



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Asciminib

Vom 16. März 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss.....	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren.....	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
1.1	Bewertungsentscheidung.....	27
1.2	Nutzenbewertung.....	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	34
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	34
5.2	Stellungnahme des vfa	71
5.3	Stellungnahme der DGHO und der Deutschen CML Allianz	75

D.	Anlagen	94
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	94

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Asciminib am 1. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Asciminib zur Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-32) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Asciminib nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Asciminib (Scemblix) gemäß Fachinformation

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)

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 25. August 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Asciminib wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie ASCEMBL heran. Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Asciminib gegenüber Bosutinib in der Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) verglichen wird. Es wurden 157 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 76 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm randomisiert (2:1-Randomisierung). Im Mittel betrug das Alter der Patientinnen und Patienten sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe 51 Jahre. Die seit 2017 laufende Studie wird an 87 Zentren in 25 Ländern weltweit durchgeführt.

Primärer Endpunkt der Studie war das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Grundlage der Nutzenbewertung bildet der 3. Datenschnitt der Studie ASCEMBL vom 6. Oktober 2021.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ASCEMBL als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Molekulares Ansprechen

Das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 24 war der primäre Endpunkt der Studie ASCEMBL. Ein sekundäres Studienziel war zudem die MMR-Rate an Woche 96. Für diesen Endpunkt zeigte sich sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib.

Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien zur Validierung des Endpunktes MMR als Surrogatparameter für das Überleben bei Patientinnen und Patienten mit CML in der chronischen Phase, die als Erstlinientherapie Imatinib im Vergleich zu einer Behandlung erhalten haben, bei der kein TKI beziehungsweise kein anderes TKI als Imatinib eingesetzt

wurde, eingereicht^{2,3}. Aufgrund des fehlenden Einsatzes eines weiteren TKI in der Kontrollgruppe werden die Studien zur Untersuchung des MMR als Surrogatparameter als nicht geeignet angesehen. Zudem fehlen für die Surrogatvalidierung notwendige Korrelationsanalysen.

Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Progression in die Blastenkrise

Die Progression in die Blastenkrise ist in der Studie ASCEMBL definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die Blastenkrise.

Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für die Patientin bzw. den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In beiden Armen trat nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.

Symptomatik (M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) – CML)

Die Symptomatik wurde in der Studie ASCEMBL anhand des patientenberichteten Symptomfragebogen MDASI-CML vor studienbezogenen Maßnahmen zu Beginn jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende erhoben.

Die Erfassung der Schwere krankheitsbezogener Symptome (20 Items) und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Symptome (6 Items) über den MDASI-CML wird als patientenrelevant angesehen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ein MMRM-Modell sowie post hoc definierte Responderanalysen zum Endpunkt MDASI-CML vor. Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt in der Interventionsgruppe ist ungefähr doppelt so lang im Vergleich zur Kontrollgruppe. Rücklaufquoten $\geq 70\%$ waren in beiden Behandlungsarmen nur bis Woche 16 im Interventionsarm und bis zu Woche 8 im Kontrollarm bezogen auf die Veränderung zu Baseline zu beobachten. Aufgrund des geringen Rücklaufs im Vergleich zu den medianen Beobachtungszeiten gehen weniger Daten in die Überlebenszeitanalysen ein, weshalb eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen ist. Daher werden die post hoc definierten Responderanalysen für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, sondern die präspezifizierten Auswertungen zu MMRM-Analysen.

Für den Endpunkt „Schwere krankheitsbezogener Symptome“ zeigt sich in den MMRM-Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung zu Woche 8 zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

² Hehlmann R, Lauseker M, Saußeke S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31(11):2398-2406.

³ Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of Imatinib treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine* 2017;376(10):917-927.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie ASCEMBL anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D vor studienbezogenen Maßnahmen zu Beginn jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte neben Auswertungen mittels MMRM post hoc definierte Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzw. bis zur ersten Verschlechterung für das Dossier vor.

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik (erhoben mit MDASI-CML) als verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die präspezifizierten Auswertungen zu MMRM herangezogen. Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 8 identifiziert werden.

PGI-C

Der PGI-C-Fragebogen besteht aus einer einzelnen Frage, mit Hilfe derer die Ansicht der Patientin bzw. des Patienten bezüglich einer Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik unter der Behandlung erfasst wird.

Die Erhebung in der Studie ASCEMBL erfolgte vor studienbezogenen Maßnahmen zu Beginn jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende.

Der pharmazeutische Unternehmer legte präspezifiziert ein MMRM-Modell sowie post hoc definierte Responderanalysen zum Endpunkt PGI-C vor. Die Rücklaufquoten $\geq 70\%$ waren in beiden Behandlungsarmen nur bis Woche 16 im Interventionsarm und bis Woche 12 im Kontrollarm bezogen auf die Veränderung zu Baseline zu beobachten. Die Ergebnisse zu den Responderanalysen werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik (erhoben mit MDASI-CML) als verzerrt eingestuft.

Daher werden auch für den Endpunkt PGI-C die präspezifizierten Auswertungen zu MMRM herangezogen. Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 12 identifiziert werden.

Fazit zur Morbidität

Im Ergebnis zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt „Schwere krankheitsbezogener Symptome“ nur zum Zeitpunkt der Woche 8 in der MMRM-Analyse zum MDASI-CML ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist. Insgesamt liegen somit hinsichtlich der Morbidität keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität eingereicht.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der Studie ASCEMBL trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Asciminib.

Bei den schweren UE zeigen sich im Detail ausschließlich Vorteile von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei den Untersuchungen, den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und bei den Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

UE von besonderem Interesse

Bei den UE von besonderem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib für gastrointestinale Tumore (schwere UE), Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (schwere UE) sowie für Überempfindlichkeit (schwere UE). Für Myelosuppression (Thrombozytopenie) Grad ≥ 3 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib vor.

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen sowohl in allen Gesamtkategorien (SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE) als auch bei den UE von besonderem Interesse, mit Ausnahme von Myelosuppression, Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib vor. Insgesamt wird dies als eine deutliche Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von 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, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie ASCEMBL Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber Bosutinib vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Asciminib und einer Behandlung mit Bosutinib.

Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dabei traten in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.

Die Symptomatik wurde in der Studie ASCEMBL anhand des MDASI-CML- und des PGI-C-Fragebogens patientenberichtet erhoben. Zudem wurde der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Im Ergebnis zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ASCEMBL keine Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirkt. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der hier vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse zeigen sich Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender UE, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Endpunkt Abbrüche wegen UE, die als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.

Zusammenfassend ergibt sich eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik, zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Progression in die Blastenkrise zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Asciminib für die Behandlung erwachsener Patientinnen und 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, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Bosutinib vorliegt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ASCSEMBL, in der Asciminib mit Bosutinib verglichen wird.

Grundsätzlich wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der Möglichkeit des Wechsels aus dem Bosutinib- in den Asciminib-Arm und aus der intensiveren Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm im Vergleich zum Interventionsarm.

Ferner liegen deutliche Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die Aussagesicherheit zu den Nebenwirkungskategorien SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird als hoch, zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund möglicher konkurrierender Ereignisse (andere Abbruchgründe als UE bei unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer) als eingeschränkt eingeschätzt.

Da die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, aus denen sich der festgestellte Zusatznutzen ableitet, überwiegend eine hohe Aussagekraft aufweisen, kann trotz der beschriebenen Limitationen auf der vorliegenden Datengrundlage insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Scemblix“ mit dem Wirkstoff Asciminib.

Scemblix wurde als Orphan Drug zugelassen.

Asciminib ist zugelassen 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.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse des Datenschnitts vom 6. Oktober 2021 aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie ASCSEMBL vor, in welcher Asciminib gegenüber Bosutinib in der Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Asciminib und einer Behandlung mit Bosutinib.

Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dabei traten in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.

Die Symptomatik wurde in der Studie ASCSEMBL anhand des MDASI-CML- und des PGI-C-Fragebogens patientenberichtet erhoben. Zudem wurde der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Im Ergebnis zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ASCSEMBL keine Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirkt. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der hier vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse zeigen sich Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender UE, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Endpunkt Abbrüche wegen UE, die als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.

Zusammenfassend ergibt sich eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik, zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Progression in die Blastenkrise zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In Bezug auf die Aussagesicherheit kann ein Hinweis abgeleitet werden.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Asciminib auf Basis der Studie ASCSEMBL einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Bosutinib fest.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch größtenteils nachvollziehbar. Die Berechnung ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet und die Anzahl in der GKV-Zielpopulation könnte auch außerhalb dieses Bereichs liegen. Dies ist insbesondere durch die Verwendung der 20-Jahres-Prävalenz in Verbindung mit der Inzidenz als Ausgangsbasis und den darauf übertragenen Anteilswerten auf Basis der neu erkrankten Patientinnen und Patienten bedingt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Asciminib	Kontinuierlich 2 x täglich	730	2	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Asciminib	40 mg	80 mg	2 x 40 mg	365	730 x 40 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Asciminib	180 FTA	24 272,49 €	2,00 €	2 370,72 €	21 899,77 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die

hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 26. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Asciminib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 statt.

Am 3. März 2023 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 3. März 2023 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 2. Januar 2023

und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 7. März 2023 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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 12.04.2023 B2

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
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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>	
Gesamtüberleben	157	n. e. 5 (3,2)	76	n. e. 2 (2,6)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^a 2,29 [0,27; 19,59] 0,438

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

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-Steuer: 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 12.04.2023 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Asciminib zur Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Asciminib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

1.1 Bewertungsentscheidung

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien) -



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Asciminib
- **Handelsname:** Scemblix
- **Therapeutisches Gebiet:** Leukämie, myeloische, chronische (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-865)

Modul 1

(PDF 768,68 kB)

Modul 2

(PDF 658,14 kB)

Modul 3

(PDF 1,51 MB)

Modul 4

(PDF 30,53 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/884/>

02.01.2023 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,11 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 451,62 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Asciminib - 2022-10-01-D-865*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/884/>

