

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Glasdegib (D-565)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2021
von 11:13 Uhr bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Leverkus
Herr Dr. Schefe
Frau Dr. Kisser
Herr Dr. Alisch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Shuang Li
Frau Holtmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Bullinger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Röllig

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zu unserer Anhörung Glasdegib, Erstlinienbehandlung, akute myeloische Leukämie. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung. Die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir haben es mit einem Orphan zu tun, § 35 a, Orphanbewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zu der Stellung genommen haben zum einen Pfizer Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir folgen der Praxis des vergangenen Jahres und führen wieder ein Wortprotokoll; das ist selbstverständlich. Deshalb muss ich jetzt wieder leidvoll die Anwesenheit feststellen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Leverkus, Herr Dr. Scheffe, Frau Dr. Kisser und Herr Dr. Alisch, Herr Professor Bullinger von der Charité, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Röllig von der DGHO, Frau Shuang Li und Frau Holtmann von AbbVie, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. – Dann müssten alle aufgerufen sein, die angemeldet sind. Dann begrüße ich Sie noch einmal. Zunächst würde ich der guten Ordnung halber wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung des G-BA und den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten vorzutragen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Noch ein geschäftsleitender Hinweis: Wenn Sie danach das Wort erbitten, dann jeweils im Chat ein X schicken; das ist besser als winken, weil wir immer nur ausgewählte Teilnehmer hier vorne auf unseren Kacheln sehen. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Leverkus, Sie haben das Wort.

Herr Leverkus (Pfizer): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite den Bereich Health Technology Assessment Outcome Research bei Pfizer. Bevor ich meine einleitenden Worte starte, möchte ich meine Kollegin und Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen – Ihre Erlaubnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, natürlich, Herr Leverkus, wir sind doch höflich. Das ist die Westwälder Erziehung. Das merkt man jeden Tag. – Bitte.

Frau Dr. Kisser (Pfizer): Mein Name ist Agnes Kisser, ich arbeite in der Abteilung Health Technology Assessment Outcome Research bei Pfizer, und ich war verantwortlich für die Dossiererstellung zu Glasdegib.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Dann setze ich fort. Mein Name ist Jan Scheffe, ich bin Medical Director bei der Firma Pfizer und leite als Facharzt für Hämatologie und Onkologie unter anderem den medizinischen Fachbereich Hämatologie in unserem Unternehmen.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Guten Tag zusammen! Mein Name ist Franz Alisch. Ich habe ebenso wie Herr Scheffe einen medizinischen Hintergrund und bin als Medical bei Pfizer zuständig für Glasdegib. Damit würde ich an Herrn Leverkus zurückgeben.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Alisch. – Zunächst möchte ich kurz auf die wichtigsten Punkte der Nutzenbewertung eingehen und dann an Herrn Dr. Scheffe übergeben, wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, der eine medizinische Einführung in die Indikation gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Glasdegib ist ein Arzneimittel zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie, kurz AML, bei erwachsenen Patienten. Glasdegib wird in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin angewendet. AML ist nach den EMEA-Richtlinien ein seltenes Leiden. Glasdegib ist daher als Orphan Drug zugelassen. Trotz der Zulassung als Orphan Drug haben wir eine sehr gute Evidenzbasis. Grundlage der Bewertung ist eine randomisierte klinische Prüfung mit dem Komparator niedrig dosiertes Cytarabin. Die Studie hat eindrucksvolle Ergebnisse geliefert, die für die betroffenen Patienten hochrelevant sind. Dabei steht sicher das Gesamtüberleben an erster Stelle. Hier hat Glasdegib fast zu einer Verdopplung der Überlebenszeiten von einem Median von 4,3 auf 8,3 geführt. Dies bedeutet nach der IQWiG-Matrix einen erheblichen Zusatznutzen in der Nutzendimension Mortalität. Das Verzerrungspotential ist bei diesem Endpunkt sehr niedrig, und der Vorteil von Glasdegib ist robust; das haben mehrere Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen gezeigt. Es hat uns sehr gefreut, dass der G-BA in der schriftlichen Nutzenbewertung diese Robustheit bestätigt hat.

In der Dimension Morbidität zeigt sich insbesondere bei dem Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ein patientenrelevanter Vorteil. In punkto Sicherheit zeigen sich für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Glasdegib, obwohl Glasdegib eine Kombinationstherapie ist. Herr Scheffe wird später im Detail auf diese Dinge eingehen. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. In seiner Nutzenbewertung formulierte der G-BA einige Fragen. Diese Fragen haben wir in der Stellungnahme adressiert. Wir haben dazu unterschiedliche neue Daten vorgelegt, wir haben neue Analysen gefahren, und wir sind davon überzeugt, dass wir in der Stellungnahme diese Unsicherheit und Fragen klären konnten. Wir haben dargelegt, dass die Studiendaten robust sind, dass sie geeignet sind, den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Glasdegib zu belegen. – Ich darf nun an Herrn Dr. Scheffe übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Vielen Dank, Herr Leverkus. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte aus zeitlichen Gründen wirklich nur die absolut wichtigsten Punkte herausstellen. Die AML ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems, die rasch voranschreitet und unbehandelt innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tod führt. Auch wenn die AML spezifisch therapiert wird, bleiben die Langzeitüberlebensraten nicht zufriedenstellend: Nur ein Viertel der erwachsenen AML-Patienten ist fünf Jahre nach der Diagnose noch am Leben. Mit jährlich etwa 2.700 betroffenen Patienten in Deutschland ist die AML – wie Herr Leverkus schon gesagt hat – eine seltene Erkrankung, die insbesondere ältere Menschen betrifft. Der Altersmedian liegt bei etwas über 70 Jahren.

Die Therapie der Erkrankung erfolgt zumeist an spezialisierten hämatologischen Zentren, wobei die Wahl der Therapie entscheidend davon abhängig ist, wie gut der Allgemeinzustand des Patienten ist. Sind die Patienten fit, belastbar und haben keine relevanten Nebenerkrankungen, behandelt man sie intensiv, das heißt mehrphasig und mehrmonatig. Leider ist circa ein Drittel aller Patienten aufgrund ihrer klinischen Präsentation nicht für eine solche intensive Therapie geeignet. Das sind zum Beispiel Patienten, die über 75 Jahre alt sind, die einen schlechten ECOG-Performancestatus haben oder bei denen signifikante Komorbiditäten von beispielsweise Herz oder Nieren bestehen. Genau für diese Patientengruppe, die nur in palliativer Intention behandelt werden kann, wird Glasdegib eingesetzt. Glasdegib ist in Europa seit Juni 2020 in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin für die Behandlung von neu diagnostizierter AML für erwachsene Patienten zugelassen, bei denen eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt.

Kommen wir kurz zur Evidenzlage aus klinischer bzw. medizinischer Sicht: In unserer randomisierten kontrollierten internationalen Phase-II-Studie BRIGHT 1003, bei der erfreulicherweise mehr als 30 Prozent der Patienten aus Deutschland kamen, haben wir die Kombinationstherapie von Glasdegib und niedrig dosiertem Cytarabin mit niedrig dosiertem Cytarabin allein bei ebensolchen, nicht intensiv behandelbaren AML-Patienten verglichen.

