

Mündliche Anhörung

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

hier: Asciminib (D-1320)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2026
von 13:10 Uhr bis 13:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Docter

Herr Dr. Dreiseidler

Herr Klein-Hessling

Herr Dr. Klebs

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

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Frau Prof. Dr. Saußeke

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Berlin**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 13:10 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigen Sie die kurze Verspätung. Ich begrüße Sie zur Anhörung zum Wirkstoff Asciminib im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie mit T315I-Mutation. Es handelt sich um die Bewertung eines Orphan Drugs, das allerdings schon vorher die 30-Millionen-Euro-Grenze überschritten hat.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Nutzenbewertung des IQWiG vom 25. August dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten von Novartis Pharma, dem pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen CML Allianz sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Docter, Herr Dr. Dreiseidler, Herr Klein-Hessling und Herr Dr. Klebs, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Hochhaus und Frau Professor Dr. Sauße, für die Charité Berlin Herr Professor Dr. Wörmann sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Docter (Novartis): Ich übernehme das Eingangsstatement, vielen Dank, Frau Dr. Optendrenk. – Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung zu Asciminib. Lassen Sie mich zunächst kurz das Team vorstellen, das heute für Novartis an der Anhörung teilnimmt: Sie sehen Herrn Klein-Hessling für die statistischen Analysen, Herr Dr. Dreiseidler vertritt die medizinische Perspektive, Herr Dr. Klebs und ich sind für das Dossier und den AMNOG-Prozess verantwortlich.

Worum geht es heute? Es geht um Asciminib für erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase und einer T315I-Mutation, für die Ponatinib nicht oder nicht mehr infrage kommt. Ich möchte gerne zunächst die Situation der Patienten beschreiben, anschließend die Therapieoptionen erläutern, an dritter Stelle die Ergebnisse von Asciminib zeigen und viertens auf die Konsequenz für die Nutzenbewertung hinweisen.

Zur Situation der Patienten: Es handelt sich zum Glück um eine sehr kleine Gruppe von Patienten, circa 40 bis 50 insgesamt in Deutschland. Hier hat die CML-Behandlung Resistenzen gegen fast alle TKI in Form der T315I-Mutation erzeugt. Auch Ponatinib als die letzte Möglichkeit kann nicht mehr eingesetzt werden, weil es nicht mehr vertragen wird, oder nicht mehr wirkt oder zum Beispiel aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für die Patienten geeignet ist. Nun steht keine zugelassene medikamentöse Therapie mehr zur Verfügung. Die Krankheit kann medikamentös nicht mehr kontrolliert werden, und es droht die Progression aus der kontrollierten chronischen Phase in Richtung unmittelbar lebensbedrohliche akute Leukämie.

Die Patienten haben vor Jahren durch die Diagnose CML schon einmal einen Schock erlitten, dann jedoch im Laufe ihrer Behandlung erfahren, dass sie mit TKI die Krankheit im Griff haben können. Wie wir in früheren Verfahren zu Asciminib auch in dieser Runde hier besprochen haben, können die Patienten heutzutage dank TKI-Therapie ein fast normales Leben führen. Sie erleiden jetzt aber einen weiteren Schock. Sie fühlen sich wie mit dem Rücken zur Wand und haben keine medikamentöse Therapieoption mehr.

Für diese Patienten ist die Erfolgsgeschichte der TKI zerstört. Welche Therapieoptionen gibt es noch in dieser Situation? Die Leitlinien in den USA empfehlen die Stammzelltransplantation. Die Leitlinien in Europa empfehlen die Stammzelltransplantation, und die Leitlinien in Deutschland empfehlen die Stammzelltransplantation. Damit sehen all diese Leitlinien einhellig die allogene Stammzelltransplantation als einzige Therapieoption nach TKI für die Patienten in unserem Anwendungsgebiet. Natürlich ist eine Stammzelltransplantation hinsichtlich der Belastungen und der Risiken eine ganz andere Dimension für die Patienten. Asciminib bietet in diesem Licht eine neue relevante Therapieoption.

Zu den Ergebnissen von Asciminib möchte ich zunächst drei Dinge vorwegschicken: Erstens. Die Mutation erzeugt Resistenz gegen fast alle TKI. Asciminib hat aber einen anderen Angriffspunkt als die bisherigen TKI. Daher bleibt die Wirkung von Asciminib auch bei der Mutation erhalten. Wir haben in dieser Situation keine RCT. Hier ist die einarmige Studie die bestmögliche Evidenz. Wir konnten die Reduktion der Leukämiezellen, also eine MMR, erheben. Dieser Wert stellt im klinischen Alltag einen wichtigen Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs dar.

Was konnten wir als Wirkung von Asciminib beobachten? In den über drei Jahren der Studienbeobachtung zeigte sich, bei der Mehrheit der Patienten wurde eine starke, frühe und nachhaltige Reduktion der leukämischen Zellen festgestellt. Asciminib schafft wieder Kontrolle über die Krankheit. Dabei entspricht das Sicherheitsprofil auch bei dieser intensiv vorbehandelten Population den positiven Erfahrungen mit Asciminib in anderen Patientengruppen.

Was heißt das für die Nutzenbewertung? In der Situation vor Asciminib hatte die beschriebene kleine Gruppe der Patienten keine medikamentöse Behandlungsoption mehr. Damit war die CML für diese Patienten außer Kontrolle geraten. Die einzige Behandlungsoption ist entsprechend allen Leitlinien einhellig noch die allogene Stammzelltransplantation mit all ihren Belastungen und Risiken. Die vorliegende Studie zeigt eine starke, frühe und nachhaltige Reduktion der Leukämiezellen. Durch Asciminib ist jetzt auch für diese wenigen Patienten die Kontrolle mit medikamentöser Behandlung wieder hergestellt und das bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Wir sehen deshalb für Asciminib in dieser besonderen Therapiesituation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank, wir freuen uns auf die Diskussion.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Docter. – Ich möchte mit einer Frage an die Kliniker beginnen. In Ihrer Stellungnahme kritisieren Sie die vom GBA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care, da eine allogene Stammzelltransplantation im vorliegenden Anwendungsgebiet die Therapie der Wahl sei. Können Sie uns bitte den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation in der vorliegenden Patientenpopulation erläutern? – Herr Professor Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Ich würde gerne darauf antworten und unsere Stellungnahme etwas detaillierter erläutern. Warum sind wir heute hier? Wir sind heute hier, obwohl Asciminib für die chronische Phase der CML bereits zugelassen ist und die Nutzenbewertung stattgefunden hat, weil für die 315-Mutation eine unterschiedliche Dosis verlangt wird. Diese Dosis entspricht den Ergebnissen der Phase-I-Studie. Die Investigators haben gemeinsam mit dem pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Phase-I-Studie entschieden, für alle Patienten eine niedrigere Dosis zu empfehlen, die bei Patienten ohne Mutation das Ansprechen günstig beeinflusst, um nicht überzuthrapieren.

Wir haben aber gelernt, dass bei der 315-Mutation sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine deutlich höhere Dosis erforderlich ist, um hier das BCR-ABL zu hemmen – deshalb diese beiden unterschiedlichen Dosierungen.

Als Alternative kommt seit vielen Jahren das Ponatinib infrage, das Morbiditäten auslöst und für Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen nicht infrage kommt. Trotzdem hat Ponatinib einigen Patienten das Leben gerettet, aber es kommt nicht für alle infrage.

Alternative sind klinische Studien, die im Moment laufen, mit innovativen Medikamenten, die die 315-Mutationen treffen. Diese drei Optionen sind zurzeit, deshalb erwähne ich das, der Gang der Dinge in Deutschland. Die vierte Option ist die allogene Stammzelltransplantation.

Wie schon vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeführt, war die allogene Stammzelltransplantation in allen Leitlinien empfohlen. In unserer neuesten Onkopedia-Leitlinie empfehlen wir daneben für Patienten, die infrage kommen, das Ponatinib und ganz klar das Asciminib in der erhöhten Dosis von 400 Milligramm pro Tag. Wir haben die Erfahrung seit der Phase-I-Studie gemacht, die fand vor etwa zwölf Jahren ihren Beginn, dass Patienten mit Asciminib in der erhöhten Dosis die allogene Stammzelltransplantation vermeiden können.

Allerdings ist es eine Entscheidung, die bei Patienten und Arzt liegt, in welche Richtung man gehen will. Es gibt etliche Patienten, die das Risiko eingegangen sind, eine nicht etablierte Therapie zu wählen, und sind in der Phase-I-Studie mit hoher Dosis behandelt worden. Das war erfolgreich. Ich habe in unserem Statement ein Literaturzitat von einem unserer Patienten im Case-Report untergebracht, der tatsächlich bis heute PCR-negativ ist, das heißt, eine volle molekulare Remission erreicht hat.

