



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Asciminib (D-1267)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. April 2026  
von 11:14 Uhr bis 12:15 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 CML-Allianz**:

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Frau Prof. Dr. Saussele

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

Herr Prof. Dr. Brümmendorf

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Herr PD Dr. Held

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:14 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beginnen leider mit einiger Verspätung, für die ich mich entschuldige. Wir beschäftigen uns jetzt mit Asciminib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie. Wir haben es mit einem neuen Anwendungsgebiet zu tun. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf beruhende Dossierbewertung des IQWiG, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen CML-Allianz in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie vom vfa.

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 CML-Allianz Herr Professor Dr. Hochhaus und Frau Professor Dr. Saussele, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Brümmendorf – ich sehe ihn nicht –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Wiedemann und Herr PD Dr. Held sowie für den vfa 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):** Das mache ich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Docter, bitte schön.

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Danke, Herr Professor Hecken. Meine sehr geehrten Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung zu Asciminib. Lassen Sie mich zu Beginn das Team vorstellen, das heute für Novartis an der Anhörung teilnimmt: Ganz rechts sehen Sie Herrn Klein-Hessling, der für die statistischen Analysen zuständig ist. Herr Dr. Dreiseidler vertritt bei uns die medizinische Perspektive. Herr Dr. Klebs und ich sind für das Dossier und den AMNOG-Prozess verantwortlich.

Worum geht es heute? Heute geht es um Asciminib zur Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie in der chronischen Phase. Viele von Ihnen kennen den Wirkstoff Asciminib aus zwei früheren Bewertungsverfahren gut. Dabei hat der G-BA Asciminib in der Therapiesituation nach zwei Vortherapien mit einem Zusatznutzen bewertet. Asciminib hat letzten November eine Indikationserweiterung erfahren und ist nun für alle CML-Patienten zugelassen, unabhängig von der Anzahl der Vortherapien. Konkret geht es heute um zwei Themen: erstens, den Zusatznutzen von Asciminib bei den therapienaiven Patienten, und zweitens, den Zusatznutzen von Asciminib bei den Patienten mit genau einer Vortherapie.

In jeder Situation, ohne Vorbehandlung oder mit genau einer Vorbehandlung, ist der Bedarf aber der gleiche. Die Patienten brauchen eine Therapie, die die Erkrankung zuverlässig kontrolliert und gleichzeitig gut verträglich ist. Der Wirkmechanismus von Asciminib gewährleistet genau diese beiden Ziele.

Zuerst möchte ich auf die Situation bei den therapienaiven Patienten eingehen. Dafür stehen uns zwei große, randomisierte, kontrollierte Studien zur Verfügung: die ASC4FIRST, die ASC4START und die Metaanalyse aus beiden. Damit liegen Daten der höchsten Evidenzstufe

vor, und wir können gegenüber sämtlichen für die nicht vorbehandelten Patienten eingesetzten Komparatoren vergleichen. Damit haben wir eine belastbare Grundlage für das Nutzenbewertungsverfahren.

Auf der Basis dieser Daten hat das IQWiG für die therapienaiven Patienten einen Zusatznutzen in mehreren Endpunktkategorien empfohlen. Dieser Zusatznutzen beruht auf Vorteilen in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen. Konkret heißt das, in der Morbidität Vorteile bei Übelkeit und Erbrechen, also ein besseres Wohlbefinden, in der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile bezüglich der sozialen Funktion, also mehr soziale Teilhabe in Beruf und Familie statt Rückzug und Isolierung, und Vorteile bei den Nebenwirkungen. Es gab weniger Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die Patienten können bei der Therapie bleiben und damit von der Therapie profitieren. Damit treffen die Ergebnisse genau den klinischen Bedarf in der CML, zuverlässige Krankheitskontrolle einerseits und gute Verträglichkeit auf der anderen Seite.

Zusätzlich gab es im Verlauf des Verfahrens eine neue Entwicklung. Nach der Dossiereinreichung hat der G-BA die zVT um Bosutinib ergänzt. Vor diesem Hintergrund haben wir in der Stellungnahme unsere Analysen auf die vollständige Studienpopulation der ASC4FIRST ausgeweitet und Bosutinib mit eingeschlossen. Dabei haben wir die Detailkritikpunkte des IQWiG aufgegriffen, zum Beispiel bei der Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-CML24.

Die Ergebnisse dieser Analyseergänzung zeigen jetzt weitere zusätzliche Vorteile über die vom IQWiG bereits anerkannten Ergebnisse hinaus. Wir sehen jetzt weitere Vorteile bei der Symptomlast, den Auswirkungen auf das tägliche Leben und in der Sicherheit, hier speziell eine signifikante Überlegenheit bei den schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und generell bei der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse insgesamt. In der Gesamtschau sehen wir damit die beschriebenen Vorteile von Asciminib gegenüber der zVT deutlich und auf einer noch breiteren Datenbasis bestätigt. Wir gehen daher weiterhin von einem beträchtlichen Zusatznutzen für die neu diagnostizierten, also therapienaiven Patienten aus.

Im zweiten Teil möchte ich kurz auf die Therapiesituation nach genau einer Vortherapie eingehen. Die Therapiesituation liegt genau zwischen der Situation „keine Vorbehandlung“ und „Vorbehandlung mit mindestens zwei Therapien“. In der Situation „keine Vorbehandlung“ umfasst die zVT die TKI, in der Situation „Vorbehandlung mit mindestens zwei Therapien“ umfasst die zVT wieder die TKI und in der Situation „nach genau einer Vortherapie“ umfasst die zVT auch wieder die TKI. In der Situation „keine Vorbehandlung“ empfiehlt das IQWiG einen Zusatznutzen. In der Situation „Vorbehandlung mit mindestens zwei Therapien“ hat der G-BA den Zusatznutzen bereits beschlossen. Beide Male beruht der Zusatznutzen auch auf Endpunkten im Bereich Sicherheit und Verträglichkeit.

Dieses Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zeigen wir auch für die Situation „nach genau einer Vorbehandlung“. Für diese Situation haben wir die Studie ASC2ESCALATE. Für diese Studie haben wir die Ergebnisse mit den vorhandenen RCT-Daten für die beiden anderen Therapiesituationen verglichen. Wir sehen dabei ein vergleichbar günstiges Bild, insbesondere bei der Verträglichkeit und den weniger Therapieabbrüchen.

