

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asciminib (Scemblix®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a)	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR::ABL	Breakpoint cluster-region-Abelson gene
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response)
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Version, German Modification
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MDASI	M.D. Anderson Symptom Inventory
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response)
MR	Molekulares Ansprechen (molecular response)
PGIC	Patient Global Impression of Change
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+ CML CP	Philadelphia-Chromosom positive CML in der chronischen Phase
PT	Preferred term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte klinische Studie (randomized controlled trial)
R/I	Resistenz oder Unverträglichkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Sophie-Germain-Straße 10 90443 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Asciminib
Handelsname:	Scemblix®
ATC-Code:	L01EA06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41767
Pharmazentralnummer (PZN)	17582710 (20 mg, 60 Filmtabletten) 17582733 (40 mg, 60 Filmtabletten) 17582756 (40 mg, 3 × 60 Filmtabletten)
ICD-10-GM-Code	C92.1-
Alpha-ID	I116135: Chronische myeloische Leukämie, Philadelphia-Chromosom (Ph1) positiv <u>Weitere Alpha-IDs zum ICD-10-GM-Code C92.1-:</u> <ul style="list-style-type: none"> • I17648: Chronische granulozytäre Leukämie • I95966: Chronische myelogene Leukämie • I117258: Chronische myeloische Leukämie • I116134: Chronische myeloische Leukämie, BCR/ABL-positiv • I116136: Chronische myeloische Leukämie, t(9;22) (q34;q11) • I95967: Chronische myelozytäre Leukämie • I17650: CML [Chronische myeloische Leukämie] • I132746: Myeloische Neoplasie mit assoziiertem JAK2-Rearrangement, chronische Form

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">• I31093: Chronische granulozytäre Leukämie in kompletter Remission• I31091: Chronische myeloische Leukämie in kompletter Remission• I116137: Chronische myeloische Leukämie, BCR/ABL-positiv in kompletter Remission• I116138: Chronische myeloische Leukämie, Philadelphia-Chromosom (Ph1) positiv in kompletter Remission• I116139: Chronische myeloische Leukämie, t(9;22) (q34;q11) in kompletter Remission• I31095: CML [Chronische myeloische Leukämie] in kompletter Remission
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	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).	25.08.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CML, mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt	Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib

CML: Chronisch myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA bestimmte in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch am 13. Februar 2025 (2024-B-301) für dieses Anwendungsgebiet eine **individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Imatinib, Bosutinib und Ponatinib** als zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der für diese Nutzenbewertung vorliegenden RCT ASCEMBL wurde ein direkter Vergleich mit **Bosutinib** im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Bosutinib ist Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet: „*Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, **Bosutinib** und Ponatinib.*“ In der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 13. Februar 2025 (Vorgangsnummer 2024-B-301) wurde festgehalten, dass die individualisierte „*Therapieentscheidung [...] unter Berücksichtigung der **Vortherapien**, der **Komorbiditäten** und des **Mutationsstatus** getroffen [wird].*“

Bosutinib stellt für die Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie eine individualisierte Therapieoption gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Die Patientenpopulation der ASCEMBL-Studie bietet folglich Evidenz für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib. Diese Teilpopulation sind diejenigen Patienten, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt. In Modul 4 unter Abschnitt 4.3.1.2.1.1 (Studiendesign der Studie ASCEMBL) ist detailliert beschrieben, inwiefern Bosutinib für die in die ASCEMBL-Studie eingeschlossenen Patienten eine individualisierte Therapieoption nach den drei vom G-BA genannten Kriterien **Vortherapien**, **Komorbiditäten** und **Mutationsstatus** darstellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

In der randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie ASCSEMBL wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib gegenüber Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden, untersucht. Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- Für die Endpunkte **Gesamtüberleben**, **Progressionsfreies Überleben** sowie **Progression in die Blastenkrise** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Beim Endpunkt **Ansprechen** zeigte sich, dass unter Asciminib an bzw. bis zu allen betrachteten Zeitpunkten statistisch signifikant mehr Patienten ein **gutes molekulares Ansprechen (MMR)** gegenüber Bosutinib erreichen konnten. Dies war im Asciminib-Arm zu Woche 96 sogar bei mehr als doppelt so vielen Patienten im Vergleich zum Bosutinib-Arm der Fall. Für die Zeit bis zum MMR zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib.
- Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib zeigten sich bei der **Symptomatik** gemessen mittels **M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)-CML** Fragebogen: Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte für die Items Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö und Gefühl von Unwohlsein nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib für die Gesamtscores Symptom und Beeinträchtigung. Da aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) Bosutinib häufig früher abgesetzt wurde als Asciminib, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um einen Einfluss der Rücklaufquoten auf die Ergebnisse zu untersuchen. Mit Hilfe einer Responderanalyse sowie zweier Imputationsmethoden konnten die statistisch signifikanten Unterschiede für die Items Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Diarrhö bestätigt werden.
- Obwohl der Fragebogen zum **MDASI-CML** hauptsächlich die Symptomatik erfasst, deckt er auch wesentliche Aspekte der Lebensqualität ab. Dazu gehören insbesondere 6 Fragen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die die alltäglichen Beeinträchtigungen der CML-Patienten betreffen, welche im **Gesamtscore** „**Beeinträchtigung**“ zusammengefasst werden. Bei diesem Gesamtscore traten in der Studie ASCEMBL statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib auf, welche darauf hindeuten, dass Asciminib bei der **Lebensqualität Vorteile** gegenüber Bosutinib aufweist.

- Für die Endpunkte **Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) und Patient Global Impression of Change (PGIC)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.
- Bei den Ergebnissen zu **Nebenwirkungen** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich aller betrachteten Gesamtraten zu UE: UE jeglichen Schweregrads, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Weiterhin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich zahlreicher UE von besonderem Interesse (AESI) sowie UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT). So traten zum Beispiel unter Bosutinib statistisch signifikant mehr schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, der Atemwege / des Brustraums und Mediastinums sowie der Haut und des Unterhautgewebes auf. Weiterhin traten die UE nach PT wie Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag, und Erbrechen statistisch signifikant häufiger unter Bosutinib auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung mit Bosutinib aufgrund dieser oder anderer UE abgesetzt werden musste, war im Vergleich zu Asciminib 5-mal so hoch. Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Bosutinib zeigten sich demgegenüber nur bei sehr wenigen UE (AESI/PT Thrombozytopenie, PT Arthralgie), die zudem vorübergehend bzw. nicht schwerwiegend waren.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Studie ASCEMBL sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität		
MMR zu Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]	0,029
MMR zu Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]	0,007
MMR zu Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]	< 0,001
MMR bis zu Woche 24	RR: 1,89 [1,04; 3,43]	0,027
MMR bis zu Woche 48	RR: 1,77 [1,08; 2,92]	0,017
MMR bis zu Woche 96	RR: 1,80 [1,16; 2,80]	0,005
Zeit bis zum MMR ^b	HR: 2,26 [1,36; 3,76]	0,0018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Übelkeit) ^{c, d}	HR: 0,257 [0,154; 0,430]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Appetitlosigkeit) ^{c, d}	HR: 0,413 [0,258; 0,660]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Erbrechen) ^{c, d}	HR: 0,232 [0,116; 0,462]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Diarrhö) ^{c, d}	HR: 0,203 [0,125; 0,329]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Gefühl von Unwohlsein) ^c	HR: 0,530 [0,332; 0,847]	0,008
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“) ^{e, f}	HR: 0,313 [0,167; 0,588]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“) ^e	HR: 0,557 [0,330; 0,941]	0,029
Nebenwirkungen		
UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,57 [0,43; 0,76]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,69 [0,49; 0,98]	0,033
Schwerwiegende UE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,53 [0,30; 0,94]	0,027
Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,20 [0,10; 0,41]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]	< 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,20 [0,06; 0,61]	0,002
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Hepatotoxizität ^g)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,25 [0,13; 0,46]	< 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,29 [0,15; 0,54]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Überempfindlichkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,43 [0,26; 0,74]	0,002
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,50 [0,29; 0,87]	0,012
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]	0,018
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,16; 0,33]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,22 [0,09; 0,55]	< 0,001
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Untersuchungen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,51 [0,34; 0,77]	0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,45 [0,26; 0,79]	0,004
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,00; 0,34]	< 0,001
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,45]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,39 [0,18; 0,87]	0,017
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Alaninaminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,11 [0,05; 0,26]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,01; 0,31]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Aspartataminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,21 [0,09; 0,47]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,23 [0,05; 0,95]	0,027
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Diarrhö)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,09 [0,05; 0,15]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Übelkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,16 [0,09; 0,29]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Ausschlag)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,29 [0,14; 0,58]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erbrechen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,11; 0,46]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 4,38 [1,02; 18,71]	0,030
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,79 [1,08; 7,23]	0,027
Ergänzend dargestellte Endpunkte^h		
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,41 [0,29; 0,56]	< 0,001
MR4,5 zu Woche 24	RR: 6,77 [0,90; 51,05]	0,026
MR4,5 bis zu Woche 24	RR: 7,25 [0,96; 54,48]	0,019
MR4,5 zu Woche 48	RR: 5,80 [0,76; 44,27]	0,048

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
CCyR zu/bis zu Woche 24	RR: 1,72 [1,06; 2,79]	0,019
CCyR zu Woche 48	RR: 1,90 [1,11; 3,27]	0,012
CCyR zu Woche 96	RR: 2,46 [1,32; 4,58]	0,001

HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, UE: unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (system organ class), PT: preferred term, MR: Molekulares Ansprechen (molecular response), CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response), vs.: versus

a: Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise ergaben sich zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023.

b: Unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen.

c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)

d: Statistisch signifikantes Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen bestätigt: binäre Analyse zu Woche 8, Ereigniszeitanalysen mit Jump-to-Reference sowie Cross-Reference Imputation.

e: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite)

f: Statistisch signifikantes Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen bestätigt: binäre Analyse zu Woche 8, Ereigniszeitanalyse mit Jump-to-Reference.

g: Einschließlich Laborparameter

h: Diese Endpunkte sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA und werden daher ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CML, mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt <ul style="list-style-type: none"> Teilpopulation, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt. 	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

TKI haben die CML von einer tödlichen Krankheit in eine Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung transformiert. Einige Patienten sprechen jedoch nicht auf die TKI-Therapie an, verlieren das Ansprechen oder leiden unter Unverträglichkeit. Die vor der Zulassung von Asciminib verfügbaren Therapien für Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit auf ≥ 2 TKI sind oft durch schwache Wirksamkeit und/oder Sicherheitsbedenken limitiert.

Die vor der Zulassung von Asciminib verfügbaren TKI wirken über die Verdrängung von ATP aus seiner Bindestelle in der Breakpoint cluster-region-Abelson gene (BCR::ABL)1-Kinasedomäne. Mutationen in diesem Bereich können zu Resistenzen führen. Asciminib ist ein spezifisch gegen die ABL1-Myristoyl-Tasche gerichteter Inhibitor, der die Aktivität von BCR::ABL1 allosterisch hemmt. Asciminib hat damit das Potenzial, die Aktivität gegen ABL1-Kinase-Domänen-Mutationen aufrechtzuerhalten, die eine Resistenz gegen die bisher verfügbaren TKI bewirken. Die hohe Spezifität reduziert darüber hinaus das Risiko für Nebenwirkungen aufgrund sog. „Off-Target“-Effekte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die vorliegende Bewertung beruht auf der RCT ASCSEMBL, die eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ib) bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte bietet. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ASCSEMBL ist daher als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Der Zusatznutzen von Asciminib, welcher anhand der ASCSEMBL-Studie abgeleitet werden kann, gilt für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt. In Tabelle 1-9 ist der Zusatznutzen für diese Teilpopulation zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCSEMBL (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib
Morbidität	+
<ul style="list-style-type: none"> MMR an bzw. bis zu Woche 24/48/96 Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse^b) Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Items Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö, Gefühl von Unwohlsein)^c Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“)^d 	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	+
<ul style="list-style-type: none"> Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“)^d 	+
Nebenwirkungen	+
<ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten UE – Zeit bis zum ersten Auftreten (UE jeglichen Schweregrads, schwere UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE) UE von besonderem Interesse – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität, Hepatoxizität^e, Überempfindlichkeit) AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie) UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag, Erbrechen) UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie, Thrombozytopenie) 	+
<p>MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, UE: unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (system organ class), PT: preferred term, vs.: versus</p> <p>+ statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib
<p>– statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib</p> <p>a: Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise ergaben sich zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023.</p> <p>b: Als konkurrierende Ereignisse galten ein Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen.</p> <p>c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)</p> <p>d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite)</p> <p>e: Einschließlich Laborparameter</p>	

Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib begründet sich wie folgt:

- Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** trat in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.
- Wie die Ergebnisse zur **Morbidität** zeigen, erreichten unter Asciminib statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patienten ein **MMR** als unter Bosutinib. Das Erreichen des MMR bedeutet, dass der BCR::ABL1-Spiegel um das mindestens 1.000-Fache unter einen standardisierten Baseline-Wert gesunken ist und die Leukämiezellen entsprechend auf $\leq 0,1$ % reduziert wurden. Da ein Fortschreiten der Krankheit nach Erreichen dieses Grades der Reduktion von leukämischen Zellen selten ist, ist das Erreichen einer MMR prädiktiv für eine CML-spezifische Überlebensrate von nahezu 100 %. Es handelt es sich somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.
- Im Vergleich zu Bosutinib wurden mit Asciminib statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegender bzw. belastender **Symptomatik gemäß MDASI-CML** nachgewiesen (**Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö**). Insgesamt handelt es 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 „**Morbidität**“ damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.
- Für den Gesamtscore des **MDASI-CML „Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens“**, welcher Aspekte der Lebensqualität abbildet, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann somit ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet werden.
- Wie die Ergebnisse zu **Nebenwirkungen** zeigen, ist die Asciminib-Therapie im Vergleich zu Bosutinib mit einer relevanten Vermeidung von schweren und schwerwiegenden UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE assoziiert. Zudem traten unter Asciminib zahlreiche AESI und UE nach SOC und PT statistisch signifikant seltener auf als unter Bosutinib. So traten z. B. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen der Haut (Ausschlag) statistisch signifikant seltener unter Asciminib als unter Bosutinib auf. Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Asciminib zeigten sich demgegenüber bei nur sehr wenigen UE (AESI/PT Thrombozytopenie, PT Arthralgie), die zudem vorübergehend bzw. nicht schwerwiegend waren. Unter Abwägung des Schweregrades der UE und der klinischen Relevanz überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit in der Kategorie Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

Zusammenfassend zeigte sich unter Asciminib gegenüber Bosutinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Verdoppelung des Anteils Patienten mit MMR, einer Linderung der Symptomatik gemäß MDASI-CML), einer Verbesserung der Lebensqualität (Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML) sowie einer relevanten Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (geringere Gesamtraten UE, AESI und UE nach SOC und PT). In der **Gesamtschau** ergibt sich für Asciminib ein **Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die CML kann grundsätzlich Menschen jeden Alters betreffen. Das Risiko, an einer CML zu erkranken, nimmt jedoch mit steigendem Lebensalter zu, sodass die größte Zahl der Neuerkrankungen bei 60 bis 80 Jahren liegt. Nur etwa 10 % der Patienten sind bei Diagnosestellung jünger als 35 Jahre, und Kinder erkranken sehr selten an einer CML. Bei etwa 95 % aller an CML erkrankten Patienten liegt ein *BCR::ABL1*-Fusionsgen auf dem Philadelphia-Chromosom vor.

Die Behandlung mit Imatinib, dem TKI der ersten Generation, versagt etwa bei einem Drittel der Patienten. Scheitert auch die Therapie mit einem TKI der zweiten Generation, verschlechtert sich auch das Ansprechen auf die verbleibenden Optionen, da weitere Mutationen, einzeln oder in Kombination, innerhalb der *BCR::ABL1*-Kinasedomäne auftreten können. So steigt mit jeder neuen Behandlungslinie das Risiko eines Therapieversagens und einer Krankheitsprogression.

Asciminib ist zur Behandlung von **erwachsenen Patienten mit Ph⁺ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden**, zugelassen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei vielen CML-Patienten erfordern Resistenzen und Intoleranzen gegen TKI einen Therapiewechsel. Doch mit jeder Therapielinie sinkt die TKI-Ansprechrage und es verschlechtert sich die Prognose. Der Grund liegt in dem gemeinsamen Wirkmechanismus der vor der Zulassung von Asciminib verfügbaren TKI, nämlich der kompetitiven Verdrängung von ATP aus seiner Bindestelle innerhalb der *BCR::ABL1*-Kinasedomäne.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine zusätzliche CML-Therapieoption sollte folgenden Anforderungen gerecht werden:

- alternativer Wirkmechanismus, der auch bei Mutationen innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne bzw. ATP-Bindetasche eine hohe therapeutische Effizienz aufweist
- hohe Spezifität für die therapeutische Zielstruktur und somit eine geringe *Off-Target*-Aktivität, um Nebenwirkungen und Intoleranzen zu reduzieren
- alternativer Wirkstoff, der bei Versagen eines herkömmlichen TKI ein Ansprechen in der hier betrachteten Therapiesituation nach Vorbehandlung mit mindestens zwei TKI bewirken kann.

Mit Asciminib steht der erste klinisch einsetzbare allosterische ABL1-Inhibitor mit guter Bioverfügbarkeit bei oraler Einnahme zur Verfügung, der spezifisch an der ABL1-Myristoyl-Tasche der Kinase-Domäne ansetzt. Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie ASCEMBL (CABL001A2301) zeigen, dass die Therapie mit Asciminib den beschriebenen therapeutischen Bedarf decken kann. Die Therapie mit Asciminib gegenüber Bosutinib zeigte statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Erreichens eines MMR, weniger und später eintretenden Therapieversagens, Aufrechterhaltung der Lebensqualität sowie der Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptomatik. Gleichzeitig zeigte Asciminib ein deutlich vorteilhaftes Sicherheitsprofil. In der ersten Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan Drug erkannte der G-BA die Vorteile von Asciminib an und kam auf Grundlage der eingereichten Daten zur ASCEMBL-Studie zu der Schlussfolgerung, dass ein geringer Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib vorliegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CML, mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt	1.503 – 1.730
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	CML, mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt	Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt	beträchtlich	1.003 – 1.154
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CML, mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt	60.350,97 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	CML, mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt	Bosutinib	Zielpopulation	26.513,47 €
		Dasatinib		10.562,61 €
		Nilotinib		57.674,54 €
		Ponatinib		76.811,57 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im EU-RMP (Risk Management Plan) angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Leukämie hat. Die Behandlung mit Asciminib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Angaben zu Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen können der Fachinformation entnommen werden.

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Asciminib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Asciminib ist zum Einnehmen bestimmt. Die Filmtabletten werden im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt und dürfen nicht zerteilt, zerdrückt oder zerkaut werden. Die Tabletten werden außerhalb der Mahlzeiten eingenommen. Mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme von Asciminib sollte eine Nahrungsaufnahme vermieden werden.

Als Gegenanzeigen bestehen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung hinsichtlich Myelosuppression, Pankreastoxizität, QT-Verlängerung, Hypertonie, Hepatitis-B-Reaktivierung, Lactose und Natrium sind in der Fachinformation beschrieben.

Die Anwendung von Asciminib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Aufgrund möglicher schwerwiegender Neben-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wirkungen beim gestillten Neugeborenen/Kind sollte während der Behandlung und für mindestens 3 Tage nach dem Ende der Behandlung mit Asciminib nicht gestillt werden. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Asciminib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Asciminib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird jedoch empfohlen, dass Patienten, bei denen Schwindel, Fatigue oder andere Nebenwirkungen auftreten, die sich möglicherweise auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken, diese Aktivitäten unterlassen sollten, solange die Nebenwirkungen andauern.

Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine supportive Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aus dem European Public Assessment Report ergeben sich regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte als Bedingung für das Inverkehrbringen. Die im Risikomanagement-Plan beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sind Bedingung für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.