Insofern kommt für uns heute als Vergleich nach wie vor die allogene Stammzelltransplantation in Betracht – mit allen ihren Morbiditäten und auch Mortalität, die dabei fraglos zu berücksichtigen sind. In Richtung der Heilung der Patienten: Wer komplett geheilt werden will, sollte transplantiert werden. Aber für Patienten, die eine medikamentöse Therapie haben möchten und nicht für Ponatinib infrage kommen, ist Asciminib heute das Mittel der Wahl mit sehr geringem Nebenwirkungsspektrum und auch, und das macht das so besonders, diese therapeutische Breite von den 80 Milligramm für die nicht mutierten Patienten bis zu den 400 Milligramm, beantragt für die 315-Mutation.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor Sauße, bitte.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Ich möchte unterstützen, dass die Stammzelltransplantation hier die Vergleichstherapie ist. Wir können heutzutage mit den Methoden der Stammzelltransplantation bei der CML bis ins hohe Alter erfolgreich transplantieren. Es ist nicht so, dass das für eine spezielle Patientenkohorte eingeschränkt vorhanden ist, sondern bei CML-Patienten sind bis über 70-Jährige transplantierbar. Es ist deshalb gut durchführbar. Heutzutage gibt es durch haploidente Transplantation für sehr viele Patienten auch Spender. Es ist eigentlich eine Ausnahme, dass man keinen findet. Das wollte ich hervorheben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (Charité Berlin): Direkt anschließend an Frau Sauße: Sie haben gerade parallel ein Verfahren für Nabelschnur-Transplantation laufen, das wir in zwei Wochen mit Ihnen diskutieren. Unsere Transplanteure haben geschaut, wie die Spendersituation in Deutschland aussieht. Es werden derzeit bei über 90 Prozent Spender gefunden. Deshalb haben wir uns so laut geäußert, dass die Stammzelltransplantation heute die Standardtherapie wäre.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Sie haben die höhere Dosierung angesprochen, die heute zur Diskussion steht. Es gibt aus dem EPAR Unsicherheiten bezüglich der Verträglichkeit, insbesondere eine erhöhte Lebertoxizität und Pankreastoxizität. Können Sie seitens der Kliniker etwas zum Sicherheitsprofil von Asciminib in der neu zugelassenen Dosierung sagen? – Herr Professor Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Es gab in der Phase-I-Studie formal keine maximal tolerable Dosis. Insofern sind wir mit den 400 Milligramm pro Tag im sicheren Bereich. Es gab etwas mehr Toxizität – logisch. Sie haben es erwähnt, Leber- und Lipaseanstieg bei der höheren Dosis. Aber das ist in einem prozentual so niedrigen Bereich, dass es gegenüber der Efficacy dieser Dosierung bei der 315-Mutation vernachlässigbar ist.

Die Pankreastoxizität, die Sie erwähnt haben, bezieht sich in der großen Mehrheit der Fälle auf einen subklinischen oder nicht klinischen Lipaseanstieg ohne manifeste Pankreatitis. Wir beobachten heute bei allen Tyrosinkinase-Inhibitoren diese Lipaseanstiege. Wir wissen sie noch nicht so richtig klinisch einzuordnen, weil keine Pankreatitis dahintersteht, aber trotzdem rein zahlenmäßig formal in den Studien diese Lipaseanstiege im 5- bis 8 Prozent-Bereich liegen und bei der höheren Dosis, da stimme ich Ihnen völlig zu, etwas häufiger als bei den 80 Milligramm.

Aber in der Nutzen-Risiko-Abwägung überwiegt sehr klar der Nutzen dieser höheren Dosierung. Es wäre gefährlich, einem Patienten mit einer 315-Mutation 80 Milligramm pro Tag allein zu geben, weil die Gefahr besteht, dass durch die hohe Tumorlast, die die Patienten haben, weitere Mutationen selektiert werden. Wenn diese Compound-Mutationen vorhanden sind, das heißt wenn man nicht aufgepasst hat, rechtzeitig mit Inhibitoren behandelt hat, dann kommt es zur vollen Resistenz.

Ich wollte noch ein Wort zum IQWiG-Statement ergänzen: Hier wird Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie angewendet. Ich finde – das sagt meine Erfahrung und die meiner Kollegen in der Klinik –, Best-Supportive-Care ist in diesem Fall nicht indiziert. Wir müssen versuchen, mit den vier Optionen, die ich genannt habe, Patienten in eine erneute Remission zu bringen. Das habe ich bisher auch mit allen meinen Patienten mit 315-Mutationen gemacht.

Das ist auch der Grund, warum wir jetzt mit finanzieller Unterstützung des pU eine IIT-Studie auflegen, die genau für diese Indikation da ist. Es wurde von den Behörden gewünscht, dass man mehr Evidenz gewinnt, eine höhere Fallzahl darstellt. Das machen wir in Form der IIT-Studie. Es ist bisher kein Patient eingeschlossen, es geht gerade los und beginnt jetzt. Ich denke, dass wir damit die Evidenz, die in den Gutachten bisher als vermisst dargestellt wird, finden können.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich frage in die Runde: Gibt es weitere Fragen? Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt (GKV-SV): Ich muss in diese Richtung fragen, wenn ich die Kliniker oder Fachgesellschaft ansprechen darf. In Remission kommen, vor der Stammzelltransplantation möglichst eine komplette Remission oder vielleicht sogar eine tiefe Remission? Wenn ich das Anwendungsgebiet ernst nehme, kommen die Patienten für Ponatinib nicht mehr infrage. Sicherlich würden Sie heute Asciminib nehmen, aber wir müssen uns das vorstellen, als gäbe es dieses Arzneimittel nicht. Das ist zugegeben eine etwas konstruierte Situation. Wie würden Sie versuchen, die Patienten in Remission zu bringen, wenn es das Asciminib nicht gäbe?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Zum Glück haben wir alternative Studien. Die wenden wir an. Wir haben seit zwölf Jahren Asciminib angewendet, weil wir die Phase-I-Studie und die nachfolgenden Studien hatten. Das heißt, wir haben tatsächlich die 400 Milligramm angewendet. Insofern ist Ihre Frage etwas theoretisch, und wenn es das alles nicht gäbe, so haben Sie gefragt, würde ich die Patienten transplantieren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor Sauße, bitte.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Man muss dazusagen, wenn man transplantiert und die Patienten sprechen auf Ponatinib nicht mehr an, gehen sie mit einer sehr viel schlechteren Ausgangssituation in die Transplantation. Die Erfolgchancen in der Transplantation sind deutlich eingeschränkt. Es gibt dazu Daten, wenn man in hämatologischer Remission und sogar molekulargenetischer Remission transplantiert, sind die Erfolgsaussichten um zweistellige Prozentzahlen verbessert. Es geht in den Bereich zwischen 30 und –

(Die Anhörung ist durch den Ausfall der Technik unterbrochen, und alle Teilnehmer müssen sich neu einwählen.)

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Willkommen zurück. Wir wissen nicht, was passiert ist. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (Charité Berlin): Ich kann kurz überbrücken, damit alle unsere CML-Kollegen wissen, warum wir bei MRD so sensibel sind. Wir haben gerade die akute lymphatische Leukämie diskutiert. Da wurde sehr deutlich gemacht, dass selbst bei minimaler Resterkrankung, unter anderem bei Kindern, noch eine sehr schlechte Prognose bei allogener Stammzelltransplantation besteht. Das ist bei der CML, wie Sie gerade gehört haben, auch der Fall, aber nicht identisch.

Das heißt, es gibt auch bei Patienten, die nicht so gut ansprechen, aber nicht eine komplette Remission vor der Transplantation haben, die Chance der Heilung. Das ist unterschiedlich, weil es eine unterschiedliche Biologie der Erkrankung ist. Insofern, Frau Witt, verstehe ich Ihren Punkt. Ich glaube, Sie haben es vorhin mitgenommen. Wir können auch bei der CML Patienten erfolgreich transplantieren, die keine MRD-Negativität auf dem Niveau von 10^{-4} haben. Das ist unterschiedlich. Trotzdem ist es relevant, aber es ist nicht so schwarz-weiß, wie es bei der ALL war.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor Sauße. Wir sind mitten in Ihrem Statement auseinandergefliegen.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Entschuldigung, ich bin herausgefliegen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wir alle. Keine Ahnung, was war. Aber vielleicht wollen Sie noch etwas ergänzen und zu Ende sprechen.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Ich wollte sagen, dass der Unterschied gewaltig ist. In der Prognose führt die Transplantation in Hinsicht darauf, in welchem Zustand man in die Transplantation geht – – Ich weiß nicht, inwieweit man das noch verstanden hat. Wenn ich in einer molekularen Remission in die Transplantation gehen kann oder zumindest in einer hämatologischen Remission und zudem die BCR-ABL-Last geringer ist, sind es gewaltige prozentuale Unterschiede im Outcome. Daher ist jeglicher Remissionsstatus und Verbesserung, die man erreichen kann, für die Patienten prognostisch sehr günstig.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Witt. Sind Sie aus allem zusammen schlau geworden?

Frau Dr. Witt (GKV-SV): Zumindest weiß ich jetzt mehr als vorher. Danke.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Göbel, bitte.

Herr Göbel (PatV): Ich habe die Frage: Wie ist das durchschnittliche Alter der 40 bis 50 von Herrn Hochhaus genannten Patienten? Wie ist bis dahin die durchschnittliche Therapiedauer gewesen?

Frau Dr. Docter (Novartis): Entschuldigung, wir haben die Frage gerade verpasst und auch kurz den Anschluss, wir sind mit unserem Raum noch im Warteraum.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Okay, jetzt müssten Sie drin sein. – Herr Göbel, wollen Sie die Frage wiederholen? Dann kann Herr Professor Hochhaus antworten.

Herr Göbel (PatV): Das kann ich gerne tun. Mich interessiert das durchschnittliche Alter dieser von Herrn Hochhaus genannten 40 bis 50 Patienten mit einer T315I-Mutation und wie die bis dahin verlaufende Therapie war, insbesondere die durchschnittliche Therapiedauer. Das wäre mein erster Aufschlag.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Herr Göbel, das ist eine Entwicklung, die sich hier vollzogen hat. Als diese Phase-I-Studie begann, waren es viele Patienten, die schon länger eine T315-Mutation hatten und nicht optimal behandelt wurden, also insofern längere Therapiedauer. In den letzten Jahren haben wir in der Regel eine kürzere Therapiedauer. Wir sehen diese Mutationen immer dann, wenn die Erstlinientherapie nicht optimal anspricht. Dann werden

Mutationen selektiert. Das heißt, wir shiften jetzt etwas von vor 20 Jahren, als die Mutationen erstmalig entdeckt wurden, immer früher, das heißt, in einer immer kleiner werdenden Subgruppe von Patienten, aber immer früher im Therapieverlauf. Insofern entspricht das mediane Alter dieser Patienten auch dem medianen Alter der CML insgesamt. Das ist am Ende des 6. Lebensjahrzehnts. Das heißt etwa 58 Jahre im Mittel.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Göbel, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Göbel (PatV): Diese Frage ja, aber wenn ich noch eine weitere stellen darf?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ja, bitte.

Herr Göbel (PatV): Jetzt interessiert mich: Als meine Therapie startete, das ist nun schon 26 Jahre her, ich bekam Hydroxyurea und danach eine lange Zeit Interferon. Auch eine Frage an die Kliniker: Wie würden Sie diesen Weg für die betroffenen Patienten einschätzen? Was würde das für die Patienten bedeuten, wenn sie genau diesen Therapieweg einschlagen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Wir wissen aus den großen Studien damals, Sie haben die damalige Zeit zitiert, dass 10 bis 12 Prozent der Patienten eine komplette zytogenetische Remission mit Interferon erreichen, mehr nicht. Insofern ist das eine Therapieoption für eine kleine Subgruppe von Patienten, die immunologisch auf die Interferontherapie ansprechen. Ich würde es aber heute nicht versuchen, wenn ich von den bisher genannten Optionen die Alternativen zur Hand hätte. Dazu kommt, dass das konventionelle Interferon, das alleine für die CML zugelassen ist, nicht mehr produziert wird, also nicht erhältlich ist. Die pegylierten Interferone sind für die CML nicht zugelassen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich hoffe, meine Frage ist keine Doppelung, aber ich habe einen Teil nicht mitgeschnitten, weil ich auch rausgeflogen bin. Ich habe eine Frage an die Kliniker zu der allogenen Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung des Labels Ponatinib nicht geeignet, um Asciminib geht es. Was würde als Induktionstherapie infrage kommen? Eine Chemotherapie oder möglicherweise das von Herrn Göbel genannte Hydroxyurea plus Interferon? Was würde man als Induktion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Asciminib.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Das können wir nicht als zVT bestimmen.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Nein. Frau Saußeles hat es ausgeführt. Vielleicht haben Sie das nicht verfolgt. Sie sagte: Je tiefer die Remission vor der Transplantation ist, desto besser ist das Outcome. Insofern würde ich auf alle Fälle einen Inhibitor nehmen. Man kann durchaus Ponatinib vor der Transplantation nehmen, aber nicht sehr lange, weil mit der Länge der Zeit 20 bis 25 Prozent der Patienten kardiovaskuläre Schäden erleiden. Das weiß man aus den Ponatinib-Studien. Kurzfristigere Therapien können aber durchaus verträglich sein. Insofern ist die Formulierung im beantragten Zulassungstext korrekt „die für Ponatinib nicht infrage kommen oder nicht mehr infrage kommen“. Das heißt, sie haben Ponatinib bekommen, aber bis zur Grenzdosis bei entsprechenden Begleiterkrankungen. Das ist vor der Transplantation durchaus ein geeignetes Medikament gewesen.

Heute würde ich vor der Transplantation Asciminib nehmen, aber wenn wir mit Asciminib einen sehr guten Effekt erzielen, was wir beobachtet haben, dann sparen wir uns die Transplantation.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Saußeles in Ergänzung, bitte.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Ich habe der Frage entnommen, eine Induktionstherapie vor Transplantation ersetzt Asciminib. Da muss man schon wie bei einer Transplantation eine andere Induktionstherapie machen. Das kommt on top, sonst geht das ganze Prozedere der Transplantation nicht.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Es geht um die Begrifflichkeit.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Ja, genau.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Das verstehen wir darunter. Die ganze Phase vor der Transplantation zur Optimierung des Ansprechens. Die übliche Induktion ist klassisch bei der Transplantation, unabhängig von der Erkrankung und der Vortherapie. Das ist eine Chemotherapie, bei blastärer Erkrankung auch eine Strahlentherapie dazu, aber in der Regel, wir reden heute über die chronische Phase, eine Chemotherapie auf der Basis von Alkylanzien.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Frau Dr. Docter, bitte.

Frau Dr. Docter (Novartis): Es waren die Kliniker angesprochen. Wir haben uns im Modul 3 dazu geäußert. Wenn Sie erlauben, Frau Dr. Optendrenk, möchten wir gerne dazu auch ausführen. Das übernimmt Herr Dr. Klebs.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Klebs, bitte.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Im Prinzip bezogen wir uns auf die Diskussion, die Frau Dr. Witt angestoßen hatte. Wir haben in unserer Nutzenbewertung als Therapieoption Ponatinib-Bridging hin zur Stammzelltransplantation als geeignete Therapie benannt, weil wir davon ausgehen, dass man, selbst wenn Ponatinib seine Wirksamkeit verliert oder eventuell gewisse Nebenwirkungen auftreten, die eine langfristige Fortführung nicht mehr sinnvoll erscheinen lassen, dennoch den überschaubaren Zeitraum bis zur Transplantation unter der Ponatinib-Therapie abdecken würde, weil eine Rest-Ponatinib-Wirksamkeit immer noch besser ist als gar keine Wirksamkeit. Weil der TKI der gezielteste Behandlungsansatz ist, haben wir die Position eingenommen, dass wir von einem Ponatinib-Bridging bis zur Stammzelltransplantation ausgehen würden, inklusive der andiskutierten Nebentherapien, die für die Stammzelltransplantation erforderlich sind, sei es die CMV-Prophylaxe oder die Vorbereitung des Transplantationsvorgangs.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Ich habe eine Frage an Herrn Professor Hochhaus. Diese Studie, die Sie erwähnten, fängt gerade an. Wann ist in etwa mit Ergebnissen zu rechnen?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Wir haben 50 Patienten kalkuliert. Sie haben gehört, dass die Inzidenz von neu mutierten Patienten in Deutschland etwa 50 ist. Das heißt, wenn wir alle erfassen würden, hätten wir ein Jahr Rekrutierungszeit. Aber wir erwarten eine etwas längere Rekrutierungszeit. Wir haben das Protokoll so designt, dass man Zwischenergebnisse bezüglich Effektivität und Nebenwirkungsrate auswerten kann. Insofern ist das ein laufender Prozess. Ich denke, dass die ersten Ergebnisse in einem Jahr zur Verfügung stehen, insbesondere zur Verträglichkeit der höheren Dosis, die zusätzlich zu den Daten, die Sie aus dem Dossier kennen, erhebbar sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Gibt es weitere Fragen? Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Ich habe eine ergänzende Frage zur allogenen Stammzelltransplantation. Der Stellenwert ist deutlich geworden. Das ist auf jeden Fall eine wichtige Option. Aber trotzdem frage ich mich immer noch: Gibt es nicht eine Patientengruppe, wie groß auch immer, die nicht für die allogene Transplantation infrage kommt? Frau Professor Sauße, Sie sagten zum Beispiel, bis gut 70 kann man transplantieren.

Es gibt aber auch ältere Patienten oder schwer vorerkrankte Patienten, bei denen man das vielleicht doch nicht machen würde. Was wäre bei den Patienten der Vergleich?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Sauße, bitte.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Wir sind froh, wenn wir den älteren Patienten nicht Ponatinib geben müssen, weil dann der Herzinfarkt, der Schlaganfall und so schon vorprogrammiert sind. Es sind neue Substanzen in der Entwicklung, die kommen. Bisher haben wir uns hier mit den Patienten so durchlaviert. Im schlimmsten Fall, den ich hatte, haben wir alternierend vier Wochen on/off gemacht, bis der T315I-Klon verschwindet und dann kann man wieder geben. Das sind solche komischen Sachen, die handgestrickt sind und der Verzweiflung entspringen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Hochhaus dazu, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Ich will nicht gleich verzweifeln. Ich stimme Frau Sauße zu. Wir haben immer eine Lösung gefunden, und ich betone es noch einmal: Ich habe nie Best-Supportive-Care eingesetzt, sondern immer eine Lösung gefunden; entweder Ponatinib on/off, wie gesagt, oder zum Glück haben wir in den letzten 1,5 Jahren zwei klinische Studien, auch Phase-I-Studien mit neuen Medikamenten. Das ist für Sie nicht relevant, weil es keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist, aber es zeigt Ihnen, dass wir für jeden Patienten in jedem Alter eine sinnvolle Therapie finden wollen, die diesen Klon, den 315-positiven Klon, reduziert. Deshalb bin ich deutlich gegen die Formulierung, Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie anzusehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Ich habe eine Nachfrage. Können Sie in etwa quantifizieren, wie groß diese Gruppe ist, die nicht für allogene Stammzelltransplantation infrage kommt?

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Die Mutation kann in jedem Alter auftreten, aber gefühlt tritt sie eher bei Jüngeren auf. Das kann man so nicht quantifizieren. Das ist sehr individuell. In der Population war das Alter sehr gemischt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Wenn es keine weiteren Fragen gibt, hat der pU die Möglichkeit, abschließend zusammenzufassen. Frau Dr. Docter, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Docter (Novartis): Vielen Dank für die gute Diskussion an die Runde. Wir haben über den hohen Versorgungsbedarf der Patienten im Anwendungsgebiet gesprochen. Wir haben viel darüber diskutiert, was die Therapieoptionen in einer Welt ohne Asciminib sind. Wir haben gelernt, dass die relevanteste Option, die hier im Raum steht, die allogene Stammzelltransplantation mit einer möglichen Pona-Bridging-Therapie ist. Wir haben gelernt, dass am Rande für besonders alte oder besonders komorbide Patienten insbesondere der Einschluss in klinische Studien die letzte verbleibende Option wäre, weil es darum geht, den T315I-Klon zu adressieren.

Insgesamt haben wir mit unserer Evidenz gesehen, dass die Patienten mit Asciminib ein tiefes, frühes und nachhaltiges Ansprechen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit bekommen. Damit bekommen die Patienten, die vorher mit dem Rücken zur Wand standen, jetzt eine echte Therapieoption, eine medikamentöse Option, um ihre Erkrankung wieder unter Kontrolle zu bringen. – Vielen Dank von unserer Seite.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Docter. Herzlichen Dank an alle, die heute an der Anhörung teilgenommen und ihr Wissen eingebracht haben. Herzlichen Dank für die konstruktive Diskussion. Ich darf mich für heute von Ihnen verabschieden und Ihnen noch einen wunderbaren schönen Tag wünschen.

Schluss der Anhörung: 13:48 Uhr