Wie von Herrn Leverkus bereits erwähnt, hat die Hinzunahme von Glasdegib zu einer signifikanten und auch klinisch relevanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit geführt, nämlich von 4,3 auf 8,3 Monate. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug unter Glasdegib über 39 Prozent gegenüber nur 8 Prozent ohne Glasdegib. Ich möchte herausstellen, dass dieser erhebliche Zugewinn an Überlebenszeit nicht durch Abstriche bei Verträglichkeit oder Sicherheit erkaufte wurde, obwohl es sich bei Glasdegib um eine Add-on-Therapie handelt, die man zu dem niedrig dosierten Cytarabin hinzugibt. Das Sicherheitsprofil von Glasdegib war in der pivotalen Studie ausgeglichen. Man muss zugeben, dass es substanzspezifische Nebenwirkungen gibt. Hierzu gehören Übelkeit, Geschmacksstörungen und Muskelkrämpfe, welche sich jedoch in der Studie als klinisch beherrschbar gezeigt haben. Schwere Sepsen traten demgegenüber unter Glasdegib signifikant seltener auf.

Lassen Sie mich das Thema Transfusion separat ansprechen, das im Kontext der AML klinisch besonders relevant ist. Entweder durch die Krankheit selbst oder durch die Toxizität der AML-Therapie werden Transfusionen bei den meisten AML-Patienten notwendig und müssen häufig sogar regelmäßig erfolgen. Die Durchführung von Transfusionen ist für Patienten zeitaufwendig, sie ist belastend, und sie ist auch potenziell nebenwirkungsträchtig. Mit Glasdegib – das ist für uns eine gute Nachricht für die Patienten – konnten in unserer Studie die monatlich benötigten Transfusionen beinahe halbiert werden – von 8,1 auf 4,8 Transfusionen im Schnitt pro Monat. Auch eine langfristige Transfusionsunabhängigkeit wurde mit Glasdegib signifikant häufiger erreicht. Somit gewinnt der Patient durch die Glasdegib-Therapie also wertvolle zusätzliche Zeit, die er zu Hause und nicht in der Klinik oder Arztpraxis verbringt, was nicht nur in der aktuellen Pandemie, sondern auch ganz generell ein wichtiger Vorteil ist.

In der Gesamtschau hat Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin klinisch beträchtliche Vorteile für nicht intensiv behandelbare AML-Patienten gezeigt. Dem stehen aus unserer Sicht keine relevanten Nachteile in der Verträglichkeit und Sicherheit entgegen, die diesen klinischen Nutzen einschränken. Wir freuen uns nun auf Ihre Fragen und die Diskussion. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Herrn Leverkus und Herrn Scheffe für diese Einführung. – Meine erste Frage, bevor wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde eintreten, geht primär an die Kliniker. Wir haben jetzt mehrfach gehört, dass das Anwendungsgebiet für Patienten, die nicht für eine Standardinduktionstherapie infrage kommen, begrenzt ist. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die Zusammensetzung der Patientenpopulation in der vorliegenden Studie? Da gibt es doch einige Differenzieren. Zweiter Punkt: Sind aus Ihrer Sicht die Ergebnisse auch auf jüngere Patienten unter 55 Jahren, auch wenn wir gehört haben, dass der Median bei deutlich über 70 Jahren liegt, übertragbar, die nicht für eine Standardinduktionstherapie infrage kommen? – Das ist der erste Punkt.

Ein zweiter Punkt: Wir haben hier die Kombination mit LDAC. Wie beurteilen Sie den Stellenwert des Komparators LDAC bezogen auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext? Das wäre etwas, was mich interessieren würde. – Herr Wörmann hat sich dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gern mit dem ersten Teil der Frage anfangen, nämlich der Frage, ob es auch für jüngere Patienten relevant ist. Die Grundfrage bei der akuten myeloischen Leukämie ist, ob ein Patient für eine kurative Therapie fit ist, und das ist keine altersbedingte Frage, sondern die Frage ist: Machen wir eine Therapie in kurativer Intention oder können wir das nicht machen? Kurative Intention bedeutet eine Induktionstherapie, und da liegt die Sterblichkeit – je nach dem, welche Gruppe man hat – zwischen 5 und 10 Prozent. Häufig schließt sich dann eine allogene Stammzelltransplantation an. Auch das ist eine belastende Therapie, und diese Frage muss am Anfang geklärt werden. Dann bleibt eine substanzielle Gruppe von Patienten übrig. Das sind vor allem die älteren, aber es sind auch Patienten mit schwerer Komorbidität, bei denen wir mit den Patienten entscheiden, dass diese Therapie in kurativer Absicht nicht vertretbar ist oder mit einem nicht vertretbaren Risiko einhergeht, und das ist wiederum eine patientenrelevante Frage. Es ist nicht immer vorhersehbar, wie sich der Patient entscheidet. Es kann einen 80-Jährigen geben, der gerade aus der Schweiz kommt und in den Alpen gewandert ist, der nicht verstehen kann, dass wir nicht in kurativer Intention arbeiten. Deshalb ist die deutliche Betonung, dass wir von dem Alter gerne weg möchten. Da gibt es einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Sie haben die Studie hier gesehen, die Vergleichsarme mit dem niedrig dosierten Ara-C, da ist die Überlebenszeit sehr kurz. Das ist ein Vierteljahr und nicht viel mehr. Das heißt, da ist ein großer Bedarf an neuen Arzneimitteln, und in diese Lücke passt Glasdegib hinein.

Die zweite Frage, die Sie stellen, ist: Was machen wir sonst bei diesen Patienten? Ja, niedrig dosiertes Ara-C gehört zu einem der Standards. Christoph Röllig hat gerade die „Oncopedia“-Aktualisierung der akuten myeloischen Leukämie betreut. Das wird diese Woche noch online gehen, dann können es alle nachlesen. Wir empfehlen niedrig dosiertes Ara-C in dieser Gruppe, aber wir empfehlen auch hypomethylierende Agenzien, zum Beispiel Decitabin und Azacitidin. Das ist für die Krankenkasse nicht die Lieblingsdiskussion, weil es erheblich teurer ist, aber es ist eine wirksame Option. Das heißt wir haben im Standard zwei Möglichkeiten, nämlich die hypomethylierenden Agenzien oder niedrig dosiertes ARA-C. Ich weiß nicht, wie wir vorgehen wollen, ob vielleicht leitlinienmäßig jetzt Herr Röllig geeignet wäre oder von der Versorgung Herr Bullinger zuerst reingehen möchte. Vielleicht sollte ich im Vergleich zu dem, was wir eben beim Mammakarzinom diskutiert haben, noch erwähnen: Es ist eine gezielte Therapie, eine Hedgehoc-Inhibitortherapie, aber sie erfordert keine molekulare Diagnostik, sondern das ist wirklich eine klinische Indikationsstellung. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Mir ist es egal, wer zuerst antworten möchte. Herr Bullinger.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Ich würde Herrn Professor Röllig den Vorrang lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Röllig, bitte.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Vielen Dank. – Eigentlich kann ich nur ergänzen, was Herr Wörmann gesagt hat. Aus meiner Sicht ist die Patientenpopulation, die in der Studie untersucht worden ist, repräsentativ für die Patienten, von denen Bernhard Wörmann gesprochen hat, die wir als nicht geeignet für eine intensive Chemotherapie ansehen. Das heißt, die Kriterien für den Einschluss, die hier gewählt worden sind, sind Kriterien, mit denen die meisten Kliniker übereinstimmen würden, um Patienten zu definieren, die nicht für eine intensive Therapie infrage kommen. Schaut man sich das Outcome im Vergleichsarm mit dem niedrig dosierten Cytarabin an, muss man vermuten, dass die eingeschlossenen Patienten tendenziell eher in die unfittere Ecke der unfitten Patienten gehen und dass möglicherweise die Gesamtergebnisse bei einer anderen Patientenpopulation sogar etwas besser gewesen sind.

