

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asciminib (Scemblix®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Wachstumshemmung von Asciminib im Vergleich zu anderen zugelassenen TKI auf mutierte <i>LUC</i> -Ba/F3-Zelllinien.....	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Selektivität der Kinaseinhibitoren.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (Protein, Gen)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	Breakpoint Cluster Region (Protein, Gen)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
ESMO	European Society for Medical Oncology
Gly2	Glycylglycin
nM	Nanomolar
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
PZN	Pharmazentralnummer
SH-Domäne	Src-Homologie-Domäne
STAMP	Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket
T315I	Punktmutation des BCR::ABL-Proteins an Position 315 mit Austausch Threonin (T) gegen Isoleucin (I)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Asciminib
Handelsname:	Scemblix®
ATC-Code:	L01EA06

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17582727	EU/1/22/1670/001	20 mg	20 Filmtabletten ^a
17582710	EU/1/22/1670/002	20 mg	60 Filmtabletten
17582762	EU/1/22/1670/003	40 mg	20 Filmtabletten ^a
17582733	EU/1/22/1670/004	40 mg	60 Filmtabletten
a: Klinikpackung			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Asciminib (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 [1].

Als erster Vertreter der STAMP-Inhibitoren (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) innerhalb der antineoplastischen Substanzen aus der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) verfügt Asciminib über einen neuartigen Wirkmechanismus, der über eine allosterische ABL1-Inhibition, eine Aktivitätshemmung der Tyrosinkinase BCR::ABL1 bewirkt. Dieses Fusionsprotein ist ein Produkt der reziproken Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 [t(9;22)(q34;q11)], durch die das BCR::ABL1-Onkogen entsteht. Hierbei wird das ABL1-Gen (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) vom Chromosom 9 an die Breakpoint Cluster Region (BCR) des Chromosoms 22 verlagert, wobei das verkürzte Chromosom 22 (Philadelphia-Chromosom) entsteht. Bei über 95% der Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie lässt sich diese Chromosomenaberration in hämatopoetischen Stammzellen nachweisen [2, 3].

Tyrosinkinasen spielen in vielen Signaltransduktionsprozessen eine Schlüsselrolle, wie z. B. bei der Regulation der Proliferation, Zellreifung, Migration und Apoptose. Unter physiologischen Bedingungen ist die ABL1-Kinaseaktivität eng reguliert. Ein regulatorischer Mechanismus ist die Myristoylierung des Gly2-Rests in der N-terminalen cap Region, die sich vor der ABL1 SH3-Domäne befindet. Daraufhin setzt der myristoylierte N-Terminus an der Myristoyl-Bindungstasche in der SH1-Domäne an und führt zur Autoinhibition des Enzyms [4]. Im BCR::ABL1-Genprodukt dagegen geht dieser wesentliche regulatorische Mechanismus durch die Ersetzung des N-Terminus durch ein BCR-Proteinfragment verloren. Hierdurch wird die Tyrosinkinase-Aktivität unter dem Einfluss der BCR-Region dauerhaft aktiviert, wodurch die Entstehung und Aktivität der CML durch die nun konstitutiv aktive Tyrosinkinase BCR::ABL1 gesteuert wird [3, 5].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mit Asciminib steht der erste klinisch einsetzbare allosterische ABL1-Inhibitor (STAMP-Inhibitor) mit oraler Bioverfügbarkeit zur Verfügung, der spezifisch an der ABL1-Myristoyl-Tasche der Kinase-Domäne ansetzt und die Myristoylierungswirkung nachahmt. Hierdurch wird die negative Regulation der BCR::ABL1-Kinaseaktivität wiederhergestellt und eine Aktivitätshemmung des Enzyms induziert [4, 6, 7].

Im Gegensatz zu verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib, Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib, die direkt an der Adenosintrisphosphat (ATP)-Bindungsstelle von ABL1 ansetzen und diese kompetitiv blockieren, hemmt Asciminib die Kinase allosterisch im Bereich der SH1-Domäne des Enzyms. Dadurch wird seine Wirkung bei häufigen Mutationen im Bereich der ATP-Bindungsstelle, die zur Resistenz des Enzyms gegenüber TKIs führen können, nicht unmittelbar beeinträchtigt. In Zellproliferationsessays, die klinisch relevante BCR::ABL1 Mutationen mit Resistenzen gegenüber derzeit zugelassenen Therapien der CML enthielten (T315I, E255K, E255V, Y253H, F359V, Q252H, G250H und E459K), konnte Asciminib bei einer Konzentration unter 50 nM eine Aktivität bei allen Mutationen zeigen (siehe Tabelle 2-3) [6].

Tabelle 2-3: Wachstumshemmung von Asciminib im Vergleich zu anderen zugelassenen TKI auf mutierte *Luc*-Ba/F3-Zelllinien

<i>Luc</i> -BaF3 <i>BCR::ABL1</i>	Asciminib	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Ponatinib
Wildtyp	0,61 ± 0,21	204 ± 32	0,30 ± 0,04	90,5 ± 19,2	3,52 ± 1,07	0,37 ± 0,04
G250H	0,74 ± 0,27	146 ± 24	0,29 ± 0,03	77,1 ± 11,8	3,71 ± 1,61	0,34 ± 0,07
Q252H	10,9 ± 3,53	243 ± 44	0,98 ± 0,40	455 ± 54,9	18,9 ± 4,71	1,89 ± 0,57
Y253H	1,71 ± 0,75	177 ± 78	0,42 ± 0,08	836 ± 171	132 ± 52	1,21 ± 0,32
E255K	2,35 ± 0,71	356 ± 69	1,44 ± 0,45	838 ± 64	36,9 ± 8,5	2,60 ± 0,75
E255V	1,17 ± 0,54	278 ± 49	0,77 ± 0,31	874 ± 92	61,6 ± 13,2	1,93 ± 0,79
T315I	7,64 ± 3,22	642 ± 100	2.562 ± 516	9.645 ± 710	2.262 ± 891	1,60 ± 0,48
E355G	9,33 ± 2,14	128 ± 30	0,21 ± 0,01	149 ± 6,4	4,82 ± 1,60	0,28 ± 0,17
F359V	11,5 ± 4,87	195 ± 46	0,33 ± 0,05	249 ± 87	29,6 ± 11,2	1,63 ± 0,50
E459K	3,01 ± 1,37	140 ± 25	0,25 ± 0,09	201 ± 44	9,21 ± 3,41	0,64 ± 0,27
Wachstumshemmung angegeben als GI ₅₀ -Werte (nM ± Standardabweichung; n=3)						
Quelle: [6]						

Es gibt keine Hinweise auf Kreuzresistenzen gegenüber Asciminib und anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Mutationen, die Resistenzen gegenüber Asciminib herbeiführen, können an der Schnittstelle zwischen der SH1- und der SH3-Domäne des Enzyms und innerhalb der Myristoyl-Bindungsstelle entstehen, somit sind Resistenzmechanismen gegenüber Asciminib und anderen TKI nicht überlappend.

Bisher sind keine anderen Wirkstoffe verfügbar, die über eine Interaktion mit Myristoyl-Bindungstaschen wirken. Aufgrund des allosterischen Wirkmechanismus konnte für Asciminib

keine physiologisch relevante Inhibition der Transphosphorylierungs-Aktivität in einem breiten Panel von Kinasen festgestellt werden. Zudem weisen Strukturanalysen von Myristoyl-Bindungsstellen außerhalb von ABL1/ABL2/BCR::ABL1 darauf hin, dass Asciminib hier keine Bindung mit hoher Affinität eingeht und somit spezifisch die Kinaseaktivität von ABL1 und BCR::ABL1 inhibiert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Asciminib bei niedriger Konzentration selektiv die Proliferation von BCR::ABL1-exprimierenden Zellen der Leukämie-Zellreihen inhibiert. Im Vergleich zu Zellreihen ohne BCR::ABL1 Expression zeigt Asciminib bei über 1.000-fach niedrigerer Konzentration eine potente Hemmung der Proliferation von CML und ALL Zellreihen mit BCR::ABL1 Expression [4].

ATP-kompetitive TKIs, die zur Behandlung der CML zugelassen sind, binden, neben dem eigentlichen Ziel BCR::ABL1, an weitere Kinasen (siehe Abbildung 1) [8, 9]. Da die ATP-Bindungsstelle weitestgehend homolog innerhalb des Kinoms ist, besteht bei den meisten ATP-kompetitiven Kinase-Inhibitoren das Potenzial für sogenannte Off-Target-Effekte, die neben der erwünschten Hauptwirkung auch Nebenwirkungen über eine breite Interaktion mit Proteinkinasefunktionen herbeiführen können [4, 8, 9].