02.01.2023 - Seite 2 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien) - Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Asciminib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	20.01.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023
DGHO, Deutsche CML Allianz	24.01.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Herr Dr. Stemmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Dreiseidler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Jeratsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, Deutsche CML Allianz						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Hantschel	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Brümmendorf	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Herr Prof. Dr. Hochhaus	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	20. Januar 2023
Stellungnahme zu	Asciminib (Scemblix®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden Vorgangsnummer 2022-10-01-D-865 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Asciminib. Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1478; Dossierbewertung; Auftrag: G22-32; Version 1.0; Stand 22.12.2022
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1 Zusammenfassung</p> <p>Asciminib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (Orphan Drug) und zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden.</p> <p>Asciminib ist ein Inhibitor der ABL/BCR::ABL1-Tyrosinkinase. Der Wirkstoff hemmt die ABL1-Kinase-Aktivität des BCR::ABL1-Fusionsproteins, indem der Wirkstoff gezielt an die Myristoyl-Bindungstasche von ABL bindet. Durch diesen neuartigen Wirkmechanismus soll Asciminib spezifischer als bisher für das Anwendungsgebiet zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wirken, was zu einer höheren Wirksamkeit und weniger Nebenwirkung führen soll.</p> <p>Tatsächlich zeigte die randomisierte kontrollierte Studie ASCSEMBL, in der Asciminib mit Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden, verglichen wurde, dass unter Asciminib statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) erreichen als unter Bosutinib. Neben der überlegenen Wirksamkeit zeigte Asciminib außerdem statistisch signifikante Vorteile u.a. bezüglich der Endpunkte krankheitsbezogener Symptomatik, dem Gesundheitszustand sowie ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit übereinstimmend stellt der G-BA in der Gesamtschau seiner Nutzenbewertung ausschließlich signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib fest, insbesondere eine Abschwächung schwerer krankheitsbezogener Symptome (MDASI-CML Fragebogen), eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Damit sind gleich mehrere Kriterien gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ erfüllt.</p> <p>Der primäre Endpunkt der ASCEMBL Studie, das gute molekulare Ansprechen (MMR), wird vom G-BA zwar als wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung angesehen, aber nicht als patientenrelevant und wird deshalb ebenso wenig für die Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen wie das tiefe molekulare Ansprechen (DMR) und das komplette zytogenetische Ansprechen (CCyR). Wie in dieser Stellungnahme beschrieben, ergibt sich die Patientenrelevanz der Endpunkte zum Ansprechen aus dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in dem lebensbedrohliche Folgen nur durch eine schnell wirksame Folgetherapie verhindert werden können. In dieser speziellen Therapiesituation kann das Ansprechen daher als patientenrelevant anerkannt werden. Das Erreichen einer tiefen, molekularen Remission ist zudem entscheidend für einen langfristigen Therapieerfolg.</p> <p>In seinem Bewertungsbericht benennt der G-BA zudem Unsicherheiten bezüglich Studiendesign und -durchführung, aufgrund derer eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen sei. In der vorliegenden Stellungnahme wird außerdem begründet, dass die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens trotz möglicher Unsicherheiten bezüglich des Verzerrungspotentials als „Hinweis“ eingestuft werden kann. Dies</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>resultiert zum einen aus der Tatsache, dass sich eine Verzerrung in nicht unerheblichem Ausmaß zuungunsten von Asciminib auswirkt und zum anderen aus der ausgeprägten Stärke und Konsistenz der positiven Effekte von Asciminib. Aussagen zum Zusatznutzen von Asciminib sind somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dieser ist – aufgrund der erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere der „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und der „Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ - als „Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ einzustufen.</p> <p>2 Einführung</p> <p>Die Behandlungsziele für Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie (CML) haben sich im Laufe der Zeit mit den Fortschritten in der Behandlung weiterentwickelt und sind vielfältig geworden: Sie umfassen die Verhinderung des Fortschreitens der Krankheit, die Verringerung des Todesrisikos, den Erhalt einer guten Lebensqualität unter Therapie bis hin zu einem möglichen Absetzen der Dauertherapie. Wie in den wichtigsten Behandlungsleitlinien erwähnt, stehen für die Behandlung von Patienten mit CML mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Verfügung, die zu einer verbesserten Lebenserwartung von CML-Patienten geführt haben. Differenzierend darzustellen ist jedoch die Situation von Patienten in späteren Therapielinien, bei denen bereits mehrere TKI versagt haben.</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Resistenz und/oder Unverträglichkeit gegenüber früheren TKI bleiben nur noch wenige Behandlungsoptionen. Gleichzeitig ist der sequenzielle Einsatz noch verfügbarer TKI mit einer geringeren Ansprechwahrscheinlichkeit, einer</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zunahme von TKI-übergreifenden Nebenwirkungen und einem schlechteren Überleben verbunden [1]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Raten des Therapieversagens in der Drittlinienbehandlung zwischen 75 % und 80 % liegen und Patienten mit Therapieversagen höhere Progressions- und Todesraten aufweisen [2–4]. Die langfristigen Gesamtüberlebensraten (OS) sind bei Patienten, die drei oder mehr Behandlungslinien erhalten, signifikant niedriger als bei denjenigen, die Imatinib als Erstlinientherapie beibehalten können (8-Jahres-OS-Rate: 22 % vs. 83 %, jeweils; $p < 0,01$) [5]. Darüber hinaus geht die sequentielle Behandlung mit TKIs häufig mit dem Auftreten von Mutationen einher, was zu einer eingeschränkten Empfindlichkeit gegenüber den verbleibenden TKIs führt [1].</p> <p>Eine weitere Herausforderung für die Behandlung von Patienten mit CML ist die geringe Spezifität der derzeit verfügbaren TKI, die ein Hauptgrund für Off-Target-Nebenwirkungen und in der Folge Unverträglichkeit ist [1]. Insbesondere bei den stark vorbehandelten Patienten ab der dritten Therapielinie schränken klassenübergreifende Nebenwirkungen der ATP-kompetitiven TKI die noch verfügbaren Behandlungsoptionen weiter ein [1]. Patienten mit Therapieversagen oder Unverträglichkeit unter ihrer Zweitlinienbehandlung verbleibt nur eine begrenzte Anzahl weiterer Therapieoptionen [1]. Darüber hinaus gibt es spezifische Toxizitäten für jeden Wirkstoff, die die Verfügbarkeit von Behandlungsoptionen mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil in späteren Behandlungslinien weiter einschränken [1, 6]. Weitere Faktoren, darunter die mangelnde Therapietreue bei oralen TKI, tragen ebenfalls zu schlechteren klinischen Ergebnissen und einer geringeren Lebensqualität bei [7–12].</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daraus resultiert ein erheblicher ungedeckter Bedarf für eine CML-Therapie mit alternativem, spezifischerem Wirkmechanismus um Unverträglichkeiten und Resistenzen ab der Drittlinie zu überwinden. Mit Asciminib als erstem STAMP-Inhibitor steht für diese stark vorbehandelte Patientenpopulation in der CML erstmals eine hoch wirksame und gleichzeitig verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, die den beschriebenen medizinischen Bedarf adressiert. Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie ASCEMBL (CABL001A2301; Erwachsenen Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden) zeigen, dass unter Asciminib statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) erreichen als unter Bosutinib. Neben der überlegenen Wirksamkeit zeigte Asciminib außerdem statistisch signifikante Vorteile bezüglich später eintretendem Therapienversagen, krankheitsbezogener Symptomatik und Gesundheitszustand, sowie ein deutlich vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil (siehe Anhang 2).</p>	
<p>3 Patientenrelevanz der im Dossier dargestellten Endpunkte</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde vom G-BA die Eignung der im Dossier eingeschlossenen Endpunkte beurteilt [13]. Diese Beurteilung ergab, dass der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)¹ sich aus patientenrelevanten Komponenten (Tod, Progression in Blastenkrise) und nicht patientenrelevanten Komponenten (Progression in akzelerierte Phase) zusammensetzt. Daher würde der Endpunkt PFS in</p>	<p>Zum Molekularen Ansprechen: Das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 24 war der primäre Endpunkt der Studie ASCEMBL. Ein sekundäres Studienziel war zudem die MMR-Rate an Woche 96. Für diesen Endpunkt zeigte sich sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib.</p>

¹ PFS: Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise oder dem Datum des Todes

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Gesamtschau als nicht patientenrelevant bewertet und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt [13]. Ebenso bewertet wurde der Endpunkt Zeit bis Therapieversagen², da dieser überwiegend durch Laborbefunde bzw. hämatologische Parameter erhoben worden sei, die nicht unmittelbar patientenrelevant seien [13]. Die Endpunkte zum Ansprechen (gutes molekulares Ansprechen (MMR)³, tiefes molekulares Ansprechen (DMR)⁴, komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)⁵) würden nur ergänzend bzw. überhaupt nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dies wurde damit begründet, dass die Endpunkte auf hämatologischen Befunden beruhen würden, die nicht unmittelbar patientenrelevant seien. Weiterhin könne das MMR nicht als validiertes Surrogat angesehen werden [13].</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Das hier betrachtete Anwendungsgebiet umfasst stark vorbehandelte Patienten (≥ 3. Therapielinie) mit einem besonders hohen therapeutischem Bedarf, da die Rate des Therapieversagens bei den verfügbaren TKI mit jeder Therapielinie steigt [2, 5, 15]. Ist eine TKI-Therapie fehlgeschlagen, ist die Ansprechrate eines alternativen TKI in der Regel geringer und die Ansprechdauer kürzer [16–21]. Entsprechend sinkt das 5-Jahresüberleben mit jeder Behandlungslinie</p>	<p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien zur Validierung des Endpunktes MMR als Surrogatparameter für das Überleben bei Patientinnen und Patienten mit CML in der chronischen Phase, die als Erstlinientherapie Imatinib im Vergleich zu einer Behandlung erhalten haben, bei der kein TKI beziehungsweise kein anderes TKI als Imatinib eingesetzt wurde, eingereicht^{7,8}. Aufgrund des fehlenden Einsatzes eines weiteren TKI in der Kontrollgruppe werden die Studien zur Untersuchung des MMR als Surrogatparameter als nicht geeignet angesehen. Zudem fehlen für die Surrogatvalidierung notwendige Korrelationsanalysen.</p>

² Zeit bis Therapieversagen definiert gemäß diesbezüglicher ELN-Kriterien [14], u.a. Verlust des MMR oder CCyR

³ MMR: BCR::ABL1^{IS} ≤ 0,1%

⁴ DMR: BCR::ABL1^{IS} ≤ 0,01% (MR4) bzw. ≤0,0032% (MR4,5)

⁵ CCyR: keine Ph+-Metaphasen im Knochenmark

⁷ Hehlmann R, Lauseker M, Saußeke S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31(11):2398-2406.

⁸ Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of Imatinib treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine* 2017;376(10):917-927.

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[5]. Die Möglichkeiten für eine Drittlinientherapie sind somit extrem limitiert. Eine Stammzelltherapie, sofern überhaupt infrage kommend, bleibt nach Ausschöpfen verbleibender TKI-Optionen die einzig verbleibende Option [2, 15, 22–24].</p> <p>Den Leitlinien der ELN für das hier betrachtete stark vorbehandelte Patientenkollektiv (≥ 3. Therapielinie) ist zu entnehmen, dass ein BCR::ABL1 Transkript-Level $>1\%$ oder ein zytogenetisches Ansprechen geringer als CCyR6 als unzureichend für ein optimales Überleben angesehen werden. Für die Patienten soll zeitnah eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden [24]. Den Patienten bleiben in dieser potentiell lebensbedrohlichen Situation also nur sehr begrenzte Behandlungsoptionen. Ein schnelles Ansprechen auf die Therapie ist folglich in hohem Maße patientenrelevant und sollte bei der Bewertung des Zusatznutzens entsprechend Berücksichtigung finden.</p> <p>Mit Asciminib konnten gegenüber Bosutinib statistisch signifikant mehr Patienten bereits am ersten Erhebungszeitpunkt (Woche 24) ein CCyR (äquivalent BCR::ABL^{IS} $\leq 1\%$ [24]) erreichen (RR: 1,72 [1,06; 2,79]; $p=0,019$). Darüber hinaus zeigten sich statistisch signifikante Vorteile bezüglich des MMR (BCR::ABL^{IS} $\leq 0,1\%$) sowie bezüglich des DMR (BCR::ABL^{IS} $\leq 0,0032\%$; RR MR4,5: 6,77 [0,90; 51,05]; $p=0,026$). Die Schwellenwerte für ein gemäß Leitlinie „<u>optimales</u> Überleben“ in der hier betrachteten ≥ 3. Therapielinie [24] werden somit frühzeitig und deutlich unterschritten. Somit wird die Möglichkeit geschaffen, eine Stammzelltransplantation hinauszuzögern bzw. ggf. gänzlich zu vermeiden. Trotz der limitierten Behandlungsoptionen ergibt sich für</p>	<p>Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

6 CCyR äquivalent BCR::ABL^{IS} $\leq 1\%$ [24].

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Patienten durch die Behandlung mit Asciminib damit ein Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben genannten Ausführungen zur Bedeutung des Ansprechens und unter Berücksichtigung des stark vorbehandelten Therapiekollektivs mit entsprechend extrem limitierten Behandlungsoptionen, ist Novartis der Ansicht, dass die Endpunkte bezüglich Ansprechen für die Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt werden sollten. Die diesbezüglichen Vorteile von Asciminib sind als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu werten. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie „Morbidity“ ein beträchtlicher Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib.</p>	
<p>4 Hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie ASCEMBL</p> <p>4.1 Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Studienebene</p> <p>In der Nutzenbewertung [13] bewertet der G-BA das Verzerrungspotenzial der Studie ASCEMBL als hoch. Als Begründung hierfür wird vom G-BA insbesondere angegeben, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht ausgeschlossen werden könne, dass bei dem offenen Studiendesign die Kenntnis der zugeteilten Behandlung einen Einfluss auf einen Therapiewechsel hat. Zudem hätten 12 % des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Asciminib erhalten, bei denen unklar sei, ob die Kriterien eines Therapieversagens erfüllt seien, 	<p>Zur <i>Symptomatik (M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) – CML)</i> Die Symptomatik wurde in der Studie ASCEMBL anhand des patientenberichteten Symptomfragebogen MDASI-CML vor studienbezogenen Maßnahmen zu Beginn jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende erhoben.</p> <p>Die Erfassung der Schwere krankheitsbezogener Symptome (20 Items) und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Symptome (6 Items) über den MDASI-CML wird als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt ein MMRM-Modell sowie post hoc definierte Responderanalysen zum Endpunkt MDASI-CML vor. Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt in der Interventionsgruppe ist ungefähr doppelt so lang im Vergleich zur Kontrollgruppe. Rücklaufquoten $\geq 70\%$ waren in beiden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Imbalancen bezüglich der Vorbehandlung mit TKI beobachtet werden konnten, die eine Verzerrung zugunsten der Intervention verursachen könnten, • der Anteil an Personen mit mindestens 1 Dosisunterbrechung im Bosutinib-Arm höher gewesen sei als im Asciminib-Arm und ein diesbezüglicher Einfluss auf das Verzerrungspotential unklar sei. <p>Die genannten Punkte rechtfertigen jedoch nicht eine Herabstufung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse, was wie folgt begründet werden kann:</p> <p>4.1.1 Beschreibung von Patienten mit einer Asciminib Folgetherapie nach Behandlung mit Bosutinib</p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene an [13], dass ein Therapiewechsel nur bei einem Therapieversagen möglich war, das auf objektiven Kriterien beruht. Es könne dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei dem offenen Studiendesign die Kenntnis der zugeteilten Behandlung einen Einfluss auf einen Therapiewechsel hatte. Zudem hätten 12 % des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Asciminib erhalten, bei denen unklar sei, ob die Kriterien eines Therapieversagens erfüllt seien.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p>	<p>Behandlungsarmen nur bis Woche 16 im Interventionsarm und bis zu Woche 8 im Kontrollarm bezogen auf die Veränderung zu Baseline zu beobachten. Aufgrund des geringen Rücklaufs im Vergleich zu den medianen Beobachtungszeiten gehen weniger Daten in die Überlebenszeitanalysen ein, weshalb eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen ist. Daher werden die post hoc definierten Responderanalysen für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, sondern die präspezifizierten Auswertungen zu MMRM-Analysen.</p> <p>Für den Endpunkt „Schwere krankheitsbezogener Symptome“ zeigt sich in den MMRM-Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung zu Woche 8 zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.</p> <p><i>Zum Allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie ASCEMBL anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D vor studienbezogenen Maßnahmen zu Beginn jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte neben Auswertungen mittels MMRM post hoc definierte Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzw. bis zur ersten Verschlechterung für das Dossier vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Kenntnis der zugewiesenen Behandlung hatte keinen Einfluss auf einen Therapiewechsel, da die Voraussetzungen für einen Therapiewechsel, wie der G-BA selbst feststellt, auf objektiven Kriterien beruhte. Novartis stellt klar, dass diese Kriterien eines Therapieversagens in der Studie gemäß Protokoll umgesetzt wurden, was durch die folgende Aufschlüsselung der Patienten verdeutlicht werden kann:</p> <p>Zum bewertungsrelevanten Datenschnitt (06.10.2021) haben 24/76 (31,6%) der Patienten des Bosutinib-Arms auf eine Therapie mit Asciminib gewechselt (Therapiewechsel gemäß Studienprotokoll). Nach Beendigung der Studientherapie haben 9/76 (11,8%) der Patienten des Bosutinib-Arms eine Folgetherapie mit Asciminib erhalten. Insgesamt 2 Patienten sind gleichzeitig in diesen beiden Patientengruppen enthalten. Diese beiden Patienten haben die Asciminib-Therapie, auf die sie gewechselt haben, aufgrund unzureichender Wirksamkeit abgebrochen. Diese unzureichende Wirksamkeit war, vergleichbar zur randomisierten Phase der Studie ASCMEBL, gemäß ELN-Kriterien definiert [14].</p> <p>Die Gründe für die Wahl der jeweiligen antineoplastischen Folgetherapie wurden während des Survival-Follow-Ups nicht dokumentiert. Daher ist es nicht möglich anzugeben, weshalb diese Patienten weiterhin Asciminib als Folgetherapie erhielten, wenngleich die Bedingungen für einen Abbruch aufgrund unzureichender Wirksamkeit während der Switch-Phase erfüllt waren. Da es sich hier um eine stark vorbehandelte Patientenpopulation mit begrenzten Therapieoptionen handelt, ist zu vermuten, dass die Prüfarzte eine Fortsetzung der Asciminib-Therapie für angemessen erachtet haben. Das heißt, selbst wenn die vorgegebenen Therapieziele nicht erreicht wurden, konnte ein Vorteil bzw. eine rudimentäre Krankheitskontrolle</p>	<p>Die Ergebnisse zu den Responderanalysen werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik (erhoben mit MDASI-CML) als verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die präspezifizierten Auswertungen zu MMRM herangezogen. Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 8 identifiziert werden.</p> <p><i>PGI-C</i></p> <p>Der PGI-C-Fragebogen besteht aus einer einzelnen Frage, mit Hilfe derer die Ansicht der Patientin bzw. des Patienten bezüglich einer Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik unter der Behandlung erfasst wird.</p> <p>Die Erhebung in der Studie ASCEMBL erfolgte vor studienbezogenen Maßnahmen zu Beginn jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte präspezifiziert ein MMRM-Modell sowie post hoc definierte Responderanalysen zum Endpunkt PGI-C vor. Die Rücklaufquoten $\geq 70\%$ waren in beiden Behandlungsarmen nur bis Woche 16 im Interventionsarm und bis Woche 12 im Kontrollarm bezogen auf die Veränderung zu Baseline zu beobachten. Die Ergebnisse zu den Responderanalysen werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik (erhoben mit MDASI-CML) als verzerrt eingestuft.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unter Asciminib erwartet werden. Allerdings liegen diesbezüglich keine Daten aus der Studie ASCMEBL vor.</p> <p>Weiterhin liegen Daten zu Patienten vor, die die Therapie mit Bosutinib abgebrochen haben und im Anschluss Asciminib (nicht im Rahmen der Studie) erhielten, aber nicht im Switch Analysis Set⁹ enthalten sind. Von diesen insgesamt 7 Patienten haben 6 Patienten Bosutinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Bei 1 Patienten erfolgte der Abbruch der Therapie nach entsprechendem Wunsch des Patienten aufgrund einer Änderung seines Allgemeinzustands (Gewichtszunahme, Ödemen in den Gliedmaßen, etc.).</p> <p>Die protokollgemäße Umsetzung der Folgetherapien und Therapiewechsel wurde transparent dargelegt. Ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial und eine entsprechend verminderten Aussagesicherheit der Studienergebnisse besteht demnach nicht.</p> <p>4.1.2 Imbalancen bezüglich der Vorbehandlung mit TKI</p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene an [13], dass aufgrund von Imbalancen bezüglich der Vorbehandlung mit TKI eine Verzerrung zu Gunsten der Intervention vorliegen könne. Im Interventionsarm sei der Anteil an Personen, die 2 TKI vor Studienbeginn erhielten, höher als im Kontrollarm (Asciminib: 57 % und Bosutinib: 43 %), während der Anteil</p>	<p>Daher werden auch für den Endpunkt PGI-C die präspezifizierten Auswertungen zu MMRM herangezogen. Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 12 identifiziert werden.</p> <p>Zur Aussagekraft der Nachweise: Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ASCEMBL, in der Asciminib mit Bosutinib verglichen wird.</p> <p>Grundsätzlich wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der Möglichkeit des Wechsels aus dem Bosutinib- in den Asciminib-Arm und aus der intensiveren Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm im Vergleich zum Interventionsarm.</p> <p>Ferner liegen deutliche Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Die Aussagesicherheit zu den Nebenwirkungskategorien SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird als hoch, zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund möglicher konkurrierender Ereignisse (andere Abbruchgründe als UE bei unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer) als eingeschränkt eingeschätzt.</p>

⁹ Alle Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und mindestens eine Dosis Asciminib erhalten haben.

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Personen mit 3 TKI vor Studienbeginn im Kontrollarm geringfügig höher sei im Vergleich zum Interventionsarm (34 % vs. 43 %).</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Eine Verzerrung zugunsten des Interventionsarm liegt nicht vor.</p> <p>In den bezüglich der Therapiehistorie durchgeführten Subgruppenanalysen (Merkmal „Anzahl vorheriger TKI-Therapien“, siehe Modul 4 Abschnitt 4.2.5.5, 4.3.1.3.11 bzw. Anhang 4-G.9 [25]) zeigte sich keine relevante Effektmodifikation.</p> <p>Desweiteren wurden, um einen möglichen Effekt der genannten Imbalance zu untersuchen, von Novartis statistische Signifikanztests auf Unterschiede zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen durchgeführt. Auch hier zeigte sich, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen bezüglich der Vorbehandlung mit TKI bestehen (siehe Anhang 1).</p> <p>Laut Bewertungsbericht der FDA ist die Imbalance bezüglich der Vorbehandlung mit TKI gering und es ist unwahrscheinlich, dass diese einen signifikanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat (“These differences in baseline disease characteristics could bias the results towards higher responses in the asciminib arm; however, these differences are relatively small and are unlikely to have a significant impact on the primary endpoint of the study.” [26]).</p> <p>Die EMA schließt sich dieser Aussage an und sieht keine Hinweise auf eine Verzerrung zu Gunsten von Asciminib bzw. keinen bedeutsamen Effekt auf die Ergebnisse („The requested additional information revealed no evidence for bias.“; „[...] it is considered that these imbalances do not bias in favour of asciminib“; „Although these</p>	<p>Da die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, aus denen sich der festgestellte Zusatznutzen ableitet, überwiegend eine hohe Aussagekraft aufweisen, kann trotz der beschriebenen Limitationen auf der vorliegenden Datengrundlage insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

