

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2
Vortherapien)

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 27.03.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Asciminib wie folgt ergänzt:**

Asciminib

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2022):

Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Asciminib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Asciminib:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Insgesamt kein relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2023) sofern nicht anders indiziert.

Studie ASCSEMBL: Asciminib vs. Bosutinib; kontrollierte, randomisierte, offene Phase III-Studie; Datenschnitt vom 6.10.2021

Mortalität

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	157	n. e. 5 (3,2)	76	n. e. 2 (2,6)	2,29 [0,27; 19,59] 0,438

Morbidität

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] ^d p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Molekulares Ansprechen (MMR)					
MMR zu Woche 24	157	40 (25,5)	76	10 (13,2)	1,93 [1,03; 3,62] 0,029 AD = + 12,3 %
MMR zu Woche 96	157	59 (37,6)	76	12 (15,8)	2,38 [1,36; 4,16] < 0,001 AD = + 21,8 %

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^a
Progression in die Blastenkrise					
	157	n. e. 3 (1,9)	76	n. e. 4 (5,3)	0,29 [0,06; 1,32] 0,089
	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	MWD (95 %-KI) ^g	N	MWD (95 %-KI) ^g	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert
MDASI-CML – mittlere Änderung bis Woche 8					
Schwere krankheitsbezogener Symptome	157	-0,4 [-0,6; -0,2]	76	0,1 [-0,2; 0,4]	-0,5 [-0,9; -0,1] 0,007 Hedges' g ^h -0,35 [95 %-KI: -0,64; -0,07]
Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben	157	-0,2 [-0,6; 0,1]	76	-0,1 [-0,6; 0,4]	-0,1 [-0,7; 0,5] 0,769
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS – mittlere Änderung bis Woche 8)					
	157	1,5 [-1,6; 4,7]	76	-0,6 [-5,3; 4,1]	2,1 [-3,4; 7,6] 0,450
PGI-C – mittlere Änderung bis Woche 12					
	157	2,7 [2,5; 2,9]	76	3,0 [2,7; 3,3]	-0,3 [-0,7; 0,0] 0,060

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	156	0,66 [0,26; 0,95] 142 (91)	76	0,66 [0,26; 0,95] 74 (97,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	156	n. e. 28 (17,9)	76	n. e. 20 (26,3)	0,50 [0,28; 0,90] 0,018
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	156	9,26 [3,25; 21,19] 88 (56,4)	76	3,48 [1,84; 8,31] 52 (68,4)	0,68 [0,48; 0,96] 0,028 AD = + 5,78 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	156	n. e. 12 (7,7)	76	n. e. 20 (26,3)	0,21 [0,10; 0,44] < 0,001

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % (SOC, PT)					
Untersuchungen	156	28 (17,9)	76	24 (31,6)	0,45 [0,26; 0,79] 0,004 AD = -13,7 %
Alaninamino-transferase erhöht	156	1 (0,6)	76	11 (14,5)	0,04 [0,01; 0,31] < 0,001 AD = - 13,9 %
Aspartatamino-transferase erhöht	156	3 (1,9)	76	5 (6,6)	0,23 [0,05; 0,95] 0,027 AD = - 4,7 %
Lipase erhöht	156	6 (3,8)	76	4 (5,3)	0,61 [0,17; 2,16] 0,435
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	156	6 (3,8)	76	12 (15,8)	0,18 [0,06; 0,48] < 0,001 AD = - 12 %
Diarrhö	156	0	76	8 (10,5)	n. b.
Gefäß-erkrankungen	156	14 (9,0)	76	3 (3,9)	1,67 [0,47; 5,87] 0,421
Hypertonie	156	10 (6,4)	76	3 (3,9)	1,27 [0,35; 4,68] 0,718
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	156	36 (23,1)	76	14 (18,4)	1,31 [0,71; 2,43] 0,398
Neutropenie	156	24 (15,4)	76	9 (11,8)	1,31 [0,61; 2,82] 0,492
Thrombozytopenie	156	28 (17,9)	76	5 (6,6)	2,79 [1,08; 7,23] 0,027 AD = + 11,3 %

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	156	11 (7,1)	76	4 (5,3)	1,15 [0,36; 3,61] 0,816
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	156	0	76	4 (5,3)	n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	156	1 (0,6)	76	8 (10,5)	0,06 [0,01; 0,45] < 0,001 AD = - 9,9 %
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % (SOC)					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	156	0	76	4 (5,3)	n. b.
UE von besonderem Interesse (SOC, PT)					
Herzversagen (klinische Ereignisse)					
Grad ≥ 3	156	3 (1,9)	76	1 (1,3)	1,16 [0,12; 11,30] 0,898
SUE	156	3 (1,9)	76	1 (1,3)	1,16 [0,12; 11,30] 0,898
Ödem- und Flüssigkeitsretention					
Grad ≥ 3	156	0	76	3 (3,9)	n. b.
SUE	156	0	76	2 (2,6)	n. b.
Gastrointestinale Toxizität					
Grad ≥ 3	156	4 (2,6)	76	9 (11,8)	0,18 [0,05; 0,58] 0,001 AD = - 9,2 %
SUE	156	2 (1,3)	76	1 (1,3)	0,77 [0,07; 8,70] 0,834

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^a
Blutung					
Grad ≥ 3	156	3 (1,9)	76	1 (1,3)	1,12 [0,11; 11,03] 0,923
SUE	156	2 (1,3)	76	0	n. b.
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)					
Grad ≥ 3	156	3 (1,9)	76	13 (17,1)	0,09 [0,03; 0,32] < 0,001 AD = - 15,2 %
SUE	156	0	76	0	n. b.
Hepatotoxizität (Klinische Ereignisse)					
Grad ≥ 3	156	0	76	0	n. b.
SUE	156	0	76	0	n. b.
Überempfindlichkeit					
Grad ≥ 3	156	1 (0,6)	76	7 (9,2)	0,06 [0,01; 0,53] < 0,001 AD = - 8,6 %
SUE	156	0	76	4 (5,3)	n. b.
Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems					
Grad ≥ 3	156	5 (3,2)	76	2 (2,6)	0,90 [0,17; 4,72] 0,904
SUE	156	3 (1,9)	76	1 (1,3)	1,15 [0,12; 11,33] 0,902
Myelosuppression (Erythropenie)					
Grad ≥ 3	156	2 (1,3)	76	3 (3,9)	0,30 [0,05; 1,79] 0,161
SUE	156	0	76	0	n. b.

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^a
Myelosuppression (Neutropenie)					
Grad ≥ 3	156	29 (18,6)	76	11 (14,5)	1,29 [0,64; 2,58] 0,476
SUE	156	0	76	0	n. b.
Myelosuppression (Leukopenie)					
Grad ≥ 3	156	29 (18,6)	76	11 (14,5)	1,29 [0,64; 2,58] 0,476
SUE	156	1 (0,6)	76	0	n. b.
Myelosuppression (Thrombozytopenie)					
Grad ≥ 3	156	35 (22,4)	76	7 (9,2)	2,58 [1,14; 5,80] 0,018
SUE	156	2 (1,3)	76	0	n. b.
Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)					
Grad ≥ 3	156	0	76	1 (1,3)	n. b.
SUE	156	0	76	1 (1,3)	n. b.
Pankreatische Toxizität					
Grad ≥ 3	156	6 (3,8)	76	4 (5,3)	0,61 [0,17; 2,16] 0,435
SUE	156	0	76	0	n. b.
Verlängerung des QTc-Intervalls					
Grad ≥ 3	156	4 (2,6)	76	0	n. b.
SUE	156	2 (1,3)	76	0	n. b.
Reproduktionstoxizität					
Grad ≥ 3	156	2 (1,3)	76	0	n. b.
SUE	156	0	76	0	n. b.
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Cox-Regressionsmodell (Hazard Ratio) stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. 95 % Konfidenzintervalle wurden berechnet mittels Brookmeyer und Crowley (1982). ^c zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß					

IRT.

^d Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

^e Es wurde ein MMRM mit Behandlung, MCyR gemäß IRT, Baseline-Wert, Alter, Zeit und Zeit*Behandlung als fixe Terme eingesetzt.

^f HR berechnet post hoc mittels Cox-Proportional Hazard-Modell mit der Kovariable Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

^g Berechnung des zweiseitigen p-Werts post hoc aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

^h Berechnung des G-BA

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – Visuelle Analogskala; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response technology; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MDASI-CML = M.D. Anderson Symptom Inventory – Chronische myeloische Leukämie; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MCyR = Gutes zytogenetisches Ansprechen; MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGI-C = Patient Global Impression of Change; PT = Preferred Terms; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

ca. 840 bis 1 150 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Scemblix (Wirkstoff: Asciminib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Asciminib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asciminib	88 815,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Asciminib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Asciminib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken