

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Asciminib (D-865)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Februar 2023  
von 12:18 Uhr bis 13:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Stemmer

Frau Dr. Meyer

Herr Dr. Dreiseidler

Herr Jeratsch

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Hantschel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen CML Allianz**:

Herr Prof. Dr. Brümmendorf

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst Entschuldigung an diejenigen, die seit 18 Minuten gewartet haben. Die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert.

Wir sind jetzt bei Asciminib, Markteinführung, Orphan. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben Novartis Pharma als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Es geht um die Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie in der chronischen Phase.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten Herr Dr. Stemmer, Frau Dr. Meyer, Herr Dr. Dreiseidler und Herr Jeratsch anwesend sein, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Hantschel, für die Deutsche CML Allianz Herr Professor Dr. Brümmendorf und Herr Professor Dr. Hochhaus sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst Novartis die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Herr Stemmer, bitte schön.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Frau Meyer hat das Dossier verantwortet. Herr Dreiseidler betreut bei uns die klinischen Studien zu Asciminib, und Herr Jeratsch ist verantwortlich für die Statistik. Asciminib ist zugelassen für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie, die zuvor mit mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden. Für die Pathogenese der CML ist das BCR-ABL-Onkoprotein von zentraler Bedeutung. Alle bisherigen Tyrosinkinase-Inhibitoren wirken bei einer ATP-kompetitiven Hemmung von BCR-ABL. Weil die Hemmung nicht vollständig spezifisch ist, kommt es zu Nebenwirkungen. Zudem können Punktmutationen BCR-ABL die Wirksamkeit der TKI mindern oder ganz aufheben.

Asciminib verfügt über einen völlig neuen Wirkmechanismus. Es hemmt die ABL-Myristat-Tasche des Onkoproteins. Diese Hemmung ist hochspezifisch, was eine höhere Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen erwarten lässt. Tatsächlich zeigt die Phase-III-Studie ASCEMBL die Überlegenheit von Asciminib über Bosutinib. Unter Asciminib erreichten doppelt so viele Patienten ein gutes molekulares Ansprechen, das MMR. Zudem zeigte die Studie signifikante Vorteile von Asciminib in der Symptomatik und ein deutlich besseres Sicherheitsprofil.

In seiner Bewertung bestätigt der G-BA die Vorteile bei der Abschwächung schwerer Symptome bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, bei den Therapieabbrüchen und von Nebenwirkungen. Damit sind die Anforderungen für die Einstufung des Zusatznutzens als beträchtlich erfüllt – zumindest aus unserer Sicht.

Das gute molekulare Ansprechen wurde vom G-BA jedoch nicht berücksichtigt. Aus unserer Sicht ist dieses Ansprechen jedoch patientenrelevant; denn die Patienten im Anwendungsgebiet sind in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in dem lebensbedrohliche Folgen durch eine schnell wirksame Therapie verhindert werden können. Das Erreichen des MMR bedeutet, dass der BCR-ABL-Spiegel um das mindestens Tausendfache unter den Standardbaselinewert gesunken ist und die Leukämiezellen auf maximal 0,1 Prozent reduziert wurden.

Ein signifikanter Vorteil von Asciminib zeigt sich auch beim tiefen molekularen Ansprechen im MR4,5, was einer Reduktion der Leukämiezellen auf maximal 0,032 Prozent entspricht. Das erreichte Ausmaß dieser Zytoreduktion ist gerade in der fortgeschrittenen Therapiesituation eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten. Bemerkenswert ist auch, wie lange die Patienten von Asciminib profitieren. Nach zwei Jahren Nachbeobachtung waren im Asciminib-Arm der Studie noch über 50 Prozent der Patienten auf Therapie, während es im Bosutinib-Arm weniger als ein Fünftel waren.

In seinem Bericht benennt der G-BA zudem verschiedene Unklarheiten, aufgrund derer eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen sei. Hierzu ist anzumerken, dass sich eine Verzerrung in nicht geringem Ausmaß zum Nachteil von Asciminib auswirken würde. Zudem besteht eine ausgeprägte Stärke und Konsistenz der positiven Effekte, was die Aussagesicherheit zusätzlich stützt. So zeigen sich die Vorteile bei der Sicherheit nicht nur in Time-to-Event-Analysen, sondern auch im Gesamtrahmen. Trotz doppelt so langer Behandlungsdauer traten im Asciminib-Arm weniger schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf und weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Behandlungsbedingte SUE traten unter Asciminib bei rund 3 Prozent der Patienten auf und damit viermal seltener als unter der Vergleichstherapie.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Morbidität und Sicherheit, denen keine negativen Effekte entgegenstehen. Die Aussagesicherheit, insbesondere bei der Bewertung der Nebenwirkungen, ist hoch, weshalb insgesamt die Bewertung des Zusatznutzens als ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen aus unserer Sicht gerechtfertigt ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Einführung. Meine erste Frage richtet sich an die klinischen Experten. Es wurde mehrfach erwähnt, dass wir in der ASCSEMBL-Studie bei Sicherheitsendpunkten Vorteile gesehen haben. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das Sicherheitsprofil der TK-Inhibitoren im Allgemeinen bei der Therapie von Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation in der chronischen Phase nach mindestens zwei TKI-Vortherapien in der klinischen Praxis ein? – Ich sehe dazu eine Wortmeldung von Herrn Professor Hochhaus, Herrn Professor Brümmendorf und Herrn Wörmann. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML Allianz):** Herr Professor Hecken, ganz herzlichen Dank, dass wir uns dazu äußern dürfen. Ich möchte betonen, dass wir seit über 10 Jahren Erfahrung mit Asciminib haben, weil die Phase-I-Studie relativ lang ging und wir in Deutschland die Möglichkeit hatten, an dieser Phase-I-Studie teilzunehmen. Insofern haben wir alle reichlich Erfahrung, auch mit den Nebenwirkungen. Das angenommene Spektrum aus der Theorie, das angenommene Spektrum durch die Spezifität der BCR-ABL-Inhibition hat sich bewahrheitet. Wir sehen eine außerordentlich gute Verträglichkeit, die deutlich besser ist als bei allen anderen ATP-Kompetitoren, die wir bisher in der CML zur Verfügung hatten.

Wir müssen bei der Beurteilung der vorliegenden Daten der Phase-III-Studie beachten, dass die Patienten eine erhebliche Vortherapie hatten und die Vortherapie Einfluss auf die jetzt dokumentierten sogenannten Nebenwirkungen hat. Alles das, was dokumentiert ist, ist nicht unmittelbar und unbedingt Asciminib-relevant.

Eine Besonderheit möchte ich abschließend noch erwähnen: Das ist die Zytopenierate, die auch beurteilt und erfasst wurde. Die Zytopenie ist meines Erachtens eine Folge der Effektivität des Medikaments. Das heißt, wir haben eine sehr gute Suppression des leukämischen Klon. Aber und insbesondere in der Drittlinie ist die Recovery der normalen Hämatopoese verzögert, ganz natürlich verzögert, nicht medikamentenspezifisch. Je effektiver ein Tyrosinkinase-Inhibitor ist, desto länger und ausgeprägter sieht man eine transiente Zytopenie. Diese Zytopenie ist tatsächlich nur wenige Wochen lang und meistens

nach einigen Wochen komplett überwunden. Insofern sehe ich das nicht als einen Nachteil für Asciminib an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Herr Professor Brümmendorf, danach Herr Wörmann und Frau Rissling. Bitte schön, Herr Professor Brümmendorf.

**Herr Prof. Dr. Brümmendorf (Deutsche CML Allianz):** Im Wesentlichen möchte ich mich der Einschätzung von Herrn Professor Hochhaus anschließen, vielleicht noch zwei Punkte ergänzen. Der eine Punkt ist der, dass wir bei der CML durch sehr viel Innovation in den letzten Jahren ein Stück weit – das klingt in dem Kontext etwas blöd – durch die gute Wirksamkeit der vielen Medikamente, die wir haben und die wir als Tablettentherapie einsetzen können, verwöhnt sind – bei einer Erkrankung, die zu dem Zeitpunkt, als ich meine Ausbildung gemacht habe, noch bei der Hälfte der Patienten nach vier Jahren tödlich war.

Nichtsdestotrotz darf man sich nicht darüber hinwegtäuschen, dass wir hier in der Drittlinientherapie sind, und es ist nach wie vor eine lebensbedrohliche Erkrankung, für die wir in dieser Phase nicht mehr viele Optionen haben. Die Alternative wäre bei einzelnen Patienten eine allogene Stammzelltransplantation, für die die meisten Patienten aufgrund ihres Alters in der Phase nicht mehr in Betracht kommen, sodass der sogenannte Unmet medical need wirklich groß ist und die Substanz gerade in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation vor allem durch ihre sehr gute Verträglichkeit sehr auffällt. Das muss man tatsächlich sagen.

Es gibt On target- und Off target-Nebenwirkungen. Die On target sind die, die Herr Hochhaus im Bereich der Hämatopoese angesprochen hat. Die Off target, also in allen Organsystemen außerhalb des blutbildenden Systems, sind besonders günstig, weil die Substanz einen extrem spezifischen Wirkmechanismus hat, den Herr Hantschel, der in der Runde ist, erstbeschrieben hat. Insofern können wir aus kompetentestem Mund noch mehr dazu hören. Aber das ist für mich auch klinisch in der Umsetzung, in der praktischen Erfahrung mit den Patienten ein Riesenvorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Brümmendorf. Dann nehmen wir jetzt Herrn Professor Wörmann, dann Herrn Professor Hantschel und danach Frau Rissling von der Fb Med mit einer weiteren Frage. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe kaum etwas zu ergänzen. Der Punkt, der wahrscheinlich hinterher noch zu diskutieren ist, ist, ob die molekulare Remission ein valider Endpunkt ist. Das ist für uns ein großes Thema, das wir schon öfter angesprochen haben. Das ist für uns ein Therapiestein, insofern ist das wichtig.

Der zweite Punkt, den ich hatte, war die Vorstellung von Herrn Hantschel, damit Sie sich nicht wundern, warum wir einen Biochemiker einladen. Es passiert vielleicht nicht häufig, dass in Deutschland ein entscheidendes Pathoprinzip erforscht wurde. Das ist sein Verdienst, und deshalb sind wir dankbar, dass er zumindest zuhört. Ich hoffe, er ist bei der Einführung bisher nicht über das zusammengezuckt, was wir fachunwissend behauptet haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Hantschel, das war fishing for compliments. Sie müssen jetzt sagen, das war alles ganz toll. Besser hätte ich es nicht beschreiben können. Bitte schön, Herr Hantschel.

**Herr Prof. Dr. Hantschel (DGHO):** Ich kann mich meinen Kollegen nur anschließen und möchte noch zwei Punkte ergänzen. Das eine ist die hohe Selektivität, die ganz extrem ausgeprägt ist, dass hauptsächlich nur BCR-ABL inhibiert wird und dass es bisher keine bekannten Off targets außerhalb von BCR-ABL gibt, was, glaube ich, eine sehr große Besonderheit ist.

Der zweite Punkt, der von Novartis kurz angesprochen wurde, ist, dass Asciminib eine sehr hohe Effektivität auf Varianten von BCR-ABL hat, die Punktmutanten haben, die bei

Patienten auftreten, die mit Imatinib und Zweit- und Drittlinienmedikamenten behandelt wurden. Aufgrund des vollkommen anderen Wirkmechanismus und der anderen Bindetasche dieses Medikaments zeigt Asciminib eine sehr hohe Wirksamkeit für beinahe alle unter Imatinib und Zweit- und Drittlinienmedikamenten auftretenden Resistenzmutationen. Das ist neben der sehr hohen Selektivität eine besondere Eigenschaft von Asciminib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hantschel. – Jetzt habe ich Frau Rissling von der Fb Med. Bitte schön.

**Frau Dr. Rissling:** Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage zu der Sicherheit. Gemäß Studienprotokoll bzw. SAP war vorgesehen, dass für die Sicherheitsendpunkte Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden sollten, nicht berücksichtigt werden. Dabei konnte das ärztliche Prüfpersonal Anzeichen und Symptome, die mit der CML-Erkrankung assoziiert sind und unter anderem als ungewöhnlich schwer eingestuft wurden oder schnell auftraten, erfassen. Meine Frage ist: Gab es für diese multizentrische Studie für die Erfassung der Anzeichen und Symptome ein standardisiertes Vorgehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Ich kann etwas dazu sagen, aber gern auch Herr Professor Hochhaus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe Herrn Professor Hochhaus. Dann können Sie ergänzen.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML Allianz):** Es gab selbstverständlich ein standardisiertes Vorgehen. Gerade weil das eine pivotal study war, war international sehr klar vorgegeben, dass sämtliche Symptome, die auftreten, zunächst dokumentiert werden. Die, die Sie angesprochen haben, die aus der Grundkrankheit hervorgehen, sind eigentlich Progressionsdaten, und die Progressionsdaten wurden erfasst, aber nicht als Nebenwirkung, sondern als Progression. Insofern ist alles, was in Frage kommt, berichtet, aber einerseits in der Kategorie Progression, andererseits in der Kategorie Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Meyer, wollen Sie ergänzen?

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Ich glaube, ich habe nichts mehr zu ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Rissling, haben Sie weitere Fragen?

**Frau Dr. Rissling:** Dann würde ich mit meinen Fragen weitergehen.

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

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe noch Fragen zu den patientenberichteten Endpunkten, und zwar bezüglich der Rücklaufquoten. Für die Endpunkte der CML den EQ-5D VAS und PGI-C lagen die Rücklaufquoten für alle randomisierten Patienten nur bis Woche 8 bzw. Woche 12 für den PGI-C bei mindestens 70 Prozent. Im Dossier geben Sie zu den Berechnungen der Rücklaufquoten an, dass diese auf der Grundlage aller randomisierten Patienten abzüglich verstorbener Personen und Personen, die die Studie abgebrochen haben, berechnet wurden.

Die erste Frage ist: Haben Sie bei der Berechnung der Rücklaufquoten Personen, die die Studienmedikation abgebrochen haben, also nicht die Studie abgebrochen haben, ebenfalls herausgerechnet? Könnten Sie uns erläutern, wie ein Abbruch der Studienmedikation gegenüber dem Abbruch der Studie definiert ist?

Die zweite Frage diesbezüglich ist: Haben Sie Informationen vorliegen, wie viele Personen sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch in der Studie befanden, beispielsweise in der Behandlungsphase, und wie viele Personen die Studie tatsächlich abgebrochen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das machen? Frau Meyer wieder?

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Ich beantworte gern die Frage zu den Rücklaufquoten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Meyer.

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Im Dossier haben wir die Rücklaufquoten zu Patienten betrachtet, die noch einen Fragebogen gemäß Studienprotokoll ausfüllen konnten, weil sie noch am Leben oder in der Studie waren. Das bedeutet, dass sie noch unter Behandlung waren. So war es im Studienprotokoll definiert. Da lagen die Rücklaufquoten sehr hoch. Das ist aus unserer Sicht die sachgerechte Auswertungsmethodik.

Zu Ihrer zweiten Frage: Zum Datenschnitt 96 Wochen war noch über die Hälfte der Patienten mit Asciminib unter Behandlung, und die sind auch in die patientenberichteten Endpunkte eingeflossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Rissling, okay?

**Frau Dr. Rissling:** Heißt das, dass die Personen, die die Studienmedikation abgebrochen haben, automatisch aus der Studie ausgeschieden sind, oder sind die in die Nachbeobachtungsphase übergegangen und verblieben in der Studie?

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Das ist korrekt. Die sind aus der Behandlungsphase ausgetreten. Allerdings werden alle Patienten noch für Gesamtüberleben und Progression bis fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten nachbeobachtet.

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

**Frau Dr. Rissling:** Könnten Sie uns Analysen für die PRO-Instrumente für die Rücklaufquoten vorlegen, bei denen die Patienten komplett aus der Studie ausgeschieden sind? Wenn die Personen weiterhin in der Nachbeobachtungsphase verblieben sind, waren sie weiterhin in der Studie.

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Sie meinen im Verhältnis zu den randomisierten Patienten? Wir hatten es im Dossier nicht mitgeliefert, aber im Modul 5. Das ist das, was der G-BA in der Nutzenbewertung dargestellt hat, was wir aber an der Stelle für nicht sachgerecht erachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Rissling, das nehmen Sie zur Kenntnis.

**Frau Dr. Rissling:** Ja. Ich habe noch eine Frage.

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

**Frau Dr. Rissling:** Die Teilnehmenden des Kontrollarms, die aufgrund eines Therapieversagens in einen Interventionsarm wechselten, blieben auch in dieser Behandlungsphase. Gab es Personen, die diese Fragebögen ausgefüllt haben, und wurden diese Personen bei der Ermittlung der Rücklaufquoten in der Analyse berücksichtigt?