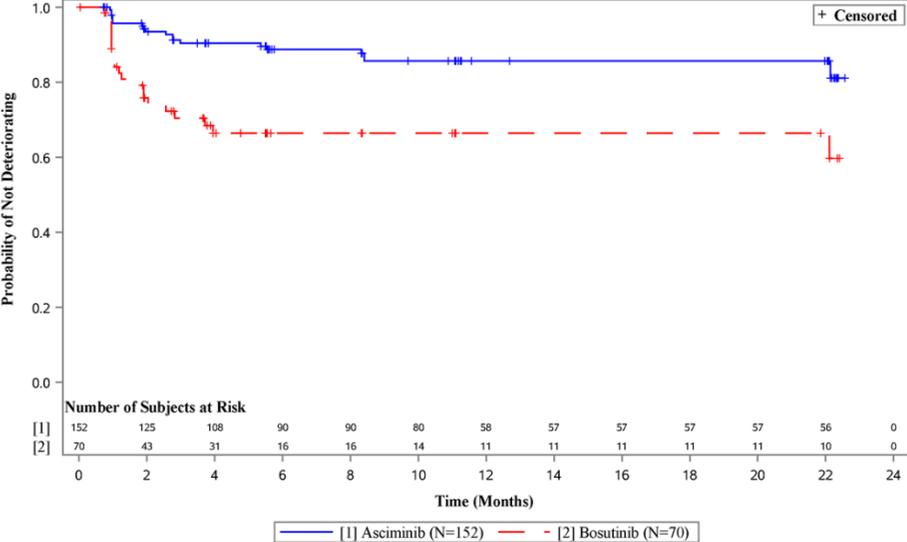
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>baseline imbalances could have favored all asciminib at the end, the effect seems not so pronounced that it may have affect the efficacy outcome significantly.” [27]).</p> <p>In der Gesamtsicht ist daher nicht davon ausgehen, dass die zuvor genannten Imbalancen bezüglich der Vorbehandlung mit TKI eine relevante Auswirkung auf die Studienergebnisse haben.</p> <p>4.1.3 Auswirkungen häufigerer Dosisunterbrechungen unter Bosutinib gegenüber Asciminib</p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene an [13], dass der Anteil an Personen mit mindestens 1 Dosisunterbrechung im Bosutinib-Arm mit 74 % höher sei als im Asciminib-Arm (56 %). Es sei unklar, inwiefern ein Einfluss auf das Verzerrungspotential bestehe.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Novartis stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass Ergebnisverzerrungen durch zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteile Patienten mit Dosisunterbrechungen, vorliegen können. Diese Dosisunterbrechungen (Anteil Patienten mit Dosisunterbrechungen in der Studie ASCEMBL [Asciminib vs. Bosutinib]: keine: 44,2% vs. 26,3%; ≥1: 55,8% vs. 73,7%; nur 1: 25,6% vs. 34,2%; 2: 12,2% vs. 18,4%; >2: 17,9% vs. 21,1%) können sich endpunktübergreifend auf die Ergebnisse auswirken. Dies führt jedoch nicht zu einer verminderten Aussagsicherheit der Studienergebnisse. Diesbezüglich hervorzuheben sind Ergebnisse zur Verträglichkeit (siehe auch Abschnitt 4.2.2).</p> <p>Laut Studienprotokoll erfolgten in der Studie ASCEMBL Dosisunterbrechungen bei vordefinierten hämatologischen, nicht-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hämatologischen UE Grad 3 oder höher [28]. Dies ist konform zu den entsprechenden Fachinformationen von Asciminib und Bosutinib [29, 30]. Jeder Dosisunterbrechung im Bosutinib-Arm ging damit ein unerwünschtes Ereignis voraus, das dokumentiert und in den Analysen der Verträglichkeits-Endpunkte berücksichtigt wurde.</p> <p>Während der Unterbrechung der Bosutinib-Therapie ist, je nach Dauer der Unterbrechung, nicht davon auszugehen, dass therapiebedingte unerwünschte Ereignisse auftreten. Häufige Dosisunterbrechungen können daher dazu führen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten <u>weiterer</u> (neben dem UE, das zur Dosisunterbrechung geführt hat) unerwünschter Ereignisse geringer wird. Trotz dessen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib sowohl bezüglich aller betrachteten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse als auch bezüglich der AESI Gastrointestinale Toxizität, Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) und Überempfindlichkeit (siehe Anhang 2).</p> <p>Diese zuvor genannten Punkte sprechen dafür, dass die zwischen den Studienarmen unterschiedlich häufig auftretenden Dosisunterbrechungen den tatsächlichen Vorteil von Asciminib bezüglich Verträglichkeit tendenziell unterschätzen. Diesbezüglich wird auch auf die Ausführungen in Abschnitt 4.2.2 verwiesen.</p> <p>4.2 Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Endpunktebene</p> <p>Novartis stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass eine Verzerrung für einen Teil der betrachteten Endpunkte nicht auszuschließen ist. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist dennoch als hoch einzustufen. Dies wird in den folgenden Abschnitten begründet.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4.2.1 Aussagesicherheit patientenberichteter Endpunkte</p> <p>Hinsichtlich der in der Studie ASCEMBL untersuchten patientenberichteten Endpunkte merkt der G-BA an, dass die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen nur bis Woche 16 im Interventionsarm und Woche 12 (PGI-C) bzw. Woche 8 (MDASI-CML, EQ-5D-VAS) im Kontrollarm $\geq 70\%$ bezogen auf die Anzahl an Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung betrüge. Aufgrund des geringen Rücklaufs im Vergleich zu den medianen Beobachtungszeiten würden weniger Daten in die Überlebenszeitanalysen eingehen, weshalb eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen sei. Aus diesem Grund werden vom G-BA die im SAP präspezifizierten MMRM-Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt [13].</p> <p>Basierend auf den vom G-BA berücksichtigten MMRM-Analysen ergibt sich hinsichtlich schwerer krankheitsbezogener Symptome (MDASI-CML) zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib (MWD [95%-KI]; p-Wert: -0,5 [-0,9; -0,1]; 0,007). Für die sonstigen patientenberichteten Endpunkte ergab sich zum infrage kommenden Zeitpunkt (Woche 8 bzw. Woche 12) in den MMRM-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>4.2.1.1 Konsistente Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit für alle Operationalisierungen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novartis begrüßt den Einschluss der vom G-BA berücksichtigten patientenberichteten Endpunkte, ebenso die Anerkennung der statistisch signifikanten Vorteile aus dem MMRM. Den Kaplan-Meier-Kurven der im Dossier präsentierten Responderanalysen [25] (siehe beispielhaft MDASI-CML - Symptom Gesamtscore in Abbildung 1) ist zu entnehmen, dass sich die Teilung der Kaplan-Meier-Kurven für Items/Scores mit statistisch signifikantem Unterschied bereits deutlich vor Woche 8 ereignete (HR: 0,313 [0,167; 0,588]; p=0,0003).</p>  <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Symptom Gesamtscore (Responderanalyse; Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)</p> <p>Die abnehmenden Rücklaufquoten nach Woche 8 entkräften die Responderanalysen daher nicht in ihrer Aussagekraft, da der Großteil</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>der relevanten Ereignisse (also Verschlechterung des Scores um die relevante Schwelle) schon vorher stattgefunden hat. Die Ergebnisse der im Dossier präsentierten Responderanalysen [25] stützen somit die vom G-BA berücksichtigten Ergebnisse der MMRM-Analysen.</p> <p>In Ergänzung zu den MMRM-Analysen und exemplarisch beziehend auf den vom G-BA berücksichtigten Symptom Gesamtscore des MDASI-CML sei angemerkt, dass sich für alle Operationalisierungen (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM) konsistente statistisch signifikante Vorteile für Asciminib gegenüber Bosutinib zeigen (siehe Tabelle 1)</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse zum Symptom Gesamtscore des MDASI-CML</i></p> <table border="1" data-bbox="165 874 1057 1340"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 874 600 1018">Operationalisierung</th> <th data-bbox="609 874 1057 1018">Ergebnis Symptom Gesamtscore des MDASI-CML (Effektschätzer, [95%-KI]; p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1024 600 1088">Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</td> <td data-bbox="609 1024 1057 1088">HR: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1094 600 1158">Zeit bis zur ersten Verschlechterung</td> <td data-bbox="609 1094 1057 1158">HR: 0,313 [0,167; 0,588]; 0,0003</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1165 600 1228">Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM</td> <td data-bbox="609 1165 1057 1228">MWD: -0,5 [-0,9; -0,1]; 0,007</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="165 1235 1057 1340">HR: Hazard Ratio; MWD: KI: Konfidenzintervall; Mittelwertdifferenz siehe [25]</td> </tr> </tbody> </table>	Operationalisierung	Ergebnis Symptom Gesamtscore des MDASI-CML (Effektschätzer, [95%-KI]; p-Wert)	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	HR: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,313 [0,167; 0,588]; 0,0003	Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM	MWD: -0,5 [-0,9; -0,1]; 0,007	HR: Hazard Ratio; MWD: KI: Konfidenzintervall; Mittelwertdifferenz siehe [25]		
Operationalisierung	Ergebnis Symptom Gesamtscore des MDASI-CML (Effektschätzer, [95%-KI]; p-Wert)										
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	HR: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002										
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,313 [0,167; 0,588]; 0,0003										
Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM	MWD: -0,5 [-0,9; -0,1]; 0,007										
HR: Hazard Ratio; MWD: KI: Konfidenzintervall; Mittelwertdifferenz siehe [25]											

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4.2.1.2 Angemessene Berücksichtigung der zur Auswertung verfügbaren Patienten</p> <p>Die vom G-BA berücksichtigten Rücklaufquoten beziehen sich auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten, was Novartis als für nicht sachgerecht erachtet. Vielmehr sollte die Anzahl der Patienten welche die Studie nicht abgebrochen haben oder nicht gestorben sind für die Berechnung der Rücklaufquoten berücksichtigt werden. Auf diese Weise können die Auswirkungen der Patienten unter der zu Studienbeginn zugeteilten Therapie angemessen untersucht werden. Die diesbezüglichen Rücklaufquoten lagen für alle Erhebungsinstrumente zu fast allen Erhebungszeitpunkten bei mindestens 80 %, bzw. nur leicht darunter.</p> <p>4.2.1.3 Fazit zur Aussagesicherheit patientenberichteter Endpunkte</p> <p>Obgleich der aus Sicht des G-BA bestehenden niedrigen Aussagekraft der patientenberichteten Endpunkte, kann durch die über mehrere Erhebungsinstrumente und Operationalisierungen konsistent positiven Ergebnisse [25] ein Vorteil für Asciminib gegenüber Bosutinib hinreichend sicher abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtsicht ergeben sich für die patientenberichteten Endpunkte für Asciminib gegenüber Bosutinib statistisch signifikante Vorteile bei der Stabilisierung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC sowie statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden bzw. belastenden Symptomen gemäß MDASI-CML (siehe Anhang 2). Letztgenannte Vorteile bei schwerwiegenden bzw. belastenden Symptomen ergeben sich bereits durch die vom G-BA in</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nutzenbewertung berücksichtigten Ergebnisse des MMRM. Die diesbezüglich durchgeführten Responderanalysen stützen die Ergebnisse des MMRM. Es handelt sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und eine „spürbare Linderung der Erkrankung,“. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie „Morbidity“ damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib.</p> <p>4.2.2 Aussagesicherheit Verträglichkeits-Endpunkte</p> <p>Für Verträglichkeits-Endpunkte verweist der G-BA darauf [13], dass die Studienteilnehmer die Studienmedikation u. a. bis zum Auftreten eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit der Behandlung erhielten. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten könnten, stellen laut G-BA ein konkurrierendes Ereignis dar. Daher sei die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Sicherheits-Ergebnisse eingeschränkt, das diesbezügliche Verzerrungspotenzial wird vom G-BA als hoch eingestuft.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Novartis sieht eine hohe Sicherheit und Interpretierbarkeit der Verträglichkeits-Ergebnisse.</p> <p>Es ist richtig, dass Therapieabbruchgründe, wie Therapieversagen, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten, ein konkurrierendes Ereignis darstellen können. Im vorliegenden Fall ist es</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aber so, dass Therapieabbrüche aus anderen Gründen als UE unter Asciminib (37% Therapieabbrecher und -wechsler) wesentlich seltener vorkamen als unter Bosutinib (54% Therapieabbrecher und -wechsler). In der Folge haben Asciminib-Patienten also seltener ein konkurrierendes Ereignis, welches vor einem potentiellen Therapieabbruch aufgrund von UE steht. Zudem waren zum maßgeblichen Datenschnitt (06.10.2021) Patienten unter Asciminib mit 55% noch dreimal so häufig unter Therapie wie Patienten unter Bosutinib (18%) – hatten also dreimal seltener überhaupt ein konkurrierendes Ereignis, welches den Endpunkt in seiner Aussagesicherheit beeinflussen könnte. Konkurrierende Ereignisse sorgen im vorliegenden Fall also dafür, dass das Auftreten von Therapieabbruch aufgrund von UE eher im Bosutinib-Behandlungsarm unterschätzt wird, als im Asciminib Behandlungsarm.</p> <p>Der Effekt im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ist außerdem sehr hoch (Hazard Ratio [95%-KI]: 0,21 [0,10; 0,44], p-Wert<0,001) und bekräftigt die hohe Ergebnissicherheit.</p> <p>Abgesehen vom Einfluss konkurrierender Risiken, spricht die deutlich längere Behandlungsdauer im Asciminib-Arm (Median: 103,1 Wochen) für eine gute Wirksamkeit und zudem bessere Verträglichkeit verglichen mit Bosutinib (Median: 30,5 Wochen). Potenziell unerwünschte Ereignisse werden dadurch, dass Patienten im Asciminib-Arm länger beobachtet werden, mit höherer Wahrscheinlichkeit erfasst. Dadurch sind alle Schätzer zu unerwünschten Ereignissen tendenziell zum Nachteil von Asciminib verzerrt.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem führen die zwischen den Studienarmen unterschiedlich häufig auftretenden Dosisunterbrechungen dazu, dass der tatsächliche Vorteil von Asciminib bezüglich Verträglichkeit tendenziell unterschätzt wird (siehe hierzu Abschnitt 4.1.3).</p> <p>Obgleich der oben beschriebenen Verzerrung zu <u>Ungunsten</u> von Asciminib ergaben sich in der Gesamtschau statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib sowohl bezüglich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer UE, SUE, Abbrüche aufgrund von UE als auch bezüglich der SOCs „Gastrointestinal disorders“ (jeglicher Schweregrad und CTCAE Grad ≥ 3), „Investigations“ (jeglicher Schweregrad und CTCAE Grad ≥ 3) und „Skin and subcutaneous tissue disorders“ (CTCAE Grad ≥ 3) sowie bezüglich der PTs (alle jeglicher Schweregrad) „Abdominal pain“, „Alanine aminotransferase increased“ (auch CTCAE Grad ≥ 3), „Aspartate aminotransferase increased“ (auch CTCAE Grad ≥ 3), „Diarrhoea“, „Nausea“, „Rash“ und „Vomiting“. Ebenso zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der AESI Gastrointestinale Toxizität, Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) und Überempfindlichkeit (siehe [25] und Anhang 2). Nachteile von Asciminib wurden lediglich bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) bzw. der PTs „Arthralgia“ (jeglicher Schweregrad) und „Thrombocytopenia“ (CTCAE Grad ≥ 3) beobachtet.</p> <p>In der Gesamtabwägung ergibt sich damit in der Kategorie Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib. Unter Berücksichtigung der Richtung der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisverzerrung ist die Aussagesicherheit für die Verträglichkeits-Endpunkte als hoch und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entsprechend als „Hinweis“ einzustufen.</p> <p>4.3 Fazit aus Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie ASCEMBL</p> <p>In der Gesamtsicht zeigen die Ergebnisse der Studie ASCEMBL ein konsistentes Bild zu Gunsten von Asciminib hinsichtlich aller betrachteten Endpunkte. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten von Asciminib ist, aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauern, nicht auszuschließen. Da diese vornehmlich auf die unter Asciminib gegenüber Bosutinib deutlich bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit zurückzuführen ist, wäre eine Herabstufung der Aussagesicherheit der Ergebnisse, insbesondere auch in Anbetracht der Richtung der Ergebnisverzerrung, nicht gerechtfertigt. Insgesamt bietet die Studie ASCEMBL eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie ASCEMBL ist daher als „hoch“ und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entsprechend als „Hinweis“ einzustufen.</p>	
<p>5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Wie im Dossier und der vorliegenden Stellungnahme dargestellt, sind Aussagen zum Zusatznutzen von Asciminib auf Basis der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie ASCEMBL aufgrund der hohen Evidenzstufe, der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte mit hoher Aussagesicherheit möglich. Die potenzielle Verzerrung beeinträchtigt die Aussagesicherheit der Ergebnisse, wie in der Stellungnahme detailliert dargelegt, nicht. Die Ergebnisse der Studien ASCEMBL sind in Anhang 2 zusammengefasst.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von 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, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie ASCEMBL Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber Bosutinib vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend der vom G-BA berücksichtigten Endpunkte zeigen sich konsistent positive Ergebnisse für Asciminib gegenüber Bosutinib:</p> <p>Wie die Ergebnisse zur Morbidität zeigen, erreichten unter Asciminib statistisch signifikant mehr Patienten ein Ansprechen (zur Bedeutung des Ansprechens siehe Abschnitt 3). Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da es sich bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet um stark vorbehandelte CML-Patienten mit hohem therapeutischem Bedarf und nur wenigen verbleibenden Therapieoptionen (wie bspw. einer Stammzelltransplantation) handelt. Für diese Patienten ist ein frühes Ansprechen essenzielles Therapieziel. Statistisch signifikante Vorteile zeigen sich außerdem bei den patientenberichteten Endpunkten. Für Asciminib ergaben sich hier zum Einen statistisch signifikante Vorteile bezüglich der Stabilisierung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC. Wie auch der G-BA in seinem Bewertungsbericht feststellt, zeigten sich zudem statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden bzw. belastenden Symptomen gemäß MDASI-CML. Hieraus ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib in der Kategorie Morbidität.</p> <p>Trotz einer Verzerrung der Verträglichkeits-Ergebnisse zu Ungunsten von Asciminib (siehe Abschnitt 4.2.2), ergaben sich statistisch signifikante Vorteile bei allen betrachteten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, einschließlich schwerer (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie diverser unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse. Nachteile von Asciminib wurden lediglich bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) beobachtet, die Thrombozytopenie war meist transient, gut behandelbar und führte nicht zu mehr Blutungen.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Asciminib und einer Behandlung mit Bosutinib.</p> <p>Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dabei traten in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.</p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie ASCEMBL anhand des MDASI-CML- und des PGI-C-Fragebogens patientenberichtet erhoben. Zudem wurde der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Im Ergebnis zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ASCEMBL keine Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirkt. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der hier vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse zeigen sich Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender UE, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Endpunkt Abbrüche wegen UE, die als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dementsprechend stellt auch der G BA in seinem Bewertungsbericht fest, dass die Ergebnisse zur Sicherheit überwiegend einen Vorteil zugunsten von Asciminib zeigen. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ist in der Kategorie Verträglichkeit deshalb ein beträchtlicher Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau zeigte sich unter Asciminib gegenüber Bosutinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Verdoppelung des Anteils Patienten mit MMR; verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen; Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC), einer Abschwächung schwerwiegender bzw. belastender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Symptomatik gemäß MDASI-CML) sowie einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (geringere Gesamtraten UE und diverser AESI). In der Gesamtsicht ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber Bosutinib mit hoher Aussagesicherheit als beträchtlich einzustufen.</p>	<p>Gesamtüberleben, zur Symptomatik, zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Progression in die Blastenkrise zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Asciminib für die Behandlung erwachsener Patientinnen und 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, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Bosutinib vorliegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10, Z.32ff (IQWiG)	<p>1 Berücksichtigung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten</p> <p>Das IQWiG merkt in der Bewertung der Therapiekosten an [31], dass die im Dossier angegebenen Arzneimittelkosten für Asciminib plausibel sind. Es fallen jedoch laut Fachinformation von Asciminib [29] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (wie z.B. Laboruntersuchungen für die Bestimmung des großen Blutbildes), welche der pU nicht veranschlagt.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Novartis stimmt dem IQWiG dahingehend zu, als dass laut Fachinformation ein großes Blutbild in den ersten drei Behandlungsmonaten alle zwei Wochen und danach einmal im Monat bzw. wie klinisch angezeigt erhoben werden [29].</p> <p>Dieses Vorgehen entspricht der in der Leitlinie [32] empfohlenen Routineversorgung: Der Leitlinie ist zu entnehmen, dass eine hämatologische Untersuchung innerhalb der ersten drei Monate alle zwei Wochen und später alle drei Monate empfohlen wird. Bei Erreichen einer hämatologischen Komplettremission (CHR) wird eine hämatologische Untersuchung empfohlen, wenn diese klinisch erforderlich ist [32].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß G-BA Spruchpraxis werden für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet [33]: So wurden im Nutzenbewertungsverfahren zu Ponatinib die Kosten für regelmäßige Laboruntersuchungen, welche laut Fachinformation gefordert sind, nicht in der Kostendarstellung berücksichtigt [33]. Hierzu gehörte ebenfalls, die oben erwähnte Anfertigung des großen Blutbildes [34].</p> <p>Somit ergeben sich durch die Behandlung mit Asciminib keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die über die Routineversorgung von Patienten mit CML-CP hinausgehen und in der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden müssen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1):44.
2. Akard LP, Albitar M, Hill CE, Pinilla-Ibarz J. The "Hit Hard and Hit Early" Approach to the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Implications of the Updated National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Routine Practice. *Clin Adv Hematol Oncol (Clinical Advances in Hematology & Oncology)* 2013; 11(7):421–32.
3. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim D-W, Schafhausen P et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 2016; 91(12):1206–14.
4. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; 132(4):393–404.
5. Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, Grokoski KC, Pereira MP, Bugs N et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther* 2019; 41(3):222–8.
6. Jabbour E, Makenbaeva D, Lingohr-Smith M, Lin J. Use of Real-World Claim Databases to Assess Prevalence of Comorbid Conditions Relevant to the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia Based on National Comprehensive Network Treatment Guidelines. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15(12):797–802.
7. Noens L, van Lierde M-A, Bock R de, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113(22):5401–11.
8. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *JCO* 2010; 28(14):2381–8.
9. Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(1):61–9.
10. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011; 117(14):3733–6.
11. Unnikrishnan R, Veeraiah S, Mani S, Rajendranath R, Rajaraman S, Vidhubala Elangovan GS et al. Comprehensive Evaluation of Adherence to Therapy, Its Associations, and Its Implications in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16(6):366-371.e3.
12. Phuar HL, Begley CE, Chan W, Krause TM. Tyrosine Kinase Inhibitors and the Relationship With Adherence, Costs, and Health Care Utilization in Commercially Insured Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: A Retrospective Claims-Based Study. *Am J Clin Oncol* 2020; 43(7):517–25.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Asciminib. Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6103/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Asciminib_D-865.pdf, aufgerufen am 12.01.2023.
14. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6):872–84.
15. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15(6):323–34.
16. Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2013; 98(3):399–403.
17. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009; 114(20):4361–8.
18. Giles FJ, Le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013; 27(1):107–12.
19. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood* 2010; 116(25):5497–500.
20. Lomaia E, Zaritskey A, Shuvaev V, Martynkevich I, Fominykh M, Ovsyannikova E et al. Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitors in Third Line Therapy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 2015; 126(23):4051.
21. Ribeiro BF, Miranda EC, Albuquerque DM, Delamain MT, Oliveira-Duarte G, Almeida MH et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors – a single center experience. *Clinics* 2015; 70(8):550–5.
22. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(10):1385–415.
23. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4):iv41-iv51.
24. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4):966–84.