Diese Ergebnisse spiegeln die Einschätzung der EMA wider. Die EMA hat auf der Basis der gleichen Datengrundlage die Zulassung für therapienaive und explizit für die Patienten mit genau einer Vortherapie erteilt. Die Ergebnisse spiegeln auch die DGHO-Leitlinie wider. Dort wird für Patienten, die vorbehandelt sind, keine weitere Differenzierung nach der genauen Anzahl der Vortherapien vorgesehen. Der bekannte Zusatznutzen von Asciminib ist daher auch für die Patienten, die genau eine Vortherapie erhalten haben, relevant. Daher leiten wir weiterhin auch für diese Teilpopulation der vorbehandelten Patienten einen geringen

Zusatznutzen ab. – Vielen herzlichen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion und Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Docter, für diese Einführung. – Beginnen wir mit dem letzten Punkt und einer Frage an die Kliniker. Wir haben gerade gehört, dass für die Patientenpopulation in der zweiten Therapielinie keine vergleichenden Daten vorliegen. Die Zulassung basiert auf einarmigen Daten der laufenden Phase-II-Studie. Deshalb Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit der Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CML sowie ab der dritten Therapielinie auf die erwähnte Patientenpopulation „mit genau einer Vortherapie“ ein? Frau Docter hat dazu ausgeführt.

Der zweite Punkt, der wichtig ist: In Ihrer Stellungnahme haben Sie auf die klinische Bedeutung des Endpunktes gutes molekulares Ansprechen für die Therapiesteuerung hingewiesen. Sie haben kritisiert, dass dieser Endpunkt in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht herangezogen worden ist. Wir wären dankbar, wenn Sie erläutern könnten, wie konkret die Therapiesteuerung anhand eines guten Ansprechens erfolgt, sowohl bei den therapie-naiven Patientinnen und Patienten als auch in der zweiten Therapielinie, und welche Auswirkungen das letztendlich auf die Patientinnen und Patienten hat. Herr Hochhaus hat sich als erster gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Vielen Dank für diese beiden Fragen, die für uns in der Klinik sehr relevant sind. Ich möchte auf den Wirkungsmechanismus von Asciminib eingehen, der sehr spezifisch auf das BCR-ABL-Protein beschränkt ist, dadurch keine Off-Target-Inhibition darstellt. Off-Target-Inhibition macht Nebenwirkungen, das ist bekannt, durch Beeinflussung anderer Stoffwechselwege. Insofern gehen wir davon aus, dass wir bezüglich Verträglichkeit und Lebensqualität keinen Unterschied zwischen den Therapielinien machen müssen. Das heißt, alle Daten, die bereits in der ASCEMBL-Studie für die Drittlinie erhoben wurden und die jetzt in den beiden Erstlinienstudien erhoben wurden, können bezüglich Verträglichkeit selbstverständlich wegen des gleichen Wirkungsmechanismus auch auf Zweitlinientherapien übertragen werden.

Gleichzeitig, und das hat Frau Docter beschrieben, haben wir in unseren Onkologia-Leitlinien keinen Unterschied mehr zwischen den Therapielinienzahlen gemacht. Wir machen lediglich einen Unterschied zwischen Erstlinie und vorbehandelten Patienten. Das hat biologische Gründe. Wir sehen bei vorbehandelten Patienten welche, die eine Intoleranz auf die Vortherapie haben, egal, wie viele Therapielinien sie hatten, und wir sehen Patienten, die eine Resistenz hatten. Für beide Patientengruppen, das wurde in der ASCEMBL-Studie in der Drittlinie dargestellt, gab es einen Vorteil für Asciminib gegenüber den Vergleichstherapien.

Insofern ist es von der klinischen Seite her völlig logisch, diese Daten auf Zweitlinienpatienten übertragen zu können. Der pU hat das durch diese Modellierung zwischen Erstlinie und Drittlinie sehr eindrücklich dargestellt. Gleichzeitig gibt es dazu Daten aus einer amerikanischen Studie, die Novartis auch als Sponsor vertritt. Die ASC2ESCALATE-Studie hat es bei einer Patientenkohorte in der Zweitlinie auch bewiesen, was ich eben ausgeführt habe.

Bezüglich des molekularen Ansprechens: Über dieses Thema haben wir hier vielfach diskutiert, auch bei anderen Zulassungsverfahren. Das molekulare Ansprechen steht für die Klinik absolut als Effektivitätsparameter im Vordergrund, weil es, und das ist seit 25 Jahren bekannt, in der IRIS-Studie belegt, ein Surrogatparameter für das Überleben ist, und zwar für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben. In dieser Studie wurde der Terminus MMR definiert, den wir bis heute anwenden. Wir wollen eine MMR, das heißt eine 3-Log-Reduktion der Tumormasse innerhalb eines Jahres erreichen. Das wurde mit Asciminib in allen bekannten Studien schneller erreicht als mit den Vergleichstherapien, auch in der Erstlinie.

Damit ist der Patient in einer Sicherheit, weil in der IRIS-Studie 100 Prozent der Patienten, die eine MMR erreicht haben, keinen Todesfall an CML erlitten haben. Insofern ist das für uns, für alle Therapien in der CML, nach wie vor ein wichtiger Parameter. Wir sind aber inzwischen durch die fortschreitende Technologie in der Lage, die Resterkrankung deutlich sensitiver zu bestimmen. Wir haben jetzt die MMR 4,5, also die 4,5-Log-Reduktion, definiert, die wiederum eine Voraussetzung für das Absetzen der Therapie ist.

Auch bei guter Verträglichkeit einer Therapie mit Asciminib ist das Absetzen für viele Patienten, gerade für junge Frauen, die eine Schwangerschaft beabsichtigen, ein sehr wichtiger Parameter. Therapie mit Absetzen hat die beste Lebensqualität, auch wenn wir davon ausgehen, dass unter Asciminib die Lebensqualität, und das wurde in den beiden hier vorgelegten Studien sehr klar bewiesen, sehr gut ist, deutlich besser als bei der entsprechenden Vergleichstherapie in den Studien.

Insofern, und das geht insbesondere aus der ASC4START-Studie hervor, ist die Verträglichkeit deutlich besser, die Zeit bis zum Absetzen ist deutlich besser als beim Nilotinib in der Vergleichstherapie. Insofern sehen wir für Asciminib in der Erstlinie einen deutlichen Vorteil, einen deutlichen Benefit und übertragen, ohne in unseren Leitlinien Linien zu nennen, diese Daten auf alle anderen Situationen nach Resistenz und Intoleranz. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hochhaus. – Frau Professor Saussele und Herr Professor Wörmann haben sich gemeldet. Frau Saussele, bitte.

**Frau Prof. Dr. Saussele (Deutsche CML-Allianz):** Den Ausführungen von Herrn Hochhaus ist nur wenig hinzuzufügen. Ich wollte betonen, die Verträglichkeit von Asciminib ist im klinischen Alltag wirklich hervorzuheben. Wir haben sehr viele positive Erfahrungen im klinischen Alltag mit den Patienten unter Asciminib. Ich wollte betonen, dass wir Kliniker eigentlich nicht mehr in Linien denken, insbesondere, wenn es um Unverträglichkeit geht. Es wurden leider von Anfang an in der CML Erst-, Zweit- und Drittlinien definiert. Aber wenn man die Studie genau anschaut, ist es immer ein Gemisch von Verträglichkeit und Resistenz, macht die Studien auch schwer untereinander vergleichbar, weil der Anteil von Patienten unterschiedlich ist, die wegen Verträglichkeit und wegen echter Resistenz wechseln. Im klinischen Alltag rede ich nicht mit den Patienten, sie sind jetzt in der Drittlinie oder in der Zweitlinie, wenn sie wegen Unverträglichkeit wechseln müssen und sollten. Dieses, wir sagen, Linienagnostische ist für uns nicht so relevant.

Die Ausführungen zur molekularen Remission kann ich nur bestätigen. Wir haben in Studien, auch in unserer deutschen CML-Studiengruppe, nachgewiesen, dass Patienten, die eine MMR erreicht haben, im Langzeitüberleben sehr sicher sind und mit der Erkrankung dauerhaft keine Probleme mehr haben. Deshalb ist es das Therapieziel Nummer eins.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Saussele. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte den letzten Punkt noch einmal kurz aufgreifen. Wir versuchen, in der Diskussion mit Ihnen und den Kostenträgern bezüglich dieser molekularen Remission eine einheitliche Linie zu haben. Wir haben es intensiv mit Ihnen beim Multiplen Myelom diskutiert, ein wenig bei der chronisch-lymphatischen Leukämie. Die Differenzierung, die wir für uns fachlich zurzeit machen, ist: Ist es ein Parameter für gutes Ansprechen? Das ist für Patienten sehr wichtig, weil sie sich damit sicher fühlen als Surrogatparameter. Oder darüber hinaus: Ist es therapiesteuernd? In diesem Fall haben wir geschrieben, es ist patientenrelevant, weil es therapiesteuernd ist, weil es die Therapiepause festlegt. Je höher die Chance einer MMR ist, also einer sehr guten molekularen Remission, umso höher die Chance, dass das machbar ist und früh machbar ist und länger anhält. Deshalb haben wir hierin einen direkt patientenrelevanten Endpunkt gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Wiedemann, Sie haben eine Kopfbewegung gemacht, das werde ich als Meldung. Bitte schön, Herr Wiedemann.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Ich wollte dem nur zustimmen. Was mich wundert: Das gute molekulare Ansprechen scheint bei Asciminib sehr viel schneller erreicht zu werden, als bei den TKI der zweiten Generation. Mich wundert, dass man das bei den harten klinischen Daten nicht sieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wiedemann. – Frau Witt vom GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Witt (GKV-SV):** Ich habe ich eine Frage an die AkdÄ oder an Professor Wiedemann, selbstverständlich auch an die anderen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme bereits ausgeführt, dass die Daten der Erstlinie bzw. Drittlinie nicht so einfach auf die Zweitlinie zu übertragen sind. Könnten Sie das noch einmal begründen oder dazu ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wiedemann als erster, bitte. Danach gebe ich den anderen Experten noch einmal die Möglichkeit.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Aus Sicht der Arzneimittelkommission besteht bei den erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML, die zuvor mit einem TKI behandelt worden sind, vor allem in der Zweitlinientherapie kein Zusatznutzen für Asciminib nach den vorliegenden Daten, die wir vom IQWiG geprüft bekommen haben. Es wird von unserer Seite vorgeschlagen, den Beschluss zu befristen und eine Einreichung der vorhandenen relevanten Daten zur Bewertung zu fordern. Zwar glaube ich auch, dass Herr Professor Hochhaus mit den vorgetragenen Argumenten wahrscheinlich recht behalten wird, aber momentan ist das, was wir vorgelegt und vom IQWiG wie immer gut geprüft bekommen haben, insgesamt nicht ausreichend, um daraus zu schließen, dass wir einen Nutzen in der Zweitlinie haben.

Es ist nicht direkt eine Antwort auf Ihre Frage, aber es ist für uns wichtig, dass man das noch einmal vorbringt. Theoretisch glaube ich an das, was Herr Professor Hochhaus sagt, aber gezeigt worden ist es nicht. Wir können nur beurteilen, was gezeigt worden ist. Das muss man noch tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wiedemann. – Herr PD Dr. Held zur Ergänzung, bitte.

**Herr PD Dr. Held (AkdÄ):** Wegen des Zusatznutzens Übelkeit, Erbrechen und der besseren Verträglichkeit ist es für die Kliniker immer relativ gut zum persönlichen Einschätzen, wie hoch die Number needed to treat ist. Die habe ich schlecht aus dem mehr als 1.500 Seiten umfassenden Modul 4 herausfinden können. Vielleicht könnten Sie mir diese Number needed to treat nennen, Asciminib im Vergleich zu den übrigen TKI.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Held. – Frau Docter von Novartis hat sich ohnehin gemeldet. Danach kommen Frau Witt und Herr Jantschak. Frau Docter, bitte.

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Vielen Dank. Wir haben zwei Fragen herausgehört. Ich möchte erst einmal an den Kollegen Klebs übergeben.

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

**Herr Dr. Klebs (Novartis):** Ich kann zu beiden kurz etwas sagen. Zur Number needed to treat: Diese gehört nicht zum Standardreporting im Rahmen des Dossiers. Von daher versucht unser Statistiker, Herr Klein-Hessling, ob er die Ihnen in Kürze nachliefern kann. Aber die können wir jetzt nicht aus dem Hut zaubern.

Zu den Kommentaren von Herr Professor Wiedemann: Das ist tatsächlich so. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme die IQWiG-Kritik aufgegriffen, noch einmal eine systematische Literaturrecherche gemacht, ob es Evidenz höherer Evidenzgrade gibt, und festgestellt, dass

es keine weiteren Studien gibt, die wir heranziehen könnten. Im Rahmen der Stellungnahme haben wir die Ergebnisse der ASC2ESCALATE umfassend nach den Nutzenbewertungskriterien dargestellt. Es ist da so, dass wir insbesondere für die Verträglichkeit, wie Herr Professor Hochhaus das erwähnt hat, zeigen konnten, dass gerade bei den verschiedenen Safety-Parametern, insbesondere beim Endpunkt Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, eine konsistente Vergleichbarkeit zur Erstlinientherapie und zur Drittlinientherapie besteht. Wir haben es entsprechend grafisch dargestellt, aber das können Sie nicht sehen. Das haben nur das IQWiG und der G-BA bekommen. Wir haben dazu Daten nachgeliefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klebs. – Ich schaue zurück in Richtung Frau Witt. Haben Sie eine Nachfrage oder weitere Fragen?

**Frau Dr. Witt (GKV-SV):** Ich habe noch andere Fragen, wenn die nächsten Meldungen sich zu diesem Thema äußern wollen – Ich habe später Fragen zum Therapieziel und zur Prognose.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann nehme ich zuerst die anderen und schreibe Sie wieder dahinter auf die Rednerliste, Frau Witt. Herr Jantschak und Herr Kranz, und danach ist Frau Witt wieder an der Reihe. Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Ich habe eine bewertungstechnische Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben eine neue Metaanalyse unter Berücksichtigung der round about 16 fehlenden Patienten, die mit Bosutinib behandelt wurden, vorgelegt. Zeigen sich in den patientenrelevanten Endpunkten Unterschiede? Gibt es jetzt zusätzliche Endpunkte, die die statistische Signifikanz erreichen, oder sind das eher Unterschiede in den Zahlenwerten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Das macht Herr Klein-Hessling.

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

**Herr Klein-Hessling (Novartis):** Wie Sie schon gesagt haben, haben wir auf der Basis der Anmerkungen des IQWiG für die Stellungnahme neue zusätzliche Analysen gerechnet, nun einschließlich mit Bosutinib in der zVT. Den Punkt haben Sie nicht angesprochen, aber den halte ich auch für wichtig. Wir haben auch den EORTC QLQ-CML24 mit der korrekten Responseschwelle von zehn statt 15 Punkten neu berechnet.

Maßgebliche Unterschiede bei der Bewertung der Endpunkte gegenüber der IQWiG-Nutzenbewertung ergeben sich jetzt für den EORTC QLQ-CML24, die Symptomlast und die Auswirkungen auf das tägliche Leben, wo wir Vorteile sehen. Bei den unerwünschten Ereignissen sehen wir nun zusätzlich einen Vorteil bei der Gesamtheit der schweren UE, auch bei der Berechnung des relativen Risikos und zudem bei den schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wo wir zuvor keinen signifikanten Vorteil gesehen haben. Hier sehen wir nun auch einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Asciminib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klein-Hessling. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Im EORTC QLQ-C30 keine zusätzlichen signifikanten Ergebnisse?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klein-Hessling, bitte.

**Herr Klein-Hessling (Novartis):** Nein, hier haben sich im Vergleich zur Nutzenbewertung des IQWiG keine Änderungen ergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kranz vom IQWiG und danach wieder Frau Witt. Herr Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz (IQWiG):** Ich möchte noch einmal auf den Punkt zurückkommen, den Frau Witt angesprochen hat. Es wurde seitens der Kliniker betont, dass Therapielinien eher keine Rolle mehr spielen. De facto wurden aber zwei Studien in der ersten Therapielinie und eine Studie ab der dritten Therapielinie durchgeführt. Hier beziehe ich mich auf RCTs. Zurück bleibt die Evidenzlücke für die zweite Therapielinie, für die laut AkdÄ der Bedarf nach neuen Therapieoptionen aufgrund potenzieller Verträglichkeitsprobleme deutlich größer ist als in der ersten Therapielinie. Daher meine Frage an den pU: Wieso wurden keine RCTs in der zweiten Therapielinie durchgeführt bzw. solche Patienten in die durchgeführten Studien eingeschlossen? Das wäre grundsätzlich möglich gewesen, und wir müssten jetzt nicht darüber spekulieren, ob die vorhandenen Daten auf die Zweitlinie übertragbar sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet für den pU?

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Das macht Herr Dr. Klebs.

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

**Herr Dr. Klebs (Novartis):** Letztendlich sind die Zulassungsstudien in der Verantwortung des Mutterkonzerns. Wir haben nur ein begrenztes Recht, mitzureden und zu steuern. Man hat sich in Absprache mit EMA und FDA dazu entschieden, weil man in der dritten Linie plus Daten hatte und auch für die Erstlinie ein sehr großes Evidenzpaket hatte, für die Zweitlinie diese Lücke nur noch über eine einarmige Studie zu schließen.

Letztendlich sieht man, dass die EMA diesen Daten gefolgt ist und eine umfassende Zulassung basierend auf dem Gesamtdatenpaket ausgesprochen hat. Von daher können wir hier leider für die zweite Linie keinerlei RCT liefern, sondern nur das, was an bestverfügbarer Evidenz da ist.

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

**Frau Dr. Witt (GKV-SV):** Ich möchte gerne auf Therapieziele und Prognose zu sprechen kommen. Sie haben sich dazu schon eingehend geäußert. Ich habe hier aber noch Nachfragen. Es ist so, dass Asciminib im Gegensatz zu den anderen TKI speziell nur für die chronische Phase zugelassen ist. Ein Therapieziel ist, diese akzelerierte Phase oder Blastenkrise zu verhindern. Wie müssen wir uns das vorstellen? Gibt es Unterschiede im therapeutischen Vorgehen – weil Sie hier nach Label sehr eingeschränkt sind – im Gegensatz zu den anderen TKI, die auch speziell für die akzelerierte und Blastenkrise zugelassen sind? Daraus habe ich eine Anschlussfrage: Ist es möglich, dass man es therapeutisch erreichen kann, wenn der Patient bereits in einer Blastenkrise ist, dass man ihn zurück in die chronische Phase bekommen kann? Ist das therapeutisch möglich?

Ich habe noch eine Frage: Zum Therapieziel haben Sie gesagt, es ist die therapiefreie Remission, sodass man hier ein Absetzen des TKI für einen bestimmten Zeitraum erlangen kann. Nach unserem Verständnis ändert sich aber die Chance darauf, eine tiefe freie Remission zu erreichen, auch mit der Anzahl der zuvor eingesetzten TKI. Ändert sich auch die Dauer dieses Zeitraumes, oder wie verändert sich die Prognose über die Anzahl der Therapielinien, was letztendlich doch Linien sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt. – Als erstes hat sich Herr Professor Hochhaus gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Das sind wichtige Fragen, die den Wirkungsmechanismus von Asciminib und die genetische Evolution während des Beginns der Blastenphase betreffen. Asciminib ist für die chronische Phase zugelassen. Das hat den guten Grund, weil es BCR-ABL-spezifisch ist. Die Blastenphase ist durch genetische Zusatzaberrationen gekennzeichnet, häufig mit Relevanz für die Signalübertragung in den

Blasten. Insofern gehen wir nicht davon aus, dass Asciminib allein in der Blastenphase ein wirksames und sinnvolles Medikament sein wird.

Es sind Studien im Gange, die es mit Chemotherapie kombinieren, gerade bei der akuten lymphatischen Leukämie, die mit der Blastenphase vergleichbar ist. Das ist sicher sinnvoll, aber als Monotherapie würde ich es hier nicht einsetzen. Die akzelerierte Phase, die Sie ansprechen, ist von der WHO abgeschafft worden. Das hat einen guten Grund, weil die Definition der akzelerierten Phase aus der Zeit vom Interferon und vom Hydroxyurea stammte, in der wir diese langsame, schrittweise Progression gesehen haben. Das sehen wir heute nicht mehr.

Heute sehen wir auch bei Diagnose die chronische Phase, die durch Risikoparameter bestimmt ist. Wir haben diesenELTS-Score und genetische Risikofaktoren, die zusätzlich dazukommen. Aber alles das fassen wir unter chronischer Phase zusammen. Alle diese Patienten sind in die beiden genannten Studien eingeschlossen worden. Eine separate Zulassung für die akzelerierte Phase, die vonseiten der WHO schon nicht mehr existiert, würde ich nicht anstreben und nicht befürworten.

Diese Argumente zeigen aber, dass ein möglichst früherer Einsatz eines BCR-ABL-spezifischen Medikamentes sehr sinnvoll ist. Wir haben positive Drittliniendaten, aber ich sehe die Erstliniendaten, die jetzt vorliegen, noch deutlich vorteilhafter, weil es hier um die Spezifität der Inhibition geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hochhaus. – Frau Saussele oder Herr Wörmann, haben Sie noch Anmerkungen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht die Ergänzung noch: Es ist heute ganz selten, dass Patienten in der Blastenkrise noch diagnostiziert werden. Wir diskutieren sogar etwas kurios, ob das Alter der Patienten jünger geworden ist, weil das manchmal so aussieht. Der Grund ist, dass in unserem Gesundheitssystem durch die Checks, in denen die Blutbilder heute enthalten sind, viele Patienten sehr früh diagnostiziert werden. Deshalb ist das dominierende Krankheitsbild die chronische Phase.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Witt, sind Ihre Fragen beantwortet?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Ich habe die Antwort zur therapiefreien Remission vergessen.

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

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Therapiefreie Remission ist nach wie vor unser Ziel. Sie fragten nach der Anzahl der Vortherapien, die negativ für die therapiefreie Remission ist. Das ist nicht die Anzahl der Therapien, sondern die genetische Evolution, die dahinter steht. Das heißt, wir sehen Resistenzen immer wieder mit neuen Mutationen. Das triggert eine neue Therapie. Die Zahl der Vortherapien ist nur ein Surrogat für die tatsächliche genetische Evolution.

Dass in dieser Situation ein BCR-ABL-spezifischer Inhibitor nicht zu bevorzugen ist, ist, glaube ich, logisch und dass wir deshalb auch die therapiefreie Remission in dieser Situation schwerer erreichen können. Wir hatten ursprünglich in den Leitlinien definiert, dass nach Resistenz eine therapiefreie Remission nicht angestrebt werden sollte. Das haben wir inzwischen mit höherer Datenlage etwas relativiert. Aber die Chance, nach dem Absetzen eine Stabilität zu erreichen, ist tatsächlich schlechter.

Deshalb ist unser Therapieziel, in der Erstlinie, spätestens in der Zweitlinie oder nach Intoleranz zu jeder Zeit möglichst rasch eine tiefe molekulare Remission zu erreichen, um die therapiefreie Remission früh anzustreben. Dass das retrospektiv, insbesondere in der EURO-SKI-Studie, auch zum späteren Zeitpunkt erreichbar ist, ist klar, aber, wie Sie richtig sagen, zu einem geringeren Stabilitätsanteil.

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

**Frau Dr. Witt (GKV-SV):** Ich muss noch einmal nachfragen, damit ich es verstehe. Wie definiert sich der Progress? Wenn Sie anfangen, in der chronischen Phase zu behandeln, was genau ist der Progress? Ist es der Übergang in die Blastenphase? Kommt man aus der Blastenphase wieder zurück in die chronische Phase? Ist das therapeutisch machbar?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Wir nennen in der Klinik mit „Progress“ tatsächlich den Beginn der Blastenphase. Wir haben aber auch die Definition einer Resistenz. Das heißt, dass nach einem ursprünglichen Ansprechen ein Anstieg der PCR erfolgt, des BCR-ABL-Levels. Wir haben den Begriff „Refraktärität“, das heißt, dass wir gleich zu Beginn der Therapie kein Ansprechen in der PCR erreichen. Das heißt, wir verlegen die Definitionen eher in die PCR-Kategorie, außer bei Beginn der Blastenphase.

Deshalb trennen wir den Begriff „Progress“ von diesem Begriff „Resistenz“, der nur einen Anstieg der PCR darstellt, aber einen Trigger für eine Therapieänderung impliziert. Aber das ist kein Progress im eigentlichen Sinne, weil wir, wenn wir eine Stufe zurückgehen, das hämatologische Rezidiv, das heißt, nach ursprünglicher hämatologischer Remission Wiederanstieg der Leukozyten ohne Blasten, nicht mehr beobachten, weil wir schon relativ früh mit der PCR-Kontrolle, deshalb ist die uns so wichtig, agieren können.

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

**Frau Dr. Witt (GKV-SV):** Ich bedanke mich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Jetzt habe Herrn Jantschak und Herrn Kranz. Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften zum Stellenwert von Ponatinib bei den vorbehandelten Patienten. Es wurde kritisiert, dass wir das hier in der individualisierten Therapie mit aufgenommen haben. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie die Patienten mit dieser spezifischen T315I-Mutation als eigene Gruppe sehen würden?

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

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Ich kann dazu gerne etwas sagen. Aus dem Studiendesign von der ursprünglichen ASCEMBL-Studie, darauf beziehen Sie sich, also Drittlinie, wissen wir aus der Phase I, dass Asciminib eine höhere Dosis für die T315I-Mutation braucht. Da die ASCEMBL-Studie mit 80 Milligramm pro Tag durchgeführt wurde, wurden diese Patienten ausgeschlossen. Deshalb sind auch die Patienten mit T315I-Mutation, die mit Ponatinib behandelt wurden, im Vergleich ausgeschlossen. Insofern sehen wir hier, weil eine unterschiedliche Dosis von Asciminib gebraucht wurde, eine spezielle Kategorie.

Aber es gibt auch Ponatinib-Therapien außerhalb der T315I-Mutation. Auch da ist es wirksam. Hier gibt es eine sehr ausführliche Auswertung, wie die Asciminib-Wirksamkeit aus der Phase-I-Studie bei diesen Patienten ist. Asciminib ist wirksam nach Ponatinib-Vorthherapie, ist aber besser wirksam ohne diese Ponatinib-Vorthherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hochhaus. – Ergänzungen Frau Saussele, Herr Wörmann?

**Frau Prof. Dr. Saussele (Deutsche CML-Allianz):** Dem ist nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Im Rahmen unserer zVT - patientenindividuelle Therapie - wäre es nicht falsch. So habe ich das jetzt verstanden.

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

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Ich habe die Frage inhaltlich nicht verstanden. Frau Docter will, glaube ich, etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann hat sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben in der letzten Anhörung schon dazu diskutiert. Der Punkt war, dass Ponatinib ein sehr eigenes Nebenwirkungsspektrum hat. Das waren diese Gefäßverschlüsse. Das haben wir damals diskutiert. Nebengedanke: Es ist dreieinhalbmal teurer wie die Vergleichspräparate. Insofern dürfen Sie es in den Korb hineintun. Da freut sich der Unternehmer. Von unserer Seite haben wir uns etwas zurückgehalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Danke schön. – Frau Docter, Sie bringen Ihre Freude zum Ausdruck.

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Herr Klebs hat noch eine Ergänzung.

**Herr Dr. Klebs (Novartis):** Zur Frage von Herrn Jantschak: Die T315I-Mutation ist in dem Flussdiagramm der DGHO-Leitlinie separat dargestellt, weil sie eine besondere Bedeutung hat. Ich verrate nichts Geheimes, wenn ich sage, dass das regulatorisch eine eigene Entität ist. Wie manche von Ihnen verfolgt haben, gab es eine positive Opinion der EMA zu Asciminib zur Behandlung von T315I-Mutationen. Von daher können wir klar sagen, dass die T315I-Mutation bisher nicht Teil unserer Zulassung war, sondern jetzt mit einer positive Opinion versehen wurde und damit zukünftig, wenn die Europäische Kommission das übernimmt, Teil der Zulassung wird. Aber momentan ist es definitiv nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klebs. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, haben Sie eine Frage dazu oder zu einem anderen Thema, sonst würde ich Herrn Kranz das Wort geben, weil er schon länger auf der Rednerliste steht?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich habe eine Nachfrage zu einem anderen Thema.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz (IQWiG):** Ich möchte gerne auf einen anderen Themenkomplex zu sprechen kommen. TKI sind grundsätzlich eine Erfolgsgeschichte bei der CML. Die Lebenserwartung hat sich durch diese Therapien für viele Patienten weitgehend normalisiert. Das bedeutet auch, dass neue Arzneimittel in dieser Indikation keine Vorteile mehr im Gesamtüberleben zeigen können, sondern dass der Fokus auf der Verbesserung der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verringerung etwaiger Nebenwirkungen liegt. Das zeigt sich auch in den Studien zu Asciminib. In der Studie ASC4FIRST war der Behandlungsabbruch aufgrund von UE sogar der primäre Endpunkt.

Die genannten Endpunkte sind bekanntermaßen subjektiv beeinflussbar. Daher ist hier ein verblindetes Studiendesign besonders wichtig, um das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse gering zu halten. In beiden Studien wurde allerdings gänzlich auf eine Verblindung verzichtet, obwohl eine Verblindung bei den in den Studien eingesetzten oralen Therapieoptionen relativ einfach umzusetzen gewesen wäre. Vielleicht können der pU und Herr Hochhaus, der PI der Studie ASC4FIRST war, die Rationale für diese Entscheidung einmal darlegen.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Der pU sollte beginnen.

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Herr Klebs beginnt.

**Herr Dr. Klebs (Novartis):** Auch hier kann ich Ihnen leider nur antworten, dass die Zulassungsstudien im Mutterkonzern aufgesetzt werden. Ich stimme Ihnen zu, dass es grundsätzlich möglich ist, die TKI zu verblinden. Weil wir aber zum Beispiel eine Therapie im Grunde mit allen TKI in der ersten Linie zugelassen haben, bedeutet das, dass Sie für die meisten der Patienten alle TKI oder zumindest einen relativ großen Überhang vorrätig haben müssen, weil Sie bei der Studienmedikationszuteilung nicht genau wissen, in welchem Land letztendlich welche Präferenz gewählt wird, sodass am Ende für alle Patienten verblindete Studienmedikation zur Verfügung steht.

Man hat sich wieder mit der EMA abgestimmt und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass selbst wenn es ein größeres Verzerrungspotenzial gibt, ein offenes Studiendesign regulatorisch akzeptabel ist. Wir haben auch eine umfassende Sensitivitätsanalyse vorgelegt, der Sie dankenswerterweise gefolgt sind. Über die verschiedenen Analysetypen hinweg konnte man konsistent sehen, dass wir zumindest für einige Endpunkte Signifikanzen erreichen konnten. Von daher, ja, es ist ein Verzerrungspotenzial gegeben, aber ich denke, gerade weil wir sowohl über den CML24 als auch den QLQ als auch in den anderen Endpunkten Vorteile sehen, dass das robust ist.

Um noch einmal auf spezielle Endpunkte zu gehen: Wenn man sagt, das Verzerrungspotenzial ist bei den PRO vielleicht ein wenig größer, dann haben wir noch zusätzlich die positiven Daten im Bereich der Sicherheit und zum Beispiel die Beurteilung, ob es erforderlich ist, die Medikation zwingend abzubrechen und damit die Therapie nicht mehr fortsetzen zu können. Da ist die Schwelle vielleicht ein wenig höher, dass man sich diese Entscheidung nicht so leicht und von der Kenntnis des Produktes komplett abhängig macht, genauso wie die berichteten schweren unerwünschten Ereignisse, die aus unserer Sicht eine relativ gute Robustheit liefern.

In der Gesamtschau haben wir ein relativ umfassendes Paket an verschiedenen Endpunkten und nicht nur einen einzelnen Ausreißer, sodass wir der Meinung sind, dass wir damit einen beträchtlichen Zusatznutzen über diese zahlreichen Endpunkte ableiten können.

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

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Herr Kranz, Sie haben von der Theorie her völlig recht, aber in der Praxis lässt sich das nicht immer so umsetzen, um alle Fragen, die man an so eine Studie stellen will, zu beantworten. Ich muss einschränkend sagen, ich war PI in Deutschland für die ASC4FIRST-Studie, aber nicht global. Insofern war mein Einfluss etwas beschränkt. Aber die Studie hat den besonderen Charme, dass die Vergleichsgruppe Stratifikationsmerkmal war. Das heißt, wir haben aus der klinischen Sicht gemeinsam mit den Patienten festgelegt, welches die Standardtherapie wäre – Imatinib oder einer der Zweitgenerationsinhibitoren. Insofern ist die Studie für alle Standardtherapien zu diesem Zeitpunkt geöffnet worden. Das ist meines Erachtens ein großer Vorteil.

In dieser Situation, es wurde angesprochen, ist aus Sicherheitsgründen die Kenntnis des gegebenen Arzneimittels extrem wichtig. Es steht im Studienprotokoll, dass man Dosisreduktionen bzw. Absetzen der Therapie nach dem entsprechenden Label der gegebenen Therapie machen soll. Insofern wäre das nur möglich, wenn man einen einzelnen Vergleich hätte und nicht das gesamte Spektrum der damals verfügbaren Therapien für die Erstlinientherapie der CML. Ich halte diesen Vorteil, wirklich gegen alles getestet zu haben, für dominierend gegenüber Ihrem Argument, eine verblindete Therapie durchgeführt zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hochhaus. – Herr Kranz, möchten Sie darauf reagieren?

**Herr Dr. Kranz (IQWiG):** Ja, ich bin nur so mäßig überzeugt, weil man zumindest die Patienten hätte verblinden können. Die Behandler hätten die Zuteilung durchaus kennen

können, um auf diese Nebenwirkungen reagieren zu können. – Ich habe eine Anschlussfrage, Herr Hecken, wenn ich darf.

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

**Herr Dr. Kranz (IQWiG):** Wir haben angesprochen, dass die Verbesserung von Symptomen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant ist. Das lässt sich hier nur über patientenberichtete Endpunkte sinnvoll erheben. Den Endpunkten kommt dadurch eine besondere Bedeutung hier in der Therapiesituation zu. Bei der Erhebung dieser Endpunkte ist es in beiden Studien, ich kann es leider nicht anders sagen, zu schwerwiegenden Fehlern gekommen. Nur rund 50 Prozent der Patienten hatten einen adäquaten Baselinewert und können so in den Analysen berücksichtigt werden. Zudem brechen die Rücklaufquoten frühzeitig und differenziell ein. Das schränkt die Aussagesicherheit dieser Endpunkte massiv ein. Man muss sagen, die Daten befinden sich hier an der absoluten Unterkante dessen, was überhaupt noch interpretierbar ist. Uns ist schleierhaft, wie so etwas in zwei zeitlich versetzten und voneinander unabhängig laufenden Studien gleichermaßen passieren konnte, insbesondere, warum diese Probleme maßgeblich in westlichen Studienzentren aufgetreten sind. Vielleicht kann der pU hierzu noch einmal ausführen. – Vielen Dank.

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

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Herr Klebs.

**Herr Dr. Klebs (Novartis):** PRO sind uns wichtig. Sie sind ein wichtiges Element im Bewertungsprozess. Wir leiten von diesen regelmäßig einen Zusatznutzen ab, hier zum Beispiel im QLQ-30 und im CML24, aber auch in anderen Indikationen. Wir haben einen unglücklichen Verlauf, den wir versucht haben, mit einem sehr hohen Aufwand über den Missing at Random-Ansatz zu kompensieren. Wir begrüßen ausdrücklich, dass das IQWiG dem Ansatz in der Bewertung gefolgt ist. Ein Grund war zum Beispiel, warum es bei den Studien ein Problem gab, dass es unterschiedliche Definitionen im Studienprotokoll gab. Da war definiert, dass bis zur ersten Einnahme der Medikation Baseline möglich ist. Im statistischen Analyseplan stand, Baseline gilt bei Randomisierung. Das ist einfach menschliches Versagen. Das ist nicht gut gelaufen.

Das hat aber dazu geführt, dass die Zentren, die nur das Studienprotokoll kannten, die Visiten teilweise bis First Drug Intake gemacht haben, und das vollkommen angemessen anhand des Studienprotokolls. Es war aber am Ende die Diskrepanz in unserem statistischen Analyseplan. Am Ende ist das der größte Teil der Werte, der durch diese Diskrepanz zwischen der Definition im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll entsteht. Das haben wir versucht, in den Sensitivitätsanalysen nach der Belegung des Missing at Random umzusetzen, und sehen, wie gesagt, für mehrere Endpunkte Vorteile.

Warum ist das in zwei Studien passiert, obwohl diese zeitlich beieinander lagen? Es gab tatsächlich eine gewisse zeitliche Überlappung der Studien. Wir sehen einen Umstieg von papierbasierten Fragebögen auf elektronische Fragebögen. Es ist in beiden Studien der gleiche Vendor mit seinen entsprechenden Devices und seiner Plattform, die dahinter liegt, genutzt worden, sodass man die gleichen Probleme in beiden Studien hatte. Hätte man dagegen steuern können? Ja, man hat es im Grunde zu spät versucht. Es gab eine umfassende Diskussion mit dem Mutterkonzern, wie man in Zukunft damit umgeht. Man hat auch entsprechende Konsequenzen gezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kranz, haben sie eine Nachfrage, eine weitere Frage oder Anmerkung?

**Herr Dr. Kranz (IQWiG):** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe noch Frau Müller mit einer Frage.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Es ist schon ungewöhnlich, unterschiedliche Definitionen im SAP und im Studienprotokoll. – Ich habe eine Frage zu den nachgereichten Daten, inklusive der

wenigen Bosutinib-Patienten im Vergleichsarm oder die dazu zugeteilt wurden, und unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des IQWiG: Sie haben darauf hingewiesen, dass sich neben dem vorher schon bestehenden Vorteil bei Therapieabbruch wegen UE jetzt auch in der Gesamtrate der schweren UE ein Vorteil zeigen würde, wenn ich das richtig verstanden habe. Bitte korrigieren Sie mich. Die liegt nun den ganzen Stellungnehmern nicht vor. Jetzt bitte ich Sie, können Sie sagen, wie die Hazard Ratio, oberes KI, p-Wert aussieht? Wir konnten das so nicht verifizieren.

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

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Das macht Herr Klein-Hessling.

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

**Herr Klein-Hessling (Novartis):** Es ist so, dass wir in der Metaanalyse primär weiterhin die Hazard Ratio darstellen. Hier sehen wir einen Effektschätzer von 0,75 mit einem oberen Konfidenzintervall von 0,91. Hier sei dazu gesagt, dass wir bei der Berechnung der Ereigniszeitanalyse bereits im Dossier einen statistisch signifikanten Vorteil gezeigt haben. Nun zeigen wir allerdings auch bei der Berechnung des relativen Risikos, wie es das IQWiG in seiner Nutzenbewertung gemacht hat, einen statistisch signifikanten Vorteil. Hier sehen wir einen Effektschätzer von 0,85 mit einem oberen Konfidenzintervall von 0,98 zugunsten von Asciminib.

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

**Frau Dr. Müller (KBV):** Danke schön. – Neu ist jetzt beim relativen Risiko gekommen, was die ähnlich langen Beobachtungszeiten entsprechend adressiert, dass es hier auch einen Vorteil gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp (PatV):** Ich habe eine Frage zu dem Therapieziel der therapiefreien Remission. Asciminib ist noch ganz neu, das heißt, Langzeitdaten gibt es noch nicht. Aber meine Frage ist: Gibt es schon erste Erkenntnisse oder laufende Studien?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Holtkamp. – Wer möchte dazu antworten? Herr Professor Hochhaus, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz):** Frau Holtkamp, beide Studien haben in Form von Amendments die therapiefreie Remission in verschiedener Weise implementiert, in der ASC4FIRST-Studie nach fünf Jahren Therapieminimum und entsprechend einem Jahr tiefer molekularer Remission, in der ASC4START-Studie drei Jahre Therapie und ein Jahr tief. Es ist sehr sinnvoll, hier unterschiedliche Zeiten zu adressieren, um zu lernen, ob mit Asciminib die Stabilität der Remission so viel besser ist, dass man eine kürzere Therapiedauer veranschlagen kann. In beiden Studien ist es vorgesehen. Die ersten Patienten in der ASC4START-Studie sind jetzt so weit, dass sie absetzen können. Über Ergebnisse kann ich noch nicht berichten.

Wenn ich noch ein kleines Wort zur Frage der PRO, zu Herrn Kranz sagen darf: Die 50 Prozent haben wir im Steering Board der Studie nicht akzeptiert. Wir haben den Sponsor der Studie intensiv befragt, wie das gekommen ist. Hier kam dann dieses Ergebnis, welches berichtet wurde. Wir gehen jetzt von 80 Prozent validen Baseline-Daten aus, weil es für uns als Kliniker völlig logisch ist, dass man bis zum Therapiebeginn die Baseline ausdehnen kann. Dass das nicht im statistischen Plan stand, haben wir zu dem Zeitpunkt nicht gewusst. Insofern gehe ich davon aus, dass hier tatsächlich valide Daten von 80 Prozent der Patienten vorliegen.

Rein technische Frage, und das sage ich aus der Sicht der Universitätskliniker, die hier in Deutschland teilgenommen haben: Wir haben nach wie vor in unseren WLAN- und

elektronischen Systemen erhebliche Lücken. Wenn man mit elektronischen Systemen arbeiten will, was für jede PRO-Analyse die Zukunft ist, braucht man einen validen Zugang. Hier ist es gerade bei Baseline häufig passiert, dass der Patient mit dem iPad nichts anfangen konnte. Hier haben wir Lücken auf der Studienteilnehmerseite, die wir gerade in Deutschland, Sie kennen die IT-Situation in Deutschland, dringend beheben müssen, weil PRO für uns extrem wichtig sind, auch für zukünftige Studien.

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

**Frau Dr. Holtkamp (PatV):** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Docter, ich gebe Ihnen, die Möglichkeit, ein kurzes Fazit über die letzte Stunde zu ziehen. Bitte schön.

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Vielen Dank, Herr Hecken, für die Stunde. Ich fange dort an, wo wir auch heute angefangen haben. In der Therapiesituation „nach genau einer Vortherapie“ liefert die ASC2ESCALATE die bestverfügbare Evidenz. Sie zeigt uns aber, das haben wir mit der Stellungnahme nachgereicht, wir haben die umfassenden Dossieranalysen nachgereicht, genau dieses vorteilhafte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das wir von Asciminib kennen. Wir sehen daher im Zusatznutzen keinen Unterschied.

Wir haben danach deutlich länger über die Situation der therapienaiven Patienten gesprochen. Wir haben gerade intensiv diskutiert, dass wir zu Beginn Analysen der PRO mit einem Problem hatten. Wir haben aber auch gesehen, dass die Studien so designt sind, dass sie trotzdem robuste Ergebnisse und Schlüsse erlauben. Die Daten zeigen deutlich, wie sicher und verträglich die Therapie ist. Sie zeigen die Vorteile in der Lebensqualität und in der Morbidität.

Wir haben außerdem besprochen, dass die MMR ein therapiesteuernder und damit per se patientenrelevanter Endpunkt ist und dass Asciminib auch da den Vorteil bietet. Damit sehen wir das, womit ich am Anfang eingeleitet habe. Asciminib ermöglicht den Patienten die optimale Krankheitskontrolle auf der einen Seite und gleichzeitig eine verträgliche Therapie bei einer angemessenen Lebensqualität. Für den Alltag der Patienten macht das einen beträchtlichen Unterschied. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Docter, an Sie und ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren. Ich beende diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und sage bis zum nächsten Mal. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:15 Uhr