Nichtsdestotrotz ist die Risikoreduktion, wie das eben schon dargelegt worden ist, durch die Hinzunahme von Glasdegib sehr deutlich, was uns einen Hinweis auf die Wirksamkeit der Substanz gibt. Ansonsten kann ich nur das bestätigen, was Bernhard Wörmann schon sagte. Cytarabin in niedriger Dosierung ist eine der Standardoptionen im zugelassenen Feld für diese Patientengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röllig. – Dann jetzt Herr Professor Bullinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Es ist immer einfach, am Schluss zu reden, da kann man den anderen zustimmen. Ich sehe das genauso. Das ist eine repräsentative Patientengruppe, die wahrscheinlich eher noch – wie Herr Röllig gesagt hat – die Unfitteren eingeschlossen hat. Ich glaube, über 50 Prozent der Patienten hatten einen Performancestatus von 2, also einen sehr schlechten Performancestatus. Was man auch noch sagen muss, was hier vielleicht gut pass, ist: Viele der Patienten haben vorausgehend eine Erkrankung, häufig in Form des myelodysplastischen Syndroms, das häufig mit einer demethylierenden Substanz vorbehandelt wurde. Das ist meistens nicht die Kohorte, bei der man unbedingt dann noch eine demethylierende Substanz, also Azacitidin oder Decitabin für die AML einsetzen wird und gerade wenn man in so einer Situation zu low dose Ara-C noch eine zusätzliche Substanz, hat man sicherlich eine Kohorte, die von einer solchen Kombination ganz besonders profitieren kann. Also, es gibt einen hohen medizinischen Bedarf, gerade für die Patientenpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Jetzt habe ich Frau Teupen, PatV, dann Herrn Kulig von der FB Med und Frau Müller von der KBV. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Rationale, wieso Sie keine Daten zur Lebensqualität bzw. zur Morbidität erhoben haben, und eine Frage an die Kliniker aus Ihrer Perspektive der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit bzw. Reduktion. Wie sehen Sie das aus Ihrer praktischen Erfahrung, oder haben Sie vielleicht Erfahrung mit Lebensqualität und Morbidität, was da besonders ist? – Das wären meine zwei Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wir beginnen mit dem pU, wieso keine LQ-Daten, dann an die Kliniker Transfusionsreduktion oder -unabhängigkeit. Darauf hatte ich gewartet. Dazu hätte spätestens Herr Kulig nachgefragt. Damit werden wir uns jetzt etwas länger beschäftigen. – Bitte schön, pU, Herr Alisch.

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Ich würde auf den ersten Teil der Frage bezüglich der Lebensqualität eingehen. Die Studie ist als Phase-I/II-Studie geplant worden. In diesem Studienkonzept werden keine Lebensqualitätsdaten erhoben, weil es noch eine sehr frühe Phase der Studienentwicklung ist. Wir haben quasi, wie Sie bereits gesagt haben, keine Lebensqualitätsdaten erhoben, wir haben aber durchaus Hinweise aufgrund unserer Endpunkte darauf, dass die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie nicht verschlechtert wird. Das ist zum einen die Transfusionsunabhängigkeit, auf die wir im zweiten Teil der Frage eingehen, das Verlängern des Gesamtüberlebens – das haben wir bereits im Eingangstatement gehört –, dass wir trotz einer zusätzlich gegebenen Substanz, einer wirksamen Substanz, keine Verschlechterung im Sicherheitsprofil aufweisen können, sodass wir konstatieren können: Es gibt keine Hinweise auf eine schlechtere Lebensqualität aufgrund der Endpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Antwort. – Herr Professor Wörmann zur Transfusionsunabhängigkeit – vermute ich mal. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, es geht um die Frage der Lebensqualität. Wir haben das auch in der Stellungnahme angemerkt. Grundsätzlich denken wir nicht, dass die Durchführung einer Phase-I/II-Studie eine Kontraindikation gegen die Erhebung von Lebensqualitätskriterien ist. Es gibt inzwischen Studien, die das schaffen. Es ist trotzdem so, dass wir hier für Patienten die Kombination haben. Wir haben keine intravenöse Therapie, wir haben das low Ara-C, das kann subkutan gegeben werden, und wir haben eine orale Therapie. Das schafft für Patienten eine Unabhängigkeit von Arzt und Praxen, was nicht nur in Corona-Zeiten relevant ist. Insofern: Ja, indirekt, glaube ich, können wir daraus schließen, dass auch Transfusionsunabhängigkeit, wo man nicht alle zwei oder vier Wochen Erythrozytenkonzentrate braucht, für Patienten ein Stück Lebensqualität ist, wo sie einmal vom Ort der Behandlung etwas entfernter sein können. Das ist allerdings Indirektologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Damit müssen wir uns dann zufrieden geben. – Jetzt haben wir Herrn Kulig, bitte, dann Frau Müller und Frau Ludwig von der GKV. – Herr Kulig, FB Med.

Herr Kulig: Ich habe zwei Fragenkomplexe, einmal noch eine kurze Rückfrage zur Stellungnahme zum Studienablauf und dann, wie gesagt, auch zur Gabe von Transfusionen. Patienten, die keine Studienmedikation erhielten – da haben Sie jetzt in der Stellungnahme klargestellt, dass die Patienten mit Cytarabin, also im Vergleichsarm, auch diejenigen waren, die nicht weiterbeobachtet, früh zensiert wurden. In der Glasdegib-Gruppe haben Sie das nicht so klar beantwortet. Da ist immer noch nicht klar, ob das wirklich die Patienten waren, die keine Therapie haben oder aus anderen Gründen eine Weiterbeobachtung nicht mehr wollten. Ich frage das vor dem Hintergrund: Diese Langzeitverfolgung der Gesamtmortalität wurde erst später im Studienprotokoll aufgenommen, also nachdem die Patienten schon eingeschlossen waren. Es wäre wirklich die Frage: Sind diese frühen Zensierungen im Glasdegibarm auch diejenigen Patienten, die keine Therapie erhielten, oder sind das nochmals andere Patienten, die hier früh zensiert wurden? Und wie könnten dann diese anderen überhaupt nachbeobachtet werden? – Das ist die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kisser dazu vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Kisser (Pfizer): Die Frage bezieht sich auf die frühen Zensierungen, die bei der Erhebung der Gesamtmortalität gesehen wurden. Wir haben das in unserer Stellungnahme ausgeführt. Es gibt im Glasdegibarm vier frühe Zensierungen. Dabei handelt es sich um drei Patientinnen und Patienten, die eine weitere Nachbeobachtung verweigern, also ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, und ein Patient war lost to Follow-up. Im LDAC-Arm haben wir zwei früh zensierte Patienten. Dabei handelt es sich ebenfalls um Patienten, die eine weitere Nachbeobachtung verweigert haben. Das sind aber dieselben Patienten, die randomisiert, aber nie behandelt wurden.

Herr Kulig: Genau, für den Cytarabinarm ist das klar, aber sind das im Glasdegibarm auch die Patienten, die keine Behandlung bekommen haben? Das haben Sie auch ausgeführt, das ist immer noch nicht klar.

Frau Dr. Kisser (Pfizer): Das sind sie eben nicht. Die drei Patienten, die im Glasdegibarm randomisiert, aber nie behandelt wurden, wurden tatsächlich für die Gesamtmortalität weiterbeobachtet.

Herr Kulig: Okay. Obwohl das eigentlich erst im Studienprotokoll aufgenommen wurde nach der Rekrutierung, also eigentlich hätte nicht sein können, aber gut, wenn Sie es sagen.

Frau Dr. Kisser (Pfizer): Diese drei wurden weiter verfolgt, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweiter Teil Ihrer Frage, Herr Kulig.