25. Novartis Pharma GmbH. Asciminib (Scemblix®). Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6102/2022_09_26_Modul4A_Asciminib.pdf, aufgerufen am 04.01.2023.
26. Food and Drug Administration. NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation {NDA 215358} SCEMBLIX (asciminib); 2020. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215358Orig1s000,Orig2s000MultidisciplineR.pdf, aufgerufen am 04.01.2023.
27. European Medicines Agency. Scemblix: EPAR - Public Assessment Report; 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 19.01.2023.
28. Novartis Pharma GmbH. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CMLCP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors [VERTRAULICH]: Amended Protocol Version. 03 (Clean). 14-Dec-2018; 2018.
29. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Scemblix® Filmtabletten (Stand: Dezember 2022); 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 12.01.2023.
30. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Bosulif® 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten (Stand: April 2022); 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 04.12.2022.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V: Dossierbewertung; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6104/2022-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Asciminib_D-865.pdf, aufgerufen am 04.01.2023.
32. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. onkopedia. onkopedia leitlinien. Chronische Myeloische Leukämie (CML); 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 04.01.2023.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie); 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7054/2020-11-20_AM-RL-XII_Ponatinib_D-550_TrG.pdf, aufgerufen am 04.01.2023.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ponatinib (chronische myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung): Dossierbewertung; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3774/2020-06-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ponatinib_D-550.pdf, aufgerufen am 04.01.2023.

Anhang 1: Vortherapien in der Studie ASCEMBL (FAS)

Variable	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	Alle Patienten N=233	p-Wert
Vorherige TKI – n (%)				
Imatinib	130 (82,8)	63 (82,9)	193 (82,8)	0,9913 ^a
Nilotinib	104 (66,2)	56 (73,7)	160 (68,7)	
Dasatinib	131 (83,4)	65 (85,5)	196 (84,1)	
Ponatinib	23 (14,6)	18 (23,7)	41 (17,6)	
Radotinib	4 (2,5)	2 (2,6)	6 (2,6)	
Andere	5 (3,2)	4 (5,3)	9 (3,9)	
Anzahl vorheriger TKI – n (%)				
2	89 (56,7)	33 (43,4)	122 (52,4)	0,3914 ^a
3	53 (33,8)	33 (43,4)	86 (36,9)	
4	14 (8,9)	7 (9,2)	21 (9,0)	
≥5	1 (0,6)	3 (3,9)	4 (1,7)	
Anzahl vorheriger Therapielinien mit TKI – n (%)				
2	82 (52,2)	30 (39,5)	112 (48,1)	0,7243 ^a
3	44 (28,0)	29 (38,2)	73 (31,3)	
4	24 (15,3)	10 (13,2)	34 (14,6)	
≥5	7 (4,5)	7 (9,2)	14 (6,0)	
<p>a: p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt Die angegebenen p-Werte sind nominal. Es wurden keine Anpassungen hinsichtlich Multiplizität vorgenommen. n/N: Anzahl Patienten; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

Anhang 2: Ergebnisse der Studie ASCEMBL und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 2,29 [0,27; 19,59]; 0,438	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,68 [0,22; 2,05]; 0,488	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Progression in die Blastenkrise	HR: 0,29 [0,06; 1,32]; 0,089	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,44 [0,31; 0,61]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Gutes molekulares Ansprechen		
MMR an Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]; 0,029	beträchtlicher Zusatznutzen
MMR bis zu Woche 24	RR: 1,89 [1,04; 3,43]; 0,027	
MMR an Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]; 0,007	
MMR bis zu Woche 48	RR: 1,77 [1,08; 2,92]; 0,017	
MMR an Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]; <0,001	
MMR bis zu Woche 96	RR: 1,80 [1,16; 2,80]; 0,005	
Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund)	HR: 2,19 [1,29; 3,71]; 0,0035	
Dauer des MMR	HR: 0,45 [0,04; 5,13]; 0,506	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Symptomatik gemäß MDASI-CML		
Schmerzen ^a	HR: 0,352 [0,171; 0,724]; 0,0046	beträchtlicher Zusatznutzen
Fatigue ^a	HR: 0,412 [0,204; 0,834]; 0,0137	beträchtlicher Zusatznutzen
Übelkeit ^a	HR: 0,162 [0,065; 0,404]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schlafstörungen ^a	HR: 0,559 [0,296; 1,056]; 0,0732	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gefühl der Sorge und Kummer ^a	HR: 0,558 [0,287; 1,085]; 0,0857	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kurzatmigkeit ^a	HR: 0,507 [0,245; 1,050]; 0,0674	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gedächtnisprobleme ^a	HR: 0,722 [0,341; 1,529]; 0,3953	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Appetitlosigkeit ^a	HR: 0,214 [0,097; 0,473]; 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^a	HR: 0,471 [0,243; 0,912]; 0,0257	beträchtlicher Zusatznutzen
Mundtrockenheit ^a	HR: 0,222 [0,085; 0,584]; 0,0023	beträchtlicher Zusatznutzen
Gefühl von Traurigkeit ^a	HR: 0,332 [0,153; 0,724]; 0,0055	beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Erbrechen ^a	HR: 0,208 [0,063; 0,687]; 0,0100	beträchtlicher Zusatznutzen
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^a	HR: 0,647 [0,312; 1,341]; 0,2417	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Diarrhö ^a	HR: 0,118 [0,051; 0,274]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Geschwollene Gliedmaßen ^a	HR: 0,732 [0,296; 1,808]; 0,4986	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ausschlag ^a	HR: 0,555 [0,246; 1,251]; 0,1555	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Muskelkater/-krämpfe ^a	HR: 0,410 [0,188; 0,895]; 0,0252	beträchtlicher Zusatznutzen
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^a	HR: 0,710 [0,241; 2,089]; 0,5337	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gefühl von Unwohlsein ^a	HR: 0,246 [0,123; 0,494]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Kopfschmerzen ^a	HR: 0,476 [0,219; 1,037]; 0,0617	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Alltagstätigkeiten ^a	HR: 0,340 [0,177; 0,652]; 0,0012	beträchtlicher Zusatznutzen
Stimmung ^a	HR: 0,268 [0,121; 0,591]; 0,0011	beträchtlicher Zusatznutzen
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^a	HR: 0,384 [0,197; 0,752]; 0,0052	beträchtlicher Zusatznutzen
Beziehungen zu anderen Menschen ^a	HR: 0,300 [0,137; 0,656]; 0,0026	beträchtlicher Zusatznutzen
Gehen ^a	HR: 0,916 [0,398; 2,108]; 0,8359	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lebensfreude ^a	HR: 0,496 [0,214; 1,148]; 0,1015	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Symptom Gesamtscore ^b	HR: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002	beträchtlicher Zusatznutzen
Beeinträchtigung Gesamtscore ^b	HR: 0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073	beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS ^c	HR: 0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030	beträchtlicher Zusatznutzen
EQ-5D VAS ^d	HR: 0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015	beträchtlicher Zusatznutzen
EQ-5D VAS ^e	HR: 0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand gemäß PGIC		
PGIC ^f	HR: 0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042	beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML		
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^e	HR: 1,144 [0,224; 5,838]; 0,8713	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^e	HR: 0,791 [0,190; 3,283]; 0,7463	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit ^e	HR: 0,999 [0,286; 3,490]; 0,9989	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^e	HR: 0,627 [0,279; 1,407]; 0,2575	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	HR: 0,55 [0,41; 0,74]; <0,001	- ^g
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,68 [0,48; 0,96]; 0,028	geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE	HR: 0,50 [0,28; 0,90]; 0,018	beträchtlicher Zusatznutzen
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 0,21 [0,10; 0,44]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Herzversagen (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ödem und Flüssigkeitsretention		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,88 [0,36; 2,17]; 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,88 [0,36; 2,17]; 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gastrointestinale Toxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 0,18 [0,05; 0,58]; 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: 0,77 [0,07; 8,70]; 0,834	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Blutung		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,93 [0,40; 2,14]; 0,862	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,92 [0,37; 2,25]; 0,851	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 1,12 [0,11; 11,03]; 0,923	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,12; 0,44]; <0,001	geringer Zusatznutzen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,27 [0,14; 0,52]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Überempfindlichkeit		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,45 [0,26; 0,76]; 0,002	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,51 [0,30; 0,89]; 0,015	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,91 [0,28; 2,93]; 0,878	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,73 [0,18; 2,95]; 0,657	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 0,90 [0,17; 4,72]; 0,904	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: 1,15 [0,12; 11,33]; 0,902	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Erythropenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,06 [0,43; 2,58]; 0,903	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,15 [0,45; 2,97]; 0,774	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 0,30 [0,05; 1,79]; 0,161	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Neutropenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,05 [0,58; 1,89]; 0,874	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,90 [0,46; 1,76]; 0,763	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 1,29 [0,64; 2,58]; 0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Leukopenie)		

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,98 [0,55; 1,74]; 0,945	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,86 [0,45; 1,65]; 0,659	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 1,29 [0,64; 2,58]; 0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Thrombozytopenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,52 [0,85; 2,72]; 0,160	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,25 [0,68; 2,32]; 0,480	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]; 0,018	Größerer Schaden
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pankreatische Toxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,77 [0,31; 1,94]; 0,577	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,97 [0,34; 2,76]; 0,947	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 0,61 [0,17; 2,16]; 0,435	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verlängerung des QTc-Intervalls		
Jeglicher Schweregrad	HR: 2,12 [0,25; 17,89]; 0,480	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,60 [0,18; 14,51]; 0,674	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Reproduktionstoxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,12 [0,12; 10,83]; 0,924	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,41 [0,03; 6,61]; 0,519	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Phototoxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<p>a: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten b: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten c: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten d: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten e: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten f: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7 g: nur ergänzende Darstellung, da gemäß Sprechpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response); n.e.: Nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

5.2 Stellungnahme des vfa

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Asciminib (Scemblix)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Asciminib (Scemblix) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Asciminib ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden. Der G-BA zieht in seiner Bewertung die zulassungsbegründende randomisierte Studie heran, berücksichtigt jedoch nicht die Endpunkte PFS, Zeit bis Therapieversagen und Ansprechen, da diese nicht patientenrelevant seien. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse weist der G-BA Vorteile bezüglich schwerer krankheitsbezogener Symptome sowie bei den unerwünschten Ereignissen (UE) mit CTCAE-Grad ≥ 3, den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, aus. Der Hersteller sieht in seinem Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen, insbesondere aufgrund der deutlichen Linderung der Erkrankung sowie der Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte PFS und Zeit bis Therapieversagen nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme der DGHO und der Deutschen CML Allianz

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Asciminib (Scemblix®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, Deutsche CML Allianz</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>Die frühe Nutzenbewertung von Asciminib (Scemblix®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). Asciminib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase (Ph+CML-CP) nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren. Die Bewertungsvorschläge des pharmazeutischen Unternehmers sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Asciminib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>hoch</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asciminib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit einem neuen Wirkmechanismus. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist ASCSEMBL, eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Asciminib versus Bosutinib. 				Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	-	beträchtlich	hoch	-	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppe	ZVT	pU				G-BA															
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																
Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	-	beträchtlich	hoch	-	-																

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Asciminib führte zu einer höheren Rate guter molekularer Remissionen (MMR) und kompletter zytogenetischer Remissionen (CCyR). Die Gesamtüberlebensrate lag in beiden Studienarmen bei über 95%. • Parameter der Lebensqualität wurden umfassend erhoben. Sie zeigten in mehreren Skalen für Asciminib ein günstigeres Profil im Vergleich mit Bosutinib. • Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Asciminib seltener als unter Bosutinib auf. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war unter Asciminib signifikant niedriger. <p>Mit Asciminib steht ein weiterer TKI zur Therapie der CML-CP mit höherer Wirksamkeit als Bosutinib zur Verfügung. Das Erreichen von MMR und CCyR sind patientenrelevante Endpunkte bei der CML.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien [1]. Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.000 bis 1.200, in der Schweiz und in Österreich jährlich etwa 100-120 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Bei Kindern ist die CML sehr selten.</p> <p>Die CML ist eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen [2]. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der BCR-ABL1-Genfusion definiert diese Leukämie. Die BCR-ABL1-negative, atypische CML ist eine biologisch und klinisch andere Erkrankung. Mit</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Einführung von <u>Imatinib</u> wurde die Behandlung der CML revolutioniert [3]. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von <u>Imatinib</u> gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Heute hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Standard der Therapie von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von [1, 4-7]</p> <ul style="list-style-type: none">- Vortherapie- Mutationsstatus- Komorbidität- Kapazität der normalen Hämatopoese. <p>Die Wahl in der späteren Therapielinien erfolgt nach klinischen Kriterien und vorliegenden BCR-ABL1-Mutationen. Die Verfügbarkeit von insgesamt fünf zugelassenen TKI ermöglicht die individualisierte Therapie nach zytogenetischem und molekularbiologischem Ansprechen, nach klinischen Kriterien in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum und nach Mutationsstatus bei Resistenz auf die Primärtherapie. Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib wurden in Phase-II-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien nach Imatinib-Resistenz und –Intoleranz in allen Phasen der CML erfolgreich eingesetzt. Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Imatinib: Der Einsatz von Hochdosis-Imatinib kann bei Verträglichkeit der Standarddosis und fehlenden Resistenzmutationen versucht werden. Er zeigt aber nur selten langfristigen Erfolg und ist mit einer höheren Nebenwirkungsrate belastet.- Nilotinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer empfohlenen Dosierung von 2x400 mg/Tag zugelassen [8]. Im Fall der Imatinib-Intoleranz werden 2x300 mg/Tag empfohlen.- Dasatinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer Dosierung von 100 mg/Tag, in der Blastenkrise in einer Dosierung von 140 mg/Tag zugelassen [9].- Bosutinib ist ein weiterer TKI der zweiten Generation. Es ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der chronischen Phase nach Vorbehandlung mit mindestens einem TKI [10-12].- Ponatinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten, die nicht auf Dasatinib oder Nilotinib ansprechen bzw. nicht tolerieren, und für die für eine Therapie mit Imatinib nicht in Frage kommt. Bei Patienten mit T315I-Mutation ist lediglich für Ponatinib eine Wirksamkeit nachweisbar [13].- Allogene Stammzelltransplantation: Sie ist eine kurative Option für Patienten nach Versagen der Standardtherapie. Die Durchführung der Transplantation in chronischer	

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phase ist mit deutlich besseren Ergebnissen als in fortgeschrittenen Stadien der CML verbunden, deshalb sollte die Indikationsstellung möglichst früh erfolgen.</p> <p>Auch der Erfolg der medikamentösen Zweit- oder Drittlinientherapie sollte frühzeitig kritisch evaluiert werden. Prognostische Faktoren für den Erfolg der Zweitlinientherapie sind eine vorbestandene zytogenetische Remission, ein günstiger Prognosescore und das Fehlen einer wiederholten Neutropenie unter der Erstlinientherapie. Ähnlich wie bei der Erstlinientherapie sollten auch nach einer Zweit- oder Drittlinientherapie gewisse Milestones beim Ansprechen nach ELN-Kriterien erreicht werden. In verschiedenen Studien konnte die Bedeutung des Erreichens einer guten molekularen Remission (MMR) für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden. Das Erreichen einer MMR ist als Therapieziel definiert [14].</p> <p>Asciminib gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es ist der erste Vertreter der STAMP-Inhibitoren (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket). Über einen allosterische Mechanismus hemmt es die Aktivität der BCR-ABL1-Tyrosinkinase. Dadurch wird seine Wirkung bei den häufig im Bereich der ATP-Bindungsstelle auftretenden Mutationen nicht unmittelbar beeinträchtigt. Aufgrund des nur bei ABL1/BCR-ABL1 auftretenden allosterischen Mechanismus wurde in den präklinischen Studien eine extrem hohe Selektivität von Asciminib beobachtet, gleichzeitig wurden bisher keine Off-Targets identifiziert. Dies spiegelt sich im günstigeren Nebenwirkungsprofil in den bisherigen klinischen Studien wider und ist eine sehr gute Voraussetzung für die Langzeitverträglichkeit.</p> <p>Daten vergleichender Studien zur Wirksamkeit von Asciminib sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Tabelle 2: Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bei der CML in chronischer Phase</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Autor</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>MMR³</th> <th>CyR⁴</th> <th>ÜLR⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Réa et al., 2021 [15], Dossier</td> <td rowspan="2">CML-CP, Vortherapie mit ≥ 2 TKI</td> <td rowspan="2">Bosutinib 500 mg</td> <td rowspan="2">Asciminib 40 mg BID</td> <td rowspan="2">233 (1:2)²</td> <td>13,2 vs 25,5^{5,6} p = 0,029</td> <td>23,7 vs 49,0</td> <td>97,4 vs 96,8 n. s.⁸</td> </tr> <tr> <td>Hochhaus et al., 2023 [16]</td> <td>15,8 vs 37,6⁸ p = 0,001</td> <td>19,4 vs 45,1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Anzahl Pat.; ² Randomisierung; ³ MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; ⁴ CCyR – komplette zytogenetische Remission, <1% BCR::ABL1; ⁵ ÜLR – Überlebensrate, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ nach 24 Wochen; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ nach 96 Wochen;</p>								Autor	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MMR ³	CyR ⁴	ÜLR ⁵	Réa et al., 2021 [15], Dossier	CML-CP, Vortherapie mit ≥ 2 TKI	Bosutinib 500 mg	Asciminib 40 mg BID	233 (1:2) ²	13,2 vs 25,5 ^{5,6} p = 0,029	23,7 vs 49,0	97,4 vs 96,8 n. s. ⁸	Hochhaus et al., 2023 [16]	15,8 vs 37,6 ⁸ p = 0,001	19,4 vs 45,1		
Autor	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MMR ³	CyR ⁴	ÜLR ⁵																					
Réa et al., 2021 [15], Dossier	CML-CP, Vortherapie mit ≥ 2 TKI	Bosutinib 500 mg	Asciminib 40 mg BID	233 (1:2) ²	13,2 vs 25,5 ^{5,6} p = 0,029	23,7 vs 49,0	97,4 vs 96,8 n. s. ⁸																					
Hochhaus et al., 2023 [16]					15,8 vs 37,6 ⁸ p = 0,001	19,4 vs 45,1																						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Asciminib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von (alphabetische Reihenfolge): Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib oder Ponatinib. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für Bosutinib entschieden, die Entscheidung ist nachvollziehbar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ASCSEMBL, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie wurde mit deutschem Co-Leadership durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Zulassungsdaten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [15], die Daten einer aktualisierten Auswertung sind im Druck [16].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die Leukämie-spezifische Mortalität bei CML-Patienten unter TKI niedrig. In ASCEMBL sind die Überlebensraten nicht unterschiedlich. Die Daten bestätigen, dass durch konsequente Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung möglich ist.</p> <p>CML-Patienten sind heute vor allem durch die Nebenwirkungen der Therapie und den Umgang mit der Leukämie beeinträchtigt.</p>	<p>Zur Mortalität: Das Gesamtüberleben ist in der Studie ASCEMBL als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission (MMR)) nach 24 Wochen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach 96 Wochen lag die MMR unter Asciminib um 21,7% höher als unter Bosutinib.</p>	<p>Zum Molekularen Ansprechen: Das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 24 war der primäre Endpunkt der Studie ASCEMBL. Ein sekundäres Studienziel war zudem die MMR-Rate an Woche 96. Für diesen Endpunkt zeigte sich sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib.</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate von Transformationen in die Blastenkrise lag unter Asciminib mit 1,9% niedriger als unter Bosutinib mit 5,3% (HR 0,29; p=0,089).</p>	<p>peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien zur Validierung des Endpunktes MMR als Surrogatparameter für das Überleben bei Patientinnen und Patienten mit CML in der chronischen Phase, die als Erstlinientherapie Imatinib im Vergleich zu einer Behandlung erhalten haben, bei der kein TKI beziehungsweise kein anderes TKI als Imatinib eingesetzt wurde, eingereicht^{1,2}. Aufgrund des fehlenden Einsatzes eines weiteren TKI in der Kontrollgruppe werden die Studien zur Untersuchung des MMR als Surrogatparameter als nicht geeignet angesehen.</p>

¹ Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31(11):2398-2406.

² Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of Imatinib treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine* 2017;376(10):917-927.

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zudem fehlen für die Surrogatvalidierung notwendige Korrelationsanalysen.</p> <p>Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>Zur Progression in die Blastenkrise: Die Progression in die Blastenkrise ist in der Studie ASCEMBL definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die Blastenkrise.</p> <p>Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für die Patientin bzw. den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In beiden Armen trat nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität</p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden der MDASI-CML-Fragebogen, die EQ-5D VAS, der PGIC-Fragebogen (Patient Global Impression of Change) und die WPAI-CML-Scores (Work Productivity and Activity Impairment - CML) eingesetzt. Dabei zeigten sich im MDASI-CML bei Symptomen und bei Beeinträchtigung statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Dies wurde in den Auswertungen von EQ-5D VAS und PGIC bestätigt. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des WPAI-CML zeigte sich in allen Elementen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.</p>	<p>Zur Lebensqualität: Es wurden keine Daten zur Lebensqualität eingereicht.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Asciminib mit 56,4% seltener als unter Bosutinib mit 68,4% auf [16]. Häufigste schwere Nebenwirkungen unter Asciminib waren Thrombozytopenie (22,4%) und Neutropenie (18,6%). Die Rate arterieller Verschlüsse war mit 5,1% unter Asciminib höher als unter Bosutinib mit 1,3%. 7,7% der Asciminib-Patienten</p>	<p>Zu den Nebenwirkungen: <i>Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt</i></p> <p>In der Studie ASCSEMBL trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, niedriger als im Bosutinib-Arm mit 26,3%.	<p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Asciminib.</p> <p>Bei den schweren UE zeigen sich im Detail ausschließlich Vorteile von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei den Untersuchungen, den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und bei den Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>Bei den UE von besonderem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib für gastrointestinale Tumore (schwere UE), Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (schwere UE) sowie für Überempfindlichkeit (schwere UE). Für Myelosuppression (Thrombozytopenie) Grad ≥ 3</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib vor.</p> <p><u>Fazit zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen sowohl in allen Gesamtkategorien (SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE) als auch bei den UE von besonderem Interesse, mit Ausnahme von Myelosuppression, Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib vor. Insgesamt wird dies als eine deutliche Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. In der Zusammenfassung werden die Unterschiede zugunsten von Asciminib bei den Nebenwirkungen und bei der Lebensqualität positiv bewertet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die TKI-Therapie bei der CML ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Mit Asciminib wurde jetzt ein TKI mit einem neuen Wirkmechanismus zugelassen. Die Wirksamkeit von Asciminib ist hoch. Die vorliegenden Daten des Dossiers und die aktualisierten Daten der Zulassungsstudie zeigen, dass Asciminib eine höhere Rate insbesondere auch tiefer molekularer Remissionen und eine niedrigere Rate an schweren Nebenwirkungen als Bosutinib erzielt. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Kontrollarm der Zulassungsstudie - Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Erfreulicherweise liegen auch für diese frühe Nutzenbewertung Daten einer randomisierten Phase-III-Studie vor. Der Kontrollarm mit Bosutinib gehört zu den empfohlenen Optionen bei Pat. mit CML in chronischer Phase, die mit mindestens 2 TKI vorbehandelt wurden. Auch die Dosierung liegt im Bereich der aktuellen Empfehlungen [1, 6, 7].</p>	<p>Zur Gesamtbewertung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von 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, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie ASCEMBL Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber Bosutinib vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Asciminib und einer Behandlung mit Bosutinib.</p> <p>Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dabei traten in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die MMR ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In der Versorgung steuert er die Therapie. In der bislang größten Absetzstudie mit über 700 Patienten, der EURO-SKI-Studie, wurde die Dauer der tiefen molekularen Remission als wichtigster prädiktiver Parameter identifiziert [14]. Die Rate tiefer molekularer Remissionen kann durch TKI der zweiten Generation gesteigert und damit ein Absetzen ermöglicht werden.</p> <p>Die MMR-Rate unter Asciminib lag schon beim primären Endpunkt nach 24 Wochen signifikant oberhalb von Bosutinib. Die jetzt vorliegenden Daten nach 96 Wochen bestätigen die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Analyse der Lebensqualität ist in dieser Zulassungsstudie erfreulich umfassend. Verschiedene Aspekte der Symptomatik aber auch der Bereich der Arbeitsfähigkeit wurden erfasst. Das ist besonders relevant bei diesem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 52 Jahren. Bei den Erhebungen der Lebensqualität zeigte sich</p>	<p>Die Symptomatik wurde in der Studie ASCSEMBL anhand des MDASI-CML- und des PGI-C-Fragebogens patientenberichtet erhoben. Zudem wurde der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Im Ergebnis zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ASCSEMBL keine Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirkt. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der hier vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse zeigen sich Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender UE, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Endpunkt Abbrüche wegen UE, die als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in verschiedenen Skalen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die meisten Nebenwirkungen betreffen hämatologische Parameter und sind ausschließlich in den Laboranalysen erfasst, ohne Auswirkungen auf das Befinden der Pat. Relevant ist die Langzeitbeobachtung der vaskulären Komplikationen, die auch bei Ponatinib intensiv diskutiert wurde.</p> <p>Asciminib ist eine hoch wirksame Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit CML-CP nach Vortherapie mit mindestens 2 TKI.</p>	<p>Zusammenfassend ergibt sich eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik, zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Progression in die Blastenkrise zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Asciminib für die Behandlung erwachsener Patientinnen und 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, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Bosutinib vorliegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. Lancet 370:342-350, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
3. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S et al.: Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia 31:2398-2406, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.253](https://doi.org/10.1038/leu.2017.253)
4. Cortes J, Lang F: Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. J Hematol Oncol. 14:44, 2021. DOI: [10.1186/s13045-021-01055-9](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01055-9)
5. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G et al.: Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leukemia 34:1495–1502, 2020. DOI: [10.1038/s41375-020-0842-9](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9)
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. V1.2023.
7. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al.: European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 34:966–984, 2020. DOI: [10.1038/s41375-020-0776-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2)
8. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA et al.: Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia 35:440-453, 2021. DOI: [10.1038/s41375-020-01111-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2)
9. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol 34:2333-2340, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899)
10. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM et al.: Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood 119:3403-3412, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-11-390120](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120)
11. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM et al.: Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. Am J Hematol 91:1206-1212, 2016. DOI: [10.1002/ajh.24536](https://doi.org/10.1002/ajh.24536)
12. Kantarjian HM, Mamolo CM, Gambrocorti-Passerini et al.: Long-term patient-reported outcomes from an open-label safety and efficacy study of bosutinib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to prior therapy. Cancer 124:587-595, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31082](https://doi.org/10.1002/cncr.31082)

13. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia-chromosome – positive leukemias. *N Engl J Med* 369:1783-1796, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494
14. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A et al.: Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Leukemia* 32:1222-1228, 2018. DOI: [10.1038/s41375-018-0055-7](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0055-7)
15. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C et al.: A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 138:2031–2041, 2021. DOI: [10.1182/blood.2020009984](https://doi.org/10.1182/blood.2020009984)
16. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. *Leukemia* in press, 2023

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Asciminib (D-865)

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Stemmer

Frau Dr. Meyer

Herr Dr. Dreiseidler

Herr Jeratsch

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Hantschel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen CML Allianz:**

Herr Prof. Dr. Brümmendorf

Herr Prof. Dr. Hochhaus

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:18 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Der zweite Punkt, der von Novartis kurz angesprochen wurde, ist, dass Asciminib eine sehr hohe Effektivität auf Varianten von BCR-ABL hat, die Punktmutanten haben, die bei Patienten auftreten, die mit Imatinib und Zweit- und Drittlinienmedikamenten behandelt wurden. Aufgrund des vollkommen anderen Wirkmechanismus und der anderen Bindetasche dieses Medikaments zeigt Asciminib eine sehr hohe Wirksamkeit für beinahe alle unter Imatinib und

Zweit- und Drittlinienmedikamenten auftretenden Resistenzmutationen. Das ist neben der sehr hohen Selektivität eine besondere Eigenschaft von Asciminib.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

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

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

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

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

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

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage zur Lebensqualität. Laut Dossier haben Sie keine verwertbaren Daten eingereicht. Jetzt haben Sie den WPAI-CML als Lebensqualität deklariert. Das ist nicht ganz passend, eine andere Systematik. Dazu sind 18,5 Prozent im Asciminib-Arm und fast 20 Prozent der Patienten im Bosutinib-Arm über 65 Jahre alt und arbeiten nicht mehr. Deshalb die Frage, warum Sie den EORTC-CML nicht genommen haben. Das ist ein gutes Instrument. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, was bei dem WPAI

herauskam, ob es signifikante Ergebnisse gab. Die Fragen gehen an den pharmazeutischen Unternehmer.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die Drittlinientherapie ist für uns bereits ein Wert von 1 Prozent BCR-ABL zufriedenstellend, wenn auch nicht optimal, aber zumindest zufriedenstellend. Daran merken Sie, dass wir bei der Drittlinientherapie eine dringende Notwendigkeit haben, eine PCR-Response zu erreichen. Wenn das nicht erreicht ist, braucht der Patient eine alternative Therapie, idealerweise eine allogene Stammzelltransplantation. Insofern sind die harten Endpunkte progressionsfreies Überleben und Überleben möglichst nicht zu erreichen, weil wir die verhindern wollen und uns insofern nach diesem 1%-Wert richten. Über den 1%-Wert wurde heute noch nicht gesprochen. Der ist auch signifikant unterschiedlich über 48 und 95 Wochen, insofern auch sehr relevant. Endpunkt in der Studie war der 0,1-Endpunkt, und der 0,1-Endpunkt war deutlich signifikant.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): QT-Zeitverlängerungen sind ausgesprochen häufig. Das sehen wir bei den neuen Arzneimitteln, die wir haben, sehr häufig. Der kritische Punkt ist für uns zum einen, dass das bedeutet, dass die Patienten überwacht werden müssen, aber die meisten sind nicht klinisch relevant. Es gibt zwei Bedeutungen. Das eine ist: Wenn es wirklich

zu kardialen Komplikationen kommt, sind die hier nicht erfasst. Deshalb stimmt, glaube ich, meine erste Aussage. Der zweite Punkt ist dann relevant, wenn die Patienten andere Medikamente bekommen, bei denen die Verlängerung auf eine Interaktion der Arzneimittel zurückzuführen ist. Das heißt, für uns ist das ein Warnsignal, das hier nicht als klinisch relevante Nebenwirkung aufzunehmen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Jantschak: Nein, vielen Dank.

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

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

Drittlinientherapie wäre dem beizumessen? – Eine zweite Frage würde ich gern im Anschluss stellen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Dreiseidler (Novartis): Zum Zeitpunkt, als wir diese Studie aufgesetzt haben, war Bosutinib die einzige Substanz, die in dieser Indikation, das heißt, nach einer entsprechenden Zahl der Vorbehandlung, eine prospektive Studie hatte, wo es entsprechende Daten dazu gab. Darüber hinaus war es die einzige Substanz, die in diesem Bereich eine klare Dosierungsempfehlung hatte. Deshalb haben wir uns für das Bosutinib als Vergleichstherapie entschieden. Nilotinib, Dasatinib sind gewöhnlich in früheren Linien wiederzufinden gewesen und Bosutinib zu dem Zeitpunkt die klassische Drittlinientherapie.

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

Herr Göbel: Keine Nachfrage, danke schön.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Unter diesen Gesichtspunkten – es hängt auch vom Alter des Patienten ab, von den Komorbiditäten, die er oder sie mitbringt, auch von der Komedikation, die schon existiert – sucht man den am besten passenden TKI aus. Ich würde nicht sagen, dass Bosutinib schlechter ist als die anderen. Wir führen für jeden Patienten, der bei uns neu diagnostiziert wird, diese Diskussion auf der Grundlage der gerade genannten Parameter. Da gibt es nicht einen, der immer zu kurz kommt, und alle anderen werden vorrangig eingesetzt. So ist es zumindest bei uns im Zentrum nicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

eigentlich recht ausgeschlossen ist, dass kardiovaskuläre Nebenwirkungen durch die BCR-ABL-spezifische Inhibition ausgelöst werden.

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 13:09 Uhr