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Wir haben die patientenberichteten Endpunkte nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. Das heißt, da gingen alle Erhebungen ein. Dementsprechend wurden alle Patienten bei den Rücklaufquoten berücksichtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jeratsch, haben Sie noch eine Ergänzung dazu?

**Herr Jeratsch (Novartis):** Wenn die Patienten von Bosutinib nach Asciminib gewechselt haben, wurde die PRO für diese Patienten nicht weiter erhoben. Sie waren nicht mehr im PRO-Analyseset, sie sind ins Switch-Analyseset gewechselt. Dafür haben wir keine PRO-Daten erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Frau Ludwig und Herrn Jantschak. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben eine Frage zur Lebensqualität. Laut Dossier haben Sie keine verwertbaren Daten eingereicht. Jetzt haben Sie den WPAI-CML als Lebensqualität deklariert. Das ist nicht ganz passend, eine andere Systematik. Dazu sind 18,5 Prozent im

Asciminib-Arm und fast 20 Prozent der Patienten im Bosutinib-Arm über 65 Jahre alt und arbeiten nicht mehr. Deshalb die Frage, warum Sie den EORTC-CML nicht genommen haben. Das ist ein gutes Instrument. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, was bei dem WPAI herauskam, ob es signifikante Ergebnisse gab. Die Fragen gehen an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer kann dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Ich beantworte gern die Frage zu den Ergebnissen beim WPAI. Die waren nicht signifikant, weil wir – Sie haben das angemerkt – nur sehr wenige Patienten haben, die für den WPAI infrage kamen. Wir haben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ich würde zur Lebensqualität gern ergänzen, dass wir in der ASCSEMBL-Studie eine Vielzahl an Instrumenten für die patientenberichteten Endpunkte eingesetzt haben. Diese Instrumente erfassen alle Aspekte der Lebensqualität wie Beeinträchtigung von sozialen Beziehungen, Lebensfreude, Stimmung. Das sind Symptome, die auch im MDASI erfasst werden bzw. die Beeinträchtigung. Dann haben wir den PGI-C, der die allgemeine Veränderung der körperlichen und seelischen Verfassung erhebt. Wir haben zusätzlich die visuelle Analogskala des EQ-5D und den WPAI, den Sie erwähnt haben.

Wir sehen bei allen Instrumenten konsistent gute Ergebnisse für Asciminib, teilweise auch statistisch signifikante Vorteile. Wir würden daher trotzdem von einem Vorteil bei den Patienten in Bezug auf die Lebensqualität ausgehen, auch wenn wir das in der Studie so nicht erhoben haben. Aber man kann es aus den Instrumenten ableiten, die wir in der Studie genutzt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, zufrieden?

**Frau Teupen:** Halb. Aber danke, die Antwort reicht mir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Ludwig, GKV SV.

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen. Einmal geht es um das BCR-ABL-Verhältnis, das eben schon kurz angesprochen wurde. Wenn ich das richtig verstanden habe, wenn das unter 0,1 Prozent liegt, befinden sich die Patienten in einem guten molekularen Ansprechen. Nun hat der pU eine Veränderung in einem Protokoll-Amendment – ich glaube, Protokoll-Amendment 3 – die Einschlusskriterien für die Patienten geändert, sodass auch die eingeschlossen werden, die ein BCR-ABL-Verhältnis unter 0,1 hatten. Besteht für diese Patienten überhaupt eine Therapieindikation? Inwieweit besteht diese? Vor dieser Veränderung des Studienprotokolls lag es bei unter 1 Prozent. – Das wäre meine erste Frage. Dann habe ich noch eine kurze Frage zu den Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Professor Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML Allianz):** Erst einmal zum BCR-ABL-Verhältnis generell, weil das ein großer Kritikpunkt im Gutachten war: Ich möchte betonen, dass für uns als Kliniker bei der Behandlung der CML die PCR die Standardmethode zur Verlaufskontrolle ist und wir die Therapie generell danach steuern. Dieser Begriff „MMR“ resultiert aus der IRIS-Studie von Imatinib für die Erstlinientherapie. Da wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 18 Monaten eine MMR erreicht hatten, zu 100 Prozent CML-spezifisch überlebten. Das heißt, keiner hatte eine Progression von der CML im Gegensatz zu 90,5 Prozent der Patienten, die das nicht erreicht hatten. Daraus resultierte der Begriff „Major molecular remission“.

Für die Drittlinientherapie ist für uns bereits ein Wert von 1 Prozent BCR-ABL zufriedenstellend, wenn auch nicht optimal, aber zumindest zufriedenstellend. Daran merken Sie, dass wir bei der Drittlinientherapie eine dringende Notwendigkeit haben, eine PCR-Response zu erreichen. Wenn das nicht erreicht ist, braucht der Patient eine alternative Therapie, idealerweise eine allogene Stammzelltransplantation. Insofern sind die harten



Endpunkte progressionsfreies Überleben und Überleben möglichst nicht zu erreichen, weil wir die verhindern wollen und uns insofern nach diesem 1%-Wert richten. Über den 1%-Wert wurde heute noch nicht gesprochen. Der ist auch signifikant unterschiedlich über 48 und 95 Wochen, insofern auch sehr relevant. Endpunkt in der Studie war der 0,1-Endpunkt, und der 0,1-Endpunkt war deutlich signifikant.

Zur Frage konkret: Dieses Amendment wurde erstellt, um Patienten, die zweimal eine schwere Intoleranz hatten, auch in die Studie aufnehmen zu können. Da wurde nicht abgewartet, bis sie nach Absetzen des zweiten Medikamentes ein Rezidiv erlitten haben, sondern bereits vor dem Rezidiv eingeschlossen werden konnten. Das betrifft letztendlich sehr wenige Patienten, die auf dieser Grundlage in die Studie eingeschlossen wurden. Es gab ein Stratifizierungsmoment, das war das Stratifizierungsmomentum major cytogenetic response. Das darf man nicht mit der major molecular response verwechseln. Major cytogenetic response heißt 35 Prozent Philadelphia-Chromosom-positive Metaphasen. Danach wurde stratifiziert, um Patienten, die vorrangig eine Intoleranz auf die Vortherapie hatten, von den Patienten zu unterscheiden, die eine harte Resistenz hatten, und das in der Stratifizierung zwischen den beiden Armen möglichst zu balancieren. Ich denke, das ist der wesentliche Punkt. Der Punkt MMR bezieht sich auf Intoleranzeinschluss und betrifft sehr wenige Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Gibt es Ergänzungen von den anderen Klinikern? – Das sehe ich nicht. Frau Ludwig.

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. – Ich habe dazu eine Nachfrage. Vielleicht könnte uns der pharmazeutische Unternehmer konkrete Zahlen dazu liefern. Ich weiß nicht, ob die vielleicht schon in Modul 5 genannt sind. Das habe ich nicht durchgearbeitet. Ist genannt, wie viele Patienten vor dieser Veränderung des Protokoll-Amendments eingeschlossen wurden, wie viele nicht und wie viele von diesem Nichtansprechen betroffen waren und wie viele umgestellt wurden, ohne dass sie nicht angesprochen haben? Ich weiß nicht, ob es dazu Daten gibt.

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Wir haben die Daten im Rahmen der Subgruppenanalysen vorgelegt. Das ist tatsächlich ein kleiner Anteil. Ich habe die genauen Prozentzahlen nicht im Kopf. Die kann ich gern nachliefern, aber es war wirklich ein sehr geringer Anteil. Die Daten finden Sie auch im Modul 4 öffentlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Meyer. – Frau Ludwig, zweiter Teil Ihrer Frage.

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. – Ich habe eine zweite Frage, und zwar geht es um das Nebenwirkungsprofil. Das wird hier sehr positiv dargestellt. Im EPAR wird aber auch von QT-Zeitverlängerung gesprochen. Inwieweit schätzen Sie das als relevante Nebenwirkung ein, vor allem aus Ihrer klinischen Praxis, weil die Patienten in der Studie mit einem medianen Alter von 52 Jahren deutlich jünger als die waren, die Sie wahrscheinlich normalerweise in der Praxis sehen? Insofern würde mich interessieren, wie Sie dieses Nebenwirkungsprofil, vor allem die QZ-Zeitverlängerung bei den älteren Patienten einschätzen, die am meisten vorkommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Dreiseidler von Novartis. Ist das dazu, Herr Dreiseidler?

**Herr Dr. Dreiseidler (Novartis):** Nein, das war zu dem Punkt eben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen Sie den bitte.

**Herr Dr. Dreiseidler (Novartis):** Frau Ludwig, Sie haben gesagt, dass die Einschlusskriterien bei dem Amendment 3 auch kleiner 0,1 Prozent angelegt waren. Die waren aber größer 0,1 Prozent angelegt. Das heißt, die MMR war bei diesen Patienten noch nicht erreicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist okay, Frau Ludwig. – Jetzt Herr Wörmann zur Frage 2.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** QT-Zeitverlängerungen sind ausgesprochen häufig. Das sehen wir bei den neuen Arzneimitteln, die wir haben, sehr häufig. Der kritische Punkt ist für uns zum einen, dass das bedeutet, dass die Patienten überwacht werden müssen, aber die meisten sind nicht klinisch relevant. Es gibt zwei Bedeutungen. Das eine ist: Wenn es wirklich zu kardialen Komplikationen kommt, sind die hier nicht erfasst. Deshalb stimmt, glaube ich, meine erste Aussage. Der zweite Punkt ist dann relevant, wenn die Patienten andere Medikamente bekommen, bei denen die Verlängerung auf eine Interaktion der Arzneimittel zurückzuführen ist. Das heißt, für uns ist das ein Warnsignal, das hier nicht als klinisch relevante Nebenwirkung aufzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig, okay? – Ja. Dann habe ich Herrn Jantschak und Herrn Göbel von der PatV. Herr Jantschak, KBV, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Wir haben heute schon diskutiert, dass das gute molekulare Ansprechen für Sie ein wichtiger Endpunkt ist, auch im Sinne der Therapiesteuerung. Mich interessiert spezifisch für die hier vorliegende Drittlinientherapie das Verhältnis der Relevanz von dem guten molekularen Ansprechen und dem tiefen molekularen Ansprechen, auch vor dem Hintergrund, dass ich es bisher immer so aufgefasst habe, dass das tiefe molekulare Ansprechen eher für die Erstlinie und mögliche Absetzsituationen relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe als erstes Herrn Professor Hochhaus, dann Herrn Professor Brümmendorf und Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML Allianz):** Sie haben recht. Ich würde Ihre Meinung voll unterstützen. Wir haben die verschiedenen Graduierungen, weil wir für jede dieser Graduierungen verschiedene Endpunkte in der Patientenrelevanz haben. In der Drittlinie würde ich die MMR und den 1-Prozent-Level, den Sie im Gutachten fordern, als komplette zytogenetische Response – das entspricht dem 1-Prozent-Level – ganz klar in den Vordergrund stellen. Für die Patienten, die zweimal Intoleranz hatten und deshalb mit einem suboptimalen Ansprechen in die Studie aufgenommen wurden, ist nach wie vor das Absetzen als Endpunkt möglich. Wir empfehlen es nicht für Patienten, die eine vorangegangene Resistenz hatten. Insofern ist das tiefe molekulare Ansprechen in dieser Diskussion weniger relevant als die beiden anderen genannten Endpunkte.

Ich stimme dem Gutachten ausdrücklich zu, dass die komplette zytogenetische Remission relevant ist. Aber da wir mit der PCR eine sehr verlässliche und sehr akkurate Methode zur Verfügung haben, wird das heute der Knochenmarkpunktion mit der zytogenetischen Bestimmung deutlich vorgezogen, natürlich auch im Patienteninteresse, dass wir ihnen die vielen Knochenmarkpunktionen ersparen und deshalb die PCR aus peripherem Blut machen. Daher kommt das. Aber wie gesagt: PCR, komplette zytogenetische Remission Äquivalent 1 Prozent. Genau das ist für die Drittlinienpatienten der relevante Punkt – gemeinsam mit der MMR.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Herr Professor Brümmendorf, danach Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Brümmendorf (Deutsche CML Allianz):** Ich habe nichts zu ergänzen. Das ist genau das, was ich auch sagen wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann hebt auch den Daumen. Herr Jantschak, Nachfrage?

**Herr Dr. Jantschak:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich Herrn Göbel von der PatV. Herr Göbel, bitte.

**Herr Göbel:** Ich habe auch einige Fragen. Es wurde erläutert, dass Asciminib sehr wirksam gegen die bekannten Mutationen der bisherigen TKI ist, weil das an anderer Stelle angreift. So weit so schön. Daraus ergeben sich für mich zwei Fragen. Welche Mutationen sind bisher unter Asciminib bekannt, und welche Auswirkungen hätten diese, so denn vorhanden? Was auch immer wieder auf den wissenschaftlichen Tagungen angesprochen wird, ist die Frage der Kombination von Asciminib mit bisherigen TKI. Welcher Stellenwert gerade in der Drittlinientherapie wäre dem beizumessen? – Eine zweite Frage würde ich gern im Anschluss stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Hantschel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hantschel (DGHO):** Bei der ersten Frage ging es um Mutationen, die aufgetreten sind. Bisher sind wie erwartbar sehr wenige reported worden. Bei den anderen TKI war das insbesondere eine Mutation, die in der Myristat-Bindetasche sitzt, die quasi die Bindung von Asciminib verhindert. Es waren noch zwei, drei, vier andere, die noch einen unbekanntem Mechanismus haben – das untersuchen wir im Moment –, die wahrscheinlich irgendwelche allosterischen Wirkungen haben. Was Kombinationen angeht, ist es auch so, dass das Feld noch offen ist. Es gibt eine ganze Reihe präklinische Daten dafür, die sehr interessant aussehen. Aber es ist wahrscheinlich noch zu früh, konkret darüber zu sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hantschel. – Herr Hochhaus, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML Allianz):** Diese Kombinationstherapien, die Herr Göbel ansprach, waren tatsächlich die primäre Intention bei der Entwicklung des Medikaments, weil es zwei verschiedene Angriffspunkte gibt, die ATP-Bindungstasche und die allosterische Bindung. Tatsächlich ist das in der Phase-I-Studie sehr ausführlich untersucht worden, ist auch machbar. Aber – und jetzt kommen wir zum Anfang unserer Diskussion – die Nebenwirkungsrate ist bei einer Kombinationstherapie nicht besser als bei jeder einzelnen der beiden Substanzen, die hier kombiniert werden. Insofern hat man bei der geringen Zahl von Resistenzen mit den entsprechenden Myristat-Taschen-Mutationen, die Monotherapie in der Entwicklung des Medikaments in den Vordergrund gestellt, um patientenrelevant die Verträglichkeit in den Vordergrund zu stellen.

Da die Effektivität auch in der Monotherapie sehr gut ist, muss man diese theoretisch gute Kombinationstherapie in der Praxis nicht bei allen Patienten umsetzen, sondern man kann sie dann umsetzen, wenn es tatsächlich zu Resistenzen gekommen ist. Das betrifft wenige Patienten, insofern Vorteil für die Majorität. Deshalb ist die Nebenwirkungsrate in den Vordergrund gestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hochhaus. – Herr Göbel.

**Herr Göbel:** Meine zweite Frage geht in die Richtung des Vergleichs mit Bosutinib, der in dieser Studie gezogen wurde, und der sich ergebenden geringeren Abbrecherrate von Asciminib. Ich frage mich, warum Bosutinib gewählt wurde. Das ist eine Frage, die vielleicht auch an die pU gehen kann, da Bosutinib generell nicht unbedingt als einer der – sagen wir einmal – gerade zu Beginn der Therapie auftretenden gering nebenwirkungsverdächtigen TKI zählt. Dementsprechend habe ich mich im Nachgang zu den Bosutinib-Gesprächen, die wir im G-BA hatten, gefragt, warum man nicht mit Nilotinib beispielsweise verglichen hat, was ein sehr viel länger etabliertes Medikament ist.

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

**Herr Dr. Dreiseidler (Novartis):** Zum Zeitpunkt, als wir diese Studie aufgesetzt haben, war Bosutinib die einzige Substanz, die in dieser Indikation, das heißt, nach einer entsprechenden Zahl der Vorbehandlung, eine prospektive Studie hatte, wo es entsprechende Daten dazu gab. Darüber hinaus war es die einzige Substanz, die in diesem Bereich eine klare Dosierungsempfehlung hatte. Deshalb haben wir uns für das Bosutinib als

Vergleichstherapie entschieden. Nilotinib, Dasatinib sind gewöhnlich in früheren Linien wiederzufinden gewesen und Bosutinib zu dem Zeitpunkt die klassische Drittlinientherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Göbel, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Göbel:** Keine Nachfrage, danke schön.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich glaube, Herr Jantschak war vor mir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich schaue einmal. Ja. Dann Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe auch eine Frage zu dem Bosutinib-Komplex. Wir haben jetzt die Zulassung der Erstlinie für das Bosutinib, deshalb die Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften: In der klinischen Praxis würde Bosutinib auch erst in späteren Linien eingesetzt werden, obschon es eine Zulassung für die Erstlinie hat?

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

**Herr Prof. Dr. Brümmendorf (Deutsche CML Allianz):** Ich glaube, das kann man so nicht sagen. Es sind einige Punkte wichtig. Einmal ist wichtig, dass die Indikation, in der Bosutinib in der Erstlinie zugelassen ist, 400 Milligramm ist, während sie in den späteren Therapielinien bei 500 Milligramm liegt. Das hat einen Einfluss auf die Verträglichkeit und auf das Nebenwirkungsprofil.

Für die Erstlinientherapie wählen wir zunächst aus, ob unser Therapieziel prinzipiell die TFR ist, was es in den meisten Fällen ist, also die Möglichkeit, die Therapie irgendwann abzusetzen, und dann schauen wir nach dem Komorbiditätsspektrum, also welche Begleiterkrankungen die Patienten haben, unter Umständen auch, welche Medikamente sie schon einnehmen, die sich vielleicht mit dem einen oder anderen TKI nicht gut vertragen. Dann wird auf dieser Grundlage die Substanz ausgewählt, mit der wir die Erstlinientherapie machen.

Wir haben mittlerweile die Möglichkeit, aus vier Substanzen auszuwählen, und das findet auf dieser Überlegung basierend statt. Es ist durchaus auch eine Substanz, die in der Erstlinie eingesetzt wird, in Deutschland wahrscheinlich, wenn man Marktforschung betreibt, nicht die, die am häufigsten eingesetzt wird, sicher nicht, aber eine, die infrage kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Brümmendorf. – Herr Jantschak, ist das zufriedenstellend, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Jantschak:** Es wurde schon angesprochen, hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils ist Bosutinib unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus der Praxis im Gegensatz zu den anderen TKI eher eine schlecht verträgliche Substanz. Ist es ein unfairer Vergleich, um direkt den Elefant im Raum zu benennen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Brümmendorf und danach Herr Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Brümmendorf (Deutsche CML Allianz):** Was ist schlecht oder gut? Ich glaube, es ist einfach anders, und das ist für uns als Behandler ein Riesenvorteil. Wir haben unterschiedliche. Zählen wir einmal nur die Zweitgenerations-TKI und lassen Imatinib weg, also Bosutinib, Nilotinib und Dasatinib, die alle in der Erstlinie zugelassen sind. Sie unterscheiden sich im Hinblick auf ihr Nebenwirkungsspektrum. Was da besser oder schlechter ist, ist eine vielschichtige Diskussion. Einerseits können Sie sagen, es hängt vom Organsystem ab, andererseits hängt es davon ab, wie schwer die Nebenwirkungen im Sinne des Gradings sind. Es hängt aber auch davon ab, wann sie in der Therapiesequenz auftreten. Sind sie reversibel oder irreversibel?

Unter diesen Gesichtspunkten – es hängt auch vom Alter des Patienten ab, von den Komorbiditäten, die er oder sie mitbringt, auch von der Komedikation, die schon existiert –

sucht man den am besten passenden TKI aus. Ich würde nicht sagen, dass Bosutinib schlechter ist als die anderen. Wir führen für jeden Patienten, der bei uns neu diagnostiziert wird, diese Diskussion auf der Grundlage der gerade genannten Parameter. Da gibt es nicht einen, der immer zu kurz kommt, und alle anderen werden vorrangig eingesetzt. So ist es zumindest bei uns im Zentrum nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Brümmendorf. – Herr Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML Allianz):** Ich kann Herrn Brümmendorf auf alle Fälle zustimmen. Es geht um die reversiblen und irreversiblen Nebenwirkungen. Irreversible Nebenwirkungen wollen wir verhindern. Das betrifft vor allen Dingen das Ponatinib mit seinen kardiovaskulären Effekten. Deshalb wurde das nicht als Vergleich ausgewählt. Wir haben in den letzten zehn Jahren gelernt, mit dem Bosutinib deutlich besser umzugehen. Insofern ist es ein durchaus geeignetes Medikament, auch geeignet für den Vergleich. Aber auf der anderen Seite hat es in der Entwicklung einige Zick-Zack-Kurven hinter sich, weil die erste Zulassungsstudie in der Erstlinie nicht geklappt hat. Es musste eine zweite gemacht werden.

Insofern war es zum Zeitpunkt des Protokolls der ASCSEMBL-Studie eine klassische Drittlinientherapie, die häufig in der Drittlinie angewendet wurde. Aber ich stimme Herrn Brümmendorf völlig zu, dass wir das heute genauso in der Erst- oder Zweitlinie einsetzen können und mit einigen Dosierungsoptionen bzw. mit Imodium und ähnlichen Medikamenten am Beginn der Therapie auch gut steuern können, sodass das in der Regel nach vier bis sechs Wochen eine gut verträgliche Substanz ist. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen, die wir sehen, sind ein Anfangseffekt.

Ich denke deshalb zusammenfassend, es ist ein fairer Vergleich, das hier einzusetzen, weil es zu dem Zeitpunkt die am häufigsten verwendete Drittlinientherapie war. Dass sich das Spektrum im Laufe der Zeit mit Erstlinienzulassungen etwas verschiebt, ist klar. In der klinischen Praxis setzen wir die Medikamente zu jedem Zeitpunkt sehr patientenspezifisch und individuell ein, je nach Komorbidität und Begleitmedikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hochhaus. – Frau Meyer von Novartis, bitte.

**Frau Dr. Meyer (Novartis):** Ich wollte noch zur Rationale der Komparatorauswahl ergänzen: Ich wollte betonen, dass Bosutinib neben Ponatinib in der Therapielinie die einzige Substanz ist, die überhaupt in klinischen Studien untersucht wurde und eine Wirksamkeit in dieser Therapielinie gezeigt hat. Das ist für Nilotinib, Dasatinib und Imatinib nicht der Fall. Das ist die Hauptrationale, warum Bosutinib ausgewählt wurde. Ponatinib kam zu dem Zeitpunkt nicht infrage, weil das Nebenwirkungsprofil unklar war und auch die Dosierung noch untersucht wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet? – Danke schön. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaft zu dem Nebenwirkungsspektrum. Sie haben angedeutet, dass man vielleicht die vaskulären Komplikationen noch etwas langzeitbeobachten müsste. Verstehe ich das richtig, dass Sie dafür irgendwelche Signale sehen? Wie verhält sich das gerade im Vergleich zu Ponatinib, das bisher ein Alleinstellungsmerkmal hat? Bei der T315I-Mutation würde man das eher einsetzen; denn die Wirksamkeit besteht da auch. Richtig?

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

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML Allianz):** Bei der T315I-Mutation ist nach den Phase-I-Daten eine höhere Dosis effektiver. Insofern würde ich persönlich bei der T315I-Mutation Asciminib in der heute zur Diskussion stehenden Dosierung von 80 Milligramm pro Tag nicht einsetzen. Insofern ist das ein Sonderfall.

Bezüglich der kardiovaskulären Nebenwirkungen bewegen wir uns in einem ganz anderen Niveau der Häufigkeit, als wir das beim Ponatinib gesehen haben. Wir haben acht Patienten in der Studie erfasst, und ich bitte um Berücksichtigung, dass die Patienten alle eine Vortherapie entweder mit Nilotinib oder mit Ponatinib hatten, insofern die Langzeiteffekte, die wir hier gesehen haben, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, durchaus aus der Vortherapie stammen können. Das meinen wir mit längerer Beobachtung. Wir wollen ausschließen, dass es vom Asciminib kommt und deshalb diese Patienten weiter beobachten. Aber ich gehe davon aus – Herr Hantschel wird mir sicher zustimmen –, dass das vom Inhibitionsspektrum eigentlich recht ausgeschlossen ist, dass kardiovaskuläre Nebenwirkungen durch die BCR-ABL-spezifische Inhibition ausgelöst werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Hantschel und Herrn Brümmendorf. Danach machen wir die Schlussrunde.

**Herr Prof. Dr. Hantschel (DGHO):** Ich kann Herrn Hochhaus nur zustimmen. Wie gesagt, diese sehr hohe Spezifität, und aus präklinischen Daten gibt es keinerlei Verbindungen von ABL-Inhibitionen und irgendwelchen kardiovaskulären Problemen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Brümmendorf.

**Herr Prof. Dr. Brümmendorf (Deutsche CML Allianz):** Ich möchte das unterstreichen. Ich glaube auch, dass man bei einer Drittlinienstudie aufpassen muss, welche Signale, die man sieht, durch die Substanz in der Drittlinie oder durch die Vortherapie verursacht wurden. Nichtsdestotrotz eine Sache – das ist vollkommen unabhängig von allen Substanzen, über die wir sprechen: Es ist, glaube ich, schon so, dass es sehr wichtig ist, dass wir bei allen neu eingeführten Substanzen – beim Asciminib gilt es wahrscheinlich wegen der Spezifität noch am geringsten – nach Langzeitnebenwirkungen schauen, dass wir auch nach zehn Jahren noch sehr genau darauf achten, was wir da tun, weil das ein neues Feld ist. Aber das gilt für alle TKI, nicht nur für Asciminib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Brümmendorf. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Herr Stemmer, dann dürfen Sie zusammenfassen, wenn Sie möchten.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Vielen Dank für die Diskussion, vor allem an die klinischen Experten für ihre wertvollen Kommentare. Wir haben gesehen, dass sich die CML-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber mehreren Tyrosinkinase-Inhibitoren in einer sehr schwierigen Situation befinden. Wir haben auch diskutiert, wie die Endpunkte der ASCEMBL-Studie zu bewerten sind. Ich denke, man kann sagen, dass mit der Verdopplung des molekularen Ansprechens und Vorteilen bei der Symptomatik Asciminib diesen Patienten sehr hilft. Das Wichtige dabei ist, dass diese Verbesserungen nicht mit Nachteilen bei Nebenwirkungen erkauft werden müssen. Im Gegenteil. Gerade im Hinblick auf die Sicherheit zeigt Asciminib eine deutliche Überlegenheit gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Bosutinib. Asciminib hat damit das Potenzial, die Therapie dieser Patienten grundlegend zu verbessern. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer. Herzlichen Dank an die klinischen Experten und an alle, die Fragen gestellt und beantwortet haben. Wir werden das zu diskutieren haben, was heute hier besprochen wurde. Damit können wir diese Anhörung beenden. Denjenigen, die uns verlassen, wünsche ich einen schönen Tag. Den Rest des Unterausschusses und einige der Kliniker, die uns den ganzen Tag begleiten, sehen wir in 21 Minuten wieder. Um Punkt 13:30 Uhr müssen wir mit der nächsten Anhörung beginnen, weil heute Nachmittag noch fünf kommen. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:09 Uhr