

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Blinatumomab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Juni 2019  
von 10.02 Uhr bis 11.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Lebioda  
Herr Dr. Rieth  
Herr Dr. Schill  
Herr Dr. Voss

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

Herr Prof. Dr. Topp  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerinnen für das **German Multi Center of Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)**:

Frau Prof. Dr. Brüggemann  
Frau Dr. Gökbüget

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH)**:

Herr Dr. von Stackelberg

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

Frau Jäschke  
Frau Schwarz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ezernieks  
Frau Dr. Klein  
Frau Dr. Wodtke

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Anhörung frühe Nutzenbewertung. Wir sind jetzt im Verfahren Blinatumomab, einem Orphan, zwei neue Anwendungsgebiete. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Mai, die Sie kennen und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, der vfa, Novartis und Servier.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Wegen des Wortprotokolls weise ich Sie zugleich darauf hin, dass Sie bitte bei Wortmeldungen das Mikrofon benutzen und Ihren Namen, entsendende Institution, Unternehmen etc. pp. nennen. Für die Firma Amgen, also den pharmazeutischen Unternehmer, sind anwesend Frau Lebioda, Herr Dr. Rieth, Herr Dr. Schill und Herr Dr. Voss, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Topp, für die GMALL Frau Professor Dr. Brüggemann und Frau Dr. Gökbüget, für die Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Herr Privatdozent Dr. von Stackelberg, für Novartis Frau Jäschke und Frau Schwarz, für Servier Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Klein und Frau Dr. Wodtke – es sind ausnahmsweise drei Personen, weil wir zwei Anwendungsgebiete haben und sonst hätten wechseln müssen – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann können wir in die Anhörung einsteigen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht am besten zu den beiden Anwendungsgebieten gemeinsam Stellung zu der Dossierbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zu nehmen. Ich wäre sehr daran interessiert, wenn wir uns im Zuge der weiteren Anhörung darüber unterhalten könnten, wie die Frage zu beurteilen ist, ob hier möglicherweise ein Evidenztransfer der Ergebnisse bei Erwachsenen auf die Ergebnisse bei Kindern angezeigt ist. Dann sollten wir uns über die Frage unterhalten, ob die historischen Vergleiche in beiden Verfahren herangezogen werden können. Spannend wäre auch, wie mit dem Endpunkt minimale Resterkrankung in beiden Anwendungsgebieten umzugehen ist. Selbstverständlich können wir über alles sprechen, sofern das innerhalb einer guten Stunde möglich ist. – Wer möchte für den pU beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Rieth.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Guten Morgen! Herr Professor Hecken, herzlichen Dank für Ihre Kernpunkte, die Sie gerade genannt haben. Wir werden sicher auch dazu heute Stellung nehmen.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Links von mir sitzt Herr Dr. Schill, der Senior Medical Advisor und verantwortlich für Blinatumomab, daneben Herr Dr. Voss, Manager Gesundheitsökonomie, der maßgeblich an der Erweiterung unserer Dossiers beteiligt war, und ganz links Frau Lebioda, ebenfalls aus der Abteilung für Marktzugang. Mein Name ist Dr. Achim Rieth, und ich bin der ärztliche Leiter der Medizinischen Abteilung im Bereich Hematology/Oncology bei Amgen.

Wir freuen uns, dass wir uns heute gleich zu zwei neuen Anwendungsgebieten von Blinatumomab erneut mit Ihnen austauschen können. Zum einen betrifft dies erwachsene Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, die nach intensiver Chemotherapie noch eine minimale Resterkrankung, kurz: MRD, Minimal Residual Disease, und damit ein hohes Rückfallrisiko aufweisen, zum anderen die Anwendung von Blinatumomab bei Kindern mit rezidivierender oder refraktärer ALL. Beide Zulassungen

basieren auf einarmigen Phase-II-Studien. Zur MRD-Indikation haben wir daher im AMNOG-Dossier die Zulassungsstudie BLAST mit Daten aus einer historischen Kontrollstudie verglichen. Im pädiatrischen Anwendungsgebiet haben wir einen Evidenztransfer aus der hier 2017 bereits diskutierten Phase-III-Studie TOWER bei Erwachsenen durchgeführt.

Ich möchte mit dem Anwendungsgebiet von Blinatumomab bei Patienten mit minimaler Resterkrankung, MRD, beginnen. Es gibt drei Punkte, die ich gerne ansprechen möchte. Erstens: Was ist MRD? Zweitens: Welche Bedeutung hat MRD? Drittens: Welche Ergebnisse hat die BLAST-Studie mit Blinatumomab bei MRD gezeigt, und wie unterscheiden sich diese Ergebnisse von einer Chemotherapie?

Was genau ist MRD? MRD bedeutet, dass Patienten zwar eine komplette hämatologische Remission erreicht haben, das heißt, bei Beurteilung einer Knochenmarkprobe unter einem Mikroskop sind keine leukämischen Blasten mehr sichtbar. Mittels hochmoderner, hochempfindlicher Methoden ist jedoch immer noch eine geringe Anzahl an Leukämiezellen im Knochenmark nachweisbar; denn bei MRD verbleiben noch bis zu 10 Milliarden Leukämiezellen im Körper. Statt „minimaler Resterkrankung“ sollte man daher besser von „messbarer Resterkrankung“ sprechen.

Welche Bedeutung hat MRD? MRD und Vollrezidiv stellen unterschiedliche Stufen auf einem Kontinuum der Tumorlast dar. Trotz Fortführung einer intensiven toxischen Chemotherapie erleiden Patienten mit MRD, also mit minimaler persistierender Erkrankung, nahezu unausweichlich ein Rezidiv. Eine weitere Steigerung der Intensität der Chemotherapie erhöht nachweislich nicht die Heilungsrate, lediglich die Nebenwirkungen nehmen zu. Zahlreiche Studien und zwei große Metaanalysen haben eindeutig gezeigt, dass MRD der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL ist. Etwa 60 Prozent der erwachsenen Patienten, die unter Chemotherapie MRD-negativ werden, überleben langfristig, hingegen nur 15 Prozent der Patienten, bei denen noch eine minimale Resterkrankung nachweisbar ist.

Was bedeutet dies nun im vorliegenden Anwendungsgebiet für Blinatumomab? Bei der Zulassungsstudie BLAST handelt es sich um die bislang größte prospektive Studie bei Patienten mit MRD, die jemals durchgeführt wurde. In die BLAST-Studie wurden 116 Patienten mit MRD-positiver ALL, durchschnittlich 45 Jahre alt, eingeschlossen und mit Blinatumomab behandelt. Die Monoimmuntherapie mit Blinatumomab war sehr gut verträglich, und die große Mehrzahl der Patienten, 78 Prozent, erreichten mit nur einem einzigen Zyklus Blinatumomab eine komplette MRD-Negativität. Nach einer Nachbeobachtungszeit von mittlerweile fünf Jahren wurden gerade erst letzte Woche auf dem EHA-Kongress von Frau Dr. Gökbüget die finalen Ergebnisse zum Langzeitüberleben vorgestellt. Das mediane Überleben aller Patienten beträgt drei Jahre, die Überlebenschance der Patienten, die MRD-negativ wurden, liegt bei etwa 50 Prozent, und die Überlebenskurve erreicht ein Plateau.

Wir haben die Ergebnisse aus BLAST in unserem Dossier zusätzlich noch mit einer historischen Kontrollstudie zur Chemotherapie verglichen. Unter Blinatumomab war die mediane Überlebenszeit gegenüber einer Chemotherapie mehr als verdoppelt, und die Patienten lebten fast zwei Jahre länger. Blinatumomab ermöglicht somit bei Patienten mit MRD-positiver ALL eine beträchtliche Verlängerung des Überlebens und häufig auch eine Heilung.

Kommen wir nun zum zweiten neuen Anwendungsgebiet von Blinatumomab: die Behandlung von Kindern mit rezidivierender oder refraktärer ALL. Auch hier möchte ich mich auf drei Punkte fokussieren. Erstens: Welcher medizinische Bedarf besteht bei der ALL im Kindesalter? Zweitens: Welche Ergebnisse zeigt die Zulassungsstudie MT103-205 mit Blinatumomab? Drittens: Was zeigt der Evidenztransfer? Das heißt, wie lassen sich die Ergebnisse zu Blinatumomab bei Erwachsenen auf Kinder übertragen?

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. In Deutschland sind jährlich etwa 500 Kinder davon betroffen. Glücklicherweise können mit aktuellen Chemotherapieprotokollen etwa neun von zehn Kindern mit neu diagnostizierter ALL geheilt werden. Auch im ersten Rezidiv können nochmals viele Kinder gerettet werden. Jährlich erleiden jedoch etwa 50 Kinder in Deutschland ein zweites Rezidiv, ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation, oder sie haben eine refraktäre Erkrankung. Diese Kinder umfasst die Zulassung von Blinatumomab. Die Heilungschancen sind in dieser Situation extrem gering und liegen nur im einstelligen Prozentbereich. Die Kinder sind durch die Erkrankung selbst und durch die hochtoxischen Behandlungen extrem geschwächt. In der Zulassungsstudie MT103-205 wurden ausschließlich Kinder eingeschlossen, die ein Höchstisiko mit einer extrem schlechten Prognose hatten. Mehr als die Hälfte der 70 Kinder war bereits allogenen vortransplantiert und hatte zwei oder mehr Vortherapien. Ein Großteil der Kinder hat ein prognostisch besonders schlechtes Frührezidiv. In der Regel werden diese Kinder nur noch palliativ behandelt. Die Monoimmuntherapie mit Blinatumomab zeigte bei diesen Kindern eine rasche und starke antileukämische Aktivität bei guter Verträglichkeit. Häufig konnten die Kinder, die im Schnitt erst acht Jahre alt waren, nach kurzem initialem Krankenhausaufenthalt die Klinik verlassen. Sie wurden dann zu Hause weiter mit Blinatumomab behandelt und konnten wieder am normalen Leben teilnehmen. Das wäre bei einer Chemotherapie niemals möglich gewesen.

Neben der guten Verträglichkeit ist auch die Wirksamkeit von Blinatumomab mit einer Ansprechrate von 39 Prozent beachtlich. Fast die Hälfte der Kinder, die auf die Therapie mit Blinatumomab ansprachen, erhielten in der Folge eine allogene Stammzelltransplantation und damit eine erneute Chance auf Heilung. Eine Transplantationsrate in dieser Höhe ist äußerst relevant bei Kindern mit – weit – fortgeschrittener ALL, bei denen das Therapieziel eine Heilung durch eine allogene Stammzelltransplantation ist. Das mediane Gesamtüberleben aller Kinder betrug 7,5 Monate. Zwei Jahre nach Therapieende, also zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, waren noch 20 Prozent der Kinder am Leben. Diese finalen Ergebnisse sind angesichts der maximal vortherapierten Patienten außergewöhnlich. Da es sich bei der mehrfach rezidierten ALL im Kindesalter um eine sehr seltene Erkrankung handelt, war eine randomisierte Studie, auch aus ethischen Gründen, nicht möglich.

In der zugelassenen Indikation von Blinatumomab bei Kindern, also ab dem zweiten Rezidiv oder bei refraktärer ALL, ist die Erkrankung von Kindern und Erwachsenen vergleichbar sowohl hinsichtlich biologischer als auch klinischer und prognostischer Aspekte. Die Evidenz, die man bei Erwachsenen sammelt, lässt sich also auf Kinder übertragen. Wir haben daher die höchste zur Verfügung stehende Evidenz zu Blinatumomab herangezogen, nämlich die TOWER-Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL. Sowohl Ansprechen als auch Überlebensraten waren fast identisch zwischen der TOWER-Studie bei Erwachsenen und der Studie MT103-205 bei Kindern. Auf Grundlage von TOWER wurde Blinatumomab gegenüber Chemotherapie im letzten AMNOG-Verfahren 2017 ein beträchtlicher Zusatznutzen bescheinigt. Dieses Ergebnis ist auf Kinder übertragbar.

Lassen Sie mich also zusammenfassen: Erwachsene Patienten, ALL-Patienten mit minimaler Resterkrankung, haben ein sehr hohes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden und zu versterben. Das Langzeitüberleben liegt nur bei etwa 15 Prozent. Chemotherapien haben versagt, eine Intensivierung zeigt außer Nebenwirkungen meist keinen Effekt mehr. Blinatumomab hingegen nutzt die stärkste Waffe im Kampf gegen den Krebs, das körpereigene Immunsystem, und hat einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der ALL ermöglicht. Es ist die erste und einzige Therapie, die in der MRD-Situation zugelassen ist. Auch in der Leitlinie der DGHO und in den Studien der GMALL wird Blinatumomab bei minimaler Resterkrankung bereits empfohlen bzw. auch eingesetzt. Grundlage der Zulassung von Blinatumomab ist die BLAST-Studie, die größte jeweils bei MRD durchgeführte Studie. Unter Blinatumo-

mab leben die Patienten im Vergleich zur Chemotherapie mehr als doppelt so lang. Vier von fünf Patienten mit minimaler Resterkrankung sprechen auf die gut verträgliche Monoimmuntherapie an. Blinatumomab ermöglicht jedem zweiten dieser häufig noch sehr jungen Erwachsenen ein Langzeitüberleben und die Chance auf Heilung.

Auch bei Kindern besteht bei mehrfach rezidivierter ALL ein sehr hoher Bedarf an neuen Therapien. Die rezidierte ALL ist die häufigste Todesursache in der pädiatrischen Onkologie. In einer fast aussichtslosen Situation ermöglicht Blinatumomab zahlreichen Kindern die Durchführung einer allogenen Transplantation und damit die Chance auf Heilung. Eine mehrfach rezidierte ALL ist bei Kindern und Erwachsenen biologisch, klinisch und prognostisch weitestgehend vergleichbar. Die bei erwachsenen Patienten in der TOWER-Studie erhobenen Ergebnisse sind daher auf Kinder übertragbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab ist somit in beiden neuen Anwendungsgebieten als beträchtlich einzustufen. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Fragen? Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die anwesenden Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zur Erwachsenenindikation. Im EPAR wird dort eine möglicherweise erhöhte Mortalität von Patienten diskutiert, die nach der Anwendung von Blinatumomab eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Wie schätzen Sie diesen Punkt ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Gökbuget.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Diese Diskussion wird öfter auch auf Kongressen geführt. Man muss sagen, dass es biologisch oder mechanistisch überhaupt keinen Anhalt dafür gibt, warum Blinatumomab vor einer Transplantation das Outcome nach der Transplantation beeinflussen sollte. Das Medikament wird ja unmittelbar nach Absetzen der Infusion komplett abgebaut. Alle Daten und Erfahrungen, auch die Lebensqualitätsdaten, zeigen, dass die Patienten durch diese Therapie eigentlich in einen besseren Allgemeinzustand gebracht werden und somit eigentlich bessere Chancen für die nachfolgende Transplantation haben, abgesehen davon, dass natürlich das Erkrankungsniveau durch das Medikament erheblich abgesenkt wird.

Worauf man Bezug nimmt, ist die Mortalität bei der Stammzelltransplantation, die in dieser Studie auch beschrieben worden ist. Dazu muss man allerdings wissen, dass die Altersgruppe, die hier transplantiert worden ist, ein relativ hohes medianes Alter hat, über 60 Prozent der Patienten waren älter als 35 Jahre, das mediane Alter lag bei 42. Es ist allgemein bekannt, dass mit zunehmendem Alter die Mortalität bei der Stammzelltransplantation deutlich ansteigt. Das haben auch weitere Analysen dieser Studie gezeigt. Außerdem war zu dem Zeitpunkt, als die Studie durchgeführt wurde, das Bemühen der behandelnden Kollegen sehr groß, möglichst viele Patienten auch zu transplantieren. Das zeigt sich unter anderem daran, dass man über ein Drittel Mismatch-Transplantationen durchgeführt hat. Auch das ist generell mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Die Mortalität ist meiner Meinung nach daher auf die Patientenpopulation zurückzuführen, die transplantiert wurde, nicht auf die Vortherapie mit Blinatumomab.

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

**Frau Dr. Müller:** Sie haben eben erläutert, dass in dieser Studie ein paar Besonderheiten waren und dass man in der Fachwelt die Ergebnisse diskutiert und Sie sie sich nicht klar erklären können, und

haben mehrere Erklärungsmodelle benannt. Diese Faktoren, relativ hohes Alter, viele Mismatch-Transplantationen, sind, denke ich, dafür entscheidend, inwieweit die Ergebnisse der Erwachsenenstudie überhaupt für die Indikation, für die das Medikament zugelassen wurde, relevant sind. Sie haben gesagt, es sei nicht klar übertragbar und ein möglicher Grund für die schlechten Ergebnisse nach Allo-SCTs. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Man kann nicht wirklich sagen, die Ergebnisse sind schlecht. Im Gegenteil, wir haben ein medianes Überleben von 36 Monaten gegenüber dem vollen Rezidiv. Man muss die Entwicklung einer Erkrankung vom MRD zum Rezidiv als eine Art Kontinuum betrachten. Im Grunde behandeln Sie präemptiv ein kommendes Rezidiv. Die Ergebnisse sind mit 36,5 Monaten im Vergleich zu 7,7 Monaten, wenn Sie es im Rezidiv einsetzen, um Klassen besser. Man kann es zwar nicht direkt vergleichen, aber ich kann hier nicht sehen, dass schlechte Ergebnisse erzielt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das ist ein Missverständnis, es war nicht so gemeint, dass schlechte Ergebnisse erzielt würden. Es geht darum, inwieweit die Ergebnisse der einarmigen Studie, aus der Sie eben berichtet haben, nicht in jedem Punkt das wiedergeben, was sonst die Behandlungsrealität ist – so habe ich Sie verstanden –, und inwieweit der Anteil der Mismatch-Transplantationen und das Alter eine Aussage über die Therapierealität erlauben, die eben nicht in dieser Studie stattgefunden hat, sondern der Alltag ist. Das war eigentlich die Frage. Vielleicht wollen die anderen Fachgesellschaften etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Dr. Topp.

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** Es ist eine Studie, die nicht nur in einem Zentrum durchgeführt wurde, vielmehr ist es eine multizentrische, multinationale Studie gewesen. Sie hat natürlich schon einen Versorgungscharakter gehabt und bietet wirklich eine Grundlage, wie die Realität ist. Insofern kann ich dem nur entgegen, dass das, was die Studie darstellt, wirklich das ist, was wir in der Praxis sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, eine Nachfrage.

**Herr Dr. Jantschak:** Das bedeutet im Prinzip, dass es einen Teil Patienten gibt, die von der zusätzlichen Stammzelltransplantation nicht profitiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dr. Topp.

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** Man muss das so sehen, dass die Stammzelltransplantation bei der ALL grundsätzlich eine höhere Mortalität hat als bei der AML. In historischen Vergleichsgruppen international liegen wir in dieser Situation bei 25 bis 30 Prozent, in neueren Studien wesentlich höher. Vor allem, wenn man die Mismatches hineinnimmt, ergibt sich sofort ein zusätzliches Risiko, dass die Patienten versterben. Daher gleicht die Sterblichkeit innerhalb der Studie einer allogenen Transplantation durchaus der aus dem internationalen Datensatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Gökbuget.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Es ist wichtig, zu sehen: Was ist in der historischen Vergleichsgruppe passiert? Der eine Aspekt ist, dass viele Patienten ein Rezidiv erlitten haben, bevor sie überhaupt transplantiert werden konnten, und insofern gar nicht die Chance hatten, eine Transplantation zu erhalten. Der zweite Aspekt ist, dass es eine internationale Studie ist und manche Teile, wie die Nutzung der Mismatch-Transplantation, auf Deutschland nicht übertragbar ist; denn in Deutschland finden wir in der Regel einen passenden Spender für die Patienten. Hier sind sicherlich internationale Verfahrensweisen sehr stark hineingekommen. Wir haben in Deutschland mit gleicher Population eine Nachfolgestudie gemacht, die von der GMALL durchgeführt worden ist. Da ist keine vergleichbare Mortalität gesehen worden. Das ist, denke ich, ein wichtiger Aspekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich halte fest, dass von der Fachwelt her unterschiedliche Auffassungen existieren, inwieweit die Studie, über die wir hier reden, die BLAST-Studie, die deutsche Versorgungsrealität widerspiegelt oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte widersprechen? – Kopfschütteln können wir nicht protokollieren.

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** Ich glaube, es sollte hier nicht von uns ausgehen, dass wir widersprüchlich sind. Das sehe ich definitiv nicht so. Frau Gökbuget und ich sehen gemeinsam dasselbe Niveau. Diese Studie hat zum ersten Mal gezeigt, dass Patienten mit diesem prognostisch wirklich schlechten Faktor MRD-Positivität nach Standardchemotherapie tatsächlich signifikant einen Gewinn an Lebenszeit erzielen können, und vor allen Dingen bei den Patienten, die transplantiert worden sind. Dies ist die Sequenz, die wir vor Blinatumomab normalerweise auch gemacht haben, aber das Problem war, dass wir viele Patienten gar nicht so weit gebracht haben, weil die vorzeitig rezidiert und vorher abgebogen sind. Das ist ganz entscheidend. Bei der Frage, wie die Transplantation durchgeführt worden ist, ist es eindeutig so, dass unsere Fachgesellschaft, die DGHO – aber auch die GMALL –, darauf hinwirkt, dass das in Deutschland vereinheitlicht wird. Das ist sicherlich ein ganz anderes Thema, das hier aber nicht zur Diskussion gehört.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr von Stackelberg und Frau Brüggemann, auch Sie hatten eben den Kopf geschüttelt. Möchten Sie das ergänzen? – Frau Brüggemann.

**Frau Prof. Dr. Brüggemann (GMALL):** Ich kann das nur genauso unterstützen, dass das sehr wohl repräsentativ für die Behandlungssituation in Deutschland ist. Die therapieassoziierte Mortalität bei der Transplantation der ALL ist deutlich höher als bei anderer Indikation. Zweitens war die Transplantationsrealisationsrate in der BLAST-Studie höher als in vergleichbaren Studien. Zum Beispiel war in der Studie von Frau Gökbuget, die 2012 im *Blood* publiziert wurde, die Transplantationsrealisationsrate bei MRD-positiven Patienten bei unter 50 Prozent.

**Frau Dr. Müller:** Habe ich das jetzt richtig verstanden, die Transplantationsrate war höher, es gab mehr Mismatch-Transplantationen, als sonst in Deutschland aufgrund der guten Spenderverfügbarkeit üblich wäre, und Sie sehen das als möglichen Grund für die Ergebnisse, die im EPAR dargestellt werden?

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Die Mortalität, die wir in der Studie haben, ist genauso berichtet aus der EBMT, aus Registerdaten für diese Altersgruppe. Das ist einfach eine Realität, und deswegen repräsentiert es auch die Behandlungsrealität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Das verstehe ich nicht ganz. Das würde auch bedeuten, dass eventuell Blinatumomab keinen großen Effekt hat. Wenn die Sterblichkeit ohne Blinatumomab mit der Stammzelltransplantation ähnlich ist wie in der Studie hier, dann frage ich mich, was Blinatumomab für einen additiven Effekt bringt.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Das ist eine wichtige Frage. Das Problem ist genau, dass Blinatumomab überhaupt nichts mit der Mortalität zu tun hat. Vielmehr ist das eigentliche Ziel, die Leukämieblasten zu reduzieren und so ein Rezidiv zu verhindern. Wir müssen zwischen Rezidivrate und Mortalität durch die Transplantation unterscheiden. Durch das Verhindern von Rezidiven verhindern Sie auch die nachfolgende Mortalität bei den Rezidivpatienten. Das ist der Grund, warum wir ein so gutes Gesamtüberleben haben: weil eben sehr wenig Rezidive aufgetreten sind. Aber natürlich hat eine Substanz wie Blinatumomab, die Sie vor der Transplantation geben, nichts mit dem eigentlichen Prozess der Transplantation und der damit assoziierten Grundmortalität zu tun, sondern es verhindert, dass Rezidive auftreten. In der Regel sterben alle Patienten, die nach Transplantation rezidivieren. – Das ist der entscheidende Vorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich bleibe bei dem Thema MRD-positive Patienten. Ich würde gern verstehen, was man mit den Patienten jetzt aktuell in der Klinik macht. Meinem Verständnis nach müsste man da zwei Gruppen unterscheiden, einmal Patienten, die zwar ein zytologisches Ansprechen zeigen, aber eben kein molekulares Ansprechen, auf der anderen Seite Patienten, die ein molekulares Rezidiv entwickeln, vorher aber schon einmal molekular angesprochen haben. Da würde ich mich fragen: Wie geht man mit denen jetzt aktuell um? Würde man, solange die noch in kompletter Remission sind, versuchen, sie möglichst schnell zu transplantieren, oder würde man die in kurzen Intervallen nachbeobachten und dann eine Rezidivtherapie einleiten, und welche Therapien würde man im Rezidiv einsetzen? Ich gehe davon aus – Inotuzumab und Blinatumomab haben von uns oft einen Zusatznutzen attestiert bekommen –, dass die dann auch in der klinischen Praxis im Rezidiv bei diesen Patienten eingesetzt werden würden. Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gökbuget.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Die aktuelle Strategie wird einmal repräsentiert durch die Empfehlung der GMALL, auch durch die laufende Studie, die wir in Deutschland in 80 Zentren für neu diagnostizierte jüngere Patienten mit ALL durchführen. Ein Hauptziel dieser Studie und auch gemäß den Empfehlungen ist, diese Patienten zu identifizieren und einen Therapiewechsel vorzunehmen, also die Patienten, die molekular schlecht ansprechen, zu identifizieren und die Therapie zu wechseln; denn eine Fortsetzung der Chemotherapie bringt aufgrund aller Daten, die wir haben, nichts, die Patienten rezidivieren, die sind chemotherapieresistent. Das heißt, man hat in dieser Situation zwei Möglichkeiten: direkt transplantieren oder eine andere Therapieoption einsetzen, die auch andere Wirkmechanismen hat. Die direkte Transplantation ist zwar etwas, was wir früher gemacht haben, aber sie funktioniert oft nicht, weil die Patienten während der Vorbereitung schon rezidivieren. Zweitens haben die Patienten nach allen Daten – das hat auch eine jüngere Metaanalyse jetzt gezeigt –, wenn sie mit hohem MRD-Niveau in die Transplantation gehen, danach auch ein höheres Rezidivrisiko. Das heißt, das ist zwar eine Option, aber eine nicht ideale Situation für die Stammzelltransplantation. Deswegen empfehlen wir aktuell den Therapiewechsel, um das Rezidiv zu verhindern. Da sind Immuntherapien ganz es-

senziell. Wir empfehlen aktuell auch den Einsatz von Blinatumomab bei B-Vorläufer-ALL und bei T-ALL analog Nelarabin. Die MRD-basierte Therapie ist sozusagen schon der Standard. Auch deswegen brauchen wir diese Medikamente in dieser Situation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Eine Nachfrage. Eigentlich wäre die interessante klinische Fragestellung: Was bringt jetzt der etwas frühere Einsatz von Blinatumomab bei den molekularen Rezidiven gegenüber dem etwas späteren Einsatz im zytologischen Rezidiv, wo er auch schon zugelassen ist und einen Zusatznutzen bekommt?

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Wenn man ganz platt die Überlebenszeiten vergleicht, sind es im Rezidiv 7,7 Monate im Median und in der MRD-Situation 36,5 Monate. Man kann sich das biologisch gut vorstellen. Was bedeutet „Rezidiv“? Die Patienten haben ein Knochenmark, das vollkommen mit Blasten durchsetzt ist, sie haben keine normale Blutbildung mehr, sie haben damit Infektionsrisiken, Risiken von Blutungen etc. und haben damit ein höheres Risiko einer generellen Infiltration auch anderer Organe mit Leukämiezellen. Das ist natürlich eine schlechtere Ausgangsbasis für alles Weitere, was dann kommt. Sie haben auch eine höhere Leukämieast, was dann auch mehr Nebenwirkungen für jegliche Therapien mit sich bringt. Insofern muss man sich nur die Überlebenszeiten im Vergleich anschauen, aber auch die Erklärung dahinter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Für mich ist das eine eigene Geschichte. Ich habe vor knapp 30 Jahren meine Habilitationsvorlesung über Minimal Residual Disease gemacht. Das ist jetzt über 25 Jahre her. Damals gab es Minimal Residual Disease, und damals war die gesamte Diskussion: Bringt das überhaupt etwas, oder macht ihr eigentlich nur – was man sonst auch sagt – Laborkosmetik oder Laborwerte? Über die vielen Jahre ist es weitestgehend so gewesen, es war ein Laborparameter, der Prognose anzeigte, aber nicht prädiktiv für die darauffolgende Therapie war. Das haben wir auch bei CLL und multiplem Myelom diskutiert. Jetzt scheinen wir zum ersten Mal wieder einen Ansatz zu haben, dass wir eine Therapieoption daraufsetzen können, um nicht zu warten, bis ein obligates Rezidiv bei diesen akuten Leukämien einsetzt. Deswegen ist das für uns ein wichtiges Verfahren. Deswegen tauchen wir mit relativ vielen Leuten hier auf. Auch uns ist klar, dass es viele weitere Fragen gibt. Insgesamt ist es für uns ein Paradigmenwechsel, den wir eigentlich seit über 25 Jahren irgendwann erhofft haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Also könnte man jetzt eine neue Habilitationsschrift aufsetzen, Herr Wörmann, um da Hoffnungen zu wecken?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn jemand das muss, dann soll er das tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, eine Nachfrage.

**Herr Kuhn:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben gehört, was die klinische Praxis in dieser Situation ist. Es geht um die historische Vergleichskohorte, die Sie für die MRD-positiven Patienten vorgelegt haben. Wie viele haben da die Therapie entweder mit Blinatumomab, Inotuzumab oder – ich glaube, Frau Gökbüget hat es noch genannt – Nelarabin bekommen, und wie viele haben eine „normale“ Chemotherapie in dieser Vergleichskohorte bekommen?

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

**Herr Dr. Schill (Amgen):** In der historischen Kontrolle waren die Patienten, die Blinatumomab erhalten hatten, nicht inkludiert.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Ich möchte noch ergänzen. Nelarabin kommt nur für T-ALL infrage, betrifft also unsere Population hier nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe mehrere Fragen. Die erste betrifft den Stellenwert der MRD an sich. Herr Wörmann, Sie hatten es gerade angedeutet. Wir haben es schon des Öfteren bei verschiedenen anderen hämatologischen Neoplasien diskutiert. Da war oft die Tendenz: Na ja, ist eigentlich noch im Rahmen der Forschung. – Würden Sie das bei der ALL anders sehen?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, für die ALL haben wir es jetzt zum ersten Mal auch für uns übernommen, dass wir es für leitlinienkonform halten. Wir nehmen es jetzt in die Leitlinien auf. Für die CLL haben wir es diskutiert, und für das Myelom diskutieren wir das auch noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Brüggemann, ergänzend.

**Frau Prof. Dr. Brüggemann (GMALL):** Eine Ergänzung. Von den Kostenträgern gibt es bei MRD bei ALL im stationären Bereich schon ein Zusatzentgelt, und sie hat im ambulanten Bereich eine eigene EBM-Ziffer. Es ist in die Krankenversorgung also schon komplett übernommen. Seit über zehn Jahren kann man die MRD bei der ALL als wichtigsten unabhängigen prognostischen Faktor ansehen. Das ist sicher fundamental anders als bei der CLL oder dem Myelom, bei denen man tatsächlich noch in der Phase ist, in der das im Wesentlichen in Studien durchgeführt wird und es keine therapeutischen Konsequenzen hat. Bei der GMALL ist schon ein Paradigmenwechsel erfolgt, dass wir eine MRD-basierte Therapie schon seit vielen Jahren durchführen und nicht bis zum klinischen Rezidiv warten, vielmehr eine MRD-Rekonversierung oder eine MRD-Persistenz schon als Indikation für einen Therapiewechsel ansehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen von Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Direkt dazu eine Rückfrage. Es gibt verschiedene Verfahren, um die MRD zu erheben, zum Beispiel PCR, Durchflusszytometrie. Sehen Sie das denn ähnlich, oder sollte man da ein Verfahren bevorzugen?

**Frau Prof. Dr. Brüggemann (GMALL):** In Europa wird MRD im Wesentlichen molekular bestimmt. Prinzipiell geben durchflusszytometrische Verfahren, wenn sie denn standardisiert durchgeführt werden, vergleichbare Ergebnisse. Das Problem der Durchflusszytometrie ist, dass das oftmals dezentral gemacht wird. Durchflusszytometrie wird in jedem hämatologischen Zentrum gemacht. Eine durchflusszytometrische MRD-Untersuchung ist aber eine sehr spezifische Methode, die nicht mit einer allgemeinen Durchflusszytometrie verglichen werden kann. In Deutschland werden die Patienten im Wesentlichen in den GMALL-Registern und -Studien behandelt. Dort wird MRD bei praktisch allen Patienten molekular mit der real-time quantitativen PCR durchgeführt. Das ist sicher in Europa die Methode mit dem höchsten Standardisierungsgrad und auch der höchsten Sensitivität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Insbesondere in Deutschland würden Sie kein Problem im Hinblick auf die Ergebnisse sehen?

**Frau Prof. Dr. Brüggemann (GMALL):** In Deutschland sehe ich tatsächlich überhaupt kein Problem, weil sowohl in der Pädiatrie als auch bei erwachsenen Patienten bei praktisch allen Patienten mittels real-time PCR molekular MRD bestimmt wird, sodass man da den Methodenvergleich gar nicht als Problem hat. Es gibt auch hier schon publizierte Studien, dass, wenn eine standardisierte Methode durchflusszytometrisch gemacht wird, es auch zu vergleichbaren Ergebnissen kommt. Aber da liegt die Betonung sicher auf „standardisierte Referenzmethode“.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das sind die beiden Worte, die fallen müssen, „standardisiert“, „qualitätsgesichert“, und am besten auch noch „zentralisiert“. Alles andere finden wir schwierig.

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

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Eine kurze Ergänzung dazu. Im Grunde gibt es ein Referenzlabor in Deutschland, das das macht, und das ist das Labor, das Frau Brüggemann bescheidenerweise nicht erwähnt hat, aber es ist das Labor in Kiel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Eine Rückfrage zu dem Themenkomplex von eben, zur Allo-Transplantation. Würden Sie es jetzt als einen positiven Effekt des Medikaments oder als einen negativen Effekt werten, dass mehr transplantiert wurde? Ist es gut, oder ist es so, dass das Medikament so schlecht war, dass sie dann trotzdem transplantiert werden mussten?

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** Es ist sicherlich positiv. Erstens werden mehr Patienten überhaupt in die Lage gebracht werden, dass sie transplantiert werden können; vorher rezidivieren die ja ohne das Blinatumomab. Zweitens wird – wie Frau Gökbuget erwähnt hat – der Gesundheitszustand des Patienten unter Blinatumomab verbessert, sodass mehr Patienten dieser kurativen Option zugeführt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Zum Themenkomplex Nebenwirkungen. Gerade beim ersten Mal haben wir darüber sehr viel diskutiert, insbesondere die neurologischen Nebenwirkungen. Jetzt ist das Medikament ein paar Jahre in der Versorgung. Wie schätzen Sie das jetzt ein? Gab es eine Lernkurve? Wie gehen Sie damit um?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Topp.

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** In der klinischen Versorgung ist es ganz eindeutig so, dass die klinischen Nutzer zunehmend Erfahrung über den Einsatz von Blinatumomab gesammelt haben. Wenn man die Aufmerksamkeit vergleicht, die die neurologischen Nebenwirkungen vor fünf Jahren und heute auf den Kongressen bekommen haben, dann ist das nur noch nebensächlich. Zweitens ist dieses

Medikament wunderbar steuerbar. Die Halbwertszeit ist mit zwei Stunden sehr kurz. Die Patienten haben diese Pumpe, die dann bei schwerwiegenden Nebenwirkungen sofort ausgestellt werden kann. Es gibt bisher keinen klinischen Fallbericht darüber, dass die Patienten wegen dieser neurologischen Nebenwirkungen klinische Probleme nachhaltig gehabt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe zwei Fragen zur pädiatrischen Indikation. Wie würden die Experten da die Situation einschätzen? Sind das vergleichbare Erkrankungen, oder sind die Kinder dann doch irgendwie anders?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Die Erkrankungen sind biologisch vergleichbar, trotzdem sind die Ergebnisse von Kindern mit ALL deutlich besser als im Erwachsenenalter. In der Erstbehandlung haben wir sehr gute Ergebnisse, auch kurativ im ersten Rezidiv; sicherlich nicht kurativ im zweiten Rezidiv oder in der refraktären Situation. Das war die Population, in der die Studie 205 gelaufen ist. Wir sind jetzt bei MT103-215. Insofern gilt alles, was hier diskutiert wird, auch für die Kinder, sowohl dass aus unserer Sicht der Allgemeinzustand des Patienten nach Blinatumomab in der Regel sehr viel besser ist als nach einer Multichemotherapie, die er alternativ vor einer Knochenmarktransplantation bekommen müsste, sodass die Toxizität der Transplantation durch den besseren AZ einfach geringer ist. Das ist unsere Erfahrung. Insofern ist das prinzipiell vergleichbar, auch wenn sich die Indikation bei den Kindern nach hinten verschiebt.

**Frau Dr. Holtkamp:** In Ihrer Stellungnahme hatten Sie sich eher zurückhaltend geäußert. Deswegen direkt die Frage: Würden Sie denn hier den Evidenztransfer für gerechtfertigt halten?

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Wir haben in der Pädiatrie noch keine randomisierten Studien fertiggestellt. Die Studien laufen, sowohl im ersten Rezidiv hier in Europa und in den USA als auch in der Ersterkrankung. Für uns hat das Medikament eine so große Bedeutung, dass schon in der Ersterkrankung Studien laufen. Insofern würde ich denken, dass dieser Evidenztransfer gerechtfertigt ist. Aber natürlich haben wir noch keine eigenen randomisierten Ergebnisse. Die werden in den nächsten Jahren aber kommen.

**Frau Dr. Holtkamp:** Können Sie konkretisieren, wann die kommen?

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** In der laufenden randomisierten Studie im ersten Rezidiv würde ich sagen, 2022, 2023, Ergebnisse aus den USA, denke ich, deutlich früher. Die Ergebnisse der Erstbehandlungsstudie werden sicherlich noch etwas länger brauchen, vielleicht 2024, 2025.

**Frau Dr. Holtkamp:** Letzte Frage, auch zu der pädiatrischen Indikation. Sie hatten auch Philadelphia-Chromosom-positive Patienten eingeschlossen. Ich hatte mich gewundert, warum. Hat das denn auch bei denen gewirkt?

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Prinzipiell sind Leukämien mit Philadelphia-Chromosom-Positivität B-Vorläufer-Leukämien, die das Target CD19 tragen und die auch die gleiche Empfindlichkeit haben. Darüber hinaus haben diese Leukämien eine schlechte Prognose und sind eher schwierig zu behandeln, sodass es keinen Grund gibt, diese Patienten nicht auch mit Blinatumomab zu behandeln. Wir haben da vergleichbar gute Ergebnisse gesehen, allerdings mit sehr kleinen Fallzahlen. In-

sofern ist hier mit der Einschränkung der kleinen Fallzahl zu diskutieren. Aber es gibt keinen Grund, die nicht mit Blinatumomab zu behandeln.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, es waren drei Philadelphia-Chromosom-positive Patienten – sogar nur zwei. Es ist keine große Gruppe. Insofern glaube ich, wir würden bei den Philadelphia-Chromosom-Positiven nicht so viel daraus machen. Wir haben uns aus zwei Gründen ausdrücklich zurückgehalten. Herr von Stackelberg ist ganz prominent in dieser Gruppe und hat die neue Studie initiiert. Insofern ist es gerechtfertigt, die Studie zu machen und Blinatumomab bei den rezidivierten Patienten einzusetzen, auch bei fortgeschrittenen Rezidiven. Wir haben uns zurückhaltend ausgedrückt, was die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens angeht, weil es keine randomisierte Studie gibt. Aber wir haben nicht grundsätzlich die Wirksamkeit infrage gestellt. Es ist überhaupt die ethische Grundlage, jetzt die Studie durchzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Schill.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Vielleicht als kleine Ergänzung zu den Studien. Es laufen derzeit drei randomisierte Studien, davon zwei bei Kindern, eine davon bei Kindern und jungen Erwachsenen, und eine bei Erwachsenen. Alle drei sind nicht mit der Studie bei Kindern vergleichbar und auch nicht mit der BLAST-Studie, weil alle drei Studien keine Monoimmuntherapie mit Blinatumomab untersuchen, sondern eine Chemotherapie, gefolgt von einer Konsolidationstherapie mit Blinatumomab. Es wird aus diesen drei Studien keine Evidenz im direkten Vergleich zu den beiden Studien entstehen, über die wir heute diskutieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Dr. Gökbüget.

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Ich wollte etwas ergänzen zur Philadelphia-Chromosom-positiven ALL. Das ist eine Studie von Martinelli bei Erwachsenen, publiziert im *JCO*. Dort zeigten sich vergleichbare Ansprechraten im Rezidiv bei Philadelphia-Chromosom-positiver ALL. Deswegen denke ich auch, dass diese Daten übertragbar sind. Obwohl wir Tyrosinkinaseinhibitoren haben, kommen wir oft an Grenzen bei den Patienten, was die Tolerabilität dieser Substanzen angeht, gerade bei älteren Patienten.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine kurze Rückfrage zur Möglichkeit eines Evidenztransfers, damit ich das richtig verstehe. Ich habe Herrn von Stackelberg so verstanden, dass die pädiatrische ALL eine bessere Prognose hat und die Toxizität und der Allgemeinzustand unter Blinatumomab insgesamt günstiger sind als nach einer Chemotherapie. Das wäre insgesamt für beide Indikationen wichtig. Im Prinzip hieße das, wenn man Ergebnisse von der TOWER-Studie, also Erwachsenen, extrapoliert und sagt, pädiatrische Patienten laufen in der Regel besser, dass das eher eine Unterschätzung des Effektes ist. Das ist meine Frage. Wir haben bei dem, was wir eben diskutiert haben, gesehen, Allo-SCT nach Blinatumomab, dass Blinatumomab auch etwas macht. Würden Sie sagen, man kann den Effekt unter einer Blinatumomab-Therapie bei den erwachsenen Patienten aus der TOWER-Studie auf pädiatrische Patienten übertragen? Das ist die Frage, die wir hier haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Der Effekt ist schon übertragbar. Wichtig ist, dass Blinatumomab auch in dieser fortgeschrittenen Indikation das Potenzial hat, trotzdem eine Remission zu induzieren, auch eine MRD-negative Remission – das ist das Attraktive daran –, die eine Voraussetzung ist für eine erfolgreiche Transplantation. Das Medikament an sich wird nicht in dieser Indikation alleinig die Remission anhalten lassen, sondern es bedarf in einer solchen fortgeschrittenen Indikation einer Transplantation, um den Allo-Immuneffekt hineinzubringen. Blinatumomab ist in der Lage, bei einer substanziellen Menge von Patienten in diesem fortgeschrittenen Zustand so gute Remissionen zu induzieren und damit eine erfolgreiche Transplantation zu ermöglichen, noch dazu in einem vergleichbar guten Allgemeinzustand im Gegensatz zu einer Standard-of-Care-Chemotherapie, die man in diesem Fall versuchen würde, wenn man nicht gleich sagen würde: Es ist eine palliative Situation.

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

**Frau Dr. Müller:** Vielleicht muss ich mich deutlicher ausdrücken. Wir haben bei einem früheren Einsatz bei nicht pädiatrischen, also erwachsenen Patienten in der Landmark-Analyse der EMA gesehen, dass der OS-Vorteil Blinatumomab und Allo-SCT oder Allo-SCT alleine keine Benefits zeigt. In diesem Fall sieht man hier tatsächlich das, was Sie eben ausgeführt haben, die Möglichkeit, zu transplantieren. Hier in dieser Situation und unter Blinatumomab bei Erwachsenen, allerdings in einer früheren Linie, die jetzt neu zugelassen wurde, sind da viele Fragezeichen. Das ist meine Frage. Das sieht man bei den pädiatrischen Patienten – wie gesagt, eine spätere Linie – nicht. Es wurde schon gesagt, man weiß nicht, warum dieser Effekt auftritt. Sehen Sie vor diesem Hintergrund trotzdem eine ausreichende Übertragbarkeit bei rezidivierenden refraktären Patienten, eben mit Blinatumomab und diesen Fragezeichen, die da sind, die wir bei den Erwachsenen sehen und bisher nicht bei den Kindern?

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Nicht nur aus meiner persönlichen Sicht, sondern auch aus Sicht der Fachgesellschaft bedarf es keines Evidenztransfers, denn die Daten der Studie an sich sind ausreichend, um dieses Medikament für diese sehr fortgeschrittene Indikation zuzulassen. Das ist aus unserer Sicht überhaupt keine Frage. Man möchte immer randomisierte Daten heranziehen. Dann wird der Evidenztransfer bemüht. Letztlich wollen wir selbst randomisierte Daten generieren – das machen wir auch –, aber nicht in dieser fortgeschrittenen Indikation. Trotzdem ist es eine ganz kleine Gruppe von Patienten, die eine extrem schlechte Prognose hat, die durch ein solches Medikament eine kurative Option erhält. Insofern ist aus meiner Sicht in dieser kleinen Indikation die Zulassung absolut gerechtfertigt, mit oder ohne Evidenztransfer. Natürlich wollen wir überhaupt keine Kinder in dieser Indikation haben. Wir wollen verhindern, dass die Kinder zweite und dritte Rezidive erleiden. Wir glauben, dass das Medikament eine Rolle spielen kann. Das wollen wir in randomisierten Studien prüfen. Das tun wir gerade.

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

**Frau Dr. Boldt:** Ich habe drei Fragen. Die erste betrifft die Rolle von Blinatumomab in der Therapie. Ich habe verstanden: zweite oder dritte Linie nach der Polychemotherapie und dann eventuell Stammzelltransplantation. Wie würden die Fachexperten das bezeichnen? Zweite oder dritte Linie, ist das richtig? Wie wäre die Konkurrenz zu CAR-T-Zell-Therapien? – Das wäre die erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten, Herr Topp oder Herr Wörmann? – Herr Topp.

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** Man muss jetzt aufpassen. Sie meinen das in der MRD-Situation, oder Sie meinen das in der ersten oder zweiten Salvage? Ich war mir nicht ganz sicher, wie Sie das jetzt formuliert haben. Kinder oder Erwachsene?

**Frau Dr. Boldt:** Vielleicht können Sie es für beide beantworten.

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** Für Kinder bin ich nicht zuständig. Das würde ich gerne an Herrn von Stackelberg weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Kinder: Herr von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Die publizierte Studie lief bei der rezidierten/refraktären Population, also der relapsed/refractory population. Das sind entweder refraktäre erste Rezidive oder jegliches Rezidiv nach Transplantation oder zweite Rezidive. Das ist die Indikation, wo die Studie gelaufen ist, eine typische Phase-I/II-Indikation, wo wir keine Standardalternativen sehen. In dieser Indikation läuft das im Moment. Natürlich sind CAR-T-Zellen eine alternative Option, auf die wir im Moment aber nicht zugreifen können. Im Moment ist das Konzept eine gewisse Induktion, eine gute Konsolidierung und Blinatumomab und dann eine Transplantation. Das ist das, was wir in einer solchen Indikation machen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Rückfrage. Herr von Stackelberg, warum sind CAR-T-Zellen im Moment keine Option? Oder können Sie sie nicht einsetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Die CAR-T-Zellen sind für uns im Moment noch nicht verfügbar. Das ist gerade ein Prozess, der läuft. Es gibt Studien. Wenn wir an einer Studie beteiligt sind, dann würden wir Patienten in dieser Indikation mit CAR-T-Zellen behandeln. Solche Studien sind in der Planung, zum Teil im fortgeschrittenen Stadium, aber noch nicht offen. Die kommerzielle Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen ist etwas, was im Moment im Prozess ist. Es gibt ein Zentrum in Deutschland, in dem wir Kinder mit CAR-T-Zellen behandeln könnten. Das ist sicherlich eine Alternative. Der Standardweg wäre im Moment noch das Erreichen einer optimalen Remission und dann Transplantation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Es liegt faktisch an der Verfügbarkeit möglicherweise aus Gründen des Herstellungsprozesses, nicht an einer möglichen Erstattungsproblematik?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dass keine Schieflage hineinkommt: Der Roll-out ist in Deutschland nicht vollständig, was die Verträge, die Zertifizierung und die Schulung angeht. Insofern gibt es da eine Hürde. Selbstverständlich wissen wir, dass die Kassen das gerne bezahlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles andere würde mich angesichts der Beschlusslage hier auch verwundern. – Herr Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Im Prinzip sind das im Moment logistische Gründe, letztlich auch der Bedarf an kontrollierten Studien. Diese Indikation ist eine Indikation, zu der wir keine kontrollierten Daten haben und wo wir individualisiert vorgehen. Es sind Indikationen, wo wir systematisch Phase-I/II-Studien machen. Zum Beispiel läuft im Moment die Inotuzumab-Studie in dieser Indikation. Das ist die erste. Wir können und müssen Dosisfindungsstudien machen. Insofern werden wir sequenziell verschiedene Dinge machen, um diese Medikamente in einer kurativen Indikation zu übertragen. Das machen wir mit Blinatumomab, und das werden wir sicherlich mit CAR-T-Zellen machen, je nach Studienlage und organisatorischem Standpunkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Faktum ist – deshalb ist wahrscheinlich die Verwunderung bei Herrn Jantschak –, dass wir in diesem Bereich zwei CAR-T-Zellen bewertet haben, dass wir zwar sehr strenge limitierende Auflagen haben, dass wir in der Vergangenheit Studienzentren hatten, an denen die Behandlung schon durchgeführt wurde. Bei Kymriah waren es drei, wenn ich das richtig im Kopf habe, bei Yescarta waren es fünf, sodass rein theoretisch in der Vergangenheit für eine zugegebenermaßen relativ kleine Patientenpopulation die Behandlungsmöglichkeit bestand. Dass für die weitere jetzt noch Schulungen laufen müssen auf der Basis der Nebenbestimmungen – es waren mehr Nebenbestimmungen als Nutzenbewertungen in diesem Beschluss –, ist ganz klar. Da bestand auch ein Commitment. Es müsste langsam eine Behandlungsalternative sein. – Herr Wörmann, bitte. Aber dann gehen wir von den CAR-T-Zellen weg.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Genau wie Sie sagen: Es gibt zwei wichtige Punkte. Der eine ist: Kymriah ist verfügbar. Professor Bader war bei der Anhörung hier und hat die Daten vorgestellt. Trotzdem legen wir – das haben wir auch deutlich gemacht – größten Wert darauf, dass die jetzt vorliegenden Daten durch vergleichende Studien konsolidiert werden. Hier ist die Pädiatrie ganz vorne dran. Sie legt größten Wert darauf, solche Patienten in randomisierte Studien zu nehmen, weil es verschiedene Optionen gibt. Das ändert nichts daran, dass es genutzt wird, bei Lymphom-Patienten zurzeit deutlich mehr als bei den ALL-Patienten. Es ist das, was Sie gesagt haben: Es ist verfügbar, es ist kein kompletter Roll-out da. Der Anspruch der Wissenschaft ist trotzdem weiterhin, nicht zu sagen: „Wir machen das so“, sondern wir müssen jetzt den nächsten Schritt gehen. Das ist im Wesentlichen das, was Sie auch gesagt haben, wo Sie involviert sind. Das muss aber auch so sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerade habe ich gehört, Herr von Stackelberg, Sie sind der mit der berühmten von-Stackelberg-Studie, die wir bei der Bewertung immer rauf und runter gekaut haben. So lernt man sich kennen. – Frau Boldt macht weiter.

**Frau Dr. Boldt:** Ich ziehe meine zweite und dritte Frage zusammen. Ich habe eine Frage an den Hersteller: Gibt es bei der Anwendung besondere Anforderungen an die Ärzte im Hinblick auf die qualitätssichernde Anwendung? Vielleicht an die Experten: Ist die Initiierung und auch die Gabe der Zyklen eher im Krankenhaus angesiedelt, oder gibt es so etwas wie Shared Care im Wechsel zwischen Krankenhaus und ambulanter Betreuung?

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

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** Die Anwendung ist in der Regel ambulant vorgesehen, vor allem in der MRD-Situation. Da sind gerade im ersten Zyklus – das war eine Studie – zwei Tage vorgesehen. Danach war die Gabe von Blinatumomab grundsätzlich ambulant vorgesehen, der Beutelwechsel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Was meinen Sie mit „ambulant“? In der Krankenhausambulanz oder in der Praxis eines niedergelassenen Arztes?

**Herr Prof. Dr. Topp (DGHO):** Das ist in der Regel schon den spezifischen Ambulanzen der hämatologischen Fachkliniken vorbehalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Zur Ergänzung. Das ist eine Dauerinfusion, 28 Tage durchgehend. Die Patienten, auch Kinder, auch Kleinkinder, nehmen die Infusionspumpe im Rucksack oder in einem Täschchen nach Hause. Das läuft zu Hause weiter. Stellen Sie sich dann den Beutelwechsel in der Ambulanz vor. Das ist bei uns auch so. Man behält die Patienten beim ersten Zyklus wenige Tage auf Station. Wenn alles gut gelaufen ist, ist die weitere Therapie ambulant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Aus der Fachinformation: Bei Kindern neun Tage stationär beim ersten Zyklus vorgeschrieben, beim zweiten Zyklus zwei Tage und bei MRD – das hat Herr Topp schon gesagt – drei Tage stationär beim ersten Zyklus und zwei Tage bei dem folgenden Zyklus. Das ist in der Fachinformation vorgeschrieben. Sonstige spezielle Auflagen gibt es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – War es das, Frau Boldt? – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich hätte noch ein paar kleinere Fragen. Die würde ich der Reihe nach stellen. Zunächst habe ich eine Frage zu Ihrem Dossier. In der Nutzenbewertung der Fachberatung Medizin wird ausgeführt, dass Sie die Ereignisse der malignen Grunderkrankung bei den unerwünschten Ereignissen herausgerechnet haben. Hier würde mich das Vorgehen interessieren: War das präspezifiziert? Welches Vorgehen haben Sie gewählt? Welche SOC oder PT wurden herausgerechnet? Könnten Sie vielleicht dazu etwas sagen, an den pU gerichtet?

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

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Herausgerechnet wurden diese Ereignisse nicht. Sie waren nicht meldepflichtig. Ereignisse, die im Rahmen der Grunderkrankung auftraten, mussten nicht als unerwünschte Ereignisse gemeldet werden. Da es sich um eine einarmige Studie handelte, führte dies zu keiner Verzerrung gegenüber der Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, nächste Frage oder Ergänzung.

**Herr Kuhn:** Ich bleibe beim pharmazeutischen Unternehmer. Blinatumomab kann in einem bis zu vier Zyklen verabreicht werden. Allerdings änderte sich in der Studie – ich bin jetzt bei MRD-positiver ALL – nur bei 2 der insgesamt 116 Patienten das Ansprechen in den Zyklen 1 bis 4. Auch Sie selbst scheinen nicht von einem starken Einfluss der Gabe in den Zyklen 2 bis 4 auszugehen, weil Sie den primären Endpunkt der Studie bereits nach einem Zyklus präspezifiziert haben. Da frage ich mich, welchen Zweck die Gabe in den Zyklen 2 bis 4 erzielen soll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie wollen wissen, welchen medizinischen Effekt das hat? – Wer möchte das beantworten? – Bitte schön, Frau Gökbüget.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Natürlich ist ein Ansprechen im Hinblick auf die minimale Resterkrankung als primärer Endpunkt erreicht. Das bedeutet nicht – wir sprechen von *messbarer* Erkrankung –, dass die Krankheit verschwunden ist. Das heißt, die weiteren Zyklen dienen der Konsolidierung und der weiteren Eradikation der Resterkrankung unterhalb des messbaren Niveaus. Die Mehrzahl der Patienten wird nach ein bis zwei Zyklen tatsächlich transplantiert. Aber es gibt auch nicht transplanzierbare Patienten. Da kann die Konsolidationstherapie von Bedeutung sein.

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

**Herr Kuhn:** Ich habe noch zwei kleine Fragen. Die erste Frage geht an die Fachgesellschaften, vor allem an Herrn Wörmann. Sie hatten vorhin ausgeführt – ich glaube, da sind wir alle einer Meinung –, dass die MRD-Negativität oder -Positivität ein wichtiger prognostischer Marker ist. Die Frage, die wir uns für eine Surrogatvalidierung allerdings stellen müssen, ist diejenige, ob es vergleichende Studien gibt, die Ihnen bekannt sind, die belegen, dass ALL-Interventionen, die zu einer höheren Rate an MRD-Negativität führen oder die eine MRD-Positivität in eine MRD-Negativität überführen, so wie das Blinatumomab macht, auf lange Frist zu verbesserten patientenrelevanten Endpunkten wie zum Beispiel Gesamtüberleben führen, also solche Studien, die man für eine Surrogatvalidierung heranziehen könnte.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das sieht jetzt ein bisschen peinlich aus. Jetzt müsste ich Frau Gökbuget zitieren, die genau das vorhin erklärt hat. Wenn wir ein wirksames Medikament haben, macht es einen Unterschied, ob wir ein full-blown Rezidiv haben oder ob wir früher behandeln können. Das ist eine Indirektologie. Das ist so. Das heißt, wir haben keine große randomisierte Studie. Es ist jetzt allerdings mit den Daten und der guten Überlebensrate hier nicht mehr ganz leicht, Patienten in eine randomisierte Studie zu bekommen, wo sie randomisiert werden, das Präparat nicht zu bekommen, wissend, dass sie eine Rezidivkrankung haben, mit ALL sicher ein Rezidiv bekommen, und wir sagen: Wenn es dir in einem halben Jahr schlecht genug geht, geben wir dir das Präparat, weil wir dich jetzt randomisiert haben. – Das ist schwierig geworden.

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

**Herr Kuhn:** Noch eine allerletzte Frage. Sie zielt auf den Themenkreis, über den wir am Anfang diskutiert haben, allerdings da nur für die MRD-positiven Patienten. Auch für die pädiatrischen Patienten wird im Bericht der europäischen Arzneimittelbehörde ausgeführt, dass die Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation höher war als in der Gesamtpopulation der Studie. Jetzt treffen allerdings viele der Punkte, die Frau Gökbuget vorher für die Begründung angeführt hat – relativ hohe Morbiditätslast der Patienten – für die Kinder nicht zu. Könnten Sie, Herr von Stackelberg, kurz ausführen, wie Sie sich diesen Befund erklären?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Ich denke, ein wichtiger Effekt ist, dass Patienten überhaupt zur Transplantation kommen. Nur wenn sie zur Transplantation kommen, haben sie die Chance, an der Transplantation zu sterben – wenn man das so sagen kann. Die Patienten, die nicht transplantiert werden können, können am Rezidiv oder am Progress sterben. Wir sehen nicht den Effekt, dass Blinatumomab einen ungünstigen Effekt auf die Transplantation hat. Es sind wieder kleine Fallzahlen. Eine andere Erklärung habe ich nicht.

Vielleicht ganz kurz noch zum Punkt MRD, weil das in der Pädiatrie extrem wichtig ist. Es gibt eine Publikation, Eckert et al. im *JCO* von, ich würde sagen, 2016, da haben wir aufgrund eines persistierenden MRD nach Induktion interveniert und haben alle Patienten, die die MRD-Persistenz hatten und die damit in der vorangegangenen Studie, in der darauf noch nicht reagiert wurde, ein EFS im Bereich von 20 Prozent hatten, allogotransplantiert, wir haben sozusagen eine immuntherapeutische Intervention für diese Patienten initialisiert und haben das EFS um 50 Prozent verbessern können auf einen Bereich zwischen 60 und 70 Prozent. Das ist eine Publikation, die man sich ansehen kann, um zu sehen, was die Indikation MRD-Response durch eine gezielte Immuntherapie leisten kann. Das war nicht durch Blinatumomab, aber das Prinzip, dass MRD ein Faktor ist, der eine Therapierefraktärität auf diesem niedrigen Niveau zeigt und damit eine schlechte Prognose mit einer Standardtherapie anzeigt, das ist da sehr gut beschrieben und hochrangig publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fischer.

**Herr Fischer:** Ich hätte einige Fragen zum historischen Vergleich in der Indikation MRD-positive erwachsene Patienten. Sie haben einen Vergleich zwischen den Patienten aus der Studie BLAST mit den Patienten einer retrospektiv ermittelten Vergleichspopulation durchgeführt. Für diesen historischen Vergleich wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt. In der Studie BLAST befanden sich zur Baseline circa 34 Prozent der Patienten in zweiter kompletter Remission, in der Vergleichspopulation befanden sich weniger als 1 Prozent der Patienten in zweiter kompletter Remission. Meine erste Frage daher wäre, aus welchen Gründen sich in der Kontrollpopulation so gut wie keine Patienten in zweiter Remission befanden, obwohl nach Ihrer Aussage alle Patienten, die an einem teilnehmenden Zentrum behandelt wurden und die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das vom pU?

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Ich hatte diese Vergleichsstudie mit den europäischen Kollegen der anderen Studiengruppen organisiert. Das Problem lag daran, dass bei den Patienten mit rezidivierter Erkrankung keine MRD-Untersuchungen in der Standardversorgung durchgeführt worden sind. Deshalb konnten keine entsprechenden Patienten identifiziert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Fischer.

**Herr Fischer:** Aufgrund des relativ großen Unterschieds bezüglich der Patienten in der zweiten Remission haben Sie diese – so haben wir es zumindest verstanden – zur Ermittlung der Gewichte für das Matching-Verfahren ausgeschlossen. Somit konnte der Remissionsstatus nicht als Kovariate in die Gewichtung eingehen. Insgesamt gingen in die Gewichtungen, da es noch weitere Ausschlussgründe gab, nur 63 Prozent der Population der Studie BLAST ein. Die ermittelten Gewichte haben Sie aber – so verstehen wir es – in Ihrer Stellungnahme für die gesamte Studienpopulation der Studie BLAST angewendet. Ist das korrekt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Voss.

**Herr Dr. Voss (Amgen):** Das, was wir zunächst im Dossier gezeigt haben, war insbesondere deswegen, weil die Zulassungen CR1- und CR2-Patienten umfasst hat, während wir bei dem historischen Vergleich der Studie BLAST alle Patienten einbezogen haben, also CR1 und CR2. Im Rahmen Ihrer Anmerkungen in der Nutzenbewertung haben wir zusätzlich in der Stellungnahme den CR1-Zuschnitt – so nenne ich es – gezeigt. Das bedeutet, wir haben nur CR1-Patienten aus BLAST ge-

nommen sowie die CR1-Patienten aus der historischen Kontrolle. Die Ergebnisse haben gezeigt: Es gab keine wesentlichen Unterschiede, ob man die CR2-Patienten zusätzlich berücksichtigt im Rahmen des Propensity Score Matching, und wir haben darüber hinaus für die volle Population – sprich: CR1- und CR2-Patienten – die Daten zu dem finalen Datenschnitt nachgereicht, der am 7. Januar 2019 stattgefunden hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fischer.

**Herr Fischer:** Ich hätte trotzdem noch eine kurze Frage. Sie haben für alle Patienten nur Gewichte ermittelt, die Sie von einer eingeschränkten Population ermittelt haben. Können die noch herangezogen werden? Liefern die valide Ergebnisse?

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

**Herr Dr. Voss (Amgen):** Es gibt zwei Gewichtungsverfahren, ATT und ATE. Wir haben beides im Dossier dargestellt und in der Stellungnahme nachgereicht. Bezug nehmend auf die Frage der validen Ergebnisse: ATT hat durchweg statistisch signifikante Ergebnisse zeigen können. Der Transparenz und Vollständigkeit halber haben wir den ATE-Ansatz gezeigt. Sie haben gefragt, ob man diese Population heranziehen kann oder nicht. Wir haben in der Zulassung CR1- und CR2-Patienten. Entsprechend mussten wir diese Population heranziehen nach der Möglichkeit, wie sie in der historischen Kontrolle für uns zur Verfügung stand. – Beantwortet das Ihre Frage?

(Herr Fischer: Ja!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Morche, bitte.

**Herr Morche:** Ich habe eine Nachfrage, da Sie gerade die verschiedenen Verfahren ATE und ATT angesprochen haben. Aus Ihrem zu dem historischen Vergleich bereitgestellten Studienbericht ging hervor, dass Sie die ATE-Methode präspezifiziert haben und das als primäre Analyse angesehen haben. Sie haben die ATT-Analyse, nach der später signifikante Ergebnisse herauskamen, dort nicht präspezifiziert. Sie haben im Dossier geschrieben, dass die ATT geeigneter sei. Wir haben uns die Frage gestellt, was die Rationale dafür ist, dass bei gleicher Fragestellung einmal die ATT-Analyse als geeigneter eingeschätzt wird und einmal die ATE-Analyse, wobei das zu unterschiedlichen Ergebnissen führt, was von Relevanz ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Voss (Amgen):** Grundsätzlich: Die historische Kontrolle wurde gemacht – da wir keine Phase-III-Studie durchführen konnten –, um einen Vergleich zu machen. Jetzt stellt sich die Frage nach der Forschungsfrage, auf die es ausgerichtet ist. Bei den Gewichtungsansätzen ist es so, dass Sie die zwei Populationen haben, die BLAST-Population und die historische Population. Jetzt stellt sich die Frage: Wie wollen Sie gewichten? Sie haben nach dem ATE die Möglichkeit, dass Sie es nach dem gemeinsamen Mittel angleichen, die Gesamtpopulation haben und darauf basierend die Gewichte berechnen, oder – das ist aus Sicht von Amgen im Rahmen der gestellten Forschungsfrage der adäquatere Weg gewesen – man belässt nach Möglichkeit die Interventionspopulation, also die BLAST-Studie an sich, und gleicht an diese Studie die historische Population an. Selbstverständlich kann man sich unter Statistikern über diese Ansätze streiten. Aber aus genau diesem Grund haben wir beide Ansätze im Dossier gezeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine kurze Rückfrage zum MRD-Status und der historischen Kontrolle. Lag er Ihnen für die Patienten im zweiten Rezidiv nicht vor, oder wurde er gar nicht erhoben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Voss, noch einmal.

**Herr Dr. Voss (Amgen):** Gemäß den Einschlusskriterien hätte man das machen können. Wie Frau Dr. Gökbuget ausgeführt hat, war es zu der damaligen Zeit – die historische Kontrolle wurde zwischen 2000 und 2010 durchgeführt – so, dass im zweiten Rezidiv – bitte korrigieren Sie mich, falls ich etwas Falsches sagen sollte – der MRD-Status nicht erhoben wurde. Er wurde nicht systematisch ausgeschlossen. Aber wir mussten bei der historischen Kontrolle mit dem arbeiten, was wir zur Verfügung hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Brüggemann, ergänzend.

**Frau Prof. Dr. Brüggemann (GMALL):** Damit ist die Frage im Prinzip beantwortet. Nach dem Rezidiv wurde keine MRD mehr gemessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, dazu.

**Frau Dr. Müller:** Eine kurze Frage an Herrn Dr. Voss. Es geht um die Methodik, eine Vergleichbarkeit herzustellen. Sie haben eben die beiden Ansätze geschildert. Sie haben gesagt, Sie haben beide dargestellt. Jetzt ist meine Frage: Wenn man einen Ansatz für den besseren hält – man muss sich vorher überlegen: Was gleiche ich wem an?, Sie haben vorhin gesagt, die BLAST-Studie sollte möglichst so bleiben –, dann sollte man das – bitte korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist – von vornherein festlegen und nicht im Nachgang, wenn man zwei Methoden gerechnet hat, sich entscheiden, welche man für die geeignetere hält. Denn da besteht eine gewisse Gefahr, dass man ergebnisorientiert arbeitet. Wie sehen Sie das? Denn das sind Fragestellungen, die man sich eigentlich von vornherein beantworten kann: Was halte ich für die geeignete Methode, um Vergleichbarkeit herzustellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Voss.

**Herr Dr. Voss (Amgen):** Vielen Dank für diese Frage. Ich würde Ihnen grundsätzlich Recht geben, wenn wir im Dossier nur einen Ansatz gezeigt hätten. Aber genau aus diesem Grund haben wir beide gezeigt. Wie Sie selber gesagt haben, stellt sich die Frage, welchen Ansatz wir für sinnvoller halten. Im Rahmen der Forschungsfrage, die wir uns gestellt haben, haben wir uns für den ATT-Ansatz entschieden und diese Ergebnisse neben den ATE-Ergebnissen auch gezeigt. Es obliegt diesem Haus, das Verfahren dahin gehend zu bewerten, was aus Ihrer Sicht adäquat ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, das ist okay? – Bitte noch einmal Herr Fischer.

**Herr Fischer:** Eine letzte Frage noch zum historischen Vergleich. Im Modul 4 sowie in den Stellungnahmen schreiben Sie, dass es sich beim historischen Vergleich um einen Vergleich von Blinatumomab gegen Polychemotherapie handelt. In dem Studienbericht zur historischen Kontrolle war eine vorangegangene Chemotherapie als Einschlusskriterium definiert. Informationen zur ALL-Therapie nach MRD-Detektion sollten zwar laut Protokoll erhoben werden, sind jedoch im Studienbericht nicht zu finden. Daher meine Frage: Wurden diese Patienten behandelt, oder entspricht die Therapie der historischen Kontrolle vor diesem Hintergrund nicht eher einem Beobachten und Abwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Alle schauen auf Frau Gökbüget.

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Zu großen Teilen handelt es sich um Patienten, die unter laufender Therapie MRD-positiv bleiben. Da wird nicht abgewartet. Die ALL-Therapie dauert in der Regel zwei-einhalb Jahre, über ein Jahr intensive Chemotherapie und dann Erhaltungstherapie. In dieser Phase gibt es kein Abwarten. Die Patienten wurden behandelt.

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

**Herr Fischer:** Können Sie vielleicht ausführen, womit sie behandelt wurden? Einschlusskriterium war drei abgeschlossene Blöcke Chemotherapie.

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Grundvoraussetzung war, dass die Patienten zumindest einmal die initiale Standardtherapie erhalten haben und nach dieser Initialstandardtherapie MRD-positiv bleiben. Es ist in den verschiedenen europäischen Ländern unterschiedlich, welche Therapien appliziert wurden. In der Regel sind es verschiedene Polychemotherapieblöcke, die in der Konsolidation durchgeführt werden und in der Erhaltungstherapie eine niedrig dosierte Therapie mit Mercaptopurin und Methotrexat.

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

**Frau Dr. Sixtensson:** Ich habe eine Frage zur Studie der pädiatrischen Patienten. Aus der Studienplanung war ersichtlich, dass nach Erreichen einer Komplettremission nach zwei Zyklen Induktionstherapie mit Blinatumomab eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab durchgeführt werden konnte. Alternativ konnten die Patienten auch eine Stammzelltherapie erhalten oder einer anderen Chemotherapie unterzogen werden. Können Sie darlegen, welche Kriterien für die Entscheidung, welcher Konsolidierungstherapie die Patienten unterzogen wurden, für Sie maßgeblich waren und welche Chemotherapie den Patienten zur Verfügung stand, um nach einer erfolgten Komplettremission weiter therapiert zu werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Stackelberg, bitte.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Der ideale Verlauf der Studie wäre, die Patienten kommen mit Blinatumomab idealerweise in eine negative Remission und werden allogene transplantiert. Das ist nach unserem Wissen die einzige kurative Option für diese Kinder. Nicht zu transplantieren, müsste einen speziellen Grund haben wie zum Beispiel, dass schon zwei Transplantationen gelaufen sind und man das den Patienten nicht mehr zumuten wollte. Eine Alternative könnte sein, dass der Patient auf das Blinatumomab nicht anspricht und als Non-Responder einen Chemotherapieblock bekommt. Das ist die Alternative. Einem Patienten, der mit Blinatumomab in eine gute Remission kommt, einen Chemotherapieblock zu geben, das ist nicht vorgekommen, denke ich; denn das wäre klinisch nicht sinnvoll.

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

**Frau Dr. Sixtensson:** Ich sprach die Situation an, als Patienten nach der Induktionstherapie eine Komplettremission erreicht hatten. Sie führten aus: wenn Patienten nicht auf Blinatumomab angesprochen haben. Wenn eine Induktionstherapie erfolgreich war und eine Komplettremission erreicht werden konnte, dann standen dem Patienten entweder eine Fortführung mit Blinatumomab zur Verfö-

gung oder eine Stammzelltransplantation oder eine Chemotherapie. So steht es im Studienprotokoll. Welche Kriterien führten dazu, welches Therapieschema fortgeführt wurde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Diese Studie wurde geplant für Patienten mit rezidivierten refraktären Leukämien, für die es keinen festgelegten Standard gibt, sodass die Studie quasi die weitere Behandlung relativ offen formuliert hat. Ich muss mich wiederholen: Sobald eine Remission erreicht ist, optimalerweise eine MRD-negative Remission, ist eine allogene Transplantation das sinnvolle Vorgehen. Das war das Kriterium: Die Patienten werden transplantiert. Wenn noch eine MRD-Persistenz vorliegt, kann der Prüfarzt sagen: Ich versuche doch noch einmal eine andere Chemotherapie, um die MRD vielleicht noch weiter zu reduzieren. – Es gab Patienten, die tatsächlich zytologisch angesprochen haben, aber nicht das MRD auf ein Niveau senken konnten, das man vor Transplantation haben möchte. Man möchte vor Transplantation ein MRD-Level  $< 10^{-3}$  haben; sonst weiß man, dass die Rezidivrate bei einer Transplantation sehr hoch ist. In einer solchen Situation wäre ein Kriterium, um einen Chemotherapieblock zu versuchen, gegeben. Das wäre ein Patient, der anspricht, aber noch nicht gut genug angesprochen hat. Patienten, die gut genug angesprochen haben im Sinne MRD-Level  $< 10^{-3}$ , würden transplantiert werden, wenn ein Spender verfügbar ist und wenn eine Transplantation in dieser Situation vertretbar ist.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe Sie jetzt so verstanden, Herr Privatdozent von Stackelberg, dass Allo-SCT die Option ist, die zu präferieren wäre, wenn möglich. An zweiter Stelle steht Blinatumomab-Konsolidierung. – Ist nicht richtig? – Okay. Das ist die zweite Frage: Wenn ich noch nicht transplantiert habe, also Komplettremission nach zwei Zyklen, ich kann nicht transplantieren – das würde ich präferieren, wenn es geht –, was mache ich dann? Wonach entscheide ich, ob die Patienten weiter Blinatumomab bekommen oder ob ich zu einer Chemotherapie umschwenke? Erhoffe ich mir von der Chemotherapie zum Beispiel eine tiefere Response oder nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Im Prinzip ist es so: Wenn Blinatumomab eine gute Remission erreicht hat,

(Frau Dr. Müller: Darum geht es!)

dann könnte man noch weitere Zyklen geben. Was wir von Blinatumomab in dieser Indikation nicht erwarten, ist, dass die Remission allein durch Blinatumomab durch noch weitere Zyklen komplett erhalten werden kann, sondern für uns ist klar, dass die Patienten, um eine langfristige Rezidivfreiheit zu erlangen, einen dauerhaften Immuneffekt benötigen. Das ist der Effekt der Transplantation, der dauerhaft den Allo-Immuneffekt appliziert und damit eine dauerhafte Remission erlaubt. Man kann mehr Blinatumomab-Zyklen geben, weil zum Beispiel die Transplantation noch nicht logistisch durchführbar ist, das sogenannte Bridge-to-Transplant, das können ein, zwei, drei Zyklen sein, oder aber auch, wenn der Allgemeinzustand sehr schlecht ist, der Patient von der Chemotherapie so viel Toxizität hat, dass er sich weiter erholen soll. Auch das wäre ein Grund, weitere Zyklen zu geben. Wir wissen natürlich auch, dass durch eine gezielte Therapie auf ein einziges Target ein Selektionsdruck auf die Leukämien entsteht und, je länger man gezielt behandelt, CD19-negative Rückfälle entstehen können. Deswegen werden wir nicht sehr viele Zyklen mit Blinatumomab geben. Wenn man noch weiter bridgen muss, kann man wieder umschwenken. Es gibt aber keinen festen Algorithmus, dass

man nach zwei oder drei Zyklen umschwenken müsste. Vielmehr wird man entweder sagen: „Ich habe eine gute Remission, ich transplantiere“, oder: „Die Remission ist nicht gut genug, ich muss eine alternative Therapie ausprobieren.“

(Frau Dr. Müller: Jetzt habe ich es verstanden!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine letzte Frage an die Fachgesellschaft. In der Kinderstudie war ein Einschlusskriterium, dass der Blastenanteil im Knochenmark mindestens 25 Prozent betragen musste. Uns stellt sich die Frage, welche Relevanz dieser Schwellenwert bei der Diagnosestellung im Anwendungsgebiet hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Stackelberg.

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Es war eine Forderung der Behörden, dass wir diese hohe Blastenzahl haben mussten. Es war für die Studie sehr belastend, weil wir zum Teil warten mussten, bis die Blasten endlich über 25 Prozent waren, damit wir die Kinder einschließen konnten; denn dazu gab es keine Alternativen. Davon sind wir und auch die Behörden inzwischen weggekommen. Denn alle haben verstanden, dass es ein rein formeller Cut-off ist,  $KM(3) > 25$  Prozent. Ein Knochenmark mit 5 Prozent ist aber genauso gefährlich und stellt genauso eine Leukämie dar. Es gibt ganz klare Daten aus mehreren Studien, dass das Blinatumomab effektiver ist, wenn die Blastenzahl nicht zu hoch ist. Daher ist das für uns nicht unbedingt ein Medikament zur Induktion einer Remission, sondern eher zu einer Konsolidierung. In den Studien, die wir im Moment durchführen, prüfen wir das Blinatumomab nicht in der Induktion, sondern in der Konsolidierung mit der Frage, ob das die Remissionsqualität und das EFS verbessern kann. Denn wir haben gesehen, dass eine sehr hohe Blastenzahl für das Ansprechen eher schlechter ist als eine niedrigere.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Sixtensson.

**Frau Dr. Sixtensson:** Ich habe noch eine Frage zur Stammzelltransplantation. Aus Ihrer Ergebnisdarstellung war ersichtlich, dass circa die Hälfte der Patienten, die angesprochen hatten, eine Stammzelltransplantation bekommen haben. Allerdings wurde auch gezeigt, dass circa ein Viertel von den Patienten, die kein Ansprechen auf Blinatumomab hatten, eine Stammzelltransplantation erhielten. Können Sie ausführen, warum diese Transplantation bei Patienten durchgeführt wurde, die nicht ansprachen?

**Herr Dr. von Stackelberg (GPOH):** Das waren Patienten, die nach Blinatumomab-Non-Response eine andere Therapie erhalten haben, eventuell doch noch einmal einen anderen Chemotherapieblock, auf den sie dann angesprochen haben, oder zum Beispiel Inotuzumab als einen immuntherapeutischen Ansatz. Das waren in der Regel nicht Patienten, die mit einer persistierenden Erkrankung transplantiert wurden, obwohl ich nicht ausschließen würde – ich müsste in die Daten schauen –, dass es auch ein oder zwei Patienten gab, die mit einer schlechten Remission transplantiert worden sind. Es gibt aber gute Daten, dass das nicht erfolgreich sein wird. Vielmehr muss man mit einem Folgerezidiv rechnen. Wir sagen, bei MRD-Level  $> 10^{-3}$  sollte man nicht transplantieren, weil das nicht erfolgreich sein wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Sixtensson.

**Frau Dr. Sixtensson:** Sie sprechen Folgetherapien an. Die sind nicht dargelegt. Wir haben keine Informationen zu den Folgetherapien bei diesen Patienten vorliegen, sodass das nicht ersichtlich war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann würde ich jetzt den pharmazeutischen Unternehmer bitten, die anderthalb Stunden kurz, prägnant, zielführend und ergebnisorientiert darzustellen, wenn Sie es möchten.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Das mache ich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sagen Sie einfach: Es hat sich alles bestätigt, was ich am Anfang gesagt habe. – Dann sind alle glücklich.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Ich hatte den Eindruck, beide Indikationen wurden ein bisschen vermischt. Das wollte ich noch einmal kurz darstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben das bewusst vermischt, weil wir beide gemeinsam angehört haben. Deshalb macht es Sinn, über beide zu sprechen.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Das ist richtig. Aber sie stellen in unterschiedlichen Krankheitsstadien Behandlungsoptionen dar. Deswegen habe ich es zum Schluss noch einmal kurz strukturiert.

Vielen Dank für die vielen wichtigen Fragen und die klärende Diskussion. Es waren sehr viele Punkte, die heute besprochen worden sind.

Aufgrund der BLAST-Daten ist Blinatumomab – wir haben zweimal gehört: Paradigmenwechsel – ein neuer Standard in der Behandlung der ALL mit minimaler Resterkrankung. Das Überleben der ALL-Patienten mit dieser minimalen Resterkrankung gegenüber Chemotherapie konnte mehr als verdoppelt werden. Fast 80 Prozent erreichen eine MRD-Negativität. Die Hälfte der Patienten ist mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt. Daher ist Blinatumomab aus unserer Sicht ohne Zweifel als Durchbruch für diese häufig noch jungen Erwachsenen mit ALL anzusehen.

Eine andere Indikation: Kinder mit mehrfach rezidivierter ALL – leider, viel weiter hinten in der Therapie – haben eine fast aussichtslose Prognose mit sehr kurzer Lebenserwartung, wenige Wochen bis Monate, die meistens in der Klinik verbracht werden müssen. Dies kann mit Blinatumomab geändert werden. Die Immuntherapie ist so gut verträglich, dass die kleinen Patienten die Klinik wieder verlassen und zu Hause behandelt werden können. Blinatumomab ermöglicht diesen Kindern eine Chance auf Transplantation und Heilung.

Der Zusatznutzen von Blinatumomab ist nach unserer Auffassung in beiden neuen Anwendungsgebieten als beträchtlich einzustufen.

Herzlichen Dank für die Diskussion und Ihre Zeit. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, herzlichen Dank an alle, die hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was in den letzten gut anderthalb Stunden hier diskutiert und entsprechend protokolliert worden ist.

Damit ist die Anhörung beendet. Herzlichen Dank, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.35 Uhr