Herr Kulig: Ja, was Sie eben schon angesprochen haben, die Entscheidung, ob ein Patient in die Unfit-Population kommt, also intensive/nicht intensive Chemotherapie. Herr Wörmann hat eben gesagt, das Alter ist nicht das Entscheidende. Das haben wir auch adressiert. Ich könnte mir aber trotzdem ein Beispiel vorstellen. Ein jüngerer Patient, 58-jährig oder so etwas, ECOG-Status 2 wäre laut Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen und somit mit nichtintensiver Chemo behandelt worden. Sie haben in der Stellungnahme gesagt, dass das vor dem Screening-Prozess mit den Patienten und den Ärzten entschieden wurde. Da hätte ich eine Auswahl erwartet und hätte dann eigentlich gesehen: Okay, so und so viele Patienten sind gescreent worden, und von denen sind soundso viele im nichtintensiven Chemotherapiearm und die anderen waren dann doch für die intensive Chemotherapie geeignet, aber es sind alle Gescreenten eingeschlossen worden. Sie haben noch eine Einwilligungserklärung nachgeliefert, indem Sie den Prozess so beschreiben. Allerdings ist diese aus 2016, 2015, das ist nicht so ganz klar, datiert, also eigentlich nach der Rekrutierung, die von Anfang 2014 bis Oktober 2015 stattfand. Jetzt habe ich die Frage: Fand dieser Prozess statt, und warum sind von diesen Gescreenten alle eingeschlossen worden? Oder sind mehr gescreent und einfach nicht angegeben worden? Dieser Entscheidungsprozess ist weiterhin unklar für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Scheffe vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Herr Kulig, ich versuche erst einmal, das aus medizinischer Sicht zu adressieren, gegebenenfalls müsste Frau Kisser dann aus methodischer Sicht ergänzen. – Mir ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Einschlusskriterien für die Studie notwendig, aber nicht hinreichend waren. Herr Wörmann hat das aus klinischer Sicht, finde ich, sehr gut illustriert. Primär ist der Patient ein AML-Patient, und primär ist das ärztliche Gespräch mit dem Patienten darauf fokussiert, dass man miteinander eruieren muss: Ist eine Kuration, die ausschließlich durch eine intensive mehrphasige Chemotherapie erreichbar ist, bei diesem Patient durchführbar und vom Patienten gewünscht oder nicht? In dem Moment, in dem eine solch intensive und kurativ intendierte Therapie nicht möglich ist, ist es möglich, in einem zweiten Schritt Studienoptionen zu erwägen, die eine palliative Therapie prüfen. Das ist im Grunde genommen die Sequenz, sodass den klar im Studienprotokoll definierten Einschlusskriterien noch ein deutlich elaborierter Prozess vorweggeht, der die Professoren Röllig und Bullinger im Alltag stark beschäftigt. Es gibt verschiedene Scoring-Systeme und auch verschiedene Herangehensweisen, die partiell versuchen, dies zu objektivieren, aber am Ende ist das eine sehr patientenindividuelle Entscheidung. – Ist das für Sie ausreichend als Antwort, Herr Kulig?

Herr Kulig: Also, klinisch, glaube ich, gibt es gar keine Diskussion darum, dass das abläuft. Das war bisher nicht abgebildet und, wie gesagt, die Nachfrage ist, es ging aus den gescreenten und nicht gescreenten Patienten oder eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen nicht hervor, ob so ein Prozess und in welchem Ausmaß so eine Auswahl stattfindet. Das war eher die Frage; also weniger, dass das klinisch sinnvoll ist und abläuft. Aber man konnte bisher aus den Unterlagen nicht ersehen, dass so ein Prozess stattgefunden hat, auch aus den nachgereichten Angaben zum Informed consent. Wenn Sie schreiben „Nachscreening“, hätte ich erwartet, dass soundso viele Patienten nach dem Screening-Prozess nicht infrage kommen, und das ist nicht abbildbar. – Okay, aber erst mal so weit danke.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Gestatten Sie, Herr Vorsitzender? – Herr Kulig, hier nur die kurze Ergänzung: Dieses Screening hat sozusagen vor dem Einschluss in die Studie stattgefunden.

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

Herr Kulig: Gut. In Ihren Unterlagen stand „nach“, okay. – Wie gesagt, der dritte Komplex ist noch wichtig: Gabe von Transfusionen. Es gab im Studienprotokoll Vorschläge. Es war beschrieben, bei welchen Gegebenheiten Transfusionen verabreicht werden sollten. Es sollten auch die zentrumsspezifischen Guidelines eingehalten werden. Es ist klinisch nachvollziehbar, dass es nicht nach starren Regeln ist, dass es auch auf das Befinden des Patienten ausgerichtet ist. Da ist jetzt meine Nachfrage sowohl an Sie, den pharmazeutischen Unternehmer, als auch die klinischen Experten: Ist eine offene Studie mit zentrumsspezifischen Vorgehensweisen – – Wir haben relativ kleine Fallzahlen, auch bei den Zentren ist das nicht balanciert. Die Frage, die wir uns gestellt haben: Wie können sich solche subjektiven lokalen Faktoren, auch in Kenntnis der Gruppenzuteilung, möglicherweise auf die Verabreichung von Transfusionen und damit die Ergebnissicherheit von Endpunkten, die diese Transfusionsgaben als Komponente haben, auswirken? Vorstellbar könnten wir schon sehen, dass eine Verabreichung von Transfusionen, wie gesagt, beeinflussbar ist, nicht, um das eine oder andere Produkt zu bevorzugen, aber vielleicht sehen Patienten, okay, sie haben die Vergleichstherapie, die möglicherweise nicht so effektiv ist. Will ich dann doch vielleicht eher eine Transfusion haben, vielleicht auch so ein bisschen turn flash oder Wohlbefinden und auf der anderen Seite in Erkenntnis des neuen Wirkstoffes: Bin ich doch abwartender, da Transfusionen nicht ohne Risiken sind? Also, könnte man sich vorstellen, dass diese Faktoren Einfluss hat? Im Anschluss an die klinischen Experten: Wir haben schon gesagt, es sind leider keine Lebensqualitätssymptome erhoben, gerade auch im palliativen Setting, in dem wir hier eher sind. Welcher Zeitraum wird hier für eine Transfusionsfreiheit als relevant angesehen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Jetzt habe ich Herrn Leverkus, Frau Kisser für den pU und Herrn Wörmann von den Klinikern, der sich als Erster gemeldet hat. – Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Hat sich erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, es ist nicht angekommen.

Herr Leverkus (Pfizer): Hat sich erledigt, ich würde an Frau Kisser weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann Frau Kisser, bitte.

Frau Dr. Kisser (Pfizer): Ich wollte auf die Anmerkung zur regionalen Variabilität bei der Verabreichung von Transfusionen eingehen. Natürlich gab es im Studienprotokoll Leitlinien. Es sollten die Praxisleitlinien der Studienzentren befolgt werden. Aber es gab auch Empfehlungen im Studienprotokoll, die die Gabe der Transfusionen indizieren soll, also für die Indikationen der Gabe der Transfusion. Wir denken aber, dass die lokale Praxis einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat, einfach aus dem Grund, dass wir viele Studienzentren haben, die jeweils nur eine kleine Anzahl an Patienten eingeschlossen haben. Die 38 Studienzentren haben jeweils nur einen bis acht Patienten eingeschlossen. Nur zehn Zentren hatten zwischen fünf und acht Patienten eingeschlossen. Deshalb hat die jeweilige lokale Praxis in einem Zentrum einen geringen Einfluss. Was wir auch geprüft haben, ist, ob es Subgruppeneffektmodifikationen nach Regionen gibt, und auch da haben wir keine Effektmodifikationen zwischen Europa und den nordamerikanischen Zentren gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kisser. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht anfangen. Ich glaube, grundsätzlich, Herr Kulig, können wir das nicht völlig von der Hand weisen. Theoretisch ist es denkbar, dass ein Patient, der weiß, dass er im Verumarm ist und sagt, ich habe das neue Präparat, ich warte jetzt noch ein paar Tage, ob ich mich transfundieren lasse. Ich glaube, in der Realität hat das aus zwei Gründen relativ wenig Einfluss. Der eine Punkt ist: Es handelt sich in der Tat um ein älteres Patientenkollektiv, die die Anämie in der Regel spüren. Deshalb hat sich für ähnliche Erkrankungen wie das myeloplastische Syndrom der Begriff des gefühlten Hämoglobinwertes eingebürgert. Der Patient weiß, wenn er eine Treppe noch gut schafft, dann ist der Hb in einem Bereich, der akzeptabel ist, und wenn er zwischendurch stehenbleiben muss, ist das für ihn nicht mehr akzeptabel. Das sage ich deshalb so deutlich, weil wir dasselbe bei Luspatercept diskutiert haben. Da, glaube ich, haben wir schon akzeptiert, dass Transfusionshäufigkeit ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Die Brücke hier ist, wie Herr Bullinger schon ausführte: Ein Teil dieser Patienten hat eine Vorphase eines myeloplastischen Syndroms und ist damit relativ erythrozyten- also anämieerfahren und auch EK-transfusionserfahren. Ich sehe Ihren Punkt theoretisch, praktisch hätte ich gesagt, dass es keinen großen Einfluss haben würde. Ich würde mir aber gerne von Herrn Bullinger und von Herrn Röllig widersprechen lassen; wenn sie sich trauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte damit beginnen? – Herr Bullinger, widersprechen Sie, zumindest Herrn Wörmann, und dann kann Dresden nachschießen.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Ich würde Herrn Wörmann nie widersprechen. Ich gebe ihm recht, mit 100-prozentiger Sicherheit kann man es nicht von der Hand weisen. Auf der anderen Seite könnte man auch argumentieren, gerade wenn Sie von der ärztlichen Seite kommen, wenn der Arzt weiß, dass der Patient im Verumarm ist, will er, dass es dem Patienten eher gut geht; dann würde er ihn vielleicht trotzdem häufiger transfundieren. Ich glaube, da kann man in beide Richtungen denken. Aber ich glaube, die überzeugenden Daten im Hinblick auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens lassen vermuten, dass in einem wirklich signifikanten Teil der Patienten die Erkrankung einfach durch die Hinzunahme von Glasdegib besser kontrolliert ist und dementsprechend dadurch die Transfusionshäufigkeit reduziert wurde. Das wäre somit der härteste Faktor für mich, zu sagen, dass da höchstwahrscheinlich ein Bias keine Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Bullinger. – Bitte schön, Herr Röllig.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Ich kann allenfalls noch ergänzen, dass die Entscheidung, eine Transfusion durchzuführen, nicht alleine vom Patienten getroffen wird, sondern dass die Zentren relativ klare Transfusionstrigger haben und die Patienten häufig darauf hinweisen, dass man, wenn Symptome gegeben sind, transfundiert; ansonsten sich tendenziell eher an diese Trigger hält. Die sind zwischen den Zentren in einem ähnlichen Bereich, sodass ich denke, dass dadurch Verzerrungspotential eher gering ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röllig. – Dann habe ich noch mal Herrn Scheffe, danach hätte Frau Müller von der KBV das Fragerecht und Frau Ludwig von der GKV. – Herr Dr. Scheffe noch mal, bitte.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Nur eine kleine Ergänzung aus medizinischer Sicht des pharmazeutischen Unternehmens zur Frage der Transfusion und Operationalisierung bzw. potenziellen Verzerrung: Wir haben bei Glasdegib eine Add-on-Therapie. Aus unserer Sicht und gemäß der Kommunikation mit den Investigatoren ist im konkreten Fall eine Add-on-Therapie immer

etwas, was eher suggeriert, dass es mehr Toxizität verursacht, sodass wir das eher als einen Faktor sehen, der zuungunsten einer eher durchgeführten Transfusion bezüglich Glasdegib und dem Interventionsarm zu interpretieren ist. Darüber hinaus ist aufgrund der Biologie nicht zu erwarten, dass Glasdegib kurzfristig eine transfusionsbedürftige Anämie kompensieren kann, und last, but not least – Herr Bullinger hat es erwähnt – ist die Anämie in dem Kontext dieser Patienten und dieser Therapie etwas, was größtenteils nicht direkt durch eine Toxizität der Therapie, sondern durch eine bessere Kontrolle der AML positiv beeinflusst werden kann. – Das sind die drei Punkte, die ich ergänzen wollte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe als Erstes eine kurze Nachfrage zur Transfusionsunabhängigkeit, dann hätte ich noch eine allgemeine Frage an die Kliniker. Ich würde die gern hintereinander stellen, wenn das möglich wäre.

Die Transfusionsunabhängigkeit wurde sehr ausführlich diskutiert, vielen Dank. Erst die Frage an den pU: Wie viele Transfusionen haben die Patienten in der Studie im Schnitt erhalten? Einfach, dass Sie es noch mal kurz darlegen, damit wir wissen, wovon wir reden, wenn wir Transfusionsunabhängigkeit bewerten.

Die zweite Frage ist: Welche Relevanz haben diese Transfusionen bei der AML, gerade vor dem Hintergrund – wir hatten es auch bei Luspatercept diskutiert –, des Aufwandes und der auch unter Glasdegib immer noch begrenzten Lebenserwartung? Die ist für diese Patienten deutlich unter einem Jahr. Das ist die Frage zur Transfusionsunabhängigkeit.

Dann habe ich eine Frage allgemein an die Kliniker. Sie haben ausgeführt, dass LDAC und hypomethylierende Substanzen als Therapieoptionen infrage kommen. Sie haben ausgeführt, dass derzeit die DGHO-Leitlinie aktualisiert wird. Das wusste ich nicht, diese Frage zur alten von 2019 stelle ich also nicht. Jetzt ist meine Frage: Wie sehen Sie insgesamt den Stellenwert von Glasdegib Add on zu LDAC in der Erstlinientherapie der AML unfitter Patienten, sowohl im Vergleich zu LDAC alleine – gut, da haben wir einen sehr deutlichen OS-Vorteil; ich denke, das ist bereits klar beantwortet – und im Vergleich zu den hypomethylierenden Substanzen? Das wurde in der Stellungnahme kurz angerissen, zumindest von der DGHO. Es werden auch Off-label-Kombinationen von Venetoclax, ich glaube, sowohl mit LDAC als auch mit Azacitidin eingesetzt. Das ist natürlich nicht zugelassen, aber wie sehen Sie da den Stellenwert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Erstes hat sich Herr Schefe vom pU auf die Frage gemeldet, und dann müssten wir die Kliniker befragen. – Herr Schefe, bitte.

Herr Dr. Schefe (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich glaube, Frau Müller, das ist eine kurze Antwort von meiner Seite. Zu den Transfusionsraten pro Monat – das hatte ich im Eingangsstatement angerissen, deshalb darf ich antworten: Das waren im Kontrollarm mit low dose Ara-C 8,0 Transfusionen im Durchschnitt pro Monat und im Interventionsarm mit Add-on Glasdegib 4,8. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Sie im Eingangsstatement noch gesagt hatten: Und damit hat sich das halbiert. Da habe ich mir gedacht, na ja, wenn die Hälfte zwischen 8 und 4 4,8 ist, dann waren Sie auf einer anderen Schule; nur damit Sie sehen, dass der Jubilar bei Ihrer Einführung rege

am Zeitgeschehen teilgenommen hat. Das klären wir nachher noch im Protokoll. Aber 4,8 versus 8 waren die Werte, die Sie genannt haben. Jawohl.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Sehen Sie uns die kalkulatorische Schwäche bitte nach, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, ich bin Jurist und wie man gemeinhin sagt: iudex non calulat. Aber das ist so offenbar, dass man es auch als älterer Herr noch merkt, auch zu Beginn des neuen Jahres, wo man noch frisch und tatendrängig ist. – Herr Wörmann zum Rest. Herr Wörmann, Sie merken, wir kommen so langsam auf Touren. Mir hat eben sehr gut gefallen, eine Phase-II-Studie ist keine Kontraindikation zur Erhebung von Lebensqualität. Das schreibe ich in meine Memoiren als Spruch des Tages von Wörmann. Das war noch besser als das eben beim Mamma-Ca. – Bitte, Herr Wörmann, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will jetzt nicht behaupten, dass ich mich auf die Memoiren freue.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das wird übel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkt von Frau Müller, kurze Zusammenfassung: Transfusionsunabhängigkeit ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Das wurde am Anfang kurz erwähnt: nicht zum Arzt zu müssen, weniger Kontrolle und mehr Lebensqualität mit mehr Mobilität. Das würden wir kurz gefasst trotz aller hier diskutierten methodischen Fragen so sehen.

Die zweite Frage ist: Wo setzen wir zurzeit die Kombinationstherapie low dose Ara-C und Glasdegib im Algorithmus? In unserem Wunschalgorithmus setzen wir jetzt an die erste Stelle Azacitidin und Venetoclax. Das ist ein Problem, weil es bisher dort nicht zugelassen ist, aber die uns bisher vorliegenden Daten – auch gut publiziert – zeigen uns, dass dabei möglicherweise für diese Gruppe von Patienten die besten Überlebensraten herauskommen. Bei dem, was wir jetzt haben, würden wir zum jetzigen Zeitpunkt, wenn wir Venetoclax herausnehmen, drei Optionen gleichwertig sehen: Das eine wären hypomethylierende Agenzien. Gerade hat Herr Bullinger sehr richtig darauf hingewiesen, dass ein Teil damit Vorerfahrung hat; für die würde das dann nicht qualifizieren. Dann gibt es die Alternative low dose Ara-C, und dann würden wir heute low dose Ara-C nicht mehr als Monotherapie in dieser Gruppe geben, sondern das mit Glasdegib kombinieren, weil die Daten zu low dose Ara-C zu schlecht sind und vielleicht gerade noch etwas oberhalb vom Placeboarm liegen würden. Wenn Venetoclax zugelassen wird/würde, könnte man low dose Ara-C mit Venetoclax kombinieren, gerade bei denen, die schon HMA, also Decitabin oder Azacitidin gesehen haben. Das wäre unser jetziger Vorschlag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe gesehen, Herr Röllig, Sie haben genickt, also Sie unterstreichen das, was Herr Wörmann gerade gesagt hat.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Jawohl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Bullinger, noch Ergänzungen dazu? – Keine. Er scheint raus zu sein. – Dann, Frau Müller, Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank, deshalb hatte ich auch nach Venetoclax gefragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir Frau Ludwig, GKV, dann Frau Holtkamp, PatV. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum einen, ob Sie auch die Datenzahlen dafür haben, wie viele Patienten überhaupt in beiden Studienarmen zum Beispiel über 24 Wochen beobachtet wurden? Es geht hier auch um das Thema Transfusionsfreiheit, das wir jetzt in anderer Sache sehr ausführlich diskutiert haben, ob Sie uns sagen können, wie viele Patienten in den Studien überhaupt so lange Beobachtungszeiten hatten. – Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist auch eine Frage zu Daten, und zwar zum Thema Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Im Glasdegibarm haben Sie die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse gewertet, die beide Wirkstoffe absetzen mussten. Uns würden auch Zahlen interessieren, wie viele Patienten einen der Wirkstoffe absetzen mussten, ob Sie uns diese Zahlen auch nachliefern könnten. – Dann habe ich noch eine kurze Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Dann machen wir zuerst den pU, Beobachtungszeit und Therapieabbrüche wegen UE und dann Herausrechnen derjenigen, die nur einen Wirkstoff abgesetzt haben. – Herr Dr. Scheffe, bitte.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich glaube, Frau Kisser würde diese Frage gerne beantworten, wenn das für Sie in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das ist für mich egal, Sie standen bei mir vorne auf dem Zettel; ich weiß nicht, wie Sie darauf gekommen sind. – Frau Kisser, bitte.

Frau Dr. Kisser (Pfizer): Die Frage nach der Beobachtungszeit geht vor allem in Bezug auf die Transfusionsunabhängigkeit. Dazu muss man sagen, dass die Transfusionen nur während der Behandlungsphase erfasst wurden. Das heißt, wir haben eine mediane Behandlungsdauer im Glasdegibarm von 83 Tagen und von 41 Tagen im LDAC-Arm. Die Beobachtungsdauer für OS war deutlich länger, weil ein entsprechendes Follow-up nach Abbruch der Behandlung weitergegangen ist. Aber für die Transfusionen ist die Behandlungsdauer relevant.

Bei der zweiten Frage ging es um den Therapieabbruch bei nur einer Behandlung. Im Glasdegib- und LDAC-Arm gab es die Möglichkeit, auch Glasdegib abzusetzen und nur mit LDAC weiterzumachen. Diese Daten können wir Ihnen gerne nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Jetzt hatten Sie noch einen zweiten Teil, Frau Ludwig, an die Kliniker.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch eine kurze Rückfrage. Sie haben jetzt die mediane Behandlungszeit bezüglich der Therapiedauer angesprochen. Aber uns würden genaue Zahlen interessieren, wie viele Patienten jeweils eine Behandlungsdauer von 24 Wochen erreichten, also nicht nur den Median. Ob Sie uns die Zahlen auch noch nachreichen könnten? Wäre das möglich?

Frau Dr. Kisser (Pfizer): Ja, wir können diese Zahlen nachreichen. Die Frage ist, ob wirklich der Zeitraum von 24 Wochen entscheidend ist oder eben acht Wochen, zwölf Wochen, 16 Wochen entsprechend zu den Transfusionsunabhängigkeitsdaten, die wir vorgelegt haben.

Frau Dr. Ludwig: Für uns wären die längeren Zeiten von Interesse. – Dann hatte ich noch eine Frage an die Kliniker. Kann ich direkt weitermachen?

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

Frau Dr. Ludwig: An die Kliniker haben wir die Frage: Es sind nur relativ geringe Patientenzahlen. Wir haben 116 Patienten insgesamt und nur ein Drittel davon im Vergleichsarm. Bei dieser Erkrankung handelt es sich schon ein wenig um eine heterogene Patientengruppe. Wie schätzen Sie das Verzerrungspotenzial aufgrund dieser geringen Patientenzahlen ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann beginnen, das zu beantworten. Ja, wir sehen ein Verzerrungspotenzial; das haben wir auch geschrieben. 38 Patienten sind eine kleine Gruppe, ein relativ heterogenes Potenzial. Auf der anderen Seite finden wir es toll, dass man versucht hat, in dieser schwierigen Gruppe, kurze Lebenserwartung, auch bei den älteren und alten Patienten eine Randomisierung zu machen. Insofern möchten wir das nicht ganz so negativ darstellen. Wir finden es wirklich hoch lobenswert, dass man hier eine randomisierte Studie macht. Es ist keine Selbstverständlichkeit, für Orphan Drugs bei alten Patienten überhaupt den Aufwand einer solchen Studie zu machen. Also, die Antwort an Sie: Ja, da ist ein Verzerrungspotenzial. Trotzdem ist es für uns phantastisch, dass wir diese Daten überhaupt haben, gerade weil man mit diesen Patienten reden und sie aufklären muss, ihnen sagen muss: Wir heilen dich nicht mehr, aber wir haben diese Option und können das durch Daten einer randomisierten Studie belegen. Das hat für uns einen hohen Wert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen? – Herr Professor Bullinger.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Ich würde dem zustimmen, was Herr Professor Wörmann gesagt hat. Wenn man sich die Charakteristika der Patienten genauer anschaut, entspricht zum Beispiel das Risikoprofil, auch das zytogenetische Risikoprofil, was das Outcome bei Leukämie hauptsächlich praktisch bedingt, genau dem, was wir in der Patientenpopulation erwarten würden. Es gibt keinen Bias zwischen den beiden Gruppen, auch wenn sie klein sind. Da sehen die Daten ganz gut aus, was das anbelangt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Dann frage ich Frau Ludwig: Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, alles klar, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Einige Fragen, die ich hatte, haben sich jetzt in der Diskussion teilweise geklärt; deshalb würde ich mich auf die Rückfragen beschränken. Einmal hatte ich in der Stellungnahme der DGHO gelesen, dass Sie einige Schwächen der Studie betont haben. Aber ich verstehe Sie richtig, Herr Professor Wörmann, dass Sie das jetzt etwas relativieren und den Wert dieser Erhebung doch auch betonen. – Ich habe eine Frage an Herrn Bullinger. Sie hatten darauf hingewiesen, dass viele Patienten schon vorab ein MDS hatten und mit HMA vorbehandelt worden sind. Wie viele waren das in der Studie? Wissen wir, wie viele vorher MDS und HMA-Vorbehandlung hatten?

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

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Zu MDS und Vorbehandlung muss ich ganz ehrlich sagen: In der Studie waren es, glaube ich, 10 Prozent, wenn ich es richtig habe, so um den Dreh. Das waren nicht so viele.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Kann vom pU jemand etwas dazu sagen? – Herr Scheffe, bitte.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Bezüglich sekundärer AML, also einer AML, die unter anderem nach einem MDS aufgetreten ist, hatten wir einen Anteil von 51 versus 53 Prozent, und was die Vorbehandlung mit demethylierenden Substanzen, also Decitabin oder Azacitidin anbelangt, hatten wir 14 bzw. 16 Prozent der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Alisch noch ergänzend?

Herr Dr. Alisch (Pfizer): Keine Ergänzung von meiner Seite, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – 14 versus 16 war es dann in den beiden Armen. – Frau Holtkamp, weitere Fragen?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. – Dieser Transfusionsbedarf kann auch im Hinblick auf eine allogene Stammzelltransplantation relevant sein. Aber da sollte man das nach Möglichkeit vermeiden; das spielt hier sicherlich nicht so die ganz große Rolle, weil es ältere Patienten sind. Aber immerhin ist ein Patient transplantiert worden. Wie schätzen Sie das in der Praxis ein? Ist das ein relevanter Punkt? – Das ist eine Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Röllig, bitte.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Die Konstellation in der Studie für diesen einen Patienten, der transplantiert worden ist, ist die große Ausnahme. Das heißt, man hat den Patienten wahrscheinlich krankheitsbedingt bei Erstdiagnose als nicht geeignet angesehen, ihn deshalb nicht intensiv behandelt. Wahrscheinlich ist durch die Besserung der Erkrankung der Zustand gebessert worden, und man hat sich dann ausnahmsweise für eine Transplantation entschieden.

Aber zu Ihrer grundsätzlichen Frage ist es so, dass wir das Risiko von Transfusionen für spätere allogene Stammzelltransplantationen bei Patienten, die geplant schon bei Erstdiagnose in Richtung auf eine allogene Stammzelltransplantation geprimt werden, für die spätere Transplantation eher als niedrig ansehen. Es gibt das Risiko, dass eine Immunisierung stattfindet durch Alloantikörper in Folge von Fremdzellen, die transfundiert werden. Das versucht man aber zu minimieren, indem die Präparate bestrahlt werden. Insofern sind die Transfusionsstrategie und die Trigger bei Patienten, die später eine allogene Stammzelltransplantation erhalten sollen, nicht anders als bei Patienten, die später keine allogene Stammzelltransplantation erhalten sollen. Insofern ist das aus meiner Sicht unter diesem Gesichtspunkt kein relevanter Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röllig. – Ergänzend Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, keine Ergänzung, es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann noch mal Frau Holtkamp, weitere Fragen, Nachfragen?

Frau Dr. Holtkamp: Ein weiterer Punkt ist, dass die hypomethylierenden Substanzen, die hier sicherlich einen wesentlichen Stellenwert haben, gerade zukünftig in Kombination mit Venetoclax – – Es dauert etwas länger, bis die ansprechen. Sehen Sie da einen Vorteil durch Glasdegib, weil das vielleicht schneller ist?

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

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Die Tatsache, dass sich keiner in den Vordergrund drängt, ist wahrscheinlich, weil man darauf keine gute Antwort geben kann. Klar, wenn der Patient gut tut, auf die Kombination und rasch anspricht, ist das natürlich ein Vorteil, wenn er mit einem schlechten ECOG-Performancestatus an den Start geht, als wenn man mit einer demethylierenden Substanz länger braucht, um die Erkrankung zu kontrollieren. Das kann für einige Patienten sicherlich ein Vorteil sein. Unser Problem ist: Wir können nicht vorhersagen, bei wem das so ist. Wir hoffen aber, dass wir das in Zukunft vielleicht lernen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Die beiden anderen Kliniker schließen sich Herrn Bullinger an. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Okay. – Meine letzte Frage wäre zum Nebenwirkungsprofil. Da gibt es keine grundsätzlichen Unterschiede, aber durchaus Klasseneffekte. Mich würde interessieren: Wie schätzen Sie das in der Praxis ein? Ist das händelbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Röllig hat genickt, dann bekommt er auch das Wort. Wer nickt, hat verloren. – Bitte schön, Herr Röllig.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Vielen Dank für das Wort. – Wir denken schon, dass das Nebenwirkungsprofil für die Patienten eine Rolle spielt. Wir denken, dass die Nebenwirkungen, die hier genannt worden sind, auch nach dem, was aus der Studie berichtet wird, managbar sind, das heißt, dass man diese Nebenwirkungen in den Griff bekommen kann. Es ist so, dass es, wie wir angemerkt haben, interessant gewesen wäre, den Einfluss dieser Nebenwirkungen auf die Lebensqualität zu evaluieren. Das ist jetzt nicht der Fall, sodass wir annehmen können, dass für die Patienten die Reduktion der Transfusionsfrequenz und die Überlebensverlängerung einer der wichtigsten oder der Hauptpunkt ist, was die Beurteilung dieses Therapieerfolgs anbelangt, und dass durch die Möglichkeit, die beschriebenen Nebenwirkungen klinisch zu managen, die Lebensqualität nicht signifikant beeinträchtigt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine Wortmeldungen. – Ah doch, Herr Wörmann hat die Hand gehoben. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht noch kurz: Das ist der dritte Hedgehog-Inhibitor, den wir jetzt sehen. Wir hatten vorher Vismodegib, dann Sonidegib und haben jetzt Glasdegib. Es ist schon auffällig, dass die Verträglichkeit besser zu sein scheint, wenn man sich die reinen Zahlen anschaut. Das sage ich ganz vorsichtig, weil es völlig andere Krankheiten sind. Es könnte sein, dass eine Geschmacksveränderung für einen Patienten, der nur noch wenige Zeit zu leben hat, nicht so relevant ist wie für jemanden, der wie in den anderen Entitäten noch Jahre zu leben hat und bei dem die Lebensqualität in diesem Bereich noch höher zu bewerten ist, oder dass Muskelkrämpfe eher in Kauf genommen werden. Das ist so bei jemandem, der vor allem unter Anämie und Blutungsneigung leidet. Deshalb bin ich ein wenig zurückhaltend, zu sagen, dass Glasdegib besser verträglich ist. Aber der Hauptgrund ist der, den Herr Röllig nannte: Ich glaube, in dieser Gruppe der Patienten scheint das für die Patienten nicht das Entscheidende zu sein. Wir erleben das nicht als kritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Das war's.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, und danach müssen wir Schluss machen.

Frau Dr. Müller: Danke. – Ich habe nur noch eine ganz kurze Frage an die Kliniker und eine kleine Anmerkung zur Diskussion, ob Transfusionsunabhängigkeit sozusagen ein Parameter direkt, um die Lebensqualität zu ersetzen, ist. Es ist zwar plausibel, dass es einen Einfluss hat, ob man regelmäßig zur Transfusion in die Klinik muss oder nicht, aber wir haben auch Beispiele, wo wir tatsächlich gegenläufige Effekte haben, wollte ich nur anmerken. Da spielen auch noch andere Dinge mit hinein. Bei der Lebensqualität haben wir keine Nachteile und bei den Therapieabbrüchen wegen UE sogar einen Vorteil; da ist es wahrscheinlich nicht so zu erwarten. Aber ich sage es nur. Das kann nicht die Lebensqualitätserhebungen ersetzen.

Ich habe noch eine letzte Frage an die Fachgesellschaften, eigentlich mehr pro forma: Mir ist auch der Endpunkt CR und molekulare CR erhoben worden den der pharmazeutische Unternehmer in diesem Anwendungsgebiet als relevant ansieht. Wir haben eben gehört, dass nur ein einziger Patient transplantiert werden konnte. Wir sind auch in einer Situation, in der wir davon eher nicht ausgehen. Welche Rolle spielt das im Anwendungsgebiet, also bei den unfitten Patienten, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen, CR und molekulare CR?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Röllig hat genickt. – Herr Röllig, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Die CR spielt aus unserer Sicht eine wichtige Rolle für die Patienten, weil die CR anzeigt, dass sich die Hämatopoese, die Blutbildung, durch die Therapie verbessert hat und mit einer Verbesserung der Hämatopoese und steigenden Erythrozyten nicht nur die Transfusionsbedürftigkeit sinkt, sondern mit steigenden Zahlen von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten, die in der CR-Definition enthalten sind, die Patienten auch eine geringere Wahrscheinlichkeit für Blutungskomplikation haben und, was klinisch am relevantesten ist, auch das Infektionsrisiko reduziert wird, sodass die Patienten für uns immer erst einmal aus der Gefahrenzone heraus sind, wenn sie eine CR erreicht haben, weil dann diese eingeschränkte Hämatopoese zumindest etwas gebessert ist. Insofern ist das klinisch ein sehr relevanter Endpunkt für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röllig. – Ich habe gesehen, Herr Professor Bullinger hat genickt. Sie teilen das, jawohl. Herr Bullinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Nein, ich wollte das nur unterstützen. Dem habe ich nichts hinzuzufügen. Ich bin völlig d'accord.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann können wir das protokollieren; Herr Wörmann hat auch keine Ergänzung dazu. Herr Wörmann nickt auch. – War das jetzt noch eine Wortmeldung von Frau Müller? – Ja, bitte.

Frau Dr. Müller: Ganz kurze Nachfrage an Herrn Professor Röllig: Sie haben jetzt erwähnt, dass es wegen der geringeren Gefahr von Blutungen relevant ist; klar das sind auch die Parameter, die da unter anderem eingehen, die das bestimmen, und auch das Infektionsrisiko. Spielt das auch eine Rolle im

Hinblick einer Therapiesteuerung? Sie müssen da auch therapeutisch entsprechend intervenieren. Also, spielt die CR eine Rolle für Ihre Therapiesteuerung?

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

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Es spielt insofern eine Rolle für die Therapiesteuerung, als dass wir bei Patienten in dieser palliativen Therapiesituation, die über einen längeren Zeitraum kein Ansprechen auf eine Therapie zeigen, überlegen, ob die Therapie umgestellt wird oder ob man bei dieser Therapie bleibt. Sobald wir in dieser palliativen Therapiesituation sehen, dass die Patienten in irgendeiner Weise von der Therapie profitieren, das heißt, sie haben entweder eine hämatologische Verbesserung im Sinne von Reduktion der Transfusionsfrequenz oder eine CR oder irgendeine Art von hämatologischem Ansprechen, dann würden wir die Therapie fortführen. Wenn die Patienten auf die Therapie über viele Zyklen nicht ansprechen, würden wir überlegen, die Therapie umzustellen.

Frau Dr. Müller: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich blicke zu den beiden anderen: Herr Bullinger, Herr Wörmann, okay? – Beide nicken, jawohl. – Dann habe ich noch Herrn Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (Pfizer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Eine Ergänzung und ein Hinweis noch aus Sicht des pU: Ergänzend möchten wir sagen, dass wir uns angeschaut haben, ob auch die Nicht-CR-Patienten von der Hinzunahme von Glasdegib bezüglich Gesamtüberleben profitieren. Das ist der Fall. Und ein Hinweis: Die Frage Wirksamkeit versus Verträglichkeit bzw. Toxizität ist gerade bei diesen palliativ zu behandelnden Patienten eine ganz wesentliche. Die besten CR-Raten erzielt man nach aktuellem Datenstand, der mir bekannt ist, weiterhin mit einer intensiven Chemotherapie. Mit gutem Grund gibt man das diesen Patienten nicht, weil sie diese nicht vertragen bzw. man das Risiko der Toxizität, der Panzytopenie von schweren Infekten etc. bei diesen Patienten nicht eingehen will, sodass es gerade in der Patientenpopulation, die wir hier diskutieren, wichtig ist, eine Therapie zu finden, die einerseits eine gute Krankheitskontrolle hinbekommt und die krankheitsinduzierten Effekte beim Patienten reduziert, aber andererseits nicht durch die Therapie selbst so viel Toxizität vermittelt wird, dass es den Patienten gefährdet bzw. die Lebensqualität einschränkt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann würde ich dem pU jetzt die Möglichkeit geben, die letzten 75 Minuten kurz zusammenzufassen. Ich nehme an, Herr Leverkus, Sie haben die Karte gezogen. Dann bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Glasdegib zeigt einen erheblichen Vorteil beim Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist robust, sowohl in verschiedenen Sensitivitätsanalysen als auch Subgruppenanalysen. Der G-BA bestätigt in seiner Nutzenbewertung den Effekt im Gesamtüberleben. Glasdegib kann den Patienten eine langfristige Transfusionsfreiheit ermöglichen. Wir haben diskutiert, dass dieser Endpunkt ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Wir haben weiter diskutiert, dass es keine Hinweise gibt, dass hier eine Verzerrung oder ein Bias vorliegt. Die Sicherheitsdaten belegen, dass es sich bei Glasdegib um ein gut verträgliches Arzneimittel handelt, mit dem die schwerkranken Patientengruppen adäquat therapiert werden können. In der Gesamtschau liegt unseres Erachtens ein beträchtlicher Zusatznutzen für Glasdegib vor. – Ich danke Ihnen vielmals für die konstruktive Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Leverkus, herzlichen Dank an die Kliniker, an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, dafür, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden selbstverständlich zu werten haben, was heute hier besprochen worden ist. Ich erinnere an die beiden Dinge, die dem GKV-Spitzenverband als noch zu liefernde Daten zugesagt worden sind. Ich schließe damit diese Anhörung. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Für diejenigen, die nicht weiter bei uns bleiben: Einen schönen Resttag. Wir machen in zwei Minuten weiter mit Entrectinib im Anwendungsgebiet NSCLC. Danke schön und tschüss an den Rest!

Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr