstatement ein wenig anklingen ließ, ist der Zustand der kompletten Remission ein symptomfreier Zustand bezüglich der Symptome, die einen AML-Patienten belasten können. Das sind Infektionen, vor allem Infektionen und Blutungen. Dadurch, dass die Thrombozyten in der Regel so weit regeneriert sind, dass keine Blutungen auftreten und die neutrophilen Granulozyten so weit regeneriert sind, dass keine verstärkten Infektionen auftreten, ist es aus unserer Sicht ein Zugewinn für den Patienten, dass er a) keine weiteren belastenden Symptome der Erkrankung selbst hat und b), wie Herr Röllig bereits ausgeführt hat, keine weitere intensive Therapie bekommt, solange er sich in Remission befindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu, Herr Kuhn? – Ja, bitte.

Herr Kuhn: Dazu eine Anmerkung: In Ihren unerwünschten Ereignissen sind Blutungen, von denen Sie gerade gesprochen, im schweren Verlauf, also Grad 3 oder 4, unter Gemtuzumab Ozogamicin mit 22,9 Prozent 2,4-fach häufiger; davon waren 2,3 Prozent sogar mit Todesfolge. Zum Teil treten auch langfristige Thrombopenien auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war nur fürs Protokoll. – Jetzt habe ich Herrn Kulig, bitte.

Herr Kulig: Ich habe auch noch zwei Fragen Richtung kurativer Therapieansatz bzw. Endpunkte. Ich glaube, Pfizer hat jetzt in der Einführung gesagt, es werde eine Induktionstherapie gemacht und dann, wenn eine Response eingetreten ist, die Konsolidierung praktisch zum Erhalt des Erfolgs. Herr Wörmann hatte, glaube ich, darauf hingewiesen, dass eine Complete Response wichtig ist, nicht als Endpunkt, aber zur Beurteilung der Rezidive. Da wäre jetzt die Frage, was wir auch eben mit der Thrombozytopenie hatten: Was ist, wenn das nicht ganz erholt ist, der Stellenwert einer partiellen Response? Wird dann überhaupt eine Konsolidierungstherapie gemacht? Wie hat das Einfluss auf das weitere Fortschreiten oder den Stellenwert dieser partiellen Response? Das ist die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht Herr Wörmann. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich gehört die Konsolidierung zum Standard der Therapie. Wir wissen, dass bei den meisten Patienten auch mit günstigeren Risikofaktoren, also Niedrigrisikopatienten, eine alleinige Induktionstherapie regelhaft nicht reicht.

Die Frage ist jetzt: Was macht die Begrenzung der Nebenwirkungen? Wir wissen, dass die Konsolidierung mit Chemotherapie oder in diesem Falle mit Zusatzpräparaten extrem wichtig ist. Das heißt, es ist oft eine individuelle Entscheidung, ab wann man dann die nächste Therapie macht.

Nun nennen Sie den Begriff Thrombozytopenie. Wir nehmen das Blutungsrisiko, nach dem Herr Kuhn gerade gefragt hat, bei diesen Patienten mit Thrombozytopenie sehr ernst; das hat Praxisrelevanz, weil die Patienten eher prophylaktisch Thrombozytenkonzentrate bekommen. Die Regeneration der Thrombozytopenie ist entscheidend für den Zeitpunkt. Wir würden aber auch Patienten konsolidieren, die keine komplette hämatologische Remission haben, wenn sie im Knochenmark blastenfrei sind. Das ist dieser Parameter CRi, den wir jetzt noch mit aufgenommen haben. Wir unterscheiden also die komplette Remission und die CRi mit inkompletter hämatologischer Remission, und das kleine „i“ haben wir extra mit aufgenommen. Die Thrombozytopenie, auch wenn es isoliert als Toxizität und nicht

als Hinweis auf eine persistierende Leukämie anzusehen ist, ist nicht begrenzend, eine Konsolidierung anzufangen, die komplette Remission, und dann ist der Knochenmarksbefund entscheidend, weniger als 5 Prozent Blasten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Für mich noch einmal zusammenfassend: Solange noch Krebszellen nachweisbar sind, also nicht eine komplette Remission vorliegt, sondern die CRi, wären Sie vorsichtig und würden das nicht mehr durchführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn wir keine hämatologische Remission im Knochenmark haben, dann müssten wir schon über eine Intensivierung oder über eine allogene Stammzelltransplantation nachdenken.

Meines Erachtens ist hierbei ein ganz wichtiger Punkt dasjenige, was Herr Röllig eben vielleicht sehr vorsichtig gesagt hat: Wir sehen den Stellenwert bei den Good-risk-Patienten, also niedriges Risiko, wenig Risiko für einen Rückfall, also auch nach ELN-Klassifikation, weil dort auch in der Metaanalyse ein Hazard Ratio von 0,47 ausgerechnet wurde, also eine deutliche Verbesserung der Gesamtüberlebenschance. Da ist die Konsolidierung Teil des Gesamtpaketes. Aber wenn wir wissen, dass wir das erreichen können, dann wird eben im Grunde wöchentlich bei diesen Patienten entschieden, ab wann die Thrombozytopenie so ist, dass wir uns trauen, die Konsolidierung anzufangen.

Herr Kulig: Meine zweite Frage geht ebenfalls in Richtung Rezidive. Wenn dann doch wieder Blasten nachweisbar sind – Rezidive sind ja meist über irgendwelche Labor- oder Blutparameter definiert und nicht unbedingt das, was der Patient als Rezidiv spürt. Ich frage mich immer so: Wenn jetzt 4 Prozent Blasten nachweisbar sind, dann gilt weiterhin die Response, wenn es 6 Prozent sind, dann heißt es, oh, Rezidiv, man muss was tun; ich sage es jetzt mal so salopp. Insofern schließt sich die Frage an: Kann man überhaupt sagen, ab wann dann auch wieder Symptome auftreten, weil die Erkrankung für den Patienten nicht so rein an Laborparameter gekoppelt ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir reden über akute myeloische Leukämie. Wenn ich einen Patienten habe, der nach einer Therapie, knochenmarkpunktiert, keine Blasten mehr hat, also blastenfrei ist, dann wird trotzdem vor der Konsolidierung erneut Knochenmark punktiert. Wenn er 4 Prozent Blasten hätte, validiert, dann würden wir nach kurzer Zeit noch mal punktieren. Falls das wirklich ein Rezidiv ist, dann hat sich das innerhalb von zwei Wochen verdoppelt oder verzehnfacht, wenn wir Pech haben, aber alles – das gebe ich zu – noch unter dem Radar dessen, was der Patient spüren kann. Also, wir warten nicht auf ein fulminantes Rezidiv. Wenn er wieder thrombozytopen oder neutropen mit Komplikationen da ist, dann hat in diesem Falle die Knochenmarkspunktion eine hohe Bedeutung. Ehrlich gesagt, wird das heute mit MRD-Diagnostik untermauert, indem wir entweder gucken, ob er molekulare Marker hat oder ob er immunphänotypisch auch Blasten hat. Aber bei diesen Patienten ist es anders als bei anderen Krankheiten mit sehr langsamen Verläufen; da ist der Blastenteil im Knochenmark hoch prädiktiv für das Rezidiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar, nicht? – Okay. Danke schön. – Herr Jantschak bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich will erneut auf das Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffs zu sprechen kommen. Sie haben ja auch gesagt, dass auch dann, wenn noch keine zytogenetische Analyse der Patienten vorliegt, im Prinzip trotzdem mit dem Wirkstoff therapiert wird oder eine Therapie begonnen wird. Deshalb stelle ich die Frage, wie sich das Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffs hier add-on in der klinischen Praxis darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden beide antworten. Ich fange an. – Das Zeug ist toxisch. Ich habe mal nachgesehen: Meinen ersten Patienten habe ich vor 18 Jahren damit behandelt, und ihn haben wir in eine schwerste Lebertoxizität gebracht. Damals war die Dosis noch 6 mg. Das ist dann später auf 3 mg reduziert worden. Da gibt es eine randomisierte Studie der Engländer mit ungefähr 780 Patienten. Sie haben 6 mg gegen 3 mg getestet, und seitdem ist 3 mg der Standard. Aber damals ist die Zulassung von Mylotarg wegen der unakzeptablen Toxizität zurückgenommen worden, und das war wesentlich die Hepatotoxizität.

Wir fassen das Präparat mit sehr spitzen Fingern an. Wir sehen, dass es hoch toxisch ist, und nehmen das äußerst ernst; denn am Anfang sind die guten Gesamtergebnisse durch die Frühmortalität kaputt gegangen. Jetzt können wir es besser händeln, weil nur noch die Hälfte der Dosis gegeben wird. Deswegen wird zum Beispiel ein Patient, der eine bekannte Lebertoxizität hat, von meiner Seite aus erst mal möglicherweise nicht mit Mylotarg behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Röllig bitte.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Ich habe dem eigentlich nicht so viel hinzuzufügen. Ich kann nur bestätigen, dass durch die Fraktionierung und die Reduktion der Dosis die Verträglichkeit deutlich besser gegenüber dem geworden ist, was wir initial an Erfahrungen mit der Substanz gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU dazu? – Bitte schön.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Die Aussage von Herrn Röllig kann ich nur bestätigen. Die initiale Zulassung von Mylotarg erfolgte mit einer wesentlich höheren Dosis in den USA im Jahr 2000, in Japan im Jahr 2005 mit 9 mg einmalig in einer Monotherapie. Besonders die Erfahrungen der französischen Studiengruppe, die drei Studien, nämlich MyloFrance I, II und III, mit der fraktionierten Dosierung durchgeführt hat, haben gezeigt, dass das Nebenwirkungsprofil bei gleicher Wirksamkeit deutlich reduziert werden kann. Das heißt, man hat die Dosis von einmalig 9 mg auf drei Einzeldosen an den Tagen 1, 4 und 7 aufgeteilt. Das hängt damit zusammen, dass man gesehen hat, dass die CD33-Antigene auf den Blasten alle 72 Stunden reexprimiert werden und man dadurch eine Akkumulation des Wirkstoffes mit dieser Dosis in Blasten erreicht, um dann die entsprechende Zytotoxizität in der Krebszelle zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak und Frau Holtkamp.

Herr Dr. Jantschak: Die Lebertox, Herr Wörmann, die Sie angesprochen haben, scheint sich aber in der Studie hier nicht so klar darzustellen. Liegt das daran, dass sie durch die Dosisreduktion eingedämmt werden konnte?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz eindeutig: Die Lebertox kommt durch das Toxin, nicht durch den Antikörper, und die hohe Toxingabe – er sagt, früher waren es 9 mg in den USA, dann waren es 6 mg – ist durch die fraktionierte Gabe von 3 mg deutlich reduziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das okay, Herr Jantschak? – Frau Holtkamp bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Von der Toxizität möchte ich jetzt zu den Altersgruppen kommen. In der Studie waren ja 50- bis 70-Jährige. Da geht es jetzt einmal um die Jüngeren und darum, wie Sie da den Stellenwert sehen. Mich interessiert aber auch, was mit den Älteren ist, weil da ja möglicherweise mit noch mehr Toxizität zu rechnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Röllig bitte.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Wir würden für unsere Einschätzung wiederum andere Studien zu Rate ziehen, die in dieser Indikation bei anderen Altersgruppen gelaufen sind. In unserer Darstellung der verschiedenen randomisierten Studien haben wir eine Studie, in der Patienten von 0 bis 29 Jahre eingeschlossen worden sind, wobei auch der Endpunkt ereignisfreies Überleben, den wir jetzt betrachten, signifikant verbessert worden ist. Es gibt eine Studie der AMLSG-Studiengruppe, die beim letzten amerikanischen Krebskongress vorgestellt worden ist, in die auch Patienten jüngerer Altersgruppen eingeschlossen worden sind, die einen Vorteil zeigt. Insofern denken wir nach den Daten, die wir kennen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass jüngere Patienten unter 50 Jahren von der Hinzunahme des Antikörpers profitieren, hoch ist oder es eben auch Evidenz dafür gibt.

In der höheren Altersgruppe gilt für alle intensiven Therapien, auch die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin, dass die intensiven Therapien schlechter vertragen werden als in jüngeren Altersgruppen. In der Studie, über die wir gerade sprechen, haben wir es mit Patienten bis 70 Jahre zu tun. Das Delta von Patienten, die wir sonst intensiv behandeln würden, erstreckt sich im Allgemeinen so etwa bis 75 Jahre. Darüber würde man selten Patienten mit einer kurativen intensiven Therapie behandeln. Wir denken, dass diese fünf Jahre wahrscheinlich nicht ein so starkes Plus an Toxizität verursachen, dass wir sagen würden, wir würden das jenseits der 70 Jahre nicht mehr einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die ALFA-Studie, die Zulassungsstudie, ist 2006 konzipiert worden. Eben wurde die ENL-Klassifikation genannt. Wir würden heute Risikogruppen – niedrig, intermediär und Hochrisiko – ganz wesentlich genetisch determinieren. Dann ist es so, dass ein Patient, der 25 ist, mit einer ganz ungünstigen genetischen Konstellation eine miserable Prognose hat, während der 70-Jährige mit der günstigen Konstellation eine deutlich bessere Prognose hat. Wir würden uns heute also nicht mehr an dieser Klassifikation, die über zehn Jahre alt ist, orientieren, und wir würden auch nicht wegen dieses Präparates unsere ganze Klassifikation ändern. Wir würden good risk, also Niedrigrisiko, niedriges Rezidivrisiko, als die Gruppe für Gemtuzumab sehen, und das ist altersunabhängig.

Der Punkt, den Sie mit den älteren Patienten machen, ist folgender: Je älter die Patienten, umso geringer die Wahrscheinlichkeit, dass sie in eine Gut-Risiko-Gruppe hineinfallen, weil die schlechten, prognostisch ungünstigen Aberrationen vor allem bei älteren Patienten gefunden werden. Wenn wir also 50-Jährige, 70-Jährige nähmen, dann schlossen wir eine Gruppe von Patienten aus, die prognostisch günstig liegen, die wir noch besser heilen können. Das heißt, sie müssen wir mit hineinnehmen.

Die Frage, ob wir bei 70-jährigen Patienten Gemtuzumab einsetzen, ist nicht ganz so kritisch. Das trifft nicht so viele Patienten, weil viele genetisch eher ungünstig sind, und sie profitieren nicht von Gemtuzumab. Hätten wir aber auch Patienten in der höheren Altersgruppe mit sonst günstigem Risi-

koprofil, würden wir Gemtuzumab geben. Aber wir würden uns wirklich anhand der anderen Studien und der Metaanalyse orientieren und die Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko für diese Therapie nehmen, nicht die ungünstigen, und das sind häufig sowieso die älteren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Dr. Alisch bitte.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Ich möchte noch ergänzen, dass in der Metaanalyse, die supportiv für die Zulassung eingereicht wurde, in der Altersgruppe 15 bis 29 Jahre 132 Patienten eingeschlossen waren. Da hatte man eine gleiche Effektivität und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil gesehen als bei den älteren Patienten. Der Altersmedian der ALFA-0701 lag bei 62 Jahren in der Interventionsgruppe und bei 61 Jahren im Vergleichs-Arm.

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

Herr Dr. Jantschak: Eine kurze Rückfrage an den Punkt, weil in der Diskussion hier schon sehr häufig auf diese Metaanalyse verwiesen worden ist: Haben Sie sie im Dossier diskutiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Sie haben wir im Dossier nicht diskutiert, da sie in formaler Hinsicht nicht den Einschlusskriterien entspricht. Allerdings sind die Ergebnisse aus der Metaanalyse aus unserer Sicht bei der Einordnung insbesondere des Gesamtüberlebens nicht vollständig zu vernachlässigen,.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich schaue in die Runde. Weitere Fragen? – Altersgruppe hatten wir, Nebenwirkungen hatten wir, ereignisfreies Überleben hatten wir. Damit sind die drei wesentlichen Punkte – klare Aussage der Fachgesellschaft –, also Übertragbarkeit der Ergebnisse der über 50-Jährigen auf Jüngere, ganz klar.

Wenn es keine Fragen mehr gibt, dann würde ich Herrn Leverkus oder wer immer möchte die Möglichkeit zum Abschlussstatement geben.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank für die konstruktive Diskussion. Ich fasse kurz zusammen. Nebenwirkungen sind vorhanden, aber beherrschbar. Lebensqualitätsdaten liegen nicht vor, aber Patienten, die in die Remission gelangen, brauchen keine weiteren Therapie, die belastenden Symptome der Erkrankung verschwinden. Der primäre Endpunkt der ALFA-Studie „event free survival“ ist ein patientenrelevanter Endpunkt und zeigt statistisch signifikante Vorteile für Gemtuzumab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. Dann können wir auch diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Für Sie dann gute Heimfahrt!

Schluss der Anhörung: 11:40 Uhr