

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asciminib (Scemblix®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V**

Stand: 22.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	79
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	80

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	81
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostik bei CML-Verdacht (nach (1))	17
Tabelle 3-2: ELTS-Score (30).....	18
Tabelle 3-3: Kriterien des zytogenetischen Ansprechens (1).....	20
Tabelle 3-4: Molekulares Ansprechen (1, 50).....	21
Tabelle 3-5: Prävalenz der CML aus der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2023	30
Tabelle 3-6: Alters- und Geschlechtsverteilung der prävalenten CML-Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2023 gemäß M2Q-Kriterium	32
Tabelle 3-7: Inzidenz der CML aus der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2023	33
Tabelle 3-8: Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten CML-Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2023 gemäß M2Q-Kriterium	34
Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz der CML aus der Literatur.....	35
Tabelle 3-10: Alters- und Geschlechtsverteilung der CML aus der Literatur.....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-12: Einzelne Schritte des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation	39
Tabelle 3-13: Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen.....	40
Tabelle 3-14: ATC- und OPS-Codes für die medikamentöse Therapie.....	41
Tabelle 3-15: Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	41
Tabelle 3-16: Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	42
Tabelle 3-17: Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind.....	43
Tabelle 3-18: Einordnung der Patientenzahlen zu den Angaben aus früheren Beschlüssen ...	44
Tabelle 3-19: Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der CML in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre	45
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-21: Patientengruppe mit beträchtlichem Zusatznutzen	47
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans	75
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	79
Tabelle 3-31: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Die reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 resultiert in der Entstehung des charakteristischen Philadelphia-Chromosoms und der Bildung des <i>BCR::ABL1</i> -Fusionsgens.	15
Abbildung 2: Definition des Ansprechens auf die TKI-Behandlung (Ph: Philadelphia-Chromosom-positive Zellen; <i>BCR::ABL1</i> : Quotient von <i>BCR::ABL1</i> zum Kontrollgen).	23
Abbildung 3: Behandlungsoptionen entsprechend des Mutationsstatus der <i>BCR::ABL1</i> Kinasedomäne	24
Abbildung 4: Selektivität der Kinaseinhibitoren.....	27
Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der prävalenten CML-Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse gemäß M2Q-Kriterium	31
Abbildung 6: Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten CML-Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse gemäß M2Q-Kriterium	33
Abbildung 7: Relatives 5-Jahres-Überleben nach Form der Leukämie und Geschlecht, (ICD-10 C91-95) in Deutschland, 2019–2020	37
Abbildung 8: Flussdiagramm zu den einzelnen Schritten des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µl	Mikroliter
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
AP	Akzelerierte Phase
(A)SZT	(allogene) Stammzelltransplantation
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCR::ABL	<i>Breakpoint cluster-region-Abelson gene</i>
BK	Blastenkrise
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen
Chr.	Chromosom
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CyR	Zytogenetisches Ansprechen
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DMR	Tiefes molekulares Ansprechen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKR	Epidemiologisches Landeskrebsregister
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
ELTS	<i>EUTOS-Long Term Survival</i>
EMR	Frühes molekulares Ansprechen
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EUTOS	<i>European Treatment and Outcome Study</i>
FTA	Filtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GUS	β -glucuronidase
HKP	Hartkapsel
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) 10. Version
IS	Internationale Skala
IU	Internationale Einheit (<i>International Unit</i>)
mCyR	minores CyR
minCyR	minimales CyR
mg	Milligramm
MMR	Gutes molekulares Ansprechen
MR	Molekulares Ansprechen
mRNA	<i>messenger-RNA</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBPK	Physiologie-Basierte Pharmakokinetik
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
RAF	<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
RAS	<i>Rat Sarcoma</i>
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverser-Transkriptase
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
STROSA	Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen (<i>Standardized Reporting Of Secondary data Analyses</i>)
TFR	Therapiefreie Remission
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Asciminib ist 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, zugelassen (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 13.02.2025 für dieses Anwendungsgebiet eine **individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib** unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie (2).

In der für diese Nutzenbewertung vorliegenden RCT ASCEMBL wurde ein direkter Vergleich mit **Bosutinib** als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt. Die Studienpatienten wurden entsprechend ihrer Vortherapien, ihrer Komorbiditäten und ihres Mutationsstatus in der Studie optimal therapiert (siehe Modul 4A) Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier gefolgt:

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 eine 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet fanden zwei Beratungsgespräche nach § 8 Absatz 1 AMNutzenV mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (am 12.05.2021 mit der Vorgangsnummer 2021-B-058 und am 13.02.2025 mit der Vorgangsnummer 2024-B-301) statt. Die vom G-BA im ersten Gespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautete wie folgt (3):

„Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), welche zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Asciminib:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Imatinib, Bosutinib und Ponatinib.“

Im zweiten, für dieses Dossier relevanten Beratungsgespräch wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA bestimmt (2):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Asciminib:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Nilotinib,
 - Dasatinib,
 - **Bosutinib** und
 - Ponatinib

[...] Die Behandlungsentscheidung wird unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen.“

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in diesem Abschnitt angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Scemblix Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-301, Asciminib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-058, Asciminib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die chronische myeloische Leukämie resultiert aus der überbordenden Expansion unreifer myeloischer Vorläuferzellen im Blut und Knochenmark. Ursache ist eine spezifische Chromosomentranslokation, die in der Expression des Breakpoint cluster-region-Abelson gene (BCR::ABL)1-Fusionsproteins resultiert, einer konstitutiv aktiven Tyrosinkinase. Tyrosinkinase-Inhibitoren inhibieren zwar diese Kinaseaktivität und bewirken im Idealfall eine langanhaltende Remission. Punktmutationen innerhalb des BCR::ABL1-Fusionsgens sowie zusätzliche Genomveränderungen können jedoch zu einem Sensitivitätsverlust bis hin zu Resistenzen gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren führen und somit eine Krankheitsprogression verursachen.

Pathogenese der chronischen myeloischen Leukämie

Genetischer und molekularer Hintergrund

Die chronische myeloische Leukämie (CML; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10: C92.1) resultiert aus der klonalen Proliferation einer pluripotenten myeloischen Vorläuferzelle (1), was in Folge zur unregulierten Expansion unreifer myeloischer Vorläuferzellen (Blasten) im peripheren Blut und Knochenmark führt (2). Die Inzidenz der CML liegt weltweit bei 1 bis 2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (3) und steigt mit zunehmendem Lebensalter an (4). Bei einem medianen Erkrankungsalter von ca. 56 Jahren in Europa und ca. 65 Jahren in Deutschland ist vor allem das späte Erwachsenenalter betroffen (5), unter Kindern ist die CML eine sehr seltene Erkrankung (1). Männer erkranken häufiger an einer CML als Frauen (5). Generell kann ein langjähriger Anstieg der Prävalenz beobachtet werden, was mit der Einführung der TKI als wirkungsvolle Behandlungsoption und der damit verbundenen Verlängerung der einzelnen Erkrankungsphasen der CML erklärt werden kann (6).

Die CML-Pathogenese beruht bei 95 % der Patienten ursächlich auf einer spezifischen Chromosomenaberration (1). Hierbei handelt es sich um eine reziproke Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 (t(9;22)(q34;q11)). Auf Chromosom 9 liegt der Bruchpunkt an einer spezifischen Stelle des ABL1-Gens (*Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1*), auf Chromosom 22 ist der Bruchpunkt variabel und befindet sich innerhalb des BCR-Gens (*Breakpoint Cluster Region*) (7). Als Folge der Translokation entsteht

ein *BCR::ABL1*-Fusionsgen bzw. Fusionsprotein (siehe Abbildung 1). Außerdem wird Chromosom 22 durch die Translokation stark verkürzt und wird als charakteristisches Philadelphia-Chromosom bei fast allen CML-Patienten gefunden (7). Faktoren, die diese Translokation induzieren, sind nicht bekannt, allerdings wird eine Strahlenexposition als mögliche Ursache diskutiert (8).

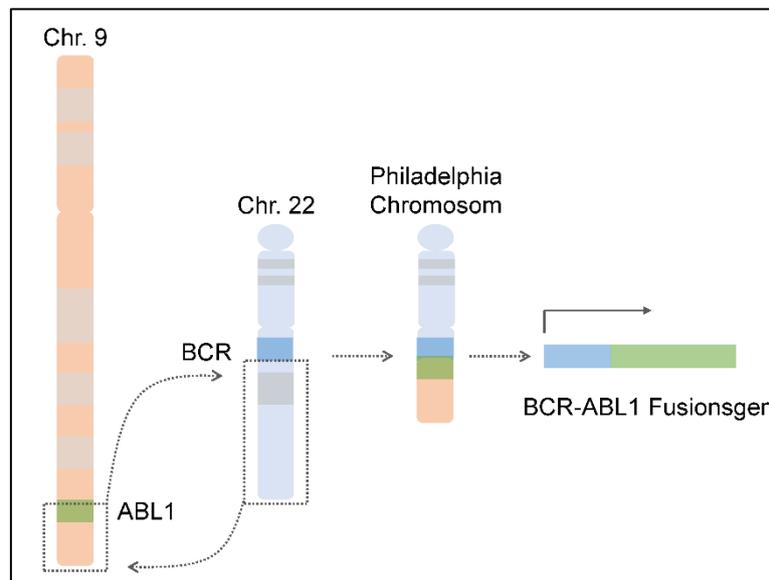


Abbildung 1: Die reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 resultiert in der Entstehung des charakteristischen Philadelphia-Chromosoms und der Bildung des *BCR::ABL1*-Fusionsgens.

BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; Chr.: Chromosom

Das onkogene Potenzial von *BCR::ABL1* beruht auf der im Fusionsprotein nicht mehr regulierbaren, konstitutiven Kinaseaktivität der *ABL1*-Tyrosinkinase. In normalen Zellen wird die *ABL1*-Kinaseaktivität dagegen durch eine Autoinhibition reguliert. Diese Autoinhibition beruht auf der intramolekularen Bindung der N-terminalen Myristoylgruppe von c-ABL an eine tiefe hydrophobe Myristoyl-Bindetasche innerhalb der Kinasedomäne (9, 10). Da im Zuge der reziproken *t*(9;22)-Translokation das erste Exon des *ABL1*-Gens und somit die N-terminale Myristoylgruppe verloren geht, unterbleibt diese Autoinhibition und die *BCR::ABL1*-Tyrosinkinase ist konstitutiv aktiv. Die Myristoyl-Bindetasche ist dagegen auch im Fusionsprotein vorhanden und stellt daher eine mögliche therapeutische Zielstruktur zur Wiederherstellung der Autoinhibition dar (10).

Die konstitutive Kinaseaktivität des *BCR::ABL1*-Fusionsproteins verursacht die onkogene Transformation myeloischer Vorläuferzellen (1), indem sie eine Reihe verschiedener mitogener Signalwege aktiviert (z. B. *Rat Sarcoma* [RAS], *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* [RAF], *Jun-Kinase*, MYC, *Signal Transducer and Activator of Transcription* [STAT] (2, 11)). Die Folgen sind eine permanente und unkontrollierte Zellproliferation sowie die Hemmung des apoptotischen Zelltodes (12-14), sodass unreife myeloische Vorläuferzellen (Blasten) im Blut und Knochenmark unreguliert expandieren können (2).

Darüber hinaus inhibiert das BCR::ABL1-Fusionsprotein Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturmechanismen und erhöht dadurch das Risiko weiterer Mutationen, die auch innerhalb des BCR::ABL1-Gens auftreten können (15, 16). Dort sind insgesamt mehr als 100 Punktmutationen bekannt (17). Vor allem die häufig auftretenden Punktmutationen innerhalb der BCR::ABL1-Kinaseregion können bei den zugelassenen TKI zu schwerwiegenden Therapie-resistenzen führen. Am häufigsten ist hierbei die T315I-Mutation (18), die zum vollständigen Wirkungsverlust fast aller TKI führt und somit die Prognose für die betroffenen CML-Patienten deutlich verschlechtert (1).

Klinischer Verlauf der chronischen myeloischen Leukämie

Vor Entwicklung und Einsatz der heutigen TKI

Vor der Einführung zielgerichteter TKI wurde die CML meist mit einem dreistufigen natürlichen Verlauf beschrieben, der aus einer chronischen Phase, einer akzelerierten Phase und schließlich der Blastenkrise bestand (19, 20): Unbehandelt dauert die chronische Phase etwa 3 bis 5 Jahre. Meist wird eine Leukozytose mit kontinuierlicher Linksverschiebung und einer graduell variablen Splenomegalie (Milzschwellung) beobachtet. Es liegt bereits eine Anämie vor und auch die Thrombozytenzahl kann von den physiologischen Werten abweichen (1). Während der akzelerierten Phase, die mehrere Monate bis etwa 1,5 Jahre dauern kann, nimmt der prozentuale Anteil unreifer Blasten im peripheren Blut und im Knochenmark zu, was zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands führt (21). Die Blastenkrise schließlich entspricht einer unbehandelt innerhalb von drei bis sechs Monaten tödlich verlaufenden akuten Leukämie und geht mit lebensbedrohlichen Infektionen und schweren Blutungen einher (21).

Aktuelle Situation

Mit einer TKI-Therapie und sorgfältiger Krankheitsüberwachung verringerte sich die Inzidenz der Progression zur fortgeschrittenen Erkrankungsphase; die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate für CML beträgt aktuell 80 – 90 % (20, 22, 23). Mit der Einführung moderner TKI kann zwar bei den meisten CML-Patienten die chronische Phase bzw. eine Remission über einen längeren Zeitraum erhalten werden (1), jedoch treten bei vielen Patienten Mutationen auf, wodurch die Patienten eine Resistenz gegen die TKI-Therapie entwickeln. Auch bei einem TKI-Wechsel können zusätzliche Mutationen schließlich zu Progression und zum Eintritt in die finale Krankheitsphase führen. Die Bezeichnung der akzelerierten Phase ist somit nicht mehr relevant, gemäß der Änderung der WHO-Kriterien im Jahr 2022 wurden die akzelerierte Phase und die Blastenkrise unter dem Begriff „Blastenphase“ zusammengefasst (20). Die Entwicklung der Blastenphase gewinnt aufgrund von Resistenzen wegen Mutationen oder zusätzlichen zytogenetischen Anomalien zunehmend an Bedeutung (20). Dementsprechend wird die akzelerierte Phase in der aktuellen Klassifikation zugunsten der Betonung von Hochrisikomerkmale, die mit der CP-Progression und der Resistenz gegenüber TKI verbunden sind, weggelassen (20).

Diagnose der chronischen myeloischen Leukämie

Erstdiagnose

Aufgrund einer langen subklinischen Phase mit relativ unspezifischer Symptomatik wird etwa bei der Hälfte der Patienten die CML-Diagnose während einer Routineuntersuchung als

Zufallsbefund gestellt (1). Denn die CML verläuft im Initialstadium bei etwa 50 % der Patienten zunächst asymptomatisch (24) oder geht mit relativ unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Schwäche, häufigen Infekten, Fieber und Nachtschweiß einher. Diese Symptome sind jedoch bereits eine Folge einer hämatologischen Anämie und funktionellen Granulozytopenie (25). Zudem kann im peripheren Blut sowohl eine Thrombozytose als auch eine Leukozytose beobachtet werden. Charakteristische Schmerzen im Oberbauch oder Sternum beruhen meist auf einer Milzschwellung bzw. auf dem unphysiologischen Platzbedarf unreifer Lymphozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark (1). Bei 90 bis 95 % der Fälle wird die CML-Diagnose in der chronischen Phase aufgrund der erhöhten absoluten Leukozytenzahl gestellt (etwa 500×10^9 Leukozyten/l statt physiologisch $4 - 10 \times 10^9$ Leukozyten/l (1)). Tabelle 3-1 fasst die diagnostischen Maßnahmen bei CML-Verdacht zusammen.

Die diagnostische Bestätigung der zugrundeliegenden CML erfolgt über den Nachweis des Philadelphia-Chromosoms mittels klassischer Chromosomenanalyse oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder dem Nachweis von *BCR::ABL1*-Transkripten mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Sowohl das Philadelphia-Chromosom als auch *BCR::ABL1*-Transkripte können im peripheren Blut wie auch im Knochenmark nachgewiesen werden (1, 24, 26).

Tabelle 3-1: Diagnostik bei CML-Verdacht (nach (1))

Untersuchung	Parameter
Anamnese	Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrößerung Knochenschmerzen
Körperlicher Befund	Milz- und Lebergröße
Blutbild	Leukozyten im Differenzialblutbild Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit
PCR aus peripherem Blut	Nachweis von <i>BCR::ABL1</i> -Transkripten
Knochenmarkspirat	Zytologie (Blasten, Basophile, Morphologie der Megakaryozyten, kontinuierliche Linksverschiebung) Zytogenetik: Metaphasen-Analyse (Philadelphia Chromosom)
Knochenmarkbiopsie	Fibrose Blastenzahl und -verteilung
BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CML: Chronisch myeloische Leukämie; PCR: Polymerase-Kettenreaktion	

Stadieneinteilung

In der kürzlich erschienenen neuen Klassifikation der WHO (siehe oben) wird die CML nun in zwei Phasen eingeteilt: die chronische Phase und die Blastenphase (20). Die Diagnosekriterien für die Blastenphase beinhalten das Vorhandensein von ≥ 20 % myeloider Blasten im Blut oder Knochenmark, das Vorliegen einer Proliferation extramedullärer Blasten sowie von erhöhten Lymphblasten im peripheren Blut oder Knochenmark. Diese Kriterien gelten für Kinder und

Erwachsene. Das Vorliegen eines oder mehrerer Kriterien definiert dabei das Vorliegen der Blastenphase.

Prognose

Um das individuelle Risiko eines Patienten mit CML beurteilen zu können, wurden basierend auf prognostischen Parametern entsprechende Scores entwickelt. Die nicht mehr gebräuchlichen Scores nach Sokal (27) und Hasford (EURO-Score) (28) wurden noch vor Einführung der TKI für CML-Patienten unter Chemotherapie oder Interferon- α -Behandlung entwickelt. Daher wurde im Rahmen der *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS) an 2.060 Patienten unter Imatinib-Therapie ohne Vorbehandlung der EUTOS-Score etabliert und validiert (29), der schließlich unter Berücksichtigung der gestiegenen Lebenserwartung der CML-Patienten zum *EUTOS-Long Term Survival* (ELTS)-Score erweitert wurde (30). Die Anwendung des ELTS-Scores wird heute generell empfohlen, auch weil er als einziger der für erwachsene CML-Patienten etablierten Scores auch bei Kindern und Jugendlichen diejenigen CML-Patienten identifizieren kann, die ein statistisch signifikant niedrigeres progressionsfreies Überleben (PFS) aufweisen (31).

Entwickelt wurde der neue ELTS-Score auf Grundlage der Daten von 2.205 Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) und/oder BCR::ABL1-messenger-RNA (mRNA) positiver CML, die sich in der chronischen Phase befanden und eine Imatinib-basierte Therapie erhielten (30). Als statistisch signifikante Prädiktoren erwiesen sich das Alter, die Milzgröße, der Blastenanteil im Blut sowie die Anzahl der Thrombozyten. Auf Grundlage dieser Prädiktoren unterscheidet der ELTS-Score drei Risikogruppen mit statistischer und klinisch relevanter Signifikanz (siehe Tabelle 3-2). Hochrisikopatienten haben eine signifikant höhere krankheits-spezifische Mortalität, ein kürzeres Gesamtüberleben (OS) und kürzeres PFS (32). Darüber hinaus liefert der ELTS-Score eine prädiktive Einschätzung des Guten molekularen Ansprechens (MMR, *Major Molecular Response*) und des Tiefen molekularen Ansprechens (DMR, *Deep Molecular Response*; siehe unten) (32).

Tabelle 3-2: ELTS-Score (30)

Parameter	Gewichtung	Auswertung (Summe) & Risiko
(Alter in Jahren/10) ³	× 0,0025	≤ 1,5680 → Niedrig 1,5680 – 2,2185 → Intermediär > 2,2185 → Hoch
Milzgröße unter Rippenbogen in cm	× 0,0615	
(Thrombozyten / μ l) ^{-0,5}	× 0,4104	
Blasten im Blut in %	× 0,1052	
ELTS: EUTOS long-term survival; μ l: Mikroliter		

Therapie der chronischen myeloischen Leukämie

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Die Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms bzw. der BCR::ABL1-Tyrosinkinase als spezifische Ursache der onkogenen Transformation ermöglichte die Entwicklung von TKI als

zielgerichtete CML-Therapie. Da im Falle der CML ein einzelnes Onkogen für die Krankheitsentstehung verantwortlich ist, besitzen TKI eine hohe Wirksamkeit (33). Dabei funktionieren alle der fünf derzeit in Deutschland zugelassenen TKI über die Bindung an die Kinasedomäne von BCR::ABL1 und die kompetitive Verdrängung von ATP (34, 35). Aufgrund der hohen Wirksamkeit der TKI konnte die 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 20 % vor Zulassung des ersten TKI im Anwendungsgebiet CML (21) auf 85 bis 95 % gesteigert werden. Somit ist die TKI-Therapie den anderen Therapieverfahren (z. B. unspezifische Substanzen wie Interferon α oder Hydroxycarbamid oder allogene Stammzelltransplantation) klar überlegen und gilt daher heute als Goldstandard der CML-Therapie (24, 36).

Therapie der CML

Für die Behandlung einer Ph⁺ CML in der chronischen Phase an neu diagnostizierten oder einmalig vorbehandelten Patienten wurden in Deutschland nach Einführung von Imatinib (TKI der ersten Generation) weitere TKI zugelassen. Dabei handelt es sich um Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib (TKI der zweiten Generation) sowie um Ponatinib (TKI der dritten Generation). Die Wahl der Therapie bei vorbehandelten Patienten richtet sich nach dem zytogenetischen und molekularbiologischen Ansprechen und Nebenwirkungsspektrum der zuvor eingesetzten Therapie sowie nach dem Mutationsstatus bei auftretender Resistenz.

Eine etablierte Therapie nach Vorbehandlung mit mindestens zwei TKI gibt es derzeit nicht (24, 36-40), am häufigsten werden Asciminib, Bosutinib und Ponatinib eingesetzt. Alle gegenwärtig verfügbaren Behandlungsempfehlungen und Empfehlungen zur Verlaufskontrolle konzentrieren sich auf die Therapie neu diagnostizierter oder einmalig mit TKI vorbehandelter Patienten (36, 38). Hat jedoch bereits eine Therapie mit zwei oder mehr TKI stattgefunden, existiert nur noch eine eingeschränkte Sensitivität für die verbleibenden TKI (41). Zudem erhöht sich die Rate fehlgeschlagener Therapien mit jeder weiteren Behandlung (37, 40, 42). Ein Therapieversagen nach Vorbehandlung mit mindestens zwei TKI bedeutet daher ein hohes Risiko für Krankheitsprogression und Tod (37, 43-47).

Der genaue Mechanismus der CML-Progression ist sehr heterogen und resultiert offenbar aus einem mehrstufigen Prozess, der verschiedene chromosomale und molekulare Veränderungen beinhaltet. Auch in der Blastenphase sollten CML-Patienten in Abhängigkeit von bereits erfolgten Therapien vorerst mit TKI weiterbehandelt werden. Das Ziel ist hierbei, die Krankheitsprogression zu stoppen und die Patienten, wenn möglich, wieder in eine chronische Phase zu überführen. Für die Wahl der Therapie ist dabei entscheidend, ob Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien TKI-naiv sind oder ob die Progression unter TKI-Therapie auftritt. Entsprechend der individuellen Situation wird dann meist ein TKI der zweiten Generation eingesetzt. Versagt jedoch diese Standardtherapie, verbleibt als einzige Therapieoption die allogene Stammzelltransplantation, die eine entsprechende Spenderverfügbarkeit vorausgesetzt und nur bei einem hinreichend günstigen Allgemeinzustand eingesetzt werden kann (1, 48). TKI können dann als Brückentherapie fungieren, bis ein geeigneter Spender gefunden ist (1, 24, 26). Die allogene Stammzelltransplantation stellt die einzige potenziell kurative Intervention dar, ist jedoch nach einer zunächst moderaten transplantationsbedingten Mortalität mit

einem langfristig höheren Sterblichkeitsrisiko assoziiert, das offenbar mit dem Erkrankungsstadium bei Transplantation korreliert (49).

Therapieziele und Monitoring

Hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen

In der chronischen Phase ist das primäre Therapieziel die weitgehende Normalisierung des Blutbildes im Sinne einer Remission. Als unmittelbares und kurzfristiges Ziel gilt das vollständige hämatologische Ansprechen, das durch die Untersuchung des peripheren Blutes sowie des Knochenmarkaspirats bewertet wird (CHR, *Complete Hematologic Response* = Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße). Bei einem CHR haben sich Blutbild und Knochenmark vollständig normalisiert (Leukozyten $< 10.000/\mu\text{l}$, Basophile $< 5\%$, keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten, Thrombozyten $< 450.000/\mu\text{l}$), und es werden keine extramedullären Krankheitszeichen gefunden (Milz nicht tastbar) (1).

Mittelfristige Ziele sind dann das zytogenetische Ansprechen (CyR, *Cytogenetic Response*; Leukämiezellen mit Philadelphia-Chromosom) sowie das molekulare Ansprechen (MR, *Molecular Response*; BCR::*ABL1*-Transkripte). Das zytogenetische Ansprechen wird mithilfe einer Chromosomenanalyse des Blutes oder eines Knochenmarkaspirats beurteilt. Dabei wird der prozentuale Anteil von Blutzellen in der Metaphase bestimmt, die positiv für das Philadelphia-Chromosom sind (siehe Tabelle 3-3) (1).

Tabelle 3-3: Kriterien des zytogenetischen Ansprechens (1)

Zytogenetisches Ansprechen (CyR)	Parameter
vollständig (CCyR)	keine Ph+ Metaphasen
partiell (PCyR)	1 – 35% Ph+ Metaphasen
minor (mCyR)	36 – 65% Ph+ Metaphasen
minimal (minCyR)	66 – 95% Ph+ Metaphasen
keine (keine CyR)	$> 95\%$ Ph+ Metaphasen

CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CyR: Zytogenetisches Ansprechen; mCyR: minores CyR; minCyR: minimales CyR; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv

Molekulares Ansprechen: MMR, DMR & EMR

Das molekulare Ansprechen wird durch die standardisierte Quantifizierung der BCR::*ABL1*-mRNA im peripheren Blut ermittelt (siehe Tabelle 3-4). Das molekulare Ansprechen dient dem Therapie-Monitoring und wird in ein gutes, tiefes und vollständiges Ansprechen unterteilt (50). Ein MMR liegt vor, sobald der Quotient der BCR::*ABL1*-mRNA zum Transkript des *ABL1*-Gens $\leq 0,1\%$ beträgt (MMR oder MR³). Von einem DMR spricht man, wenn dieser Quotient bei $< 0,01\%$ (MR⁴), $< 0,0032\%$ (MR^{4,5}) oder $< 0,001\%$ (MR⁵) liegt.

Als weiterer Parameter des molekularen Ansprechens hat sich das frühe molekulare Ansprechen (EMR, *Early Molecular Response*) nach 3 Monaten (BCR::*ABL1* $\leq 10\%$) bzw. nach

6 Monaten (BCR::ABL1 < 1 %) etabliert (51), da dieser Parameter stark mit dem Erreichen einer tiefen molekularen Remission und einer Überlebensverlängerung korreliert (52).

Tabelle 3-4: Molekulares Ansprechen (1, 50)

Molekulares Ansprechen	Abkürzung ^a	Parameter (BCR::ABL/ABL) ^b
Gut (Major Molecular Response [MR])	MMR oder MR ³	≤0,1%
Tief (Deep Molecular Response [DMR])	MR ⁴ MR ^{4,5} MR ⁵	< 0,01% <i>PCR-neg.: ABL≥10.000; GUS≥24.000^c</i> < 0,0032% <i>PCR-neg.: ABL≥32.000; GUS≥77.000^c</i> < 0,001% <i>PCR-neg.: ABL≥100.000; GUS≥240.000^c</i>
Früh (Early MR)	EMR	≤ 10% nach 3 Monaten < 1% nach 6 Monaten

a: Das molekulare Ansprechen wird nach IS ausgedrückt. Zur standardisierten Bestimmung werden daher Konversionsfaktoren empfohlen.

b: Quotient BCR::ABL1-mRNA zu ABL1-mRNA bzw. Kontrollgen

c: Zur Qualitätskontrolle wird bei PCR-Negativität von BCR::ABL der Nachweis der Kontrollgene ABL bzw. β-Glukuronidase in einer bestimmten Kopienzahl gefordert.

ABL: Abelson gene; BCR: Breakpoint cluster-region; DMR: Tiefes molekulares Ansprechen; EMR: Early Molecular Response; GUS: β-glucuronidase ; IS: Internationale Skala; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR: Molekulares Ansprechen; mRNA: messenger-RNA; PCR: Polymerase-Kettenreaktion

Die übergeordneten Behandlungsziele der CML-Therapie sind eine normale Lebenserwartung sowie die Verhinderung der Krankheitsprogression. Diesbezüglich von Bedeutung ist das MMR:

Das MMR gilt als Konsensziel der CML-Therapie und wird sowohl von der EMA als auch von der FDA als bewertungs- bzw. klinisch relevant angesehen (53, 54). Als prognostischer Faktor für klinische Langzeitergebnisse (PFS und OS) (36, 55) ist das MMR für die Patienten von besonderer Relevanz. Dementsprechend kann gemäß G-BA „aus der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden“ (56). Die potenziell therapieleitende Relevanz eines MMR-Verlusts begründet sich durch das mit einer Therapieumstellung assoziierte erhöhte Risiko für die Bildung von Therapieresistenzen und in der Folge limitierten Sensitivität gegenüber verbleibenden TKI (57). Zudem kann durch das Ansprechen eine für die hier betrachtete stark vorbehandelte Patientenpopulation infrage kommende allogene Stammzelltransplantation eventuell hinausgezögert bzw. gegebenenfalls gänzlich vermieden werden. Weiterhin bestehen Zusammenhänge zwischen dem Ansprechen und der Lebensqualität: Eine drohende Krankheitsprogression geht mit Ängsten und Depressionen einher (58, 59). Mit dem MMR als Kontrollparameter ist allerdings der Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation gegeben.

Für die beiden Ziele normale Lebenserwartung und Verhinderung der Krankheitsprogression sind außerdem das DMR und das EMR relevante Kriterien, denn in einigen Studien war das DMR mit einem im Vergleich zu einem weniger tiefen Ansprechen verbesserten Gesamtüberleben und einem verminderten Progressionsrisiko assoziiert (60-63). Auch wenn *BCR::ABL1*-Transkripte noch nachgewiesen werden können, kann im Falle eines anhaltenden DMR sowie dem Vorliegen weiterer Voraussetzungen eine Unterbrechung der TKI-Therapie erwogen werden, wobei ein engmaschiges Monitoring notwendig ist, um eine mögliche Progression frühzeitig zu detektieren (64). Eine solche therapiefreie Remission (TFR, *Treatment Free Remission*) wird zunehmend als realistisches Behandlungsziel angesehen (36, 65), wobei die TFR jedoch nur bei 40 bis 60 % der Patienten anhält. Die Frage, welche Patientencharakteristika und klinischen Voraussetzungen gegeben sein müssen, um eine Behandlungsunterbrechung im Sinne einer TFR zu rechtfertigen, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (64).

Neben dem DMR wurde das EMR auch aufgrund seiner hohen prognostischen Aussagekraft als zusätzliches Behandlungsziel definiert. Die Reduktion der *BCR::ABL1*-Transkripte auf $\leq 10\%$ nach 3 Monaten bzw. $< 1\%$ nach 6 Monaten deutet auf ein optimales Ansprechen auf die jeweilige TKI-Therapie hin (51) und korreliert mit einer deutlich verbesserten Prognose. So sind Langzeitüberleben sowie PFS deutlich verbessert und die Progressionsrate ist geringer (47, 63, 66-70). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei einem Ausbleiben des EMR ein Therapiewechsel unbedingt erwogen werden sollte (24, 36, 38).

Seit Einführung der TKI-Therapie haben viele Patienten eine Lebenserwartung, die sich derjenigen der Normalbevölkerung annähert. Somit kann die CML als chronische Erkrankung angesehen werden, sodass auch die langfristige Lebensqualität der Patienten als Therapieziel berücksichtigt werden sollte (36). Die Lebensqualität der Patienten sinkt nach der ersten und zweiten Vorbehandlung im Vergleich zur Therapie nach Erstdiagnose (71). Die Mehrzahl der verfügbaren Studien in diesem Bereich konzentriert sich jedoch allein auf die Tolerabilität der TKI-Therapie (siehe unten), was lediglich einen Aspekt der Lebensqualität darstellt (36).

Die folgende Abbildung 2 fasst die Kriterien zusammen, die ein optimales Therapie-Ansprechen bzw. Therapie-Versagen definieren (nach (1)).

	Optimales Ansprechen	Warnung	Versagen
Diagnose		Hochrisiko-Score; Zytogenetische Zusatz- Aberrationen; komplex aberranter Karyotyp	
3 Monate	Ph $\leq 35\%$ BCR-ABL1 $\leq 10\%$	Ph 36-95% BCR-ABL1 $> 10\%$	Keine CHR Ph $> 95\%$
6 Monate	Ph 0% BCR-ABL1 $\leq 1\%$	Ph 1-35% BCR-ABL1 $> 1-10\%$	Ph $> 35\%$ BCR-ABL1 $> 10\%$
12 Monate	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	BCR-ABL1 $> 0,1-1\%$	Ph $\geq 1\%$ BCR-ABL1 $> 1\%$
> 18 Monate	BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$	Jederzeit	Verlust der MMR mit mindestens 5-fachem BCR-ABL1-Anstieg

Abbildung 2: Definition des Ansprechens auf die TKI-Behandlung (Ph: Philadelphia-Chromosom-positive Zellen; *BCR::ABL1*: Quotient von *BCR::ABL1* zum Kontrollgen).

BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; Ph: Philadelphia-Chromosom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Resistenzentwicklung unter TKI-Behandlung

Gegen alle gängigen TKI können im Therapieverlauf Resistenzen mit nachfolgendem Therapieversagen entstehen (72). Dies mag durch die erhöhte Anfälligkeit des Philadelphia-Chromosoms für weitere genetische Veränderungen begründet sein (15, 16). So sind für das *BCR::ABL1*-Gen mehr als 100 Punktmutationen bekannt (17), wobei die TKI-Resistenzentwicklung im Wesentlichen auf Punktmutationen innerhalb der *BCR::ABL1*-Kinasedomäne beruht, die die Wirksamkeit der TKI reduzieren oder vollständig aufheben (1, 11, 26). Eine Mutationsanalyse wird daher empfohlen, wenn bei gleichzeitigem Verlust eines guten molekularen Ansprechens ($BCR::ABL1 > 0,1\%$) die *BCR::ABL1*-Last mehr als fünffach ansteigt (siehe Abbildung 2). Je nach Mutation kann ein Wechsel zu einem anderen TKI angezeigt sein. So vermitteln beispielsweise die Mutationen V299L, T315A und F317L/V/I/C eine Resistenz gegen Dasatinib und die Mutationen Y253H, E255K/V und F359V/C/I eine Resistenz gegen Nilotinib. Bei der Mutation V299L verliert Bosutinib seine Wirksamkeit, und Zellen mit einer T315I-Mutation sind resistent gegen alle TKI außer Ponatinib (1). Entsprechend ergeben sich je nach Mutationsstatus folgende Behandlungsoptionen (siehe Abbildung 3):

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib	ASZT
T315I					■	■
Y253H			■	■	■	
E255K/V			■	■	■	
F359V/C/I			■	■	■	
F317L/V/I/C		■		■	■	
T315A	■	■		■	■	
V299L		■			■	

Abbildung 3: Behandlungsoptionen entsprechend des Mutationsstatus der BCR::ABL1 Kinasedomäne

(dunkel: empfohlene Behandlungsoptionen; T315A/Imatinib: Option, wenn Mutation nach Dasatinib auftritt; ASZT: allogene Stammzelltransplantation)

BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene

Quellen: (73, 74)

Für Imatinib sind mehr als 50 Mutationsschwerpunkte beschrieben, bei den TKI der zweiten Generation sind es bis zu 4 Mutationsschwerpunkte. So konnte das mit der zweiten und dritten Generation erweiterte TKI-Arsenal über die vergangenen 15 Jahre zwar zu einem effektiveren CML-Management beitragen, jedoch selektiert der sukzessive Einsatz von TKI mit unvollständiger Wirkung gegen *BCR::ABL1*-Mutationen auf neue und spezifische Mutationen, die einzeln oder in Kombination im selben Zellklon auftreten können (*Compound Mutation*).

Folglich besteht nach Therapieversagen von zwei oder mehr TKI nur noch eine geringe Sensitivität gegen verbleibende TKI-Optionen (41). Ist bereits eine Behandlung mit einem TKI der zweiten Generation gescheitert, sinkt die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften klinischen Ansprechens auf die Behandlung mit einem weiteren TKI der zweiten Generation (38, 45). So erreichen von den bereits einmalig vorbehandelten Patienten 63 bis 72 % kein MMR bzw. 50 bis 56 % kein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR, *Complete Cytogenetic Response*) innerhalb von 2 Jahren (75-77). Mit jeder weiteren Behandlung steigt die Rate des Therapieversagens, gleichzeitig sinkt jeweils das 5-Jahresüberleben (37, 40, 42). Die sukzessive Behandlung mit TKI der ersten und zweiten Generation kann also in einer vollständigen Resistenz resultieren, vor allem wenn Mutationen in Kombination mit der T315I-Mutation auftreten (78). Nach zwei Vorbehandlungen ist von einem eingeschränkten Nutzen der TKI der zweiten Generation auszugehen (40). Mit der Progression von der chronischen Phase zur Blastenkrise wird die genetische Instabilität größer und mit ihr das Risiko weiterer Gendefekte und Resistenzen (79).

Intoleranz gegen verfügbare TKI

Trotz der zunächst hohen Wirksamkeit der TKI ist deren Einsatz nicht nur durch eine mögliche Resistenzentwicklung, sondern auch aufgrund von Nebenwirkungen limitiert. Nebenwirkungen beruhen häufig auf sogenannten *Off-Target*-Effekten, da die verfügbaren TKI aufgrund ihres Wirkmechanismus der ATP-Kompetition weitere Kinasen neben BCR::ABL1 inhibieren (80).

Dabei treten sowohl klassenspezifische Nebenwirkungen (Hämatotoxizität, kutane Nebenwirkungen und Verlängerung der QTc-Zeit) sowie Nebenwirkungen, die für die jeweilige Einzelsubstanz spezifisch sind, auf. Zu nennen sind hier etwa Pleuraerguss und Herzerkrankungen unter Dasatinib oder die Entwicklung von Diabetes mellitus sowie weiterer Stoffwechsellstörungen unter Nilotinib. Vaskuläre Ereignisse wie eine periphere oder zerebroarterielle Verschlusskrankheit treten besonders unter Nilotinib und Ponatinib auf (81).

In klinischen Studien sind solche Nebenwirkungen neben Krankheitsprogression/Wirksamkeitsverlust der wesentliche Grund eines Therapieabbruchs (43, 47, 82-86). Studien an zuvor behandlungsnaiven Patienten werden von 22 bis 39 % der Patienten abgebrochen, in Studien mit Patienten, die bereits einmal vorbehandelt waren, sind es 70 bis 86 % (43, 47, 82-86). Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen wird bei 4 bis 24 % bzw. 21 bis 31 % der Patienten ohne oder mit nur einer Vorbehandlung berichtet (43, 44, 70, 82-87). Auch in einer Real-World Kohorte von 457 CML-Patienten brach einer von fünf nicht vorbehandelten Patienten die Therapie aufgrund einer Intoleranz innerhalb von drei Jahren ab (87).

Zielpopulation der Behandlung mit Asciminib

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 (5, 14). Bei etwa 95 % aller an CML erkrankten Patienten liegt ein *BCR::ABL1*-Fusionsgen auf dem Philadelphia-Chromosom vor (1, 88).

Die Behandlung mit Imatinib, dem TKI der ersten Generation, versagt etwa bei einem Drittel der Patienten (29). Scheitert auch die Therapie mit einem TKI der zweiten Generation, verschlechtert sich auch das Ansprechen auf die verbleibenden Optionen (38, 45), 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 (37, 40, 42).

Asciminib ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, zugelassen (89).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bei vielen CML-Patienten erfordern Resistenzen und Intoleranzen gegen TKI einen Therapiewechsel. Doch mit jeder Therapielinie sinkt die TKI-Ansprechrates und 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. Denn zum einen verursachen die häufigen Punktmutationen in diesem Bereich die Ausbildung von Resistenzen. Zum anderen resultiert dieser Mechanismus in einer hohen Off-Target-Aktivität, die oft mit einer TKI-Intoleranz einhergeht. Nach dem Versagen von zwei TKI sollte daher so früh wie möglich ein Wechsel zu einem Wirkstoff eines alternativen Mechanismus erwogen werden. Dieser alternative Wirkstoff sollte auch bei den TKI-selektierten Mutationen der ATP-Bindungs tasche wirksam sein und aufgrund geringerer Off-Target-Effekte ein überlegenes Sicherheitsprofil aufweisen.

CML-Patienten haben auch unter einer zunächst erfolgreichen TKI-Therapie das Risiko einer Krankheitsprogression. So ist auch der Wechsel der TKI-Therapie bzw. der sequentielle Einsatz mehrerer TKI mit dem Risiko einer erneuten Resistenzentwicklung gegen einen oder mehrere TKI verbunden. So steigt die Rate des Therapieversagens bei den verfügbaren TKI mit jeder weiteren Therapie (37, 40, 42). Ist eine TKI-Therapie bereits fehlgeschlagen, ist die Ansprechrate eines alternativen TKI in der Regel geringer und die Ansprechdauer kürzer (45, 85, 90-93). Entsprechend sinkt das 5-Jahresüberleben mit jeder weiteren Behandlung (42). Trotz der durch Einführung der TKI extrem verbesserten Prognose bei CML-Patienten traten 2017 weltweit 24.054 CML-bedingte Todesfälle auf (94).

Die Möglichkeiten für eine Therapie nach Versagen von mindestens zwei TKI sind extrem limitiert, eine Stammzelltherapie bleibt nach Ausschöpfen verbleibender TKI-Optionen meist die einzige Option (24, 36-38, 40). Hinzu kommt, dass eine Therapie nach Versagen von mindestens zwei TKI aufgrund der hohen Hospitalisierungsrate, der langen Krankenhausaufenthalte und der notwendigen allogenen Stammzelltransplantation zu hohen Kosten führt (95).

Häufigster Grund eines Therapieversagens sind Resistenzen, bedingt durch Punktmutationen in der BCR::ABL1-Kinasedomäne, die die Wirksamkeit der TKI vermindern oder vollständig aufheben (1, 11, 26). Alle verfügbaren TKI inhibieren direkt die konstitutive Kinaseaktivität von BCR::ABL1, indem sie durch kompetitive Hemmung ATP von seiner Bindungsstelle innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne verdrängen und dadurch die Phosphorylierung von Substraten verhindern. Eine zum Therapieversagen führende Resistenzentwicklung resultiert bei den verfügbaren TKI in der Regel aus einer Punktmutation innerhalb dieser Domäne. Es besteht daher ein eindeutiger Bedarf an Medikamenten eines alternativen Wirkmechanismus, die auch bei Mutationen innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne bzw. ATP-Bindetasche ihre Wirksamkeit behalten.

Darüber hinaus spielen auch die Nebenwirkungsspektren der verfügbaren ATP-kompetitiven TKI eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg bzw. das Therapieversagen. Verfügbare TKI besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus eine geringe Spezifität für BCR::ABL1 und inhibieren weitere Kinasen (80) (siehe Abbildung 4).

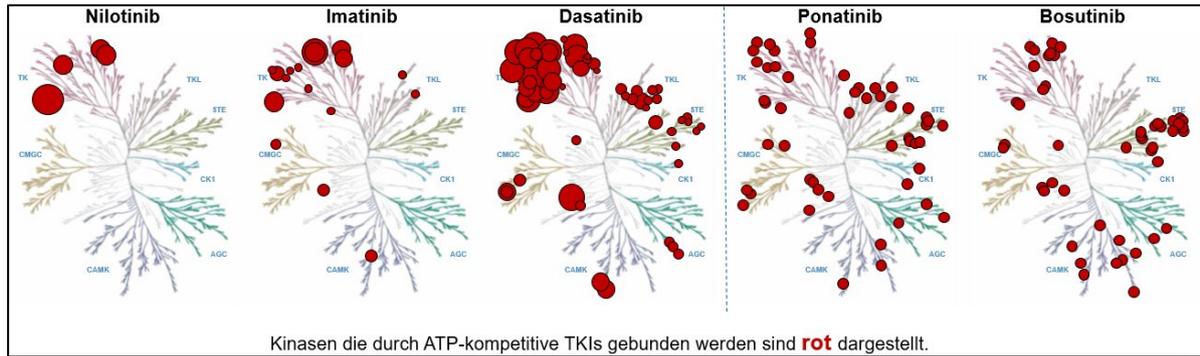


Abbildung 4: Selektivität der Kinaseinhibitoren

Quelle: (96-102); Bosutinib hemmt weitere Kinasen, die in der Abbildung nicht dargestellt sind.

Eine solche *Off-Target*-Aktivität kann die Verträglichkeit beeinträchtigen und in der notwendigen Langzeitbehandlung zu Spätfolgen führen (37, 43, 46, 47, 83, 103, 104). Die in Abschnitt 3.2.1 genannten Klassen- und Einzelsubstanz-spezifischen Nebenwirkungen sind ein häufiger Grund für einen Therapieabbruch, nicht nur in der Studiensituation, sondern auch in der klinischen Routine (43, 44, 70, 82-87). Bei jeder therapiekonformen Fortführung der TKI-Behandlung beeinträchtigen die auftretenden Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten die Lebensqualität der Patienten. Eine adäquate Erhaltung der Lebensqualität wird heute jedoch auch aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung von CML-Patienten als wichtiges Therapieziel angesehen (36). Somit kann grundlegend von einem Bedarf an einer sicheren und gut verträglichen Behandlungsalternative ausgegangen werden. Ein alternativer Wirkmechanismus sowie eine höhere Spezifität zur therapeutischen Zielstruktur mit einer entsprechend geringen *Off-Target*-Aktivität wären hierbei wünschenswert, um diesen Bedarf optimal zu decken.

Letztendlich ist eine Lebenserwartung, die der der gesunden Normalbevölkerung gleicht, das übergeordnete Behandlungsziel der CML-Therapie. Einer der diesbezüglich relevanten Kontrollparameter ist das MMR, das als Konsensziel der CML-Therapie gilt und sowohl von der EMA als auch von der FDA als bewertungs- bzw. klinisch relevant angesehen wird (53, 54) (zur Bedeutung des MMR als prognostischer Faktor für klinische Langzeitergebnisse, dessen potenziell therapieleitende Relevanz und Assoziation mit der Lebensqualität siehe Abschnitt 3.2.1). Weitere Mittel, das Progressions- und Sterberisiko zu senken, sind das frühe und das tiefe molekulare Therapieansprechen (EMR, DMR) (47, 60-63, 66-70, 76). Mit einem zusätzlich verfügbaren Wirkstoff könnten die Therapieziele bezüglich Ansprechen auch bei mehreren aufgrund von Resistenzen und Unverträglichkeiten angezeigten Therapiewechseln erreicht werden.

Zusammenfassend sollte eine zusätzliche CML-Therapieoption 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.

Somit stünde auch für die Therapie nach Vorbehandlung mit mindestens zwei TKI eine effiziente Behandlungsoption zur Verfügung, die darüber hinaus dazu beitragen könnte, die hohen Kosten zu reduzieren, die aufgrund von Hospitalisierung und Stammzelltherapie in diesem Patientenkollektiv anfallen.

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 (siehe Modul 4). 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, lautet: „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“ (89).

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der CML in Deutschland wurde eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben. Zusätzlich wurden aktuelle Literaturquellen analysiert; die Erkenntnisse daraus werden ergänzend zu den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse dargestellt.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll (105). Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegen in Form einer Excel-Datei vor (106). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen sind in diesem Modul nachvollziehbar dargestellt. Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden im Folgenden Zahlenangaben auf maximal drei Nachkommastellen und Patientenzahlen auf ganze Zahlen gerundet angegeben.

Das Ziel der GKV-Routinedatenanalyse bestand darin, die Prävalenz und Inzidenz von CML-Patienten in Deutschland für die Jahre 2014 bis 2023 zu ermitteln und die letzte Therapie zum Zeitpunkt der letzten Verordnung im Jahr 2023 zu bestimmen.

Die Analyse wurde als retrospektive Beobachtungsstudie mit Sekundärdaten konzipiert. Sie umfasst eine Auswertung der Epidemiologie und Behandlung einer Population von CML-Patienten. Dazu wurden die Jahre 2014 bis 2023 (mit 2013 als Vorbeobachtungsjahr) als Zeitraum der Datenauswertung herangezogen.

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgt auf Grundlage der „Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung“ (DADB). Diese beinhaltet Abrechnungsdaten von 15 Krankenkassen und somit Informationen zu mehr als 4,4 Mio. GKV-Versicherten im Zeitraum von 2013 bis 2023. Die DADB stellt eine repräsentative Stichprobe der deutschen Gesamtbevölkerung dar.

Die in dieser Studie untersuchte Grundpopulation umfasste vollversicherte Personen mit CML, BCR/ABL-positiv-Diagnose (ICD-10 Code: C92.1). Als „vollversichert“ galten dabei alle Personen, die im Berichtsjahr vollständig beobachtbar waren, wobei während des Beobachtungszeitraums verstorbene Personen nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Analyse der Epidemiologie der CML aus den GKV-Routinedaten

Für den Zeitraum 2014 bis 2023 wurden die an CML erkrankten Personen ermittelt und wie oben beschrieben in zwei Altersgruppen unterteilt (alle Personen und Erwachsene). Zunächst wurden für beide Altersgruppen die Personen mit CML nach dem M1Q-Kriterium identifiziert. Dazu musste mindestens eine gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose einer CML (ICD-10-GM: C92.1) vorliegen. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Personen mit CML nach dem M2Q-Kriterium. Hierfür mussten die Versicherten mindestens zwei gesicherte ambulante oder stationäre Nebendiagnosen in verschiedenen Quartalen des Berichtsjahres oder eine ambulante Operation oder eine stationäre Hauptdiagnose einer CML im Berichtsjahr aufweisen. Die Ermittlung der prävalenten CML-Patienten nach dem M2Q-Kriterium erfolgte für beide Altersgruppen. Für die Berichtsjahre 2014 bis 2023 wurden die Anzahl und der Anteil der prävalenten Erkrankten pro Berichtsjahr und Altersgruppe auf der Basis der Kriterien M1Q und M2Q ausgegeben.

Basierend auf den prävalenten Erkrankten wurden inzidente Personen je Altersgruppe und Berichtsjahr ermittelt: Für die Bestimmung der Inzidenz nach dem M1Q-Kriterium wurden die

prävalenten Erkrankten nach dem M1Q-Kriterium und für die Bestimmung der Inzidenz nach dem M2Q-Kriterium die prävalenten Erkrankten nach dem M2Q-Kriterium herangezogen. Die Erkrankten mussten mindestens ein Jahr vorbeobachtbar sein und durften im Vorjahr keine CML-Diagnose erhalten haben. Für die Berichtsjahre 2014 bis 2023 wurden die Anzahl und der Anteil der inzidenten Erkrankten pro Berichtsjahr und Altersgruppe auf der Basis der Kriterien M1Q und M2Q ausgegeben.

Die Ergebnisse wurden jeweils alters- und geschlechtsadjustiert auf die GKV-Population (anhand der Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung) und auf die deutsche Bevölkerung (anhand der Daten des Statistischen Bundesamts) hochgerechnet.

Eine zusätzliche Stratifizierung nach dem Alter aller CML-Patienten erfolgte in 10-Jahres-Intervallen. Für diese Altersgruppen wurden Prävalenz und Inzidenz sowie eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ausgegeben.

Im vorliegenden Dossier werden jeweils ausschließlich die Ergebnisse der volljährigen Patienten verwendet. Zudem werden die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz ausschließlich bezogen auf Patienten, die gemäß M2Q-Kriterium aufgegriffen wurden, dargestellt.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz

Ergebnisse zur Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

Im Jahr 2023 wurden in der DADB 3,023 Mio. für die Prävalenzberechnung voll beobachtbare Versicherte (davon 2,496 Mio. Erwachsene) aufgegriffen. Davon hatten 678 Patienten (davon 676 Erwachsene) eine CML-Diagnose gemäß M2Q-Kriterium. In Tabelle 3-5 ist die daraus resultierende absolute und relative Prävalenz der CML in der DADB sowie der GKV-Population und der deutschen Gesamtbevölkerung dargestellt.

Tabelle 3-5: Prävalenz der CML aus der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2023

Bezugspopulation	N	Absolute Prävalenz	Relative Prävalenz [pro 100.000 Personen]
Vollversicherte in der DADB ≥ 18 Jahre	2.495.716	676	27,09 (≅ ca. 0,027 %)
GKV-Population ≥ 18 Jahre	62.834.826	18.021	28,68 (≅ ca. 0,028 %)
Deutsche Gesamtbevölkerung ≥ 18 Jahre	69.481.875	20.238	29,13 (≅ ca. 0,029 %)
N. Gesamtzahl der Personen in der Bezugspopulation; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (106)			

Aus der Hochrechnung ergibt sich eine absolute Prävalenz von 20.238 erwachsenen CML-Patienten in Deutschland bzw. 18.021 erwachsenen CML-Patienten in der GKV-Population.

Die nachfolgende Abbildung sowie Tabelle 3-6 geben einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilung der prävalenten CML-Patienten.

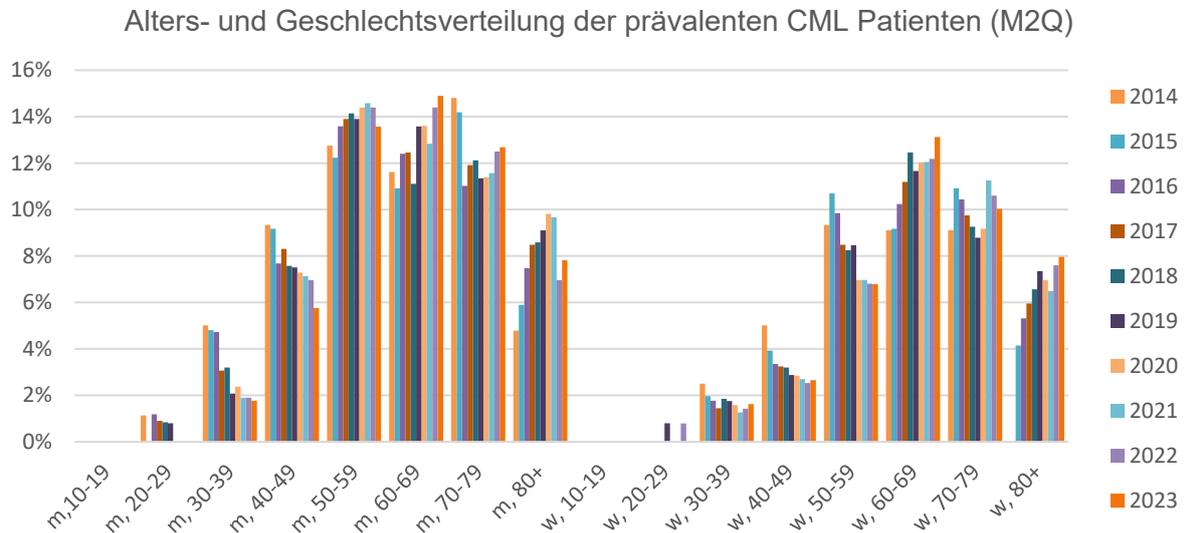


Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der prävalenten CML-Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse gemäß M2Q-Kriterium

Quelle: (106)

Tabelle 3-6: Alters- und Geschlechtsverteilung der prävalenten CML-Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2023 gemäß M2Q-Kriterium

Demographie	Gruppe	Prävalente CML-Patienten (Hochrechnung auf Deutschland)
Alter, männlich	< 30	k. A.
	30 – < 40	328
	40 – < 50	949
	50 – < 60	2.279
	60 – < 70	2.713
	70 – <80	2.712
	≥ 80	1.851
Alter, weiblich	< 30	k. A.
	30 – < 40	301
	40 – < 50	430
	50 – < 60	1.147
	60 – < 70	2.553
	70 – <80	2.385
	≥ 80	2.384
k. A.: keine Angabe. In diesen Altersgruppen waren zu wenig Personen in der Datenbank um eine Hochrechnung zu erlauben. Quelle: (106)		

Die Daten zur Alters- und Geschlechtsverteilung zeigen, dass vor allem Männer ab 50 Jahren und Frauen ab 60 Jahren von einer CML-Erkrankung betroffen sind (siehe Abbildung 5). Männer erkranken sowohl insgesamt häufiger als auch früher als Frauen an CML.

