

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Daunorubicin Cytarabin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2019
von 13:30 Uhr bis 14:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Glogger
Frau Hofmann-Xu

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Jazz Pharmaceuticals GmbH**:

Herr Dr. Faderl
Herr Hinz
Frau Dr. Kleylein-Sohn
Herr Dr. Schnorpfeil

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Dr. Steinmetz
Herr Dr. Wilken

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

Herr PD Dr. Röllig
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Ulm**:

Herr Prof. Dr. Döhner

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herrn! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung im Stellungnahmeverfahren Daunorubicin und Cytarabin, hier in der liposomalen Formulierung. Es handelt sich um ein Orphan-Verfahren zur Behandlung von neu diagnostizierter therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie, t-AML oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen, AML-MRC; das muss mir gleich einmal jemand erklären.

Wir haben Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Jazz Pharmaceuticals, dann von der DGHO, von Herrn Professor Döhner, Universitätsklinikum Ulm, ferner von Celgene, von Medac, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir führen Wortprotokoll; deshalb beachten Sie bitte den geschäftsleitenden Hinweis, jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft zu nennen, bevor Sie das Wort ergreifen. Ich muss zunächst eben fürs Protokoll auch die Anwesenheit feststellen. Es müsste für Jazz zum einen Herr Dr. Faderl da sein, weiter Herr Hinz, Frau Dr. Kleylein-Sohn sowie Herr Dr. Schnorpfeil – ja. Dann müssten für die DGHO Herr Privatdozent Dr. Röllig sowie Herr Professor Wörmann da sein – ja –, ferner für Celgene Frau Glogger sowie Frau Hofmann-Schule – jawohl –, außerdem Herr Erdmann für Medac, Herr Professor Döhner aus Ulm, dann Frau Dr. Steinmetz vom BPI – ja –, während Herr Dr. Wilken noch fehlt, und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner vom vfa. – Ist noch jemand da, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu der Dossierbewertung des G-BA vom 2. Januar 2019, die Gegenstand auch des Stellungnahmeverfahrens ist, Stellung zu nehmen. Wir sollten uns im weiteren Verlauf der Diskussion über die Patientenrelevanz der vorliegenden Morbiditätsendpunkte unterhalten, unter anderem über den Endpunkt ereignisfreies Überleben, über den wir mehrfach gesprochen haben. Dann wäre bezüglich des EFS, wie bereits in den schriftlichen Stellungnahmen herausgearbeitet, die Bedeutung der Komponente „Primäres Therapieversagen“ zu diskutieren. Zudem würde uns oder würde mich interessieren, ob von einer hinreichenden Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Patienten außerhalb der Altersgruppe der 60- bis 75-Jährigen ausgegangen werden kann. Das sind meines Erachtens die zwei wichtigen Themenkomplexe, über die gesprochen werden müsste. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer die Einleitung übernehmen? – Herr Hinz, bitte schön.

Herr Hinz (Jazz): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Christian Hinz; ich bin verantwortlich für Jazz Pharmaceuticals in Deutschland. Zunächst möchte ich kurz mein Team vorstellen, das mich bei der heutigen Anhörung begleitet. Direkt zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Kleylein-Sohn, die in unserer deutschen Organisation das liposomale Daunorubicin/Cytarabin von medizinischer Seite betreut. Ganz außen, auch in unserem Team ganz außen, sitzt Herr Dr. Stefan Faderl aus den USA, der als verantwortlicher Mediziner die klinische Entwicklung des liposomalen Daunorubicins/Cytarabins leitet. Außerdem begleitet uns Herr Dr. Schnorpfeil von der Firma HS Value & Dossier, der uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat.

Zunächst möchte ich ein paar einleitende Worte zum liposomalem Daunorubicin und Cytarabin, im Folgenden zur leichteren Verständlichkeit CPX-351 genannt, sagen, ehe ich für die tiefgehendere Darstellung an Herrn Faderl übergebe.

CPX-351 ist eine neue Technologie der liposomalen Formulierung, die erstmals zwei Chemotherapeutika, Daunorubicin und Cytarabin, in einem Molekül vereint. CPX-351 wurde speziell entwickelt, um eine bessere Wirksamkeit bei Patienten mit t-AML und AML-MRC zu erzielen, und stellt erstmals seit über 30 Jahren einen echten Fortschritt für diese schwer zu behandelnde Patientengruppe dar. Wir sind, wie ich wohl mit Fug und Recht behaupten kann, stolz darauf, eine randomisierte Phase-III-Studie vorweisen zu können, die ein signifikant überlegenes Ergebnis in Bezug auf das Gesamtüberleben, die Ansprechrate und das ereignisfreie Überleben belegt, und dies bei vergleichbarer Verträglichkeit zur bisherigen Standardtherapie. – Für die detaillierteren Informationen übergebe ich jetzt an meinen Kollegen Herrn Faderl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Faderl.

Herr Dr. Faderl (Jazz): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte auf drei wesentliche Aspekte eingehen, nämlich Patientenpopulation, Wirksamkeit und Sicherheit.

Zum ersten Punkt, Patientenpopulation: Bei der therapieassoziierten oder kurz t-AML handelt es sich um eine Form der Leukämie, die eine Komplikation einer früheren chemotherapeutischen oder Strahlenbehandlung darstellt. Die AML-MRC ist durch genetische Anomalien gekennzeichnet, die auf eine vorangegangene hämatologische Erkrankung zurückzuführen sind. Beiden Formen ist gemein, dass sie schlecht auf eine Chemotherapie ansprechen.

Zum zweiten Punkt, der Wirksamkeit: Die typische Behandlung besteht aus einer Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Konsolidierung. Die Konsolidierung kann als Chemotherapie und/oder Stammzelltransplantation erfolgen. Bei der hier betroffenen AML-Population ist, sofern möglich, eine allogene Stammzelltransplantation anzustreben. Die Voraussetzung jeglicher Form der Konsolidierung ist jedoch eine komplette Remission oder mindestens eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung. Hier zeigt sich der Vorteil von CPX-351 gegenüber der Standardtherapie, weil die Anzahl der Patienten mit kompletter Remission signifikant größer ist, was zu einem signifikant höheren Gesamt- und ereignisfreien Überleben führt.

