

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2
Vortherapien)

Vom 16. März 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Asciminib (Scemblix) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten.....	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Asciminib eingesetzt werden können	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	13

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.

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

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)

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

² 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.

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.

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.

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 ASCEMBL, 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 ASCEMBL 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 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 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