

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Blinatumomab (D-703)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. Dezember 2021
von 16:29 Uhr bis 17:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Rieth

Frau Friederich

Herr Dr. Schill

Frau Dr. Schrom

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

Frau Jäschke

Frau Dr. Templin

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Dr. Gökbüget

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)**:

Herr Dr. von Stackelberg

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**:

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, es sind alle zugeschaltet, also können wir eine Minute früher anfangen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung zu Blinatumomab, Orphan, neues Anwendungsgebiet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven Vorläufer-ALL. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. November 2021. Stellung genommen haben Amgen als pharmazeutischer Unternehmer, der diesen Wirkstoff in Verkehr gebracht hat, und Novartis Pharma. Des Weiteren liegt eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO und der GPOH vor sowie eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Amgen, den pharmazeutischen Unternehmer, sind zugeschaltet Herr Dr. Rieth, Frau Friederich, Herr Dr. Schill und Frau Dr. Schrom, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Dr. Gökbüget, für die GPOH Herr Dr. von Stackelberg, für Novartis Pharma Frau Jäschke und Frau Dr. Templin sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zum Wirkstoff im konkreten neuen Anwendungsgebiet einzuführen und zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Daran schließt sich die Frage-und-Antwort-Runde an. Wer macht das für den pU? – Herr Rieth.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Guten Abend! Herzlichen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen über den Zusatznutzen von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie, kurz ALL, im Rahmen der Konsolidierungstherapie diskutieren zu können. Bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, will ich kurz meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen. Frau Dr. Schrom, die die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert hat, und Frau Friederich vertreten die Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Schill ist von medizinischer Seite zuständig für Blinatumomab. Mein Name ist Achim Rieth; ich bin der ärztliche Leiter im Bereich Hämatologie/Onkologie bei Amgen.

Dieser Anhörung liegen die Daten der randomisierten Studie 215 zugrunde. Für die nachfolgende Diskussion über das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab sind für uns folgende Aspekte äußerst relevant. Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht beim Hochrisiko-Erstrezidiv einer ALL bei Kindern? Zweitens. Welche Ergebnisse hat die randomisierte Studie 215 mit Blinatumomab gezeigt, und warum glauben wir, dass Blinatumomab in dieser neuen Indikation einen erheblichen Zusatznutzen hat?

Ich beginne mit dem therapeutischen Bedarf beim Hochrisiko-Erstrezidiv einer ALL bei Kindern. Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. In Deutschland sind jährlich etwa 500 Kinder davon betroffen. Glücklicherweise kann mit aktuellen Chemotherapie-Protokollen die große Mehrzahl der Kinder mit neu diagnostizierter ALL geheilt werden. Allerdings erleiden etwa 15 bis 20 Prozent der Kinder ein Rezidiv. Trotz des Fortschrittes in der Behandlung der neu diagnostizierten ALL bleiben die Heilungschancen bei Kindern mit einem Rezidiv schlecht. Insbesondere für Kinder mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv, also einem sehr frühen Rezidiv aufgrund einer recht aggressiven Erkrankung, ist die Prognose besonders schlecht. Die jährlich bis zu 30 betroffenen Kinder in Deutschland werden zunächst mit einer hochintensiven Multichemotherapie behandelt, um eine zweite MRD-negative Remission zu erreichen. Daran anschließend werden die Kinder allogenen stammzelltransplantiert, da so die größte Chance auf Heilung besteht. Trotz dieser intensiven Therapieabfolge überleben bislang jedoch weniger

als die Hälfte dieser Kinder die ersten zwei Jahre nach ihrem ersten Rezidiv. Dabei ist die hohe Sterblichkeit nicht nur auf die Erkrankung selbst zurückzuführen, sondern auch auf die ausgeprägte Toxizität der Chemotherapie. Es werden neue Arzneimittel mit anderen Wirkmechanismen dringend benötigt, um sowohl das Überleben als auch die Verträglichkeit der Therapie substanziell zu verbessern. Blinatumomab erfüllt diese Anforderungen. Es ist eine chemotherapiefreie, hochwirksame Immuntherapie, ein sogenannter bispezifischer Antikörper. Blinatumomab führt die T-Zellen des Immunsystems an die malignen Leukämiezellen heran, sodass die Tumorzellen vom körpereigenen Immunsystem erkannt und zerstört werden können.

Kommen wir nun zur Studie 215 mit Blinatumomab. In dieser Studie wurde randomisiert verglichen, ob ein Zyklus einer Konsolidierungsmultichemotherapie durch einen Zyklus Blinatumomab ersetzt und damit Wirksamkeit und Verträglichkeit verbessert werden können. Blinatumomab hat in dieser Studie äußerst eindrucksvoll seine überragende Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber einer Multichemotherapie gezeigt. Die Rekrutierung dieser Studie konnte schon vorzeitig, bereits nach der ersten Zwischenanalyse, beendet werden, da die Überlegenheit von Blinatumomab bei sämtlichen Endpunkten der Studie so ausgeprägt war.

Im Folgenden nur die wichtigsten Ergebnisse. Beginnen möchte ich mit dem wohl bedeutendsten Endpunkt, dem Überleben. Das Sterberisiko wurde durch Blinatumomab gegenüber Chemotherapie um 67 Prozent signifikant reduziert. 83 Prozent der Kinder, die Blinatumomab erhielten, waren nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten noch am Leben, unter Chemotherapie nur 60 Prozent. Dieser Unterschied im Überleben – rund 23 Prozentpunkte, also fast jedes vierte Kind konnte zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden – ist erheblich und fast schon ein Quantensprung. Ähnliches gilt für das ereignisfreie Überleben. Auch bei diesem Endpunkt wurde das Ereignisrisiko, also das Risiko für Rezidiv oder Tod, um 67 Prozent signifikant reduziert. Nach Blinatumomab sind 69 Prozent der Kinder rezidivfrei am Leben, nach Chemotherapie nur 42 Prozent. Das Rezidivrisiko wurde ebenfalls mehr als halbiert. Die deutlich wirksamere Immuntherapie mit Blinatumomab drückte sich darüber hinaus in einem um 40 Prozent höheren MRD-Ansprechen aus. Es war also keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar. Das bessere Ansprechen und die gleichzeitig bessere Verträglichkeit führten schließlich zu einer höheren Rate an allogenen Transplantationen in kompletter Remission. Besonders erstaunlich und hervorzuheben ist, dass darüber hinaus die Verträglichkeit der Immuntherapie mit Blinatumomab signifikant und klinisch relevant verbessert war. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war um 51 Prozent, das für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad III oder höher sogar um 59 Prozent reduziert. Gerade für die erkrankten Kinder, aber auch für deren Familie ist diese gute Verträglichkeit der Therapie, die häufig sogar ambulant durchführbar ist, von entscheidender Bedeutung.

Zusammenfassend konnten somit nur durch einen einzigen Zyklus Blinatumomab im Vergleich zu einer hochintensiven Multichemotherapie das Ansprechen und die Überlebensrate der kleinen Patienten erheblich gesteigert werden, und dies bei gleichzeitig signifikant besserer Verträglichkeit. Blinatumomab ist daher der neue Therapiestandard im Rahmen der Konsolidierungstherapie bei Hochrisiko-Erstrezidiven.

Damit schließe ich und bedanke mich, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen allen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einleitung. – Wir hatten bereits andere Orphanbewertungen dieses Wirkstoffs, darunter auch die zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven rezidivierter oder refraktärer ALL. Meine erste Frage geht an Sie sowie an die Kliniker zur Nutzenbewertung. In der Nutzenbewertung sind einige Limitationen bezüglich der Operationalisierung der Endpunkte EFS und OS benannt worden, zu der ich gerne eine Einordnung aus Ihrer Sicht hätte. Zum einen wurde die fehlende Beobachtung von Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation über die Konsolidierung hinaus kritisiert. Zum anderen wurde angemerkt, dass

eine unklare Standardisierung der Kriterien vorliege, die zur Beurteilung einer Komplettremission und von Rezidiven herangezogen worden seien. Hinterfragt wurde die Angabe, durch wen die Beurteilung des Krankheitsstatus oder des Rezidivs erfolgt sei. Man sieht in der Dossierbewertung einen Randomisierungsbruch durch alleinige Berücksichtigung von Patienten mit einer Komplettremission. Meine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, aber auch an die Kliniker: Wie schätzen Sie die in der Nutzenbewertung benannten Limitationen zur Operationalisierung der Endpunkte EFS und OS und die daraus abgeleitete fragliche Validität dieser Endpunkte ein? Es ist gesagt worden – das kommt auch in der Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Ausdruck –, dass man sehr deutliche Vorteile sieht. Da ist es ganz wichtig, was man zu diesen vier Punkten aus klinischer Sicht, aber auch aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers anmerken kann. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, beginnen wir mit Ihnen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange kurz an, damit Sie wissen, wer von unserer Seite heute dabei ist. Die Punkte sind ganz wichtig, gerade weil für ALL-Patienten und besonders für pädiatrische ALL-Patienten das Gesamtüberleben wichtig ist. Aber wir haben in mehreren Anhörungen schon betont, dass das ereignisfreie Überleben ein sehr kritischer und valider klinischer Endpunkt ist. Wir sind so aufgestellt, dass Herr von Stackelberg als Kliniker und als Koautor der Studie an der Studie teilgenommen hat. Frau Gökbüget ist diejenige, die die meiste Erfahrung mit diesem Wirkstoff für Erwachsene hat.

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

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Vielen Dank. – Das ist in JAMA, also sehr hochrangig, publiziert worden, ist intensiv Peer Reviewed worden, auch hinsichtlich der Fragen, die hier kritisch erhoben wurden. Der Endpunkt Overall Survival ist hart und klar; das ist gar nicht anzweifelbar. Dieser Endpunkt, auch wenn er ein sekundärer Endpunkt ist, wurde auch erreicht, was nicht immer der Fall ist, wenn man Event-free Survival als primären Endpunkt im Vorteil sieht. Denn bei einem Folgerezidiv werden noch andere Maßnahmen greifen können, die erheblichen Einfluss nehmen können. Deswegen bevorzugen wir, wie Herr Wörmann schon sagte, häufig den Event-free Survival. In diesem Fall sind beide Endpunkte frühzeitig und jetzt in den Follow-up-Daten, die im ASH publiziert werden, in dem Blinatumomab-Arm deutlich im Vorteil. Die Definitionen von Rezidiv und Folgerezidiv sind aus meiner Sicht eindeutig und unzweifelhaft. Da sehe ich keine Probleme; die sind sehr gut etabliert. Sicherlich ist die Frage nach dem MRD ein bisschen schwieriger, weil es technisch kompliziert ist und verschiedene Methoden hat. Es gibt eine Extrapublikation aus der 215-Studie, die speziell das MRD-Thema adressiert. Insofern sehe ich diese Probleme nicht.

Dass nur Patienten involviert worden sind, die schon eine Remission erreicht haben, ist richtig. Im Nachhinein bedauern wir jede Patientengruppe, die nicht inkludiert war, weil die Indikation sehr restriktiv gehalten wird und wir Patientengruppen haben, wo wir überzeugt sind, dass sie von dem Medikament profitieren könnten. Aber sie waren aus verschiedenen Gründen nicht in dieser Studie vertreten.

Natürlich ist es eine Selektion. Aber da die Patienten randomisiert worden sind, nachdem sie eine Remission erreicht haben, waren die Ausgangsbedingungen für beide Arme gleich. Deswegen ist das Ergebnis aus meiner Sicht sehr klar. Ich sehe keine Beeinträchtigung der Aussagekraft, was die kritischen Punkte betrifft, die Sie angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Stackelberg. – Frau Gökbüget, bitte schön.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Vielen Dank. – Ich kann mich dem nur anschließen. Zu dem letzten Punkt vielleicht noch ein anderer Blickwinkel. Es wurden Patienten in CR eingeschlossen; das ist richtig. Aber das ist eigentlich die günstigste Situation, in der man Blinatumomab einsetzen kann, nämlich bei einer Reduzierung der Tumorlast. Dass die Ersetzung des einen Zyklus einen

wesentlichen Effekt hat, finde ich besonders eindrucksvoll. Die Daten sind wirklich beeindruckend. Ich sehe keine Probleme mit den Endpunkten. Das gilt ganz besonders für die formalen Fragen nach der Definition einer CR oder eines Rezidivs. Das ist nun wirklich Standard überall auf der Welt bei den ALL-Fällen. Ich habe überhaupt keine Bedenken, dass das nicht richtig erfasst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget. – Frau Schrom vom pharmazeutischen Unternehmer, von Amgen.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Ich möchte zuerst auf das Follow-up der nicht transplantierten Patienten eingehen. Es war so, dass alle Patienten eine dreiwöchige Screeningphase durchlaufen mussten. Im Anschluss kam die vierwöchige Behandlungsphase, daran anschließend das einwöchige Sicherheits-Follow-up. Für die Patienten, die keine alloHSZT erhielten, war geplant – und wurde durchgeführt –: das Sicherheits-Follow-up am Tag 29. In weiterer Folge durchliefen transplantierte und nicht transplantierte Patienten sowohl das Kurzzeit- als auch das Langzeitwirksamkeits-Follow-up. In diesem wurde der Krankheits- und Überlebensstatus und die mögliche Antitumortherapie bei jedem Kontrolltermin erhoben. Transplantierte und nicht transplantierte Patienten durchliefen die Studie also auf der gleichen Schiene.

Das Zweite, was ich noch klären wollte, war die Frage zum Randomisierungsbruch. Wir sehen hier prinzipiell keine Unschärfen oder methodischen Mängel in der Operationalisierung. Es war so, dass bereits zum Studieneinschluss bis auf zwei Patienten im HC3-Arm alle Patienten in kompletter Remission waren. Am Ende der Behandlung – das wäre für den potenziellen Randomisierungsbruch der relevante Zeitpunkt gewesen – waren alle in CR. Somit trat im Endeffekt kein Randomisierungsbruch auf. Folglich ist die Studie diesbezüglich nicht verzerrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schrom. – Dazu eine Rückfrage von Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine kurze Rückfrage an Frau Schrom zu den Stammzelltransplantationen. Sie haben im Dossier die Rate der Stammzelltransplantationen in CR abgebildet. Wie viele Stammzelltransplantationen wurden durchgeführt quasi nicht in CR, bzw. wie viele Patienten haben keine Stammzelltransplantation bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Dr. Schill hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Schill (Amgen): Glücklicherweise konnten im Blinatumomab-Arm alle Patienten, die transplantiert wurden, in Remission transplantiert werden. Im Vergleichsarm unter Chemotherapie war es so, dass von den 46 Transplantierten sich acht nicht in Remission befanden, sodass insgesamt 90 Prozent im Blinatumomab-Arm allogent transplantiert wurden in Remission und etwa 70 Prozent im Vergleichsarm. Der Vorteil, den Blinatumomab in den Transplantationsraten hatte, hat sich ins Überleben übertragen. Ein weiterer Vorteil war, dass die Patienten abgesehen von der höheren Transplantationsrate auch in tieferer Remission transplantiert werden konnten, sprich: Die Patienten im Blinatumomab-Arm hatten wesentlich häufiger ein Ansprechen, eine MRD-Remission als im Chemotherapie-Arm. Diese beiden Faktoren haben schlussendlich zu dem großen Überlebensvorteil beigetragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schill. – Herr Jantschak, Nachfrage? Sie sehen so skeptisch aus.

Herr Dr. Jantschak: Ich bin nicht sicher, ob meine Frage richtig verstanden wurde. Das heißt, es wurden nur Patienten transplantiert, wenn CR erreicht wurde? Oder gab es auch Patienten, die ohne CR transplantiert wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Ja, es gab auch Patienten im Chemotherapiearm, die ohne CR transplantiert wurden. Ich nehme an, die Kliniker könnten dazu näher Auskunft geben. Das war in diesem Fall eine Art Ultima Ratio. Wir sprechen von Kindern. Es geht um Leben oder Tod. Da

wird im Notfall transplantiert, auch wenn keine komplette Remission vorliegt. Wie gesagt, die Experten können vielleicht noch etwas dazu sagen.

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

Herr von Stackelberg (GPOH): Ich muss zugeben, dass ich solche Zahlen nicht sagen kann. Es ist so, dass ein Patient mit dieser Indikation auf jeden Fall transplantiert werden muss. Wenn er nicht transplantiert wird, ist das ein Therapiefehler. Dann hat er nicht die Therapie bekommen, die er bekommen muss, um eine Überlebenschance zu haben. Fast alle Patienten, die hineingegangen sind, hatten eine zytologische Remission. Es gab ganz wenige, die keine zytologische Remission hatten. Dann geht es darum: Wie ist das MRD-Ansprechen? Sind sie MRD-negativ, oder gibt es noch ein Rest-MRD? MRD-negativ ist die ideale Voraussetzung für eine erfolgreiche Transplantation. Bei den MRD-Poor-Respondern, die einen MRD-Rest haben, weiß man, dass die Transplantation, also der Alloimmuneffekt, weniger effektiv ist und dass sie ein hohes Rezidivrisiko haben. Deswegen ist das Ziel, eine MRD-negative Remission vor Transplantation zu erreichen und dann zu transplantieren. Für Patienten mit MRD $> 10^{-3}$ vor Transplantation ist umstritten, ob man das überhaupt machen soll, weil man weiß, dass sie ein sehr hohes Rezidivrisiko haben. Also ist das Ziel, ein MRD-Response vor Transplantation zu erreichen. Das war im Blinatumomab-Arm ganz überwiegend der Fall. Einen echten zytologischen Non-Responder gab es da gar nicht, würde ich behaupten. Oder irre ich mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie müssen uns sagen, ob Sie sich irren.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Dann müsste ich mir noch einmal das Paper anschauen.

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

(Herr Dr. Jantschak: Ja!)

Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte zu einem anderen Endpunkt kommen, und zwar der Lebensqualität. Ich habe gesehen, dass anscheinend keine Daten erhoben wurden. Mich würde interessieren, warum. Vielleicht können die Kliniker ihren Eindruck schildern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir fangen mit dem pU an. – Frau Schrom.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Vielen Dank für die Nachfrage zur Lebensqualität. Wir gehen auf jeden Fall davon aus, dass sich die statistisch signifikante Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie in der Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auch in der Lebensqualität widerspiegelt hätte. In Summe hatten uns mehrere Aspekte dazu bewogen, von einer Erhebung der Lebensqualität abzusehen. Das war einerseits die Schwere der Erkrankung, die erhebliche Herausforderungen bezüglich ausreichender Rücklaufquoten mit sich bringt. Des Weiteren existiert unseres Wissens nach kein für die pädiatrische ALL validierter Fragebogen, der die Besonderheiten dieser Erkrankung abbildet. In alternativen generischen Fragebögen, zum Beispiel im Pat-SQL, zeigten sich bereits von Beginn an Probleme vor allem bezüglich des zu erwartenden sehr geringen Alters in dieser Indikation. Beim Pat-SQL ist es so, dass er erst für Kinder ab zwei Jahren vorgesehen ist. Das hätte automatisch bedeutet, dass die Daten für Kinder von ein bis zwei Jahren, die bei uns auch inkludiert waren, gefehlt hätten. Des Weiteren ist beim Pat-SQL erst bei Kindern ab fünf Jahren vorgesehen, dass sie eine Selbsteinschätzung der Lebensqualität vornehmen. Das ist erst ab diesem Alter realistisch. Das hätte bei unserer Studie mit einem Median von fünf Jahren dazu geführt, dass wir hauptsächlich die Einschätzung der Eltern über die Lebensqualität ihrer Kinder ausgewertet hätten. Ob die überwiegende Fremdeinschätzung die tatsächliche Lebensqualität der Kinder widerspiegelt, ist fraglich.

In Summe sahen wir die verfügbaren Messinstrumente nicht als geeignet an, um valide Daten zu erheben. Wie bereits eingangs erwähnt, sind wir der Meinung, dass sich eine verbesserte

Lebensqualität ganz klar aus den deutlich besseren Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten von Blinatumomab ableiten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Der zweite Teil betraf die Einschätzung der Kliniker. – Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Diese Studie war in einem relativ engen Fenster nach Induktion, früher Konsolidierung und der Transplantation. Es war ein Fenster von vier bis maximal sechs Wochen, in der diese Studie ablief und in der die Kinder aus einer extrem intensiven Therapie kamen und in eine extrem intensive Therapie hineingingen. In diesem Fenster ist aus meiner Sicht kein Platz für die Erhebung einer Lebensqualitätsstudie. Da muss man sich die Daten der Pharmakovigilanz, nämlich die Serious Adverse Events und die anderen Nebenwirkungen, die erhoben wurden, anschauen. Die waren im Blinatumomab-Arm deutlich günstiger. Sie sind hinreichend, um zu sagen: In dieser klinischen Situation ging es den Kindern objektiv besser. Um zu untersuchen, ob das von ihnen subjektiv genauso eingeschätzt wurde, war die Situation aus meiner Sicht viel zu engmaschig und zu intensiviert. Nach der Transplantation ist die Lebensqualität von der Transplantationsmethode und von der Immunrestitution und all diesen Dingen bestimmt. Erst nach vier bis sechs Monaten kann man sehen: Wie geht es den Kindern anschließend? Auch das ist sehr stark beeinflusst von der Transplantation. Insofern gab es kaum ein Fenster für eine solche Art einer Erhebung von Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Stackelberg. – Gibt es dazu Ergänzungen, Frau Gökbuget oder Herr Wörmann?

Frau Dr. Gökbuget (DGHO): Ich wollte das bestärken. Die Erfahrung ist, dass die Patienten unter Blinatumomab im Vergleich zu einem so intensiven Chemotherapieblock in deutlich besserem Zustand sind. Es sind nicht nur die harten Daten, was die Adverse Events sind, sondern der Allgemeinzustand verbessert sich auch. Das Risiko, schwere Komplikationen wie zum Beispiel eine Pilzinfektion bei einem dritten intensiven Chemotherapieblock zu akquirieren, ist einfach geringer. Ich denke, dass das einen Effekt auf die Ergebnisse der nachfolgenden Stammzelltransplantation hat. Zumindest ist es das, was wir bei den Erwachsenen beobachtet haben. Ich bin voll bei den Kollegen, dass eine Messung der Lebensqualität gerade in dieser Situation von einem starken Bias betroffen ist, aufgrund der Kürze der Zeit und auch aufgrund des Zustands der Patienten, der dazu führt, dass die Rückläufe gering sind, wie die Dame von Amgen eben erwähnt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann hat eben gesagt, er habe nichts hinzuzufügen. – Frau Holtkamp, ist die Frage damit beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Zwei wichtige Punkte, den Randomisierungsbruch und die gleichmäßige Nachverfolgung aller Patienten, haben wir weitgehend geklärt. Ich nehme an, das gilt auch für die drei Patienten im Vergleichsarm, die gar keine Therapie bekommen haben. Zu den Endpunkten haben wir noch zwei, drei Fragen bezüglich der Erfassung. Auch wenn EFS gängig erhoben werden kann, war in der Studie vorgesehen, dass Erhebungen von Knochenmarksbiopsien, Blutuntersuchungen oder auch andere Krankheitszeichen bis zum Monat 12 vorgesehen waren. Danach ging das Langzeit-Follow-up bis zu 36 Monaten los. Das war nur noch per Telefon und E-Mail-Kontakt. Deswegen die Frage: Inwieweit war nach Monat 12 die Erfassung des EFS noch möglich? Im zweiten Datenschnitt, der für das Gesamtüberleben vorgelegt wurde, wurde EFS gar nicht mehr adressiert. Ist das korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Wer möchte für den pU antworten? – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Es war so, dass nach diesen 12 Monaten, nach alloHSZT, also dem Ende des Kurzzeitwirksamkeits-Follow-up, alle Patienten in ein Langzeit-Follow-up überwechselt sind. Das Follow-up läuft quasi immer noch, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist. In diesem Sinne erfolgt die Erfassung der Rezidive nach wie vor laufend.

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

Herr Kulig: Das heißt, entgegen dem, wie wir es aus dem Studienprotokoll und den Studienunterlagen entnommen haben, werden auch nach Monat 12 noch Knochenmarksbiopsien und die Dinge, die EFS-Ereignisse bedingen, erfasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Eine Knochenmarksbiopsie ist ein invasiver Eingriff. Nach einer gewissen Zeit, sprich: nach 12 Monaten nach einer allogenen Transplantation, macht man so etwas nicht mehr in der Regelmäßigkeit wie zuvor, sondern insbesondere bei klinischem Verdacht. Wenn das Kind Auffälligkeiten aufweist, würde man eine Knochenmarksbiopsie durchführen.

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

Herr Kulig: Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass keine unnötigen invasiven Eingriffe erfolgen. Trotzdem war es von der Studienmethodik her so beschrieben. Wenn in Kaplan-Meier-Kurven auch zu Monat 24 noch EFS-Ereignisse gezählt werden, aber entsprechend der Studiensystematik nicht regelhaft erfasst werden, wie konnte das per Telefon oder E-Mail-Kontakt geschehen? Es geht um die Systematik: Ist alles gleichmäßig für alle Studienteilnehmer erhoben worden? Dazu hatten wir noch Rückfragen.

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

Herr Dr. Schill (Amgen): Ich würde gerne zu der zweiten Frage bezüglich des zweiten Datenschnitts, ereignisfreies Überleben, kurz Stellung nehmen. Aktuell wird beim kommenden ASH-Kongress der zweite Datenschnitt zum EFS präsentiert. Hier finden sich fast die gleichen Ergebnisse wie beim ersten Datenschnitt. Das Hazard Ratio liegt auch hier bei 0,33. Die Kurven zum ereignisfreien Überleben sind auch hier vergleichbar denen im ersten Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schill. – Herr Kulig, weitere Fragen?

Herr Kulig: Zum Gesamtüberleben haben Sie einen zweiten Datenschnitt eingereicht. Bei diesem Datenschnitt waren drei Patienten mehr in der Studie, die beim ersten Datenschnitt nicht aufgetaucht sind oder erwähnt wurden. Wir haben in der Nutzenbewertung schon eine Vermutung geäußert. Können Sie ausführen, wie es dazu kam? Gibt es von diesen Kindern aggregierte Daten für den Vergleichsarm? Wann wird die Studie beendet sein? Wie viel Nachbeobachtung erwarten Sie zum zweiten Datenschnitt, wo die Kinder schon über 30 Monate nachbeobachtet waren?

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

Frau Dr. Schrom (Amgen): Es war so, dass die Studie aufgrund von EFS-Überlegenheit gestoppt wurde. Man zog den Datenschnitt Mitte Juli 2019. Dann wurden die Daten ausgewertet. Das Data Monitoring Committee empfahl Amgen, die Rekrutierung zu stoppen. Während der Analyse und der Empfehlungserstellung ist die Rekrutierung natürlich weitergelaufen. So kam es zum Rekrutierungsstopp am 27./28. Juli 2019. Das heißt, in den paar Wochen, die zwischen dem Datenschnitt und dem Rekrutierungsstopp waren, sind die drei zusätzlichen Patienten im HC3-Arm noch rekrutiert worden. Die wurden identisch zu allen anderen Patienten rekrutiert, behandelt, nachbeobachtet und befinden sich genauso wie die anderen jetzt im Langzeit-Follow-up.

Zur Frage, wie lange die Studie noch läuft. Alle Patienten sind im Follow-up. Wir rechnen Mitte 2024 mit dem finalen Studienbericht.

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

Herr Kulig: Danke schön. Genau das hatten wir uns auch gedacht. Aber es ist gut, das so gehört zu haben. – Meine letzte Frage bezieht sich auf die Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Es war für uns nicht so ganz eindeutig. Nach der letzten Dosierung sollten 30 Tage erfasst werden, wenn keine allogene Stammzelltherapie durchgeführt wurde, und bis zu 90 Tagen nach einer allogenen Stammzelltherapie, danach nur noch die schwerwiegenden Ereignisse. Im Dossier wurden die UEs einheitlich 30 Tage nach Behandlungsende dargestellt. Ist das korrekt? Können Sie das so erläutern? Denn bei den Kaplan-Meier-Kurven war es gegebenenfalls länger abgebildet, wie aus den Kurven zu ersehen ist.

Die zweite Frage zu den UEs. Sie haben auch Ereignisse der Grunderkrankung und des Progresses herausgerechnet. Da war es bei den schweren Ereignissen nicht mehr signifikant. Können Sie kurz sagen, welche Ereignisse Sie da herausgerechnet haben?

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

Frau Dr. Schrom (Amgen): Wie Sie richtig zusammengefasst haben, haben wir sowohl im Dossier als auch im Studienbericht die unerwünschten Ereignisse für 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation abgebildet. Der Grund dafür war – das entspricht quasi klinischem Standard –, da in diesem Zeitraum ein klarer kausaler Zusammenhang eines UEs mit der Studienmedikation besteht. Das war der Grund für die 30 Tage nach letzter Dosierung.

Zur Frage bezüglich des unerwünschten Ereignisses ohne Progressionsereignis, was wir hier berücksichtigt haben. Nach Durchsicht der Preferred Terms ist ein Preferred Term aufgefallen, der eindeutig einem Progress zuzuordnen war. Das war das ALL-Rezidiv. Diesen hatten wir folglich für die Berechnung der UE-Raten ohne Progressionsereignisse nicht berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schrom. – Herr Kulig, okay?

(Herr Kulig: Genau! Danke schön!)

Herzlichen Dank. – Frau Ludwig, GKV-SV, bitte schön.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte direkt im Anschluss zu Herrn Kulig noch eine Frage ebenfalls zu den Nebenwirkungen. Die UEs von besonderem Interesse sind in der Nutzenbewertung größtenteils dargestellt. Aber ein paar, Knochenmarktoxizität, Hepatotoxizität, Nephrotoxizität oder QT-Verlängerung, inklusive der Erhebungszeitpunkte, sind nicht dargestellt. Könnten Sie die als UEs von besonderem Interesse noch nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte für den pU antworten? – Frau Schrom wieder.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Vielen Dank für die Frage zu den UEs von besonderem Interesse. Die UEs von besonderem Interesse waren, wie Sie gesagt haben, im SAP präspezifiziert. In der SAP-Zusatzinformation – vielleicht kommt daher die Unsicherheit – wurde die tabellarische Darstellung dieser UEs ein bisschen angepasst. Zu den UEs, die Sie angeführt hatten, hatten wir in der Stellungnahme die Seiten aus dem CSR nachgereicht, wo die ausgewertet wurden. Ich kann die Tabellen nachschlagen. Wir hatten das im Anhang beigelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, das liegt vor. – Okay. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte noch eine Frage an die Stellungnehmer aus der Klinik. Am Anfang wurde das Studienprotokoll vom pharmazeutischen Unternehmer ausführlich beschrieben. Entspricht das dem deutschen Versorgungskontext, mit den beiden Konsolidierungstherapien und eventuell der dritten Konsolidierungstherapie, oder gibt es alternative Vorgehensweisen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Das entspricht im Prinzip dem deutschen Versorgungskontext. Das ist die Standardtherapie gemäß ALL-R3, Induktion und Konsolidierung. Es gibt eine alternative Therapie. Das ist die ALL-REZ-BFM-Therapie, die wir alternativ einsetzen können.

Das könnte man theoretisch machen, aber wir haben uns international – so muss man sagen – darauf geeinigt, dass wir das aus verschiedenen Gründen jetzt als Standard ansehen und weiterverfolgen. Insofern ist die R3 – Induktion, Konsolidierung und Transplantation – die Basis, die wir als Grundlage nehmen, um sie zu verbessern oder zu verändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gökbuget und Herr Wörmann nicken. Das nehmen wir zu Protokoll. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe an die klinischen Experten eine Frage zu dem Komplex Nebenwirkungen. Sie hatten bei der Diskussion um die Lebensqualität dargestellt, dass es in diesem Therapiekomplex um ein enges Fenster geht. Da würde mich konkret interessieren, wie Sie tatsächlich diesen Nebenwirkungsvorteil vor dem Hintergrund des Gesamtschemas bewerten. Sie ersetzen einen Konsolidierungszyklus durch Blinatumomab. Aber letzten Endes haben wir noch zwei Konsolidierungszyklen plus Induktion und natürlich die Stammzelltransplantation, die mit einer Belastung einhergeht. Wie relevant ist angesichts des gesamten Therapiekonzepts die Reduktion der Nebenwirkungen in diesem engen Fenster?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr von Stackelberg, Sie haben eben schon ausgeführt, dass man hier nur auf der Basis von irgendwelchen Labor- oder klinischen Parametern überhaupt eine Aussage treffen könne. Das ist komprimiert und kommt dicht aufeinander. Bitte schön, Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Als wir die Studie zusammen mit Amgen designt haben, haben wir darauf bestanden, dass wir einen Therapiestandard haben, der kurativ ist und der ein gewisses Überleben mit sich bringt. Wir sind relativ konservativ herangegangen und haben gesagt: Wir ersetzen ein Konsolidierungselement, mehr trauen wir uns nicht. Während wir das gemacht haben, hat die COG in den USA, die entsprechende Fachgesellschaft dort, eine Studie in einer ähnlichen Indikation gemacht. Die waren viel aggressiver und haben bei den HR-Patienten die gesamte Konsolidierung durch Blinatumomab ersetzt. Sie haben die Studie aufgrund einer Überlegenheit des Blinatumomab-Arms abbrechen müssen. Diese Studie ist back to back mit unserer Studie in JAMA publiziert worden; das können Sie dort direkt sehen. Somit ist der nächste Schritt bereits gemacht. Wir haben nur das Problem: Wie können wir die Daten, die in den USA produziert worden sind, auf uns übertragen? Man muss sich tatsächlich fragen, ob es gerechtfertigt ist, den Kindern noch zwei Konsolidierungsblöcke und einen Blina-Block zu geben, wenn man auf der anderen Seite des Ozeans bereits gezeigt hat, dass man diese beiden gar nicht braucht? Wir haben entschieden, dass wir zukünftig einen von den beiden Konsolidierungsblöcken weglassen, ungeprüft, nur noch einen geben, aber nur einen Blinatumomab-Zyklus anschließen. Die Amerikaner haben zwei gegeben. Es lässt sich kein Vorteil des zweiten Blina-Zyklus in deren Studie darstellen. Unser Kompromiss ist nun: Wir geben eine Induktion, einen Konsolidierungsblock, dann Blinatumomab, dann die Transplantation. Das wird der zukünftige Standard of Care werden. Natürlich ist das immer noch viel zu toxisch, und natürlich wollen wir weitere Schritte unternehmen, um toxische Elemente zu eliminieren, aber das alles natürlich immer noch prospektiv kontrolliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage von Herrn Jantschak war konkret – es ist absolut richtig, wie Sie es beschreiben, Herr von Stackelberg –: Wie kann man, wenn man nur einen ersetzt, Unterschiede in der Lebensqualität sehen? Vor etwa 20 Minuten haben Sie gesagt: Das kann man nicht anhand von Fragebögen oder sonstiger Einschätzungen machen, sondern nur auf irgendwelche klinischen Laborparameter schauen und feststellen: Jetzt geht es dem Patienten besser, oder es geht ihm nicht besser. Eine objektive Einschätzung ist wohl sehr schwer möglich. So hatte ich Sie eben verstanden. Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Trotzdem ist der Unterschied erheblich, ob jemand nach einer Toxizität wiederum einen kompletten Multichemotherapieblock bekommt, die gesamte Organtoxizität wieder ertragen muss, oder ob jemand an einen Antikörper geschlossen wird.

Eine Antikörpertherapie erlaubt in der Regel eine ambulante Weiterbehandlung. Man hat eine bestimmte Sicherheitsphase, wo der Patient stationär sein muss. Dann geht er nach Hause und wird ambulant mit dem Blinatumomab weiterbehandelt. Bei einem Chemotherapieblock hingegen muss er mindestens 7 Tage stationär bleiben, und dann kumulieren in der Regel die Probleme, sodass die Patienten oft durchgehend stationär weiterbehandelt werden müssen. In diesem intensiven Kontext gibt es erhebliche Unterschiede, die auf jeden Fall relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ganz wichtig, danke schön. – Ergänzungen, Frau Gökbuget oder Herr Wörmann?

Frau Dr. Gökbuget (DGHO): Ich kann das nur unterstreichen. Man muss im Kopf haben, dass jeder weitere Chemotherapieblock die Risiken erhöht. Deshalb ist es enorm wichtig, dass der eine Chemotherapieblock wegfallen kann. Damit ist dieser Zyklus mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Das ist gerade im Hinblick auf die nachfolgende Stammzelltherapie wichtig. Denn das kann einen Effekt auf die Mortalität der Transplantation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rieth.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Ich hatte es eingangs schon erwähnt, ich wollte nun noch die Zahlen bringen. Die verbesserte Verträglichkeit bei Schweregrad III oder höher – wir haben das ausgewertet –: 59 Prozent weniger, 51 Prozent weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Vor allem – das hat Herr Stackelberg gesagt –, auch die hämatologische Toxizität ist deutlich reduziert. Das Vergleichsschema sind sechs Zytostatika, zum Teil hochdosiert, Methotrexat und Cytarabin, Daunorubicin. Insbesondere lebensbedrohliche Komplikationen, die zu einer Verzögerung der Transplantation führen, wie febrile Neutropenien, traten seltener auf. Es ist ein klarer Vorteil durch die Vermeidung, wie es gerade dargestellt wurde, dieser Multichemotherapie in dieser Situation nach zwei vorhergehenden Zyklen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das ist ganz wichtig. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

(Herr Dr. Jantschak: Ja, danke!)

Sie haben jedoch eine weitere Frage.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine ganz praktische Frage an die Kliniker. Wie tolerieren die Kinder die Infusionspumpe, die 24 Stunden und 7 Tage in der Woche angeschlossen sein muss?

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

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Ganz gut und unproblematisch. Die Pumpe wird in einer kleinen Verpackung geliefert, in die man das ganz praktisch hineingeben kann. Man hat ein Sichtfenster, durch das man den Infusionsbeutel sehen kann. Das Ganze kommt in einen kleinen Rucksack, einen altersgerechten Rucksack, den das Kind mit sich trägt. Wenn die Kinder noch kleiner sind, wird das Ganze an den Kinderwagen gehängt. Es wird als sehr unkompliziert wahrgenommen. Es gibt gelegentlich technische Probleme, dass die Pumpe zu Hause plötzlich anfängt zu piepen, weil es ein Transportproblem gibt. Das ist aber sehr selten. Wenn das passiert, kann man auf Stopp schalten, greift zum Telefon und muss in die Klinik kommen. Das Ganze ist aber sehr gut und unkompliziert. Auch für uns war das neu. Eine solche Art der Behandlung haben wir vorher nie gemacht. Wir sehen aber, dass es sehr gut geht.

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

Herr Dr. Jantschak: Woher kommt diese Pumpe? Ist das eine Pumpe, die speziell für diese Anwendung designt worden ist, wird sie vom pharmazeutischen Unternehmer gestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was war zuerst: der Wirkstoff oder die Pumpe? Wer kann die Frage beantworten? – Frau Friederich, bitte.

Frau Friederich (Amgen): Es ist eine gängige Pumpe, die eine Alarmfunktion haben muss. Diese Pumpen gab es schon vor Blinatumomab. Sie kann vom Krankenhaus gekauft oder geleast werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

(Herr Dr. Jantschak: Danke!)

Weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann würde ich Herrn Rieth oder wem auch immer die Möglichkeit geben, die letzten 50 Minuten aus seiner Sicht zusammenzufassen.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die vielen wichtigen Fragen und die aufklärende, erhellende Diskussion. Aufgrund der randomisierten Studie 215 ist Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie der neue Standard für Kinder mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL. Blinatumomab ermöglicht gegenüber einer hochintensiven Multichemotherapie wesentlich mehr Kindern, diese schlimme Krankheit zu überleben, und dies bei gleichzeitig signifikant besserer Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen von Blinatumomab ist nach unserer Auffassung als erheblich einzustufen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth! Herzlichen Dank allen, die sich an dieser Anhörung als Fragesteller oder Antwortgeber beteiligt haben! Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einzubeziehen haben.

Damit beenden wir diese Anhörung. Noch einen schönen Resttag bei Dunkelheit! Aber das sind wir im Winter gewöhnt.

Schluss der Anhörung: 17:22 Uhr