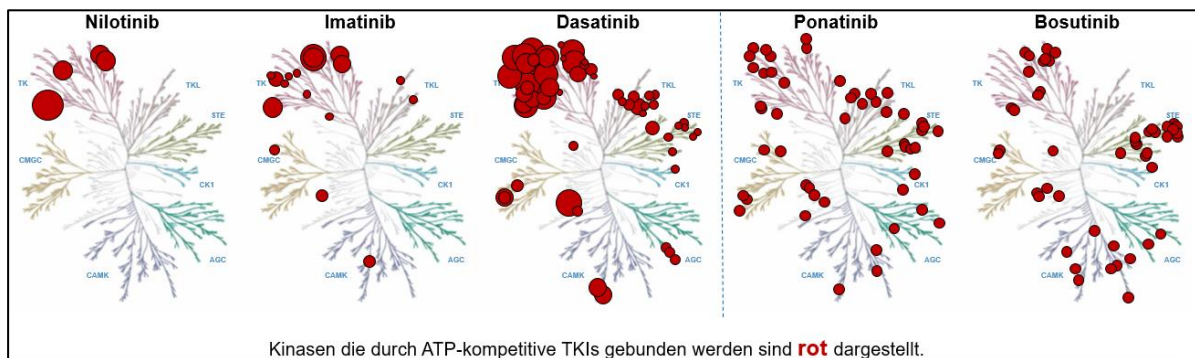


Abbildung 1: Selektivität der Kinaseinhibitoren

Quelle: [8–14]; Bosutinib hemmt weitere Kinasen, die in der Abbildung nicht dargestellt sind.

Off-Target Bindungen können verschiedene Zellprozesse beeinflussen und zu Toxizitäten führen [14]. Dieser Mechanismus kann die Therapieadhärenz beeinträchtigen oder bei Begleiterkrankungen eine mögliche Therapie aufgrund von Kontraindikationen ausschließen. Bei Asciminib hingegen sind diese Off-Target-Effekte aufgrund seines allosterischen Wirkmechanismus und der spezifischen Inhibition der BCR::ABL1-Kinaseaktivität nicht bekannt [4].

Die häufigen *BCR::ABL*-Mutationen, welche mit Resistenzbildung gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden TKI-Therapien einhergehen, stellen eine große Herausforderung in der Behandlung der CML dar. Mit seinem neuartigen Wirkmechanismus steht nun mit Asciminib eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten gegenüber verfügbaren TKI zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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).	ja	25.08.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen basieren auf der aktuell gültigen Fachinformation von Asciminib (Scemblix®) [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Asciminib wurden der deutschen Fachinformation von Asciminib (Scemblix)[®] sowie der Fachliteratur zur Pharmakologie entnommen. Ergänzende Informationen wurden aus verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Die verwendete Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „Pubmed“ und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Scemblix[®] (Stand: September 2022); 2022.
2. 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.
3. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A et al. Chronische Myeloische Leukämie (CML) (Stand: Juni 2018); 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@pdf-latest?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>, aufgerufen am 18.07.2022.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res* 2020; 98:106458.
5. Peiris MN, Li F, Donoghue DJ. BCR: a promiscuous fusion partner in hematopoietic disorders. *Oncotarget* 2019; 10(28):2738–54.
6. Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, Buonamici S, Cotesta S, Cowan-Jacob SW et al. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. *J Med Chem* 2018; 61(18):8120–35.
7. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017; 543(7647):733–7.
8. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 2008; 26(1):127–32.
9. Lang JD, Hendricks WPD, Orlando KA, Yin H, Kiefer J, Ramos P et al. Ponatinib Shows Potent Antitumor Activity in Small Cell Carcinoma of the Ovary Hypercalcemic Type (SCCOHT) through Multikinase Inhibition. *Clin Cancer Res* 2018; 24(8):1932–43.
10. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(12):2351–61.
11. Rensing Rix LL, Rix U, Colinge J, Hantschel O, Bennett KL, Stranzl T et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2009; 23(3):477–85.
12. Fabian MA, Biggs WH, Treiber DK, Atteridge CE, Azimioara MD, Benedetti MG et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2005; 23(3):329–36.
13. Deininger MW, Manley P. What do kinase inhibition profiles tell us about tyrosine kinase inhibitors used for the treatment of CML? *Leuk Res* 2012; 36(3):253–61.
14. Giri AK, Ianevski A, Aittokallio T. Genome-wide off-targets of drugs: risks and opportunities. *Cell Biol Toxicol* 2019; 35(6):485–7.