Schließlich zum dritten Punkt, Sicherheit: Wir sehen, dass alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis unter der intensiven Chemotherapie sowohl im aktiven als auch im Kontroll-Arm aufweisen. Die unerwünschten Ereignisse von Grad 3, 4 und 5 zeigen dabei keine Unterschiede. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder SUEs stellen wir einen minimalen Unterschied fest, der sich durch die Kodierung von Krankenhausaufenthalten erklären lässt und keine Nachteile für die Patienten bedeutet. Vor allem bei den lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen, zum Beispiel Infektionen und Neutropenie, zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt bietet CPX-351 einen aus unserer Sicht beträchtlichen Überlebensvorteil von 31 Prozent für die betroffenen Patienten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, vor allen Dingen herzlichen Dank, dass Sie mir AML-MRC erklärt haben. Das habe ich wirklich noch nie gehört. – Fragen? Wer möchte beginnen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zuerst eine Frage an die Kliniker, zwei Fragen eigentlich, die Herr Hecken auch gerade ansprach. Die erste bezieht sich auf den Endpunkt EFS in der hier verwendeten Operationalisierung. Stellt sie in dieser Indikation aus klinischer Sicht einen patientenrelevanten Endpunkt dar? Diese Diskussion hatten wir kürzlich schon bei einem anderen AML-Präparat geführt.

Die zweite Frage betrifft den klinischen Stellenwert der Endpunkte CR und CRi aus Sicht der Kliniker: Sehen Sie hier einen Zusammenhang mit einem möglichen Scheitern einer kurativen Therapieintention? Welche Therapieoptionen bleiben, wenn keine CR bzw. keine CRi, vielleicht auch noch mal differenziert betrachtet, erreicht wird? Können diese Optionen, wenn der Endpunkt eben nicht erreicht wird, trotzdem noch kurativ sein? Und noch die letzte Frage dazu: Welche Rolle spielt das Erreichen einer CR bzw. einer CRi für die Prognose der allogenen Stammzelltransplantation bei dieser sekundären AML?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Döhner oder Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir teilen es uns auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gerne mit EFS anfangen. Meines Erachtens sind darin zwei Punkte. Das eine ist das, was wir damals bei Gemtuzumab Ozogamicin diskutiert hatten, und wir hatten es ja letztens bei den Car-T-Zellen, bei der akuten lymphatischen Leukämie noch einmal in der hier geführten Diskussion mit Herrn Professor Bader.

Die kritischen Punkte bei der akuten myeloischen Leukämie sind zum einen natürlich das Erreichen der Remission und das Langzeitüberleben, aber zum anderen auch die potenzielle Toxizität der Therapie. Dies beides ist natürlich kritisch, damit wir ein Langzeitüberleben hinbekommen, aber auch, um zu sehen, was ein Präparat erreicht. Es hilft uns nicht so viel, wenn es so verläuft wie ganz früher bei einer allogenen Transplantation, bei der wir wunderbare Langzeitremissionen hatten, aber einen erheblichen Teil der Patienten vorher aufgrund der Toxizität verloren. Es hat sich dann gerade in diesem Bereich der Medizin herausgestellt, dass ereignisfreies Überleben ein guter Parameter ist, um genau diese beiden Punkte zusammenzufassen. Deswegen ist nach meiner Auffassung ereignisfreies Überleben ein sehr patientenrelevanter Endpunkt.

Hierbei kommt noch hinzu, dass wir außer der Tatsache, dass wir eine akute Leukämie mit einer hohen Aggressivität haben, auch noch speziell in dieser Gruppe ein älteres Patientenkollektiv haben, bei dem außer der reinen Leukämietoxizität und der Verträglichkeit eben auch die mögliche Sterblichkeit aufgrund der Therapienebenwirkungen erhöht ist. Deswegen würde ich hier noch einmal ein Votum für ereignisfreies Überleben abgeben.

Das Zweite, was ich ergänzen möchte, ist: Ich glaube auch, dass es gerade bei diesen Patienten wichtig ist, nicht nur auf das mediane entweder Gesamtüberleben oder ereignisfreie Überleben zu gehen, sondern auf die Rate der langzeitüberlebenden Patienten nach einer gewissen Zeit. Sicherlich ist es auch richtig – wir haben es heute Morgen auch diskutiert –, dass mediane Verlängerungen von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit relevant sind. Aber wenn wir wie hier einen Unterschied in einer Größenordnung fast einer Verdreifachung der Rate von Patienten haben, die nach einer gewissen Zeit noch leben – wir haben ja schon mal diskutiert, zwei, drei und fünf Jahre sind kritische Punkte –, dann hat das einen hohen Wert. – Dann würde ich zum Thema komplette Remission oder CRi das Wort an Herrn Professor Döhner geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Döhner, bitte.

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Zum Thema CR, Erreichen einer kompletten Remission, oder CRi: Wir sind ja hier im Setting der intensiven AML-Behandlung, also

mit einer intensiven Chemotherapie. Hier ist das Erreichen einer kompletten Remission oder einer kompletten Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration absolut wichtig. Wir wissen, dass diejenigen Patienten, die primär refraktär sind, auf eine Induktionstherapie ein extrem schlechtes Outcome haben. Das gilt sowohl für die jüngeren Patienten als auch für die älteren Patienten. Das Erreichen einer CR oder einer CRi ist auch im Kontext der allogenen Transplantation enorm wichtig, aber wir wissen, dass die Patienten, die zum Zeitpunkt der allogenen Transplantation eine CR oder CRi erreicht haben, ein wesentlich besseres Überleben haben als diejenigen Patienten, die mit aktiver Erkrankung in die allogene Transplantation gehen.

Ich nenne Ihnen einmal einige Zahlen: Wenn Patienten mit primär refraktärer Erkrankung allogene Transplantation werden – das sind also diejenigen Patienten, die keine komplette Remission oder CRi erreichen –, erreichen wir bei jüngeren Patienten ein Langzeit-Outcome von etwa 10 bis 15 Prozent Langzeitüberlebensraten. Das zeigt Ihnen, dass das Erreichen einer kompletten Remission oder CRi für dieses Patientengut enorm wichtig ist. Das hat sich auch im Rahmen dieser randomisierten Studie gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, das war okay?

Frau Dr. Müller: Ja. Vielleicht noch eine Frage. Würden Sie zwischen CR und CRi differenzieren? CR ist ja ein etwas härterer Endpunkt.

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Das ist eine wichtige Frage, CR versus CRi. Die Daten, die wir zu dieser Frage haben, zeigen alle in eine Richtung. Das heißt, die Patienten, die „nur“ eine CRi haben, scheinen auch in der kompletten Remission eine höhere Last an minimaler Resterkrankung zu haben, was erklärt, dass diese Patienten mit ihrem Blutbild eben nicht voll regenerieren. Wenn Sie sich die Langzeitüberlebensdaten CR- versus CRi-Patienten anschauen, dann scheinen die Langzeitüberlebensdaten derjenigen Patienten etwas schlechter zu sein, die lediglich eine CRi erreicht haben. Also kann man da wohl differenzieren; trotzdem ist für uns CRi ein ganz wichtiger Endpunkt.

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

Frau Dr. Holtkamp: Noch eine Nachfrage an Professor Döhner. Wie ist denn im Vergleich das Langzeitüberleben, falls die CR erreicht wird?

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Das hängt natürlich ganz von der Altersgruppe und von der Risikogruppe ab, die wir betrachten. Vielleicht können Sie es noch einmal etwas spezifizieren, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich meine jetzt gerade, um diese 10 bis 15 Prozent einschätzen zu können, also bezogen auf diese Patientengruppe. Wie wäre es denn dann, wenn sie CR oder CRi hätten?

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Da gehen wir mittlerweile von Heilungsraten aus, die zwischen 50 und 70 Prozent liegen.

Frau Dr. Holtkamp: Okay, danke.

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

Frau Dr. Müller: Eine letzte Nachfrage. Ich habe ja nach dem Punkt gefragt, an dem man sagt, man habe eigentlich noch eine kurative Intention. Ich denke, bei 50 bis 60 Prozent könnte man das bejahen.

Würden Sie es potenziell noch als kuratives Setting sehen, wenn man bei 10 bis 15 Prozent Langzeitüberleben erreicht, sofern man eine allogene Transplantation macht, ohne CR/CRi erreicht zu haben? Mir ist bewusst, dass dies keine harte Grenze ist.

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Ich glaube, wir müssen hier durchaus differenzieren, welche Patientengruppe, welche Altersgruppe wir anschauen. Wir sind jenseits des 60. Lebensjahres sehr zurückhaltend mit der allogenen Transplantation, wenn die Patienten keine CR oder CRi erreichen, weil wir wissen, dass diese Patienten, vor allem die älteren Patienten, selbst mit der allogenen Transplantation mit refraktärer Erkrankung eine sehr schlechte Prognose haben. Das sieht bei den jüngeren Patienten anders aus, bei den 18- bis 60-jährigen: Da würden wir auch bei primärer refraktärer Erkrankung mit den Patienten die allogene Transplantation besprechen, selbst wenn die Langzeitprognose eben nicht sehr gut ist. Aber es gibt nicht zuletzt auch in Deutschland speziell entwickelte Konditionierungsschemata, die wir bei primären refraktären Erkrankungen einsetzen. Das sind andere Konditionierungsschemata als bei Patienten, die in kompletter Remission transplantiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Privatdozent Dr. Röllig.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Ich habe nichts zu ergänzen, vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kann ich kurz ergänzen, damit das klar wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ja die Diskussion beim aggressiven Lymphom hier vor zwei Wochen geführt, wobei diskutiert wurde, dass ein Patient auf einer Zweitlinientherapie mit einem refraktären Lymphom nicht allogene Transplantation werden sollte, weil da die Chancen sozusagen bei null ist. Das sieht bei einer AML anders aus, weil die bisher dann noch nicht eingesetzten Medikamente wirksamer sind, als wir das von Lymphomen kennen. Hier gibt es also eine Option auch für eine allogene Transplantation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das heißt, auch für eine Kuration potenziell, aber sozusagen eingeschränkt, nach den Zahlen, ich jetzt gehört habe, 10 bis 15 Prozent?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt, den Hartmut Döhner geäußert hat, ist meines Erachtens wichtig. Wenn wir einen 40-Jährigen mit einer Chance von 10, 15 oder vielleicht 20 Prozent haben und ihm eine allogene Transplantation anbieten, dann werden die meisten akzeptieren, das zu tun, als Chance. Aber es fällt uns schwer, das bei einem über 60-Jährigen zu tun, weil wir wissen, dass die Toxizität so hoch ist, sodass der Rest seines Lebens dann vielleicht mit äußerst schlechter Lebensqualität assoziiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. Okay? – Bitte schön, Herr Kuhn und dann Herr Eydung.

Herr Kuhn: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann, um dieses Kollektiv besser einschätzen zu können. Sind die t-AML-Patienten, also diejenigen mit therapieassoziiertes AML, eher junge Patienten, die zum Beispiel eine ALL- oder eine Hodgkin-Behandlung bekommen haben und anschließend die AML bekommen, oder sind das eher ältere Patienten? Einfach so für mich zum Verständnis: Wie schaut der typische Patient in der Klinik aus?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Den ganz typischen Patienten gibt es nicht. Es gibt Statistiken, die analysiert haben, nach welchen Therapien sekundäre Leukämien auftreten. Eine relativ große Gruppe sind Mammakarzinom-Patientinnen. Darin sind die Anthracycline eine der entscheidenden Gruppen. Das sind aber die sogenannten Topoisomerase-II-assoziierten Leukämien. Außerdem gibt es welche, die eher auf das Cyclophosphamid zurückzuführen sind. Das liegt aber nur daran, dass die Gruppe der Mammakarzinom-Patientinnen, die adjuvant jung behandelt werden, so relativ groß ist. Die mittlere Zeit zwischen Therapie und Auftreten der sekundären Leukämie liegt bei den Anthracyclin-assoziierten Leukämien bei zwei bis drei Jahren und bei den anderen bei fünf und zehn Jahren oder sogar später. Also, insgesamt ist es ein deutlich älteres Kollektiv von Patienten.

Das passt zu der Studiengruppe, die hier drin war. Das geht aber wohl schon in die Richtung, die Herr Hecken am Anfang angefragt hatte: Sind wir bei der Altersgruppe der 60- bis 75-Jährigen? Nein. Es ist völlig artifiziell, das zu nehmen. Auch eine 58-jährige Patientin mit genau diesem Risikoprofil passte mit hinein, auch wenn sie jetzt für die Studie nicht in die Gruppe der 60- bis 75-Jährigen hineingepasst hätte.

Wir sollten fairerweise sagen: Wenn man sich die Studien anguckt, so sieht man inzwischen auch eine kleine Gruppe von Patienten, die keine zellschädigende Therapie bekommen haben, die auch stammzellschädigend waren, zum Beispiel im Rahmen der Rheumatologie, die lange Cyclophosphamid bekommen und bei denen auch ein Risiko für sekundäre Leukämien da ist. Es geht nicht nur um Postmalignom-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe ebenfalls eine Frage zur Repräsentativität der Studie. Es gab sowohl 15 Prozent von Patienten, die eine komplette Remission bekommen haben, aber keine Stammzelltransplantation, als auch 15 Prozent von Patienten, die keine Remission erreicht haben und trotzdem eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Sind das Zahlen, die in etwa mit dem Versorgungsalltag und der Patientenpopulation übereinstimmen? Würden Sie das aus der praktischen Sicht sagen?

Es gab noch eine andere auffällige Zahl. Ich glaube, von denjenigen, die nach der Konsolidierung die komplette Remission erreicht haben, haben im Treatment-Arm, also in dem liposomalen Arm, fast alle eine Stammzelltransplantation erhalten, aber im Kontroll-Arm nur relativ wenige, wohl 60 Prozent oder so etwas. Können Sie das vielleicht einfach noch mal kommentieren, damit wir ein Bild davon bekommen, ob wir das auch für den Alltag hier übertragen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Döhner.

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Zu der ersten Frage hatte ich vorhin schon teilweise Stellung bezogen. Ich glaube, der klinische Alltag in Deutschland ist so, dass wir primär diejenigen Patienten allogent transplantieren, die mit der konventionellen Therapie, der Induktionstherapie, eine Remission erreicht haben. Das handhaben wir so in Ulm, und das ist auch so in den Leitlinien abgebildet. Das heißt, wir sind zurückhaltend – das heißt nicht, dass wir es in keinem Fall machen – bei Patienten, die eine primär refraktäre Erkrankung haben, sei es auf CPX oder sei es auf die Standardtherapie mit 3 plus 7. Ich glaube, das ist Versorgungsrealität in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Eyding: Die Nachfrage bezog sich ja auf Folgendes: Es waren ungefähr 15 Prozent, die das wechselseitig nicht bekommen. 15 Prozent der Patienten hatten eine Remission, aber keine Stammzelltransplantation, und umgekehrt war es auch so, dass 15 Prozent derjenigen, die keine Remission erreicht haben, eine Stammzelltransplantation bekamen. Stimmt das mit Ihren Zahlen oder Ihren Darlegungen überein, oder würden Sie sagen, dass die Zahlen besonders hoch oder niedrig sind, oder können Sie das vielleicht einordnen?

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Ich glaube, das spiegelt einfach die Heterogenität der Versorgungslandschaft wider. Die Studie ist primär in den USA oder in Nordamerika durchgeführt worden, nicht in Europa. Die Stammzelltransplantation war im Protokoll nicht dahin gehend definiert, wer sie bekommt und wer nicht. Das ist auch extrem schwierig; das tun wir auch nicht. Vielmehr geht das eben nach institutionellen Standards oder nach Standards einer Studiengruppe. Das wird man im Vorhinein nicht definieren können. Sie haben immer eine gewisse Heterogenität, wenn es um die allogene Transplantation geht. Das, was ich Ihnen geschildert habe, spiegelt aber, wie ich schon glaube, die Versorgungslandschaft in Deutschland wider. Sie werden trotzdem Zentren in Deutschland sehen, die auch bei älteren Patienten, auch bei primär refraktärer Erkrankung, die Transplantation durchführen. Sie werden also auch in Deutschland eine gewisse Heterogenität erleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Frau Grell. – Ach so, Entschuldigung. Herr Wörmann für eine Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt auch eine Gruppe von Patienten in kompletter Remission, die nicht transplantiert werden. Das könnte entweder geschehen, weil der Spender nicht perfekt ist und die Remission sehr gut ist, womit eine Chance besteht, dass der Patient auch so in Remission bleibt – wenn ein nicht perfekter Spender mit einem höheren GvHR-Risiko da ist, würde nicht transplantiert –, oder wegen der Toxizität der Erstlinientherapie. Wenn der Patient zum Beispiel mit einer kritischen Pilzpneumonie da herausgekommen ist und ein hohes Risiko für Komplikationen hat, wird er möglicherweise in kompletter Remission nicht transplantiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Eyding.

Herr Eyding: Zusammenfassend verstehe ich das jetzt so, dass die Zahlen, die ich Ihnen schon mehrfach gesagt habe, nicht weiter abschrecken und sagen: Die Studie ist jetzt nicht so gemacht worden, wie man es hier in Deutschland machen würde. Da hätten wir einfach mehr oder weniger Transplantierte von denen erwartet, die keine Remission erreicht haben, bzw. mehr Transplantationen bei denen erwartet, die eine Remission erreicht haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das passt so.

Herr Eyding: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Kleylein-Sohn, dann Frau Müller, Frau Grell, Frau Holtkamp, dann Herr Morche.

Frau Dr. Kleylein-Sohn (Jazz): Ich wollte nur nochmals ganz kurz zu den Zahlen Stellung nehmen, die Sie genannt hatten. 50 Prozent der Patienten, die eine Chemokonsolidierung bekamen, erhielten im Anschluss unter CPX auch noch eine Stammzelltransplantation, während die genannten 15 Prozent eben für die Nichtansprecher korrekt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So, jetzt Frau Müller, Frau Grell, Frau Holtkamp und Herr Morche.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Zum einen geht es um die Nebenwirkungen. Wir haben hier eine fixe Kombination, liposomale Kombination, im Vergleich zu einer nicht-fixen Kombination. Welche Erfahrungen haben Sie klinisch hinsichtlich der unter Mylotarg – so sage ich einmal, weil es kürzer ist – auftretenden Nebenwirkungen im Vergleich zur nicht-liposomalen Kombination? Wir haben ja im Moment im Dossier die Daten noch nicht verwertbar vorliegen; der pU hat Daten zur Safety nachgereicht. – Das ist das eine.

Das andere ist folgende Frage: Wo sehen Sie den Stellenwert von Mylotarg im Vergleich zu anderen Therapieoptionen in der Erstlinientherapie der AML, auch unter Bezug auf Hochrisiko, mittleres Risiko und niedriges Risiko? Das geht besonders an die DGHO.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich Sie, was wir sonst nicht tun, korrigieren? Es geht um Vyxeos, nicht um Mylotarg.

Frau Dr. Müller: Ach so.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung. – Der kritische Punkt war: Die Rate von Nebenwirkungen insgesamt beträgt, wie Sie gesehen haben, über 90 Prozent in beiden Studienarmen. Das ist aber das, was wir von akuten myeloischen Leukämien kennen: intensive Induktion bewirkt eine hochgradige Hämatotoxizität; die Raten waren 91 und 92 Prozent.

Die Grundidee des Präparates ist, dass eine höhere Leukämietoxizität, also höhere Effektivität gegen leukämische Zellen, auch eine höhere Hämatotoxizität bedingt. Die Idee ist: Wenn es wirklich stärker an den Zellen sozusagen „ankommt“, dann müsste das auch das hämatologische System, das Knochenmark, treffen, und das kann man, glaube ich, hier am besten aus der Dauer der Thrombo- und aus der Dauer der Neutropenie ableiten. Das ist genauso, wie man es erwarten würde. Es ist nicht so, dass die Grad-III-/IV-Toxizität damit beeinflusst wird, aber die Dauer der Regeneration. Insofern ist das ein kritischer Punkt. Die Patienten müssten eben länger potenziell beobachtet werden und potenziell auch noch mit Thrombozyten substituiert werden. Das heißt: Ja, der Preis der antileukämisch höheren Wirksamkeit ist die längere Dauer der Hämatozytopenie, und das sind speziell hier Thrombozytopenie und Neutropenie.

Als Kliniker sahen wir das, wenn es so ist, relativ gelassen, weil es nun das ist, was wir kennen. Das ist das tägliche Geschäft bei diesen Patienten. Es ist keine unerwartete Toxizität, die wir nicht kennen würden, keine Organtoxizität, sondern es ist genau das, was man beobachtet und aufgrund dessen man entsprechend entweder noch im stationären Bereich oder im ambulanten Bereich nachbetreuen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend noch Herr Professor Döhner.

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Zum Nebenwirkungsprofil, das eindrucksvoll ist: Ungeachtet dessen, was Herr Bernhard Wörmann geschildert hat, trotz der verlängerten hämatologischen Regeneration – die Patienten brauchen also länger, um mit ihren Thrombozyten und mit ihren Leukozyten zu regenerieren –, findet man im Prüfarm der Studie, zumindest numerisch betrachtet, eine geringere Frühletalität, 13,8 Prozent versus 21,8 Prozent, wenn man die 60-Tage-Mortalitätsrate berücksichtigt.

Das sind für mich belastbare und harte Fakten: Trotz der verlängerten Regeneration habe ich eine numerisch geringere Frühletalität.

Der zweite Punkt, der mich beeindruckt hat, sind die Überlebenszeiten nach der allogenen Transplantation. In dieser Landmark-Analyse hat sich ja gezeigt, dass diejenigen Patienten, die mit CPX vorbehandelt sind und dann allogene Transplantation erhalten, ein wesentlich besseres Überleben haben als die Patienten, die die konventionelle 3+-7-Chemotherapie vor der allogenen Transplantation hatten. Dafür gibt es meines Erachtens zwei mögliche Erklärungen. Die eine ist: Die Patienten sind mit einer niedrigeren Last an residualer Erkrankung in die Transplantation gegangen. Die zweite mögliche Erklärung ist, dass die Patienten fitter in die allogene Transplantation gegangen sind, das heißt, dass das Nebenwirkungsspektrum von CPX-351 im Vergleich zur Standardtherapie möglicherweise günstiger ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, Frau Holtkamp und Herr Morche.

Frau Dr. Grell: Wie sieht das mit Berufskrankheiten aus? Ist das eine zu vernachlässigende Größe, oder sind das relativ viele Patienten? Können Sie dazu etwas sagen? Das ist ja auch eine anerkannte Berufskrankheit.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Anerkannt ist Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln. Das würde nicht formal unter t-AML passen. Das wäre irgendetwas anderes. Man müsste dann eine indirekte Korrelation betrachten, indem man sagt, es gibt zum Beispiel genetische Aberrationen bei diesem speziellen Patienten nach einer Benzolexposition, die dann auch ähnlich sind wie eine therapieassoziierte Leukämie. Formal gehört das nicht mit hinein. Dasselbe wäre es, wenn jemand im „Starfighter“ zum Beispiel mehr eine Strahlenexposition gehabt hätte und dazu eine Leukämie hätte: Das wäre formal nicht mit darunter. Die genetische Aberration, die man findet, könnte genau identisch sein. Aber wir sehen auch so „Spontanleukämien“, die dasselbe genetische Muster haben wie die therapieassoziierten AMLs, und wir können nicht herausfinden, woher es kommt. Formal gehören, was sehr selten ist, die möglicherweise berufsbedingten Leukämien hier nicht mit hinein; inhaltlich gibt es eine Brücke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Herrn Morche, Frau Müller und Herrn Eyding.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Rückfrage an Herrn Professor Döhner: Gibt es zu den beiden Hypothesen, die Sie aufgestellt haben, auch Daten?

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Leider nein. Im Rahmen der Studie wurden keine Analysen zur MRD, der minimalen Resterkrankung, durchgeführt. Das heißt, wir wissen nicht, ob zum Zeitpunkt der Transplantation die minimale Resterkrankung wirklich niedriger war. Das ist Spekulation; aber ich vermute einmal – das ist mein Bauchgefühl –, dass beide Faktoren eine Rolle spielen, dass die MRD-Last niedriger ist – wir haben ja ein besseres Ansprechen im Prüfarm –, und dass die Verträglichkeit besser ist. Meine Vermutung ist, dass wir durch CPX weniger gastrointestinale Nebenwirkungen sehen, was auch interessant ist – auch das ist nicht systematisch erhoben, aber durch Anekdoten belegt –, dass die Patienten offenbar kaum Haarausfall haben, was ja ganz typische Folge der konventionellen 3+-7-Chemotherapie ist. Aber wir haben derzeit keine Daten dafür, Frau Holtkamp.

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

Frau Dr. Holtkamp: Weil Sie die Alopezie ansprechen, merke ich an: Das ist ja auch wichtig für die Lebensqualität der Patienten. Sie wurde aber leider nicht erhoben.

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Das ist richtig. Haarausfall ist extrem wichtig für die Lebensqualität. Das wurde nicht erhoben, ja.

Frau Dr. Holtkamp: Nochmals zu dem Themenkomplex Transplantation: Bei der CR gab es Patienten, die nicht transplantiert worden sind; das hatten Sie, Herr Professor Wörmann, ja gerade erläutert. Wir reden aber hier nicht über das Indikationsgebiet AML insgesamt, sondern im Hochrisiko. Das heißt, in Deutschland würde man aber doch nach Möglichkeit, wenn es medizinisch vertretbar ist und ein Spender vorhanden ist, eine Allotransplantation anstreben, oder sehen Sie das anders?

Ergänzend stelle ich folgende Frage an den pU: Haben Sie die Gründe erfasst, warum die dann in CR nicht transplantiert worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Döhner an.

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Das ist richtig. Wir würden anstreben, die Patienten allogotransplantieren. Aber Sie werden nie 80, 90, 100 Prozent dieser älteren Patienten, selbst wenn sie eine komplette Remission erreicht haben, allogotransplantieren wollen. Das liegt an verschiedenen Faktoren, der Toxizität der Induktionsbehandlung oder daran, dass der Patient trotz kompletter Remission in einem zu schlechten Allgemeinzustand ist, als dass man ihn allogotransplantiert. Es gibt auch immer wieder Patienten, die diesen Schritt nicht möchten, die keine allogene Transplantation möchten. Aus meiner Sicht sind folgende Zahlen realistisch: 60 bis 70 Prozent der Patienten, die eine komplette Remission oder CRi-Erkrankung erreicht haben, werden Sie in dieser Altersgruppe allogotransplantieren. Das wäre ein relativ hoher Prozentsatz; aber das ist realistisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt folgende Frage an den Punkt: Gibt es da irgendwie eine statistische Erfassung?

Herr Dr. Faderl (Jazz): Es gibt die Erfassung von Gründen in Bezug auf Patienten, die nicht zu einer Stammzelltransplantation überwiesen worden sind, und wie von den Herren Professoren Döhner und Wörmann schon angedeutet, gibt es ein sehr heterogenes Bild. Zum Teil sind Patienten nicht weiterbehandelt worden wegen des Mangels an Erholung von Thrombozyten und des Blutbilds. Zum Teil kommt es auf die Patienten selbst an, dass Patienten einfach nicht mit einer Transplantation weitermachen wollten – der Wunsch des Patienten spielt hier also eine Rolle –; einige Patienten haben einfach nach Beendigung der Induktion nicht den Leistungszustand gehabt, dass man mit einer Transplantation weitermachen wollte. In einigen wenigen Fällen sind auch andere Konsolidierungen mit anderen Medikamenten außerhalb der Studie, außerhalb des Studienprotokolls gewählt worden. Das betraf wohl neun Patienten im Studienarm mit CPX-351 und acht Patienten im Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Morche, anschließend Frau Müller und Herr Eyding.

Herr Morche: Ich habe mehrere Nachfragen zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ an den pharmazeutischen Unternehmer, die ich gern nach und nach stellen würde. Hauptsächlich geht es darum, unter welchen Bedingungen und zu welchem Zeitpunkt Patienten für diesen Endpunkt als Ereignisse gewertet wurden.

Wir haben es so verstanden, dass nach jedem Induktionszyklus untersucht wurde, ob ein CR oder ein CRi vorlag. Die Patienten konnten ja einen oder zwei Induktionszyklen erhalten. Unsere Frage dazu ist: Wann wurden Patienten sozusagen als Patienten mit persistierender Erkrankung gewertet, wenn sie sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Induktion kein Ansprechen erreicht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Faderl.

Herr Dr. Faderl (Jazz): Das ereignisfreie Überleben war definiert vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datum des Versagens der Induktionsbehandlung, Rückfall von einer Remission, entweder CR oder CRi, und Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des Krankheits- oder des Leukämiestatus wurde nach jeder Induktion zwischen dem 15. und 35. Tag in den Patientenpopulationen durchgeführt. Es gab einige Patienten, bei denen eine zweite Knochenmarkpunktion nicht mehr durchgeführt worden ist. Das waren nur einige wenige Patienten im Bereich von vier bis fünf Patienten pro Behandlungsarm, Patienten, bei denen das Fehlen einer Remission vom Blutbild her offensichtlich war, wo zum Beispiel das Blutbild mit Blasten sich erholt hat und in dem Falle keine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde.

Herr Morche: Da würde ich gerne noch mal nachfragen. Es konnte möglich sein, dass Patienten zwei Induktionszyklen erhalten haben und auf beide kein CR oder CRi erreicht haben. Zu welchem Zeitpunkt sind diese Patienten dann in den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ eingegangen, nach der ersten Induktion oder nach der zweiten Induktion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Faderl.

Herr Dr. Faderl (Jazz): Bei denjenigen Patienten, die eine zweite Induktion erhalten haben – das waren Patienten, die auf eine erste Induktion nicht angesprochen haben –, war das bis zum 35. Tag nach der zweiten Induktion.

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

Herr Morche: Dann habe ich noch eine Frage. Sie hatten es schon angedeutet: Es gab noch Patienten, für die keine Untersuchung des Knochenmarks nach Baseline durchgeführt wurde, um eben ein Ansprechen zu bewerten. Wie sind diese Patienten in den Endpunkt eingegangen? Wurden sie als Nichtansprecher gewertet, und falls ja, zu welchem Zeitpunkt sind sie in die Time-to-Event-Analyse eingegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Faderl.

Herr Dr. Faderl (Jazz): Diese Patienten wurden als Nichtansprecher bewertet und gingen zum Zeitpunkt der speziellen Untersuchung des letzten Blutbildes in die Beurteilung ein.

Herr Morche: Vielen Dank. – Dann noch eine weitere Nachfrage: Wie wurden die Patienten, die nach Induktion ein CR oder CRi erreicht haben, die aber anschließend keine konsolidierende Chemo oder auch keine Stammzelltransplantation erhalten haben, im Endpunkt berücksichtigt? Es geht darum, ob diese auch als Ereignis gewertet wurden. Analog dazu: Wie wurden Patienten bewertet, die zwar kein CR oder CRi und somit kein Ansprechen erreicht haben, die aber trotzdem eine Stammzelltransplantation bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Faderl.

Herr Dr. Faderl (Jazz): Patienten, die nach höchstens zwei Induktionszyklen weder eine CR noch eine CRi erreicht haben, wurden als Nichtansprecher beurteilt und gingen dementsprechend in die Bewertung ein. – Könnten Sie bitte die erste Frage wiederholen?

Herr Morche: Da ging es um Patienten, die nach Induktion ein CR oder CRi erreicht haben, die aber anschließend keine konsolidierende Chemotherapie oder keine Stammzelltransplantation bekommen haben, und darum, wann diese sozusagen für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ als Ereignis bewertet wurden.

Herr Dr. Faderl (Jazz): Entweder Rezidiv oder Tod.

Herr Morche: Okay.

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

Herr Morche: Abschließend noch folgende Fragen: Wie viele Patienten sind aus den verschiedenen Gründen in diesen Endpunkt eingegangen? Es war ja zusammengesetzt aus Zeit bis zum Induktionsversagen, Zeit bis zum Rezidiv und Zeit bis zum Tod. Könnten Sie aufschlüsseln, wie das eingegangen ist, und können Sie etwas dazu sagen, wie viele Patienten jeweils aus welchen Gründen für diesen Endpunkt zensiert wurden?

Herr Dr. Faderl (Jazz): Da müssten wir jetzt kurz nachschauen. Vielleicht können wir Ihnen das im Nachhinein nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann machen wir die nächste Frage. – Frau Müller und dann Herr Eyding.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Frage zu dem Komplex, den wir gerade besprochen haben: War nach der Induktion noch eine Salvage-Chemotherapie möglich, wenn da kein CR oder CRi erreicht wurde? Das ist die eine Frage an den pU.

Außerdem war noch eine Frage offen, die ich vorhin an die Kliniker gestellt hatte. Danke für die Korrektur; das passiert, wenn man so viel macht und es überschreibt. – Wo sehen Sie den Stellenwert bzw. den Schwerpunkt von CPX-351 im Vergleich zu anderen Therapieoptionen bei der Erstlinientherapie der AML?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Faderl.

Herr Dr. Faderl (Jazz): Im Rahmen des Studienprotokolls war keine Salvage-Option zugelassen. Wenn das der Fall war, wurden die Patienten aus der Studie herausgenommen.

In Bezug auf andere Patientenpopulationen bei neu diagnostizierten Patienten mit AML und speziell wohl im Vergleich zu Patientenpopulationen, für die Midostaurin und Gemtuzumab zum Beispiel verantwortlich sind, gehe ich davon aus, dass CPX-351 eine ganz spezifische Population anspricht und dass die Überschneidungen zwischen den Patientenpopulationen eher gering sind.

Mehr spezifisch in Abgrenzung zu Midostaurin kann man vielleicht sagen, dass die Häufigkeit der FLT3-Mutationen, die für Midostaurin relevant sind, in der Patientenpopulation des CPX-351 weit weniger häufig vorkommen als in der Gesamtpopulation. Um Ihnen da so eine Ahnung zu geben: Die Inzidenz liegt im Bereich von 15 Prozent, verglichen mit 30 zu 40 Prozent.

In Abgrenzung von Gemtuzumab kann man sagen, dass das Gemtuzumab vorwiegend bei Patienten mit einem günstigen Risikoprofil eingesetzt wird, vielleicht noch solchen mit intermediärem Risikoprofil, aber sicherlich nicht bei Patienten mit Hochrisiko-AML, ganz egal, wie Hochrisiko hier definiert ist. Also glaube ich, dass die Überschneidungen in Bezug auf Midostaurin eher gering sind und in Bezug auf Gemtuzumab eigentlich nicht vorhanden sein sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Es war noch eine Frage offen. Ich weiß nicht, ob die Kliniker sich dazu noch äußern. Aber sie haben sich dazu in der Stellungnahme geäußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Röllig.

Herr PD Dr. Röllig (DGHO): Vielleicht kann man noch ganz kurz zu dem, was Herr Faderl gesagt hat, ergänzen, dass wir es hier mit einer Patientengruppe zu tun haben, die prognostisch besonders ungünstig ist, die durch eine Standardchemotherapie besonders wenig beeinflussbar ist, weswegen das Langzeitüberleben oder die Langzeit-Outcomes ungünstig sind, mit Patienten, für die eben auch neue Optionen wie Midostaurin oder Gemtuzumab Ozogamicin, wie sie Herr Faderl gerade genannt hat, keine wirklich gute Option sind, und dass wir uns deswegen freuen, wenn wir etwas in der Hand haben, was therapeutisch etwas mehr bringt als die Standardtherapie. Das ist diese ausgewählte Patientengruppe, die hier in der klinischen Studie untersucht wurde.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurze Erklärung, warum wir so locker nicken, wenn ein Kollege der pharmazeutischen Industrie uns die Algorithmen erklärt: Herr Kollege Faderl war lange im MD Anderson Cancer-Center. Er kommt aus der Hämatologie, und deswegen ist er ähnlich geprägt wie wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding und dann Herr Kuhn.

Herr Eyding: Ich habe eine ganz kurze Frage zu den Zahlen. Es gibt unterschiedliche Todesfallzahlen aus der Kaplan-Meier-Analyse und aus der Safety-Analyse, und zwar haben wir in der Kaplan-Meier-Analyse 104 versus 132 und in der Safety-Analyse 106 versus 128, also auch unterschiedliche Summen. Können Sie das vielleicht noch mal erklären, warum da ein paar Todesfälle in der einen Auswertung fehlen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz): Wir können es jetzt aktuell nicht erklären. Wir können es gerne nachschlagen und Ihnen die Informationen zuschicken; aber aktuell können wir es nicht sagen.

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

Herr Kuhn: Ich habe auch noch eine ganz kurze Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Wörmann hatte ja die Fünfjahresüberlebensraten angesprochen, die aus Sicht der Kliniker hier in diesem Anwendungsgebiet recht wichtig sind. Können Sie schon abschätzen, bis wann die Studie so weit ist, dass man sie auswerten kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Faderl.

Herr Dr. Faderl (Jazz): Die Fünfjahresmarke wird Ende 2019 erreicht, sodass die Daten Anfang 2020 verfügbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt wollten Sie noch die Zahlen nachschauen, nach denen Herr Morche eben gefragt hatte; da war ja noch etwas in der Luft. – Herr Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz): Wir hatten Ihnen in unserer Stellungnahme die Zahlen zu der Remissionsdauer mitgeliefert. Wir haben sie aber nicht in Bezug auf den Endpunkt EFS ausgewertet. Wenn Sie die Daten benötigen, dann liefern wir sie Ihnen auch gerne nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; darum bitten wir. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Auch noch zum Datenstand: Es standen ja noch Daten zu den UEs aus, die Hazard Ratios und die p-Werte. Sind die mittlerweile da, oder können Sie sagen, wann sie kommen? Also, da fehlt ja noch etwas.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz): Wir haben sie Ihnen am Freitag zugesendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind heute Morgen gekommen, ja. Okay. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage zu den alternativen Therapieoptionen an die Kliniker, weil man insbesondere bei der MDS-assoziierten AML ja auch demethylierende Substanzen assoziieren würde. Da sehen Sie aber auch keine Überschneidung in dieser Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Döhner.

Herr Prof. Dr. Döhner (Uniklinikum Ulm): Das ist eine klinisch relevante Frage, Frau Holtkamp. Ich würde es so beantworten: Je älter der Patient ist, desto schwieriger wird die Frage zu beantworten sein, ob ich ihn eben eher mit einer hypomethylierenden Substanz – Acacitidin oder Decitabin sind ja beide zugelassen – oder mit CPX-351 behandle. Man muss ganz klar sagen: Mit CPX-351 bin ich in einem Setting intensiver Chemotherapie mit langen hämatologischen Regenerationsdauern. Das heißt, der Patient muss einfach eligibel sein, muss fit sein für eine intensive Chemotherapie. Wenn das der Patient ist, dann wäre unsere Präferenz eben, ihn auch so zu behandeln, mit 3 plus 7 oder CPX-351. Je älter der Patient ist – der Performance-Status ist geringer, Komorbiditäten liegen vor –, desto eher sind wir natürlich sehr zurückhaltend hinsichtlich intensiver Chemotherapie und bevorzugen wir dann eben eine etwas mildere Form der Chemotherapie, und das wären in dem Fall die hypomethylierenden Substanzen. Je älter der Patient, desto größer wird das Problem wegen dieser Überschneidungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Holtkamp, ja? – Danke. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen.

Herr Hinz (Jazz): Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Möglichkeit zur mündlichen Stellungnahme zu CPX-351. Ich hoffe, es ist uns gelungen, Ihnen darzustellen, dass CPX-351 einen echten Überlebensvorteil für Patienten mit t-AML und AML-MRC bietet, einer Patientengruppe, die mit der bisherigen Standardtherapie selten länger als ein Jahr lebt. Aufgrund der positiven Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie erfolgte die Zulassung von CPX-351 durch die EMA in einer Orphan-Drug-Indikation. Dabei bestätigen die Daten zum Patientenfluss sowie die Ereigniszeitanalysen zu den unerwünschten Ereignissen die

Wirksamkeit bzw. das vergleichbare Nebenwirkungsprofil gegenüber der Standardtherapie. CPX-351 zeigt sowohl eine deutlich höhere Ansprechrate, ein höheres ereignisfreies Überleben sowie eine signifikant höhere Rate an Stammzelltransplantationen, was zu einem verbesserten Gesamtüberleben führt – erstmals seit mehr als 30 Jahren. Aus diesen Gründen sehen wir den Zusatznutzen für CPX-351 als beträchtlich an. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren und dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir bekommen dann eben noch die Nachauswertungen, die Sie zugesagt hatten, und werden das dann selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen und zu wägen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke.

Schluss der Anhörung: 14:25 Uhr