Ergebnisse zur Inzidenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

Im Jahr 2023 wurden in der DADB 2,872 Mio. für die Inzidenzberechnung voll beobachtbare Versicherte (davon 2,375 Mio. Erwachsene) aufgegriffen. Davon hatten 78 Patienten (davon 77 Erwachsene) eine CML-Erstdiagnose gemäß M2Q-Kriterium. In Tabelle 3-7 ist die daraus resultierende absolute und relative Inzidenz der CML in der DADB sowie der GKV-Population und der deutschen Gesamtbevölkerung dargestellt.

Tabelle 3-7: Inzidenz der CML aus der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2023

Bezugspopulation	N	Absolute Inzidenz	Relative Inzidenz [pro 100.000 Personen]
Vollversicherte in der DADB ≥ 18 Jahre	2.375.351	77	3,24 (≅ ca. 0,003 %)
GKV-Population ≥ 18 Jahre	62.834.826	2.154	3,43 (≅ ca. 0,003 %)
Deutsche Gesamtbevölkerung ≥ 18 Jahre	69.481.875	2.411	3,47 (≅ ca. 0,003 %)

N: Gesamtzahl der Personen in der Bezugspopulation; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: (106)

Aus der Hochrechnung ergibt sich eine absolute Inzidenz von 2.411 erwachsenen CML-Patienten in Deutschland bzw. 2.154 erwachsenen CML-Patienten in der GKV-Population.

Die nachfolgende Abbildung sowie Tabelle 3-8 geben einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten CML-Patienten.

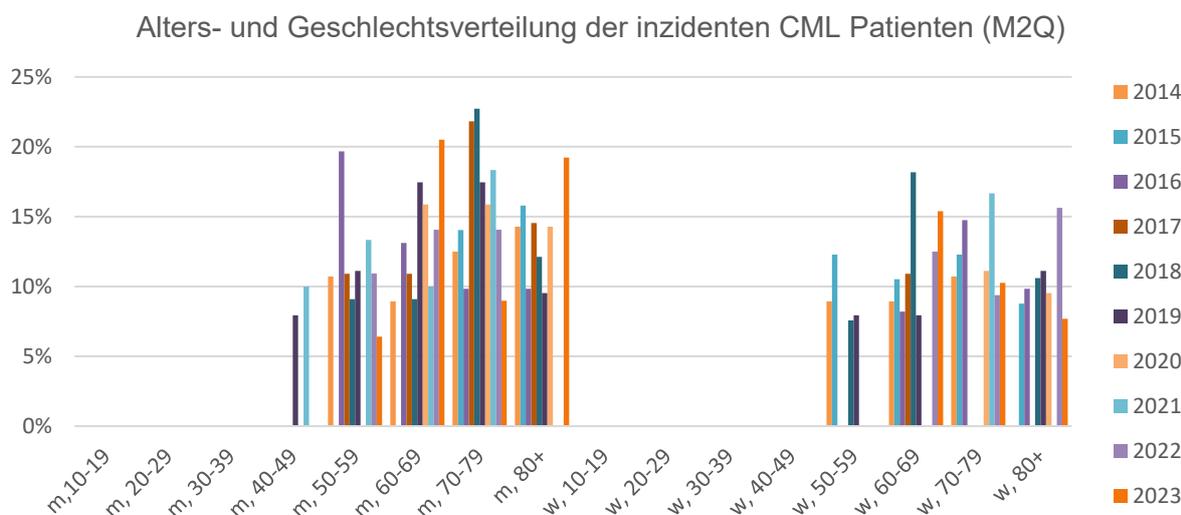


Abbildung 6: Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten CML-Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse gemäß M2Q-Kriterium

Quelle: (106)

Tabelle 3-8: Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten CML-Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2023 gemäß M2Q-Kriterium

Demographie	Gruppe	Inzidente CML-Patienten (Hochrechnung auf Deutschland)
Alter, männlich	< 30	k. A.
	30 – < 40	k. A.
	40 – < 50	k. A.
	50 – < 60	127
	60 – < 70	437
	70 – < 80	220
	≥ 80	524
Alter, weiblich	< 30	k. A.
	30 – < 40	k. A.
	40 – < 50	k. A.
	50 – < 60	k. A.
	60 – < 70	349
	70 – < 80	280
	≥ 80	271
k. A.: keine Angabe. In diesen Altersgruppen waren zu wenig Personen in der Datenbank um eine Hochrechnung zu erlauben. Quelle: (106)		

Die Daten zur Alters- und Geschlechtsverteilung zeigen, dass die Inzidenz der CML mit zunehmendem Lebensalter tendenziell ansteigt. Somit ist vor allem das höhere Erwachsenenalter betroffen.

Die mit dem M2Q-Aufgreifkriterium ermittelten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus der GKV-Routinedatenanalyse werden ebenfalls zur Abschätzung der Veränderung in den nächsten fünf Jahren herangezogen, da hier ein höheres Maß der Sicherheit für die Diagnose besteht. Dies kann zu einer Unterschätzung führen.

Angaben zu Prävalenz und Inzidenz aus der Literatur

In der Literatur sind nur begrenzt Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der CML in Deutschland zu finden. Eine Übersicht relevanter aktueller Publikationen ist in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz der CML aus der Literatur

Quelle	Daten	Population	n	Prävalenz (P) und Inzidenz (I)
<i>Daten aus Deutschland</i>				
Saußele 2022 (107)	GKV-Daten deutschlandweit (InGef-Datenbank) in den Jahren 2012-2017	CML	ca. 4 Mio.	I: 1,8 (pro 100.000 pro Jahr) P: 14,9 (pro 100.000)
Lauseker 2016 (108)	GKV-Daten bayernweit in den Jahren 2008-2013	CML	ca. 10,5 Mio.	I: 1,507 (standardisiert pro 100.000 über die Jahre 2009-2012) P: 11,248 (pro 100.000 im Jahr 2012)
Rohrbacher 2009 (109)	Patientendaten aus Krankenhäusern und Arztpraxen in den Jahren 1998 und 2000	CML	ca. 9,2 Mio.	I: 1,41 (0,62+0,79) (rohe Inzidenz pro 100.000)
<i>Internationale Daten (ergänzend dargestellt)</i>				
Lin 2020 (94)	Global Burden of Disease Study 1990-2017	CML	N/A	I: 0,73 (altersstandardisiert pro 100.000 im Jahr 2019)
Hoffmann 2015 (5)	EUTOS Registerdaten	CML	3.710.064	I: 1,11 (standardisiert pro 100.000 pro Jahr)
Internationale Daten wurden der Vollständigkeit halber aufgelistet. Da Daten aus Deutschland vorliegen, werden die Inzidenzraten von Lin et al. und Hoffmann et al. nicht weiter betrachtet.				

Die Angaben aus der Literatur zur Prävalenz in Deutschland liegen bei unter 0,02 % (107, 108). Insgesamt konnten zwei publizierte Studien zu Prävalenzdaten aus Deutschland identifiziert werden. Die Angaben von Lauseker et al. stammen aus den Jahren 2008 bis 2013 und beziehen sich lediglich auf ein deutsches Bundesland.

Die Daten von Saußele et al. stammen aus den Jahren 2012 bis 2017. Die Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Saußele wurden flächendeckend in Deutschland (InGef-Datenbank mit Daten von über 4 Mio. GKV-Versicherten) erhoben. Die Autoren identifizierten mit den Aufgreifkriterien „mindestens eine CML-Diagnose im Jahr 2012“ und „Verordnung von TKI oder Hydroxycarbamid innerhalb eines Jahres nach Diagnose“ 636 prävalente CML-Patienten in der InGef-Datenbank. Hochgerechnet auf Deutschland ergaben sich somit 12.720 CML-Patienten bzw. eine Prävalenz von 14,9 pro 100.000 (107).

Alters- und Geschlechtsunterschiede aus der Literaturquelle sind in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Alters- und Geschlechtsverteilung der CML aus der Literatur

Demographie	Gruppe	Prävalente CML-Patienten (Anteil)	Inzidente CML-Patienten (Anteil)
Alter	18 – < 30	2 %	3 %
	30 – < 40	5 %	5 %
	40 – < 50	13 %	7 %
	50 – < 60	19 %	20 %
	60 – < 70	22 %	20 %
	70 – < 80	31 %	32 %
	≥ 80	9 %	13 %
Geschlecht	weiblich	42 %	46 %
	männlich	58 %	54 %
Quelle: Saußele 2022 (107)			

Mit einem etwas höheren Anteil an männlichen Patienten sowie ansteigender Prävalenz mit dem Lebensalter zeigen die Literaturdaten weitgehend eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung wie die Daten der GKV-Routinedatenanalyse.

Publikationen aus Deutschland zeigen Inzidenzraten zwischen 1,4 und 1,8 pro 100.000 Einwohner (107-109).

Da die Literaturdaten zur Prävalenz und Inzidenz der CML aufgrund der Veränderung der Therapie durch die Einführung der TKI bereits veraltet sind (siehe hierzu folgender Abschnitt zu Überlebensraten und Mortalität), werden ausschließlich die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Überleben/Mortalität

Obwohl die altersstandardisierten Erkrankungsraten über die Jahre hinweg gleichbleibend erscheinen, gehen die altersstandardisierten Sterberaten bei den CML-Patienten zurück. Sowohl deutsche als auch internationale Register berichten eine deutliche Steigerung der relativen 5-Jahres-Überlebensraten (von 32 % auf 54 %) und damit die mit Abstand stärksten diesbezüglichen Verbesserungen unter allen hämatoonkologischen Erkrankungen (110).

Die Daten zahlreicher klinischer Studien und Krebsregister zeigen, dass sich die Prognose der CML-Patienten nach der Einführung der TKI deutlich verbesserte und die relative Überlebensrate sich der der Allgemeinbevölkerung annähert (36, 111). Die 5-Jahres-Überlebensrate für 2019 – 2020 betrug bei Männern 72 % und bei Frauen 76 % (siehe Abbildung 7) (112). Die 10-Jahres-Überlebensrate in klinischen Studien liegt bei etwa 84 %. Bei den 10 – 14 % der jüngeren Patienten (< 70 Jahre), die nicht die Überlebensrate der Allgemeinbevölkerung erreichen, liegt dies meistens an einer suboptimalen Therapie bzw. an einer mangelhaften Therapieadhärenz. Mittlerweile sterben mehr CML-Patienten an den Folgen der Begleiterkrankungen als an der CML selbst (111).

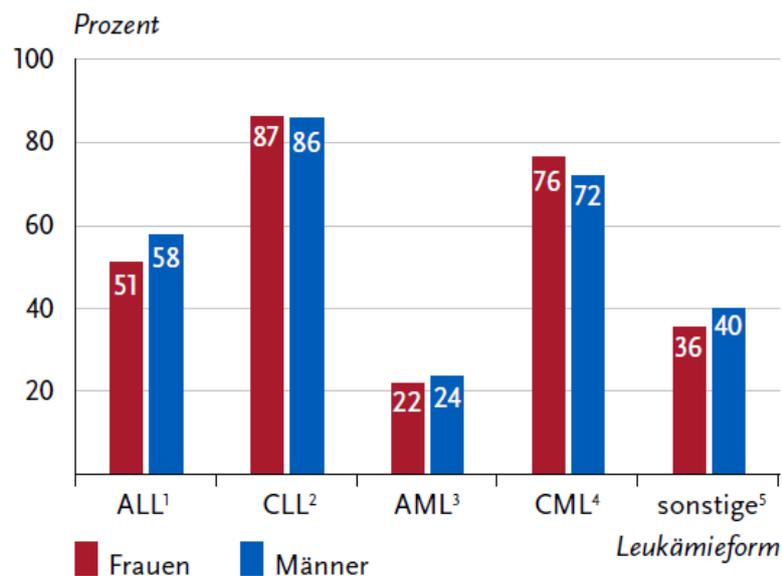


Abbildung 7: Relatives 5-Jahres-Überleben nach Form der Leukämie und Geschlecht, (ICD-10 C91-95) in Deutschland, 2019–2020

ALL: Akute Lymphatische Leukämie; AML: Akute Myeloische Leukämie; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CML: Chronische Myeloische Leukämie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision
Quelle: (112)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Asciminib	1.690 – 1.945	1.503 – 1.730
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Behandlung erwachsener Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, ist das relevante Anwendungsgebiet für das vorliegende Dossier.

Die Berechnung der Patientenpopulation erfolgte in mehreren Schritten. Hierfür wurden Daten aus Publikationen und einer GKV-Routinedatenanalyse herangezogen, die im folgenden beschriebenen Modell zur Herleitung der Zielpopulation (siehe auch Abbildung 8) miteinander verrechnet wurden. Zur Berücksichtigung von Unsicherheiten wurden die Zahlen als Spannen ausgewiesen. Dabei dienen die Werte aus der GKV-Routinedatenanalyse von 2023 als Minimum, die darauf basierenden, auf das Jahr 2025 extrapolierten Werte als Maximum der Spanne. Tabelle 3-12 liefert eine Zusammenfassung der einzelnen Berechnungsschritte. Die Berechnungen wurden zudem in einer Excel-Tabelle dargestellt (113).

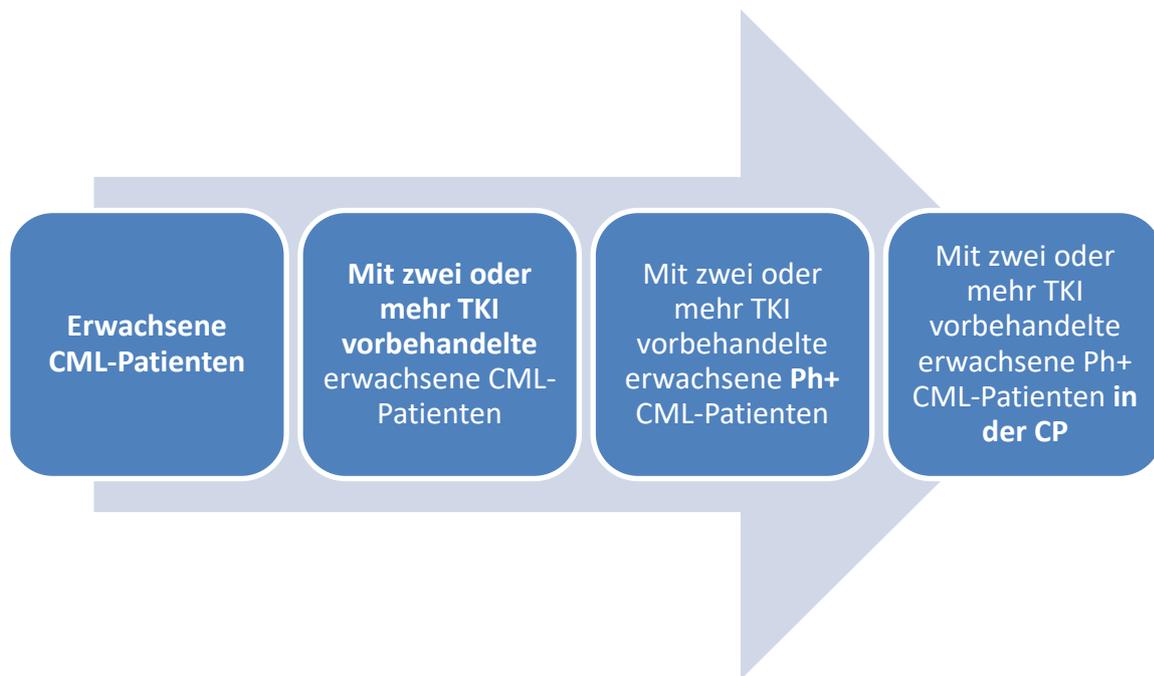


Abbildung 8: Flussdiagramm zu den einzelnen Schritten des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation

CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 3-12: Einzelne Schritte des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Beschreibung des Berechnungsschrittes	Anteil in %	Patientenzahl DE	Patientenzahl GKV
			Hochgerechnete absolute Anzahl	
1	Erwachsene CML-Patienten (Minimum [2023] – Maximum [2025])	-	23.015 – 23.478	20.536 – 20.949
2	Mit zwei oder mehr TKI vorbehandelte erwachsene CML-Patienten	ca. 9,5 %	2.069 – 2.111	1.840 – 1.877
3	Mit zwei oder mehr TKI vorbehandelte erwachsene Ph+ CML-Patienten	95 %	1.966 – 2.005	1.748 – 1.783
4	Mit zwei oder mehr TKI vorbehandelte erwachsene Ph+ CML-Patienten in der CP (Zielpopulation)	86 % – 97 %	1.690 – 1.945	1.503 – 1.730

CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
 Die Hochrechnung auf das Jahr 2025 erfolgte unter der Annahme, dass die Prävalenzzahlen der CML pro Jahr um 1 % anwachsen.
 Quelle: (113), S. 1-2

Schritt 1: Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten

Für die Herleitung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation wurden im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse die Anzahl der CML-Patienten, die bereits mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt wurden, ermittelt. Für die Analyse der medikamentösen CML-Therapie wurden volljährige, prävalente Patienten gemäß der Analyse der Epidemiologie der CML für das Berichtsjahr 2023 herangezogen, die mindestens fünf Jahre (max. acht Jahre) zurückverfolgt werden konnten. Die Patienten mussten im Berichtsjahr 2023 eine CML-Diagnose nach dem M2Q-Kriterium oder nach dem M1Q-Kriterium aufweisen, wobei im letzteren Fall eine zusätzliche CML-Diagnose nach dem M1Q-Kriterium in mindestens einem der fünf Vorjahre vorliegen musste. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die Sensitivität der Analyse zu erhöhen. Bei der CML handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die chronisch verläuft. Für die Analyse war es wichtig, Patienten einzuschließen, die eine gesicherte Diagnose haben, auch wenn das M2Q-Kriterium nicht vollständig im Berichtsjahr vorlag. Daher wurde für eine bestätigende Diagnose auch der vollständige Vorbeobachtungszeitraum herangezogen. Diese etwas sensitivere Analyse ermöglicht eine genauere Abschätzung der Prävalenz im Berichtsjahr 2022 und wurde deshalb für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Die Hochrechnung auf Deutschland bzw. die GKV-Population ergab eine Grundgesamtheit an 23.015 – 23.478 bzw. 20.536 – 20.949 erwachsenen CML-Patienten mit gesicherter Diagnose in 2023 (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen

Patientenpopulation	Untergrenze (keine Zunahme seit 2023)	Obergrenze (jährliche Zunahme um 1 % seit 2023)
Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten in Deutschland	23.015	$23.015 \times 1,01^2 = 23.478$
Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten in der GKV	20.536	$20.536 \times 1,01^2 = 20.949$
CML: Chronische Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Bei der Berechnung der Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland wurde basierend auf der bisherigen Entwicklung der Prävalenzahlen ab 2023 von einem Anstieg um 1 % pro Jahr ausgegangen. Quelle: (113), S. 1		

Als Untergrenze wurde die Zahl der Patienten im Jahr 2023 herangezogen. Als Obergrenze wurde eine geschätzte Patientenzahl im Jahr 2025 herangezogen. Zur Berechnung dieser Anzahl wurde angenommen, dass die Zahl der Patienten ab 2023 aufgrund der Reduktion der Mortalität der CML mit einer jährlichen Rate von 1 % bis 2025 anstieg (siehe rechte Spalte der Tabelle 3-13).

Das Ziel der Analyse bestand in der Bestimmung der Anzahl der Vorbehandlungen vor Beginn der aktuellen Behandlung der Patienten.

Schritt 2: Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind

Diejenigen Erkrankten, die im Berichtsjahr 2023 eine Verordnung mit TKI (Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, Ponatinib, Asciminib) erhalten haben (siehe Tabelle 3-14), kommen grundsätzlich für eine Therapie mit TKI in Frage.

Tabelle 3-14: ATC- und OPS-Codes für die medikamentöse Therapie

Wirkstoff	ATC-Code	OPS-Code
Bosutinib	L01EA04	6-007.4
Dasatinib	L01EA02	6-004.3
Imatinib	L01EA01	6-001.g
Nilotinib	L01EA03	6-004.6
Ponatinib	L01EA05	6-007.b
Asciminib	L01EA06	6-00e.2
Quelle: (105), S. 15		

Andere Patienten befinden sich hingegen möglicherweise in einer Phase der therapiefreien Remission und sind daher nicht vom Anwendungsgebiet von Asciminib umfasst.

Entsprechend dem oben beschriebenen Vorgehen wurde eine auf Deutschland hochgerechnete Anzahl von 2.069 Patienten ermittelt, die im Jahr 2023 eine TKI-Behandlung benötigten und bereits mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt waren. Davon waren gemäß Analyse 1.840 in der GKV versichert. Auch diese Werte wurden für die Berechnung eines Maximalwerts auf das Jahr 2025 extrapoliert (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind

Patientenpopulation	Untergrenze (keine Zunahme seit 2023)	Obergrenze (jährliche Zunahme um 1 % seit 2023)
Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten in Deutschland, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	2.069	$2.069 \times 1,01^2 = 2.111$
Hochgerechnete Anzahl erwachsener CML-Patienten in der GKV, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	1.840	$1.840 \times 1,01^2 = 1.877$
CML: Chronische Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Bei der Berechnung der Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland wurde basierend auf der bisherigen Entwicklung der Prävalenzahlen ab 2023 von einem Anstieg um 1 % pro Jahr ausgegangen. Quelle: (113), S. 1		

Schritt 3: Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind

Fast alle Patienten (ca. 95 %), die mit CML diagnostiziert werden, sind Philadelphia-Chromosom-positiv (1, 24, 114, 115). Die Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in Deutschland bzw. in der GKV, die mit mindestens zwei oder mehr TKI vorbehandelt wurden, beläuft sich nach Berechnung mit dem Faktor 0,95 auf insgesamt 1.966 – 2.005 Patienten in Deutschland bzw. 1.748 – 1.783 Patienten in der GKV-Population (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind

Patientenpopulation	Untergrenze (keine Zunahme seit 2023)	Obergrenze (jährliche Zunahme um 1 % seit 2023)
Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in Deutschland, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	$2.069 \times 0,95 = 1.966$	$2.111 \times 0,95 = 2.005$
Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der GKV, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	$1.840 \times 0,95 = 1.748$	$1.877 \times 0,95 = 1.783$

CML: Chronische Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Bei der Berechnung der Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland wurde basierend auf der bisherigen Entwicklung der Prävalenzahlen ab 2023 von einem Anstieg um 1 % pro Jahr ausgegangen.
Quelle: (113), S. 2

Schritt 4: Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der chronischen Phase, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind (Zielpopulation)

Bei Erwachsenen wird eine CML in den meisten Fällen in der chronischen Phase diagnostiziert. Je nach Quelle werden Anteile von 86 % [(116), S. 3], > 90 % [(14), S. 2254], 94,3 % [(5), S. 1336], 95 % [(87), S. 1842] bzw. über 97 % [(1), S. 4] genannt. Folglich ergibt sich eine Spanne bezüglich des Anteils der Patienten in der chronischen Phase in Höhe von 86 % bis 97 %. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil von 86 % tendenziell eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, da sich die zugehörige Quelle Beinortas et al. (116) ausschließlich auf ein anderes Land (Litauen) bezieht. Die anderen Quellen betreffen das EUTOS-Register bzw. Leitlinien, von denen eine bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen werden kann.

Die Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der chronischen Phase beläuft sich nach der Berechnung mit dem Faktor 0,86 für die Untergrenze und 0,97 für die Obergrenze auf insgesamt 1.690 – 1.945 Patienten in Deutschland und 1.503 – 1.730 Patienten in der GKV (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind

Zielpopulation	Untergrenze (keine Zunahme seit 2023)	Obergrenze (jährliche Zunahme um 1 % seit 2023)
Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP in Deutschland, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	$1.966 \times 0,86 = 1.690$	$2.005 \times 0,97 = 1.945$
Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP in der GKV, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	$1.748 \times 0,86 = 1.503$	$1.783 \times 0,97 = 1.730$

CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Bei der Berechnung der Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland wurde basierend auf der bisherigen Entwicklung der Prävalenzahlen ab 2023 von einem Anstieg um 1 % pro Jahr ausgegangen.
Quelle: (113), S. 2

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu Angaben aus früheren Beschlüssen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen aktuell Beschlüsse des G-BA mit Angaben zu den Patientenzahlen zu den Wirkstoffen Ponatinib und Bosutinib vor sowie ein früher Beschluss zum zu bewertenden Arzneimittel Ascminib (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Einordnung der Patientenzahlen zu den Angaben aus früheren Beschlüssen

Arzneimittel (Beschlussdatum)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Anzahl der Patienten in der GKV
Asciminib (aktuelles Verfahren)	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	1.503 – 1.730 Quelle: vorliegendes Modul 3
Asciminib (16.03.2023)	Erwachsene mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	840 – 1.150 Quelle: (117), S. 11
Bosutinib (21.02.2019)	Erwachsene mit Ph+ CML CP, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden	270 – 280 Quelle: (118), S. 3
Bosutinib (21.02.2019)	Erwachsene mit Ph+ CML in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden	270 – 280 Quelle: (118), S. 3
Ponatinib (20.11.2020)	Erwachsene Patienten mit CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt	500 – 940 Quelle: (119), S. 14
CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Im vorliegenden Modul 3 A wurden den Patientenzahlen anhand einer speziell für das Dossier erstellten GKV-Routinedatenanalyse berechnet. Die Zahlen aus früheren Beschlüssen beruhen ausschließlich auf Zahlen aus öffentlich zugänglichen Quellen. Aus Tabelle 3-18 ist ersichtlich, dass die aktuell hergeleiteten Zahlen deutlich höher als bei bisherigen Beschlüssen sind. Zum einen ist das darauf zurückzuführen, dass das Anwendungsgebiet von Asciminib breiter als das von Bosutinib und Ponatinib ist. Zudem wurden die aktuellen Zahlen mit einer GKV-Routinedatenanalyse transparent nach einer in einem Studienprotokoll präspezifizierten Analyse hergeleitet. Mit diesem Vorgehen sollte die bislang bestehende und in den bisherigen Beschlüssen auch angemerkte Unsicherheit der Schätzung reduziert werden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die mit der GKV-Routinedatenanalyse erhobenen Ergebnisse zur Epidemiologie der CML erlauben eine ausreichend valide Abschätzung der erwarteten Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre. Ausgehend von den bisherigen diesbezüglichen Entwicklungen ist anzunehmen, dass die Inzidenzraten stabil bleiben und die Prävalenzraten – aufgrund der die Überlebenszeit verlängernden TKI – leicht ansteigen (24).

Tabelle 3-19: Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der CML in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

Jahr	Inzidente CML-Patienten in Deutschland	Prävalente CML-Patienten in Deutschland
2023	2.411	20.238
2024	2.411	20.440
2025	2.411	20.645
2026	2.411	20.851
2027	2.411	21.060
2028	2.411	21.270
2029	2.411	21.483
2030	2.411	21.698

Bei der Berechnung der Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland wurde basierend auf der bisherigen Entwicklung der Prävalenzahlen ab 2023 von einem Anstieg um 1 % pro Jahr ausgegangen.
Quelle: (113), S. 3

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt	beträchtlich	1.003 – 1.154
CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht (siehe Modul 4), entspricht dem Anteil der Patienten an der Zielpopulation, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt.

Diese Patientengruppe wurde im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wie folgt ermittelt: In der DADB konnten 63 Patienten identifiziert werden, die bereits mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt waren, und die Aufgreifkriterien für die Analyse der medikamentösen CML-Therapie erfüllten. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung bzw. die GKV ergaben sich entsprechend 2.069 bzw. 1.840 Patienten (siehe Schritt 2 der Herleitung der Zielpopulation [Untergrenze]).

Entsprechend dem Ordnungsverhalten und der Vortherapie wurde zudem der Anteil der Patienten, die für eine individualisierte Therapieoption mit Bosutinib in Frage kommen, ermittelt. Für diese Patientengruppe wurden Patienten selektiert, die entweder bereits mit mindestens drei verschiedenen TKI (Dasatinib, Imatinib und Nilotinib, jedoch nicht Bosutinib oder Ponatinib oder Asciminib) behandelt wurden oder bei mindestens drei Therapien als letztes Bosutinib oder Ponatinib oder Asciminib erhalten hatten. Patienten, die in einer früheren Therapielinie bereits mit Bosutinib oder Ponatinib oder Asciminib vorbehandelt waren, mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden, da davon auszugehen ist, dass Bosutinib nicht (erneut) für sie in Frage kommt.

Bei diesem Vorgehen zur Patientenselektion ist der resultierende Anteil der Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt, einerseits möglicherweise überschätzt. So kann es sein, dass einige Patienten, die Ponatinib oder Asciminib bekommen oder bereits mit Nilotinib, Dasatinib und Imatinib vorbehandelt sind, aufgrund von Komorbiditäten oder früheren Nebenwirkungen unter Behandlung mit einem TKI nicht für Bosutinib in Frage kommen. Andererseits kann es hierbei auch zu einer Unterschätzung des Anteils an Patienten kommen, für die Bosutinib als individualisierte Therapie in Frage kommt, weil für manche

Patienten Nilotinib, Imatinib und Dasatinib nicht als geeignete Therapien angesehen werden, obwohl diese Therapien zuvor nicht gegeben wurden, z. B. wegen Komorbiditäten oder Nebenwirkungen unter anderen TKI. Außerdem kann es Patienten geben, die zwar mit Ponatinib vorbehandelt wurden, aber dennoch für eine individualisierte Therapie mit Bosutinib in Frage kommen.

Gemäß der vorgenommenen Selektion stellt für einen Anteil von 66,7 % der Patienten, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden, Bosutinib eine individualisierte Therapieoption dar. Dies stellt im vorliegenden Dossier die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Die absoluten Zahlen für diese Patientengruppe hochgerechnet auf Deutschland bzw. die GKV sind in Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: Patientengruppe mit beträchtlichem Zusatznutzen

Zielpopulation	Untergrenze (2023)	Obergrenze (2025)
Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP in Deutschland, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	1.690	1.945
Hochgerechnete Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP in der GKV, die eine TKI-Behandlung benötigen und mit zwei oder mehr TKI vorbehandelt sind	1.503	1.730
Hochgerechnete Anzahl erwachsener mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter Ph+ CML-Patienten in der CP in Deutschland, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt	$1.690 \times 0,667 = 1.127$	$1.945 \times 0,667 = 1.297$
Hochgerechnete Anzahl erwachsener mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter Ph+ CML-Patienten in der CP in der GKV, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt	$1.503 \times 0,667 = 1.003$	$1.730 \times 0,667 = 1.154$
<p>CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>Der Anteil der Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt, wurde in der GKV-Routinedatenanalyse als 66,7 % ermittelt. Dieser Anteil wird auf die Zielpopulation angewendet, um die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen zu berechnen.</p> <p>Quelle: (113)</p>		

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang

und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in diesem Abschnitt angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, et al. Chronische Myeloische Leukämie (CML) (Stand: Juni 2018). Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
2. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. Cancer science. 2012;103(9):1601-10.
3. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. HemaSphere. 2020;4(5):e468.
4. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. Annals of hematology. 2015;94 Suppl 2:S241-7.
5. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336-43.
6. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). Best practice & research Clinical haematology. 2009;22(3):295-302.

7. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 1999;341(3):164-72.
8. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342-50.
9. Hantschel O, Nagar B, Guettler S, Kretzschmar J, Dorey K, Kuriyan J, et al. A Myristoyl/Phosphotyrosine Switch Regulates c-Abl. *Cell*. 2003;112(6):845-57.
10. Hantschel O, Ottmann OG. Allosterische Kinaseinhibitoren. *Der Onkologe*. 2017;23(8):626-31.
11. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American journal of hematology*. 2016;91(2):252-65.
12. Hazlehurst LA, Bewry NN, Nair RR, Pinilla-Ibarz J. Signaling networks associated with BCR-ABL-dependent transformation. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2009;16(2):100-7.
13. Mian AA, Metodieva A, Badura S, Khateb M, Ruimi N, Najajreh Y, et al. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I. *BMC cancer*. 2012;12:411.
14. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(7):2254-64.
15. Deutsch E, Dugray A, AbdulKarim B, Marangoni E, Maggiorella L, Vaganay S, et al. BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood*. 2001;97(7):2084-90.
16. Jabbour E, Cortes JE, Ghanem H, O'Brien S, Kantarjian HM. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert review of anticancer therapy*. 2008;8(1):99-110.
17. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2009;16(2):122-31.
18. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2007;8(11):1018-29.
19. Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(6):441-53.
20. Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
21. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood*. 1993;82(3):691-703.
22. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-27.
23. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Muller MC, Dietz CT, Heinrich L, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015;29(5):1123-32.
24. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.

25. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 1999;340(17):1330-40.
26. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
27. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99.
28. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(11):850-8.
29. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-92.
30. Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48-56.
31. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, Güneş AM, Sedlacek P, Bont E, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica*. 2017;102(10):1704-8.
32. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T, et al. The EUTOS long-term survival score predicts disease-specific mortality and molecular responses among patients with chronic myeloid leukemia in a practice-based cohort. *Cancer medicine*. 2020;9(23):8931-9.
33. Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(7):114-21.
34. Eiring AM, Deininger MW. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome biology*. 2014;15(9):461.
35. Levinson NM, Boxer SG. Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PloS one*. 2012;7(4):e29828.
36. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
37. Akard LP, Albitar M, Hill CE, Pinilla-Ibarz J. The "Hit Hard and Hit Early" Approach to the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Implications of the Updated National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Routine Practice. *Clin Adv Hematol Oncol (Clinical Advances in Hematology & Oncology)*. 2013;11(7):421-32.
38. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2020;18(10):1385-415.

39. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Castagnetti F, Di Raimondo F, Casado LF, et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia*. 2017;31(3):593-601.
40. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2015;15(6):323-34.
41. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009;114(10):2168-71.
42. Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, Grokoski KC, Pereira MP, Bugs N, et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematology, transfusion and cell therapy*. 2019;41(3):222-8.
43. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)*. 2016;34(20):2333-40.
44. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
45. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361-8.
46. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-71.
47. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
48. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Corrections to “Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. *Ann Oncol*. 2018;29:iv261.
49. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Müller MC, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood*. 2011;118(20):5697-700.
50. Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172-5.
51. Wang R, Cong Y, Li C, Zhang C, Lin H. Predictive value of early molecular response for deep molecular response in chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Medicine*. 2019;98(15):e15222.
52. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in

- chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28(10):1988-92.
53. European Medicines A. Scientific Advice ABL001 [VERTRAULICH]. 2016.
 54. Food and Drug Administration. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. 2020.
 55. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2022. 2022.
 56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ponatinib. Datum der Veröffentlichung: 1. November 2013. 2013.
 57. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, Hughes TP, Nicoll JM, Paquette RL, et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(9):2562-9.
 58. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer*. 2004;91(3):504-11.
 59. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2014;197:11-29.
 60. Etienne G, Dulucq S, Nicolini F-E, Morisset S, Fort M-P, Schmitt A, et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica*. 2014;99(3):458-64.
 61. Falchi L, Kantarjian HM, Wang X, Verma D, Quintás-Cardama A, O'Brien S, et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *American journal of hematology*. 2013;88(12):1024-9.
 62. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)*. 2014;32(5):415-23.
 63. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014;123(9):1353-60.
 64. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17-23.
 65. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *Journal of hematology & oncology*. 2019;12(1):39.
 66. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-102.

67. Hochhaus A, Rosti G, Cross NCP, Steegmann JL, Le Coutre P, Ossenkoppele G, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia*. 2016;30(1):57-64.
68. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014;123(4):494-500.
69. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood*. 2013;121(24):4867-74.
70. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)*. 2012;30(3):232-8.
71. Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim D-W. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leukemia research*. 2012;36(4):438-42.
72. Zhou T, Commodore L, Huang W-S, Wang Y, Thomas M, Keats J, et al. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chemical biology & drug design*. 2011;77(1):1-11.
73. Jabbour EJ, Cortes JE, Kantarjian HM. Resistance to tyrosine kinase inhibition therapy for chronic myelogenous leukemia: a clinical perspective and emerging treatment options. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2013;13(5):515-29.
74. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2018;16(9):1108-35.
75. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim D-W, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *American journal of hematology*. 2014;89(7):732-42.
76. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-5.
77. Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PED, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010;95(2):232-40.
78. Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK, Vellore NA, Estrada J, Nicolini FE, et al. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer cell*. 2014;26(3):428-42.

79. Shah NP. Advanced CML: therapeutic options for patients in accelerated and blast phases. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2008;6 Suppl 2:S31-S6.
80. Balabanov S, Braig M, Brümmendorf TH. Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Drug discovery today Technologies*. 2014;11:89-99.
81. Khoury HJ, Williams LA, Atallah E, Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia: What Every Practitioner Needs to Know in 2017. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2017;37:468-79.
82. Brümmendorf TH, Cortes JE, Souza CA, Guilhot F, Duvillié L, Pavlov D, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *British journal of haematology*. 2015;168(1):69-81.
83. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)*. 2018;36(3):231-7.
84. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(23):2408-17.
85. Giles FJ, Le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107-12.
86. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *American journal of hematology*. 2016;91(9):869-74.
87. Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM, Hoogendoorn M, Roosma TJA, Willemsen SP, et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102(11):1842-9.
88. Savage DG, Szydlo RM, Chase A, Apperley JF, Goldman JM. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. *British journal of haematology*. 1997;99(1):30-5.
89. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Scemblix Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
90. Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(3):399-403.
91. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*. 2010;116(25):5497-500.

92. Lomaia E, Zaritskey A, Shuvaev V, Martynkevich I, Fominykh M, Ovsyannikova E, et al. Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitors in Third Line Therapy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*. 2015;126(23):4051.
93. Ribeiro BF, Miranda EC, Albuquerque DM, Delamain MT, Oliveira-Duarte G, Almeida MH, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors – a single center experience. *Clinics*. 2015;70(8):550-5.
94. Lin Q, Mao L, Shao L, Zhu L, Han Q, Zhu H, et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Frontiers in oncology*. 2020;10:580759.
95. McGarry LJ, Chen YJ, Divino V, Pokras S, Taylor CR, Munakata J, et al. Increasing economic burden of tyrosine kinase inhibitor treatment failure by line of therapy in chronic myeloid leukemia. *Current medical research and opinion*. 2016;32(2):289-99.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Fabian MA, Biggs WH, 3rd, 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.
101. 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.
102. Giri AK, Ianevski A, Aittokallio T. Genome-wide off-targets of drugs: risks and opportunities. *Cell Biol Toxicol*. 2019;35(6):485-7.
103. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim D-W, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *American journal of hematology*. 2016;91(12):1206-14.
104. Hantschel O, Rix U, Superti-Furga G. Target spectrum of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(4):615-9.
105. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma GmbH. Studienprotokoll - Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML). 2025.
106. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma GmbH. Studienergebnisse - Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML). 2025.

107. Saussele S, Kohlbrenner K, Vogelmann T, Schubert T. Incidence, Prevalence, and Real-World Treatment Patterns in Chronic Myeloid Leukemia: Results from a Population-Representative German Claims Data Analysis. *Oncol Res Treat.* 2022;45(7-8):400-7.
108. Lauseker M, Gerlach R, Tauscher M, Hasford J. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(7):1441-7.
109. Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A, Metzgeroth G, Adam K, Lahaye T, et al. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia.* 2009;23(3):602-4.
110. Kraywinkel K. Epidemiologie der myeloproliferativen Neoplasien und myelodysplastischen Syndrome in Deutschland. *Der Onkologe.* 2019;25(11):948-56.
111. Hehlmann R. CML - we are not there yet. *European journal of haematology.* 2016;97(2):107.
112. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
113. Novartis Pharma GmbH. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2025.
114. Hochhaus A, Mahon F-X, le Coutre P, Petrov L, Janssen JJWM, Cross NCP, et al. Nilotinib first-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-negative/BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st sub-analysis. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2017;143(7):1225-33.
115. Onida F, Ball G, Kantarjian HM, Smith TL, Glassman A, Albitar M, et al. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 2002;95(8):1673-84.
116. Beinortas T, Tavorienė I, Žvirblis T, Gerbutavičius R, Jurgutis M, Griškevičius L. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. *BMC cancer.* 2016;16:198.
117. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). BAnz AT 12.04.2023 B2; 2023.
118. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status). BAnz AT 04.04.2019 B3; 2019.
119. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie). BAnz AT 18.01.2021 B5; 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	kontinuierlich 2x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	kontinuierlich 1x täglich	365	1
Dasatinib		kontinuierlich 1x täglich	365	1
Nilotinib		kontinuierlich 2x täglich	365	1
Ponatinib		kontinuierlich 1x täglich	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>CML: Chronisch Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-22 basieren jeweils auf den Angaben der aktuellen Fachinformationen von Asciminib (1) und den als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommenden TKI. Da es sich bei der CML-CP um eine chronische Erkrankung handelt (siehe Abschnitt 3.2.1), wird jeweils eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr angesetzt.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung

von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	365	40 mg (2x täglich)	29.200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	365	500 mg (1x täglich)	182.500 mg
Dasatinib		365	100 mg (1x täglich)	36.500 mg
Nilotinib		365	400 mg (2x täglich)	292.000 mg
Ponatinib		365	45 mg (1x täglich)	16.425 mg
CML: Chronisch Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; mg: Milligramm; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation wird Asciminib zweimal täglich in einer Dosierung von 40 mg verabreicht (1). Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt dies einen Jahresverbrauch pro Patient in Höhe von 29.200 mg ($40 \text{ mg} \times 2 \times 365 \text{ Tage}$).

Entsprechend lässt sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils folgender Jahresverbrauch gemäß den Dosisangaben der Fachinformationen errechnen:

- Bosutinib (2): $500 \text{ mg} \times 1 \times 365 \text{ Tage} = 182.500 \text{ mg}$
- Dasatinib (3): $100 \text{ mg} \times 1 \times 365 \text{ Tage} = 36.500 \text{ mg}$
- Nilotinib (4): $400 \text{ mg} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 292.000 \text{ mg}$
- Ponatinib (5): $45 \text{ mg} \times 1 \times 365 \text{ Tage} = 16.425 \text{ mg}$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Asciminib	Packung mit 180 FTA a 40 mg AVP: 15.780,78 €	14.881,06€ [1,77 € ^a ; 897,95 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bosutinib	Packung mit 28 FTA a 500 mg AVP: 2.137,49 €	2.033,91 € [1,77 € ^a ; 101,81 € ^b]
Dasatinib	Packung mit 30 FTA a 100 mg AVP: 912,71 €	868,16 € [1,77 € ^a ; 42,78 € ^b]
Nilotinib	Packung mit 392 HKP a 200 mg AVP: 17.803,49€	15.485,22€ [1,77 € ^a ; 2.316,50 € ^b]
Ponatinib	Packung mit 30 FTA a 45 mg AVP: 6.694,06 €	6.313,28 € [1,77 € ^a ; 379,01 € ^b]
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; FTA: Filmtablette; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HKP: Hartkapsel; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch Stand Lauer Taxe: 01.04.2025		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-24 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01.04.2025. Sofern mehrere Packungen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem günstigsten Preis, bzw. die zweckmäßige Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V,
- Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V,
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie 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 darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei der Anwendung von Asciminib oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen und über die Routineversorgung von Patienten mit CML-CP hinausgehen (1-5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	60.350,97€	-	-	60.350,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	26.513,47 €	-	-	26.513,47 €
Dasatinib		10.562,61 €	-	-	10.562,61 €
Nilotinib		57.674,54 €	-	-	57.674,54€
Ponatinib		76.811,57 €	-	-	76.811,57 €
CML: Chronisch Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Quelle: Excel-Datei zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (6)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen derzeit mehrere Therapieoptionen zur Verfügung (siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). Die Wahl der Therapie hängt dabei von mehreren möglichen Faktoren ab, wie z. B. Vortherapien, Mutationsstatus, Komorbiditäten oder Präferenzen des Patienten. Es liegen diesbezüglich keine belastbaren Daten vor, die das

Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Allerdings ist anzunehmen, dass die Anzahl der Patienten, die Asciminib tatsächlich im Versorgungsalltag erhalten werden, geringer sein wird als die in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

In der Fachinformation von Asciminib werden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile als Kontraindikation für eine Therapie mit Asciminib angegeben (1). Es wird angenommen, dass sich hierdurch kein relevanter Einfluss auf den Versorgungsanteil ergibt.

Informationen zu Therapieabbrüchen ergeben sich aus der Zulassungsstudie von Asciminib im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet. In der Studie ASCSEMBL (siehe Modul 4) brachen 7,7 % der mit Asciminib behandelten Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

Die Therapie mit Asciminib erfolgt ausschließlich im ambulanten Versorgungsbereich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der oben genannten unterschiedlichen Einflussfaktoren und des Fehlens entsprechender Daten ist eine belastbare Abschätzung des erwarteten Versorgungsanteils derzeit nicht möglich. Entsprechend können keine belastbaren Aussagen zu sich ändernden Jahrestherapiekosten gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert. Eine systematische Literaturrecherche erfolgte nicht.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Scemblix Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
2. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Bosutinib Zentiva Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
3. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Dasatinib Vitaris Filmtabletten (Stand: 04/2023). 2023.
4. ratiopharm GmbH. Fachinformation Nilotinib-ratiopharm Hartkapseln (Stand: 09/2024). 2024.
5. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig Filmtabletten (Stand: 03/2022). 2022.
6. Novartis Pharma GmbH. Jahrestherapiekosten Scemblix-Dossier. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus der Fachinformation von Asciminib (1) ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung:

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Leukämie hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis um weniger als 6 Stunden versäumt wurde, sollte diese Dosis nachgeholt werden und die nächste Dosis zum nächsten geplanten Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis um mehr als etwa 6 Stunden versäumt wurde, sollte diese Dosis ausgelassen werden und die nächste Dosis zum nächsten geplanten Zeitpunkt eingenommen werden.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Asciminib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Die Anfangsdosis beträgt 40 mg zweimal täglich, während die reduzierte Dosis 20 mg zweimal täglich beträgt. Die Dosis kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit wie in Tabelle 1 dargestellt angepasst werden. Asciminib sollte bei Patienten, die eine Dosis von 20 mg zweimal täglich nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 1 Asciminib-Dosisanpassungen zur Behandlung von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Dosisanpassung
Thrombozytopenie und/oder Neutropenie	
ANZ < 1,0 x 10 ⁹ /l und/oder THRO < 50 x 10 ⁹ /l	Asciminib aussetzen, bis sich ANZ auf ≥ 1 x 10 ⁹ /l und/oder THRO auf ≥ 50 x 10 ⁹ /l erholt haben. Bei Erholung <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb von 2 Wochen: Behandlung mit der Anfangsdosierung wiederaufnehmen. • nach mehr als 2 Wochen: Behandlung mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Bei wiederkehrender schwerer Thrombozytopenie und/oder Neutropenie Asciminib bis zur Erholung der ANZ auf ≥ 1 x 10 ⁹ /l und der THRO auf ≥ 50 x 10 ⁹ /l aussetzen, dann mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen.
Asymptomatische Amylase- und/oder Lipase-Erhöhung	
Anstieg auf > 2,0 x ULN	Asciminib bis zur Erholung auf < 1,5 x ULN aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> • Bei ausreichender Erholung: Behandlung mit der reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Wenn die Nebenwirkungen bei reduzierter Dosis wieder auftreten, dauerhaft absetzen. • Keine ausreichende Erholung: Behandlung dauerhaft absetzen. Diagnostische Tests durchführen, um eine Pankreatitis auszuschließen.
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen	
Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher ¹	Asciminib bis zur Erholung auf Grad 1 oder niedriger aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> • Bei ausreichender Erholung: Behandlung in der reduzierten Dosierung wiederaufnehmen. • Keine ausreichende Erholung: Behandlung dauerhaft absetzen.
ANZ: absolute Neutrophilenzahl; THRO: Thrombozyten; ULN: <i>upper limit of normal</i> (Oberer Normwert) ¹ Gemäß NCI-CTCAE (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) v 4.03.	

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Scemblix bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Scemblix 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 (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie sind bei Patienten aufgetreten, die mit Asciminib behandelt wurden. Schwere Fälle (NCI-CTCAE Grad 3 oder 4) von Thrombozytopenie und Neutropenie wurden unter der Behandlung mit Asciminib beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Myelosuppression war im Allgemeinen reversibel und durch vorübergehendes Aussetzen der Behandlung beherrschbar. Ein großes Blutbild sollte in den ersten 3 Behandlungsmonaten alle 2 Wochen und danach einmal im Monat bzw. wie klinisch angezeigt erhoben werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myelosuppression überwacht werden.

Je nach Schweregrad der Thrombozytopenie und/oder Neutropenie sollte die Behandlung vorübergehend ausgesetzt, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden wie in Tabelle 1 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2).

Pankreastoxizität

Pankreatitis und asymptomatische Erhöhungen der Serumlipase und -amylase, einschließlich schwerer Verläufe, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Asciminib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Asciminib sollten die Serumlipase- und Serumamylasewerte monatlich oder wie klinisch angezeigt kontrolliert werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pankreastoxizität überwacht werden. Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte sollten häufiger kontrolliert werden. Wenn Erhöhungen der Serumlipase und -amylase mit abdominalen Symptomen einhergehen, sollte die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden und es sollten geeignete diagnostische Tests in Betracht gezogen werden, um eine Pankreatitis auszuschließen (siehe Abschnitt 4.2).

Je nach Schweregrad der Erhöhungen der Serumlipase und -amylase sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden wie in Tabelle 1 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung

QT-Verlängerung ist bei Patienten aufgetreten, die mit Asciminib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, ein Elektrokardiogramm vor Beginn der Behandlung mit Asciminib sowie zur Überwachung während der Behandlung wie klinisch angezeigt durchzuführen. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Verabreichung von Asciminib behandelt und während der Behandlung wie klinisch angezeigt überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie einhergehen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Hypertonie

Hypertonie, einschließlich schwerer Hypertonie, ist bei Patienten aufgetreten, die mit Asciminib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Asciminib sollten eine Hypertonie und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren regelmäßig überwacht und mit Standardtherapien behandelt werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist bei Patienten aufgetreten, die chronische Träger dieses Virus sind, nachdem sie mit anderen BCR::ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden. Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Asciminib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. HBV-Träger, die mit Asciminib behandelt werden müssen, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Scemblix nicht anwenden.

Natrium

Scemblix enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie einhergehen, unter anderem Bepridil, Chloroquin, Clarithromycin, Halofantrin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin und Pimozid (siehe Abschnitt 5.1).

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Asciminib verringern können

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors (Rifampicin) bewirkte eine Reduktion der AUC_{inf} von Asciminib um 15 % und eine Erhöhung der C_{max} um 9 % bei gesunden Probanden nach einer Einzeldosis von 40 mg Asciminib.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird, unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), was zu einer geringeren Wirksamkeit von Asciminib führen kann.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentration durch Asciminib beeinflusst werden kann

CYP3A4-Substrate mit niedrigem therapeutischen Index

Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib mit einem CYP3A4-Substrat (Midazolam) bewirkte eine Erhöhung der AUC_{inf} und C_{max} von Midazolam um 28 % bzw. 11 % bei gesunden Probanden, die Asciminib 40 mg zweimal täglich erhielten.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten mit bekanntermaßen niedrigem therapeutischen Index angewendet wird, unter anderem die CYP3A4-Substrate Fentanyl, Alfentanil, Dihydroergotamin oder Ergotamin (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich.

CYP2C9-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von Asciminib mit einem CYP2C9-Substrat (Warfarin) bewirkte eine Erhöhung der AUC_{inf} und C_{max} von S-Warfarin um 41 % bzw. 8 % bei gesunden Probanden, die Asciminib 40 mg zweimal täglich erhielten.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit CYP2C9-Substraten mit bekanntermaßen niedrigem therapeutischen Index angewendet wird, unter anderem Phenytoin oder Warfarin (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich.

OATP1B-, BCRP-Substrate oder Substrate beider Transporter

Auf der Grundlage der physiologie-basierten Pharmakokinetik (PBPK) Modellierung ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit Substraten von OATP1B, BCRP oder beider Transporter angewendet wird, unter anderem Sulfasalazin, Methotrexat,

Pravastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Es wurde keine klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudie durchgeführt.

P-gp-Substrate mit niedrigem therapeutischen Index

Auf der Grundlage der PBPK-Modellierung ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Asciminib gleichzeitig mit P-gp-Substraten mit bekanntermaßen niedrigem therapeutischen Index angewendet wird, unter anderem Digoxin, Dabigatran und Colchicin (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Asciminib-Dosis ist nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Beginn der Behandlung mit Asciminib abzuklären.

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Asciminib und für mindestens 3 Tage nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methode, bei der die Schwangerschaftsrate bei unter 1 % liegt).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Asciminib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Asciminib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Die Patientin ist über das potenzielle Risiko für den Fetus aufzuklären, wenn Asciminib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von Asciminib schwanger wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Asciminib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Asciminib auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchproduktion vor. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Neugeborenen/Kind sollte während der Behandlung und für mindestens 3 Tage nach dem Ende der Behandlung mit Asciminib nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Asciminib auf die Fertilität beim Menschen vor. In Fertilitätsstudien bei Ratten zeigte Asciminib keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen und weiblichen Ratten. Allerdings wurde bei Dosen von 200 mg/kg/Tag schädliche Auswirkungen auf die Motilität und Anzahl der Spermien der Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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 (siehe Abschnitt 4.8), die sich möglicherweise auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken, diese Aktivitäten unterlassen sollten, solange die Nebenwirkungen andauern.

[...]

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde Asciminib in Dosen von bis zu 280 mg zweimal täglich verabreicht, ohne dass Anzeichen für eine erhöhte Toxizität auftraten.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Scemblix® unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht (2).

Aus dem Annex I Ib des EPAR - Produktinformation von Asciminib (2) ergeben sich folgende Bedingungen für das Inverkehrbringen:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Weitere Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Annex I Ic) umfassend die Folgenden:

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen

Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus dem EPAR bzw. der Produktinformation von Asciminib (2) ergeben sich folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EPAR von Asciminib sind folgende Maßnahmen zur Risikominimierung angegeben (3, 4):

Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Erhöhungen der Pankreasenzyme)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.4 SmPC Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Evaluation der Daten der Studien CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027) und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)
Myelosuppression	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.4 SmPC Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Evaluation der Daten der Studien CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027) und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
QTc-Verlängerung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.4 SmPC Abschnitt 4.5 SmPC Abschnitt 4.8 SmPC Abschnitt 5.1 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Evaluation der Daten der Studien CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027) und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Hepatotoxizität	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.8 SmPC Abschnitt 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Evaluation der Daten der Studien CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027) und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)</p>
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Evaluation der Daten der Studien CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027) und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)</p>
Reproduktionstoxizität	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</p>

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine</p>	<p>Follow-up anhand einer gezielten Checkliste.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten Keine</p>
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheit	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung SmPC: Keine Packungsbeilage: Keine</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten Evaluation der Daten der Studien CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027) und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)</p>
Einsatz bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 5.2</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten Evaluation der Daten der Studie CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027)</p>
Einsatz bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 5.2</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten Evaluation der Daten der Studie CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027)</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Weitere Anforderungen bestehen nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert. Eine systematische Literaturrecherche erfolgte nicht.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Scemblix Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
2. European Medicines Agency. Scemblix: EPAR - Product Information. 2024.
3. European Medicines Agency. Assessment report, Scemblix. 2022.
4. Novartis. EU Safety Risk Management Plan - Final. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Juli 2024 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Der Einsatz von Asciminib erfordert keine weitere ärztliche Leistung (1). Folglich sind keine Anpassungen des EBM-Katalogs notwendig.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Scemblix Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-31: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend