

Asciminib (chronische myeloische Leukämie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-70

Version: 1.0

Stand: 28.08.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2077

DOI: 10.60584/A25-70

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Asciminib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.05.2025

Interne Projektnummer

A25-70

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-70>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-70>.

Schlagwörter

Asciminib, Leukämie – Myeloische – Chronische – BCR/ABL-positiv, Nutzenbewertung, NCT03106779

Keywords

Asciminib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Benefit Assessment, NCT03106779

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Ivona Djuric
- Reza Fathollah-Nejad
- Moritz Felsch
- Simone Heß
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit
- Kathrin Wohlhöfner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Asciminib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, die zuvor mit 2 oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Asciminib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.05.2025 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.19
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
I 6 Literatur	I.21
I Anhang A Suchstrategien.....	I.24
I Anhang B Charakteristika der Studie ASCEMBL	I.25
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.31

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Asciminib	I.5
Tabelle 3: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Asciminib	I.12
Tabelle 5: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	I.27
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	I.28

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCR::ABL1	Breakpoint Cluster-Region-Abelson-Gen
CML	chronische myeloische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Internationale Skala
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MCyR	Major Cytogenetic Response (majores zytogenetisches Ansprechen)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ph ⁺ CML-CP	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	bevorzugter Begriff
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	Systemorganklasse
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Asciminib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.05.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Asciminib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nilotinib ▪ Dasatinib ▪ Bosutinib und ▪ Ponatinib
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit BCR-ABL-TKI behandelt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen (und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden abweichend von den Einschlusskriterien des pU, der ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen einschließt, RCTs ohne Einschränkung der Studiendauer herangezogen.

Ergebnisse

Die vom pU eingeschlossene Studie ASCEMBL erlaubt keinen Vergleich von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Vergleichsarm keine individualisierte Therapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt wurde. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Asciminib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Im Folgenden wird die Studie ASCEMBL beschrieben und anschließend begründet, warum sie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ASCEMBL

Die Studie ASCEMBL ist eine abgeschlossene multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, die zuvor mit 2 oder mehr Adenosintriphosphat-kompetitiven TKIs behandelt worden waren. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war ein Therapieversagen oder eine Intoleranz gegenüber der letzten verabreichten TKI-Therapie. Die Patientinnen und Patienten durften weder eine T351I- oder V299L-Mutation aufweisen, noch zuvor eine akzelerierte Phase oder Blastenkrise der CML durchgemacht haben.

In die Studie ASCEMBL wurden insgesamt 233 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Asciminib (N = 157) oder Bosutinib (N = 76) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorliegen eines majoren zytogenetischen Ansprechens (MCyR; [komplett oder partiell] vs. kein MCyR [minor, minimal oder kein]).

Die Behandlung mit Asciminib und Bosutinib erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformationen. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Therapieversagen, Auftreten einer T315I- oder V299L-Mutation oder für maximal 96 Wochen nach der 1. Dosis der letzten randomisierten Patientin / des letzten randomisierten Patienten oder bis zu 48 Wochen, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem, was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass eine Weiterbehandlung mit Asciminib bzw. Bosutinib über 96 Wochen hinaus möglich war und auch erfolgt ist (51 % der Patientinnen und Patienten im Asciminib-Arm und 19,7 %

im Bosutinib-Arm). Für Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm war bei Therapieversagen außerdem ein Wechsel zu einer Behandlung mit Asciminib möglich.

Primärer Endpunkt der Studie war das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Studie ASCEMBL für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib festgelegt. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Prüferinnen und Prüfern eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Dabei ist die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. Mit der Studie ASCEMBL legt der pU eine Single-Komparator-Studie vor, in der ausschließlich Bosutinib im Vergleichsarm als Therapie möglich war.

Argumentation des pU zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU argumentiert, dass die Studie ASCEMBL Evidenz für die Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib biete, für die Bosutinib unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus eine individualisierte Therapieoption darstelle. Bei Studieneinschluss waren ca. 24 % der Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm mit Ponatinib vorbehandelt, für diese käme Ponatinib entsprechend nicht mehr als Therapieoption infrage. Für die übrigen Patientinnen und Patienten kämen die beiden Wirkstoffe Bosutinib und Ponatinib gleichermaßen infrage, jedoch sei bekannt, dass unter Ponatinib das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöht sei, weshalb Bosutinib bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren zu bevorzugen sei.

Neben Ponatinib hätten noch die 2 weiteren Optionen der individualisierten Therapie Dasatinib und Nilotinib zur Auswahl stehen können. In Summe kämen Dasatinib und Nilotinib für 86,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm aufgrund von Vortherapien, Mutationsstatus oder Komorbiditäten jedoch nicht infrage und Bosutinib stelle die bevorzugte individualisierte Therapieoption dar.

Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Argumentation des pU, nach der die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie ASCEMBL für die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten umgesetzt sei, für die Bosutinib eine individualisierte Therapie darstellt, ist nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend begründet.

Individualisierte Therapie, Option Ponatinib

Ca. 76 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hatten vor Studienbeginn keine Therapie mit Ponatinib erhalten, sodass Ponatinib für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine Therapieoption dargestellt hätte. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die beiden Wirkstoffe Bosutinib und Ponatinib gleichermaßen als Therapieoption infrage kämen. In den aktuellen Leitlinien werden Bosutinib und Ponatinib jedoch nicht als gleichwertige Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet beschrieben. Vielmehr soll eine Behandlung mit Ponatinib bei Versagen von mindestens 2 anderen TKIs oder Resistenz nach Behandlung mit einem TKI der 2. Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) und ohne spezifische Mutationen im Breakpoint Cluster-Region-Abelson-Gen (BCR::ABL1) zumindest erwogen werden, auch wenn ein alternativer TKI der 2. Generation noch eine Behandlungsoption darstellt. Der pU argumentiert weiterhin, dass gemäß den zugelassenen Anwendungsgebieten von Bosutinib und Ponatinib die Patientenpopulation der ASCEMBL-Studie gleichermaßen für Bosutinib und Ponatinib infrage käme. Laut aktueller Fachinformation kommt Ponatinib allerdings schon bei Patientinnen und Patienten infrage, die behandlungsresistent oder intolerant gegenüber nur einem der beiden Wirkstoffe Dasatinib oder Nilotinib sind, wohingegen zur Behandlung mit Bosutinib gemäß Zulassung sowohl Dasatinib als auch Nilotinib nicht geeignet sein dürfen. Damit ist ein Einsatz von Ponatinib bereits in Therapiesituationen möglich, in denen Bosutinib noch nicht indiziert ist, weil entweder Dasatinib oder Nilotinib noch eine Behandlungsoption darstellen. Da in die Studie ASCEMBL auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nur Dasatinib oder nur Nilotinib in der Vortherapie erhalten haben, ist nicht grundsätzlich davon auszugehen, dass Bosutinib und Ponatinib für alle Patientinnen und Patienten in der Studie gleichermaßen infrage kommt.

Weiter argumentiert der pU, dass Bosutinib gegenüber Ponatinib die bevorzugte Option bei Bestehen kardiovaskulärer Risikofaktoren darstelle. Allerdings waren schwere kardiovaskuläre Komorbiditäten in der Studie ASCEMBL ein Ausschlusskriterium und kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren zeigten sich nur bei wenigen Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm der Studie. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten sind zwar potenziell ausschlaggebend für eine bevorzugte Wahl von Bosutinib vor Ponatinib. In der vorliegenden Nutzenbewertung begründen die Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten für die große Mehrheit der Studienpopulation jedoch keine Bevorzugung von Bosutinib gegenüber Ponatinib. Ponatinib stellt zumindest für einen relevanten Teil der Patientenpopulation eine individualisierte Therapieoption dar. Zudem erhielten ca. 24 % der

Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm nach dem Ende der Studienbehandlung Ponatinib als Folgetherapie, weswegen zumindest für diese Patientinnen und Patienten von einer Eignung von Ponatinib als Therapieoption ausgegangen werden kann.

Individualisierte Therapie, Optionen Dasatinib und Nilotinib

Der pU argumentiert, dass für ca. 87 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Bosutinib vor Dasatinib und Nilotinib die bevorzugte individualisierte Therapieoption darstelle. Gesichert ist dies jedoch nur für die 63 % der Patientinnen und Patienten, die sowohl mit Dasatinib als auch mit Nilotinib vorbehandelt sind, bzw. die eine Mutation aufweisen, die eine Kontraindikation gegenüber Dasatinib oder Nilotinib darstellt. Für weitere 24 % argumentiert der pU, dass Dasatinib und Nilotinib aufgrund von potenziellen Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren nicht geeignet seien. Das Vorgehen des pU zur Auswahl dieser Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren ist dabei jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Dasatinib und Nilotinib nicht geeignet sind, überschätzt.

Wie bereits weiter oben beschrieben, setzt eine Behandlung mit Bosutinib gemäß Zulassung voraus, dass sowohl Dasatinib als auch Nilotinib nicht geeignet sein dürfen. Dies ist gemäß den Angaben des pU, die wie zuvor beschrieben potenziell überschätzt sind, nur für maximal 87 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sichergestellt. Die Behandlung mit Bosutinib erfolgte somit für mindestens 13 % der Patientinnen und Patienten nicht zulassungskonform, da für diese Patientinnen und Patienten zumindest einer der beiden Wirkstoffe noch eine geeignete Behandlungsoption dargestellt hätte.

Zusammenfassung und Konsequenzen für die Bewertung

Für ca. 76 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASCEMBL ist Ponatinib eine weitere individuelle Behandlungsoption, die in der Studie jedoch nicht zur Verfügung stand. Zudem ist für mindestens 13 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein zulassungskonformer Einsatz von Bosutinib nicht gegeben. In der Gesamtschau ist Bosutinib daher für mehr als 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASCEMBL nicht die individuell am besten geeignete Therapieoption, die vorgelegte Studie ist daher nicht für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Patientinnen und Patienten in der Studie ASCEMBL, die bereits alle 3 alternativen TKIs der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib) erhalten haben, und für die daher ausschließlich Bosutinib als Therapieoption verbleibt, könnten potenziell eine relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung darstellen. Angaben dazu, ob die Studie ASCEMBL eine solche Teilpopulation enthält und wie viele Patientinnen und Patienten sie umfasst, liegen jedoch nicht vor. Die Studie ASCEMBL ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib.

Tabelle 3: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nilotinib ▪ Dasatinib ▪ Bosutinib und ▪ Ponatinib 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit BCR-ABL-TKI behandelt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen (und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Asciminib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Asciminib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Nilotinib▪ Dasatinib▪ Bosutinib und▪ Ponatinib
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit BCR-ABL-TKI behandelt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen (und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden abweichend von den Einschlusskriterien des pU, der ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen einschließt, RCTs ohne Einschränkung der Studiendauer herangezogen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Asciminib (Stand zum 13.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Asciminib (letzte Suche am 13.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Asciminib (letzte Suche am 13.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Asciminib (letzte Suche am 13.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Asciminib (letzte Suche am 10.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie CABL001A2301 (nachfolgend Studie ASCEMBL genannt) zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib identifiziert [2-12].

Die vom pU eingeschlossene Studie ASCEMBL erlaubt keinen Vergleich von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Vergleichsarm keine individualisierte Therapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt wurde. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Asciminib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Im Folgenden wird die Studie ASCEMBL beschrieben und anschließend begründet, warum sie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist. Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie ASCEMBL, der eingesetzten Intervention und den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind in I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie ASCEMBL

Die Studie ASCEMBL ist eine abgeschlossene multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, die zuvor mit 2 oder mehr Adenosintriphosphat-kompetitiven TKIs behandelt worden waren. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war ein Therapieversagen oder eine Intoleranz gegenüber der letzten verabreichten TKI-Therapie. Ein Therapieversagen wurde anhand der Kriterien des European LeukemiaNet festgestellt [13]. Patientinnen und Patienten mit einer Intoleranz gegenüber der

letzten TKI-Therapie konnten eingeschlossen werden, wenn sie beim Screening einen Transkriptspiegel des Breakpoint Cluster-Region-Abelson-Gens (BCR::ABL1) von > 0,1 % Internationale Skala (IS) aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten durften weder eine T351I- oder V299L-Mutation aufweisen, noch zuvor eine akzelerierte Phase oder Blastenkrise der CML durchgemacht haben.

In die Studie ASCEMBL wurden insgesamt 233 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Asciminib (N = 157) oder Bosutinib (N = 76) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorliegen eines majoren zytogenetischen Ansprechens (MCyR [komplett oder partiell] vs. kein MCyR [minor, minimal oder kein]).

Die Behandlung mit Asciminib und Bosutinib erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformationen [14,15]. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Therapieversagen gemäß Kriterien des European LeukemiaNet [13], Auftreten einer T315I- oder V299L-Mutation oder für maximal 96 Wochen nach der 1. Dosis der letzten randomisierten Patientin / des letzten randomisierten Patienten oder bis zu 48 Wochen, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem, was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass eine Weiterbehandlung mit Asciminib bzw. Bosutinib über 96 Wochen hinaus möglich war und auch erfolgt ist (51 % der Patientinnen und Patienten im Asciminib-Arm und 19,7 % im Bosutinib-Arm). Für Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm war bei Therapieversagen gemäß Kriterien des European LeukemiaNet [13] außerdem ein Wechsel zu einer Behandlung mit Asciminib möglich.

Primärer Endpunkt der Studie war das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib festgelegt. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Prüferinnen und Prüfärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Dabei ist die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich

Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. Mit der Studie ASCEMBL legt der pU eine Single-Komparator-Studie vor, in der ausschließlich Bosutinib im Vergleichsarm als Therapie möglich war.

Argumentation des pU zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie ASCEMBL erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Bosutinib. Die übrigen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib standen nicht zur Verfügung. Der pU argumentiert in Modul 4 A, dass die Studie ASCEMBL Evidenz für die Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib biete, für die Bosutinib unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus eine individualisierte Therapieoption darstelle. Dies begründet er wie folgt:

Bei Studieneinschluss waren ca. 24 % der Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm mit Ponatinib vorbehandelt, für diese käme Ponatinib entsprechend nicht mehr als Therapieoption infrage. Für die übrigen Patientinnen und Patienten kämen die beiden Wirkstoffe Bosutinib und Ponatinib gleichermaßen infrage. Einerseits seien die Patientinnen und Patienten mit einer T351I-Mutation (für die Ponatinib unter den 4 zur Auswahl stehenden TKIs die einzige Therapieoption darstellt) von der Studie ausgeschlossen worden. Andererseits gäbe es laut Leitlinien und Fachinformationen in Bezug auf Komorbiditäten keine absoluten Kontraindikationen, die gegen den Einsatz eines der beiden Wirkstoffe sprächen. Jedoch sei bekannt, dass unter Ponatinib das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöht sei, weshalb Bosutinib bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren zu bevorzugen sei [16].

Neben Ponatinib hätten noch die 2 weiteren Optionen der individualisierten Therapie Dasatinib und Nilotinib zur Auswahl stehen können. Sowohl Dasatinib als auch Nilotinib hatten bei Studieneinschluss bereits 59,2 % der Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm als Vortherapie erhalten. Weitere 3,9 % der Patientinnen und Patienten wiesen laut Angabe des pU eine Mutation auf, die eine Kontraindikation für die Verabreichung von Dasatinib oder Nilotinib darstelle. Zudem kämen aus Sicht des pU für 23,7 % der Patientinnen und Patienten, die nur Dasatinib oder Nilotinib als Vortherapie erhalten haben, aufgrund individueller Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren Dasatinib oder Nilotinib nicht als Therapieoption infrage. Dazu benennt der pU wirkstoffspezifische Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten aus Fachinformationen und Leitlinien (Herzkrankungen, Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen, Thrombosen sowie Katarakt und andere Augenerkrankungen für beide Wirkstoffe; für Nilotinib zusätzlich Vorliegen eines sehr hohen kardiovaskulären Risikos, Erkrankungen des Nervensystems, andere Gefäßerkrankungen wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, Arteriosklerose; für Dasatinib zusätzlich Erkrankungen der Atemwege), die die zuvor genannten Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ausschließen würden. In Summe kämen Dasatinib und Nilotinib somit für 86,8 % der

Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm aufgrund von Vortherapien, Mutationsstatus oder Komorbiditäten nicht infrage und Bosutinib stelle die bevorzugte individualisierte Therapieoption dar.

Der pU verweist zum Abschluss seiner Argumentation zudem auf ein G-BA-Verfahren, in dem ebenfalls eine Single-Komparator-Studie bei einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie herangezogen wurde (A23-03, sowie Addendum A23-47) [17,18].

Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Argumentation des pU, nach der die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie ASCSEMBL für die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten umgesetzt sei, für die Bosutinib eine individualisierte Therapie darstellt, ist nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend begründet.

Individualisierte Therapie, Option Ponatinib

Ca. 76 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hatten vor Studienbeginn keine Therapie mit Ponatinib erhalten, sodass Ponatinib für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine Therapieoption dargestellt hätte. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die beiden Wirkstoffe Bosutinib und Ponatinib gleichermaßen als Therapieoption infrage kämen. In den aktuellen Leitlinien werden Bosutinib und Ponatinib jedoch nicht als gleichwertige Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet beschrieben. Laut der Publikation Hochhaus 2020 [16] sollte Ponatinib als TKI der 3. Generation bei Resistenz gegenüber TKIs der 2. Generation (Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib) für alle hierfür geeigneten Patientinnen und Patienten erwogen werden, auch wenn ein alternativer TKI der 2. Generation noch eine Behandlungsoption darstellt. Gemäß den aktuellen Empfehlungen des European LeukemiaNet [19] sind bei Therapieresistenz nach Zweitlinientherapie Ponatinib und Asciminib die Therapieoptionen der 1. Wahl, sofern Komorbiditäten und BCR::ABL1-Mutationen dies zulassen. Auch die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bezeichnet Ponatinib als geeignete Behandlungsoption für CP-CML mit Therapieversagen oder Intoleranz gegenüber mindestens 2 anderen TKIs [20]. Nach der aktuellen Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) soll bei einer Resistenz nach Behandlung mit einem TKI der 2. Generation und ohne spezifische BCR::ABL1-Mutationen die frühe Verwendung von Ponatinib oder Asciminib erwogen werden, da die Anwendung eines alternativen TKI der 2. Generation in Bezug auf molekulare Ansprechraten selten erfolgreich sei [21].

Der pU argumentiert weiterhin, dass gemäß den zugelassenen Anwendungsgebieten von Bosutinib und Ponatinib die Patientenpopulation der ASCSEMBL-Studie gleichermaßen für Bosutinib und Ponatinib infrage käme. Laut aktueller Fachinformation kommt Ponatinib allerdings schon bei Patientinnen und Patienten infrage, die behandlungsresistent oder

intolerant gegenüber nur einem der beiden Wirkstoffe Dasatinib oder Nilotinib sind, wohingegen zur Behandlung mit Bosutinib gemäß Zulassung sowohl Dasatinib als auch Nilotinib nicht geeignet sein dürfen [15,22]. Damit ist ein Einsatz von Ponatinib bereits in Therapiesituationen möglich, in denen Bosutinib nicht indiziert ist, weil entweder Dasatinib oder Nilotinib noch eine Behandlungsoption darstellen. Da in die Studie ASCEMBL auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nur Dasatinib oder nur Nilotinib in der Vortherapie erhalten haben, ist nicht grundsätzlich davon auszugehen, dass Bosutinib und Ponatinib für alle Patientinnen und Patienten in der Studie gleichermaßen infrage kommt (siehe dazu auch weiter unten).

Weiter argumentiert der pU, dass Bosutinib gegenüber Ponatinib die bevorzugte Option bei Bestehen kardiovaskulärer Risikofaktoren darstelle. Allerdings waren schwere kardiovaskuläre Komorbiditäten (u. a. Myokardinfarkt, Angina pectoris und Koronararterienbypass innerhalb der letzten 6 Monate, sowie klinisch bedeutsame kardiale Arrhythmien, Risikofaktoren für Torsades de Pointes oder Begleitmedikation mit bekanntem Risiko für Torsades de Pointes) in der Studie ASCEMBL ein Ausschlusskriterium. Kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren wiesen zudem nur wenige Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm der Studie auf (10,5 % mit kardiovaskulären Erkrankungen, weitere 10,5 % mit Diabetes mellitus Typ II und 7,9 % mit Adipositas). Kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten sind zwar potenziell ausschlaggebend für eine bevorzugte Wahl von Bosutinib vor Ponatinib. In der vorliegenden Nutzenbewertung begründen die Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten für die große Mehrheit der Studienpopulation jedoch keine Bevorzugung von Bosutinib gegenüber Ponatinib. Ponatinib stellt zumindest für einen relevanten Teil der Patientenpopulation eine potenziell geeignete individualisierte Therapieoption dar. Zudem erhielten ca. 24 % der Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm nach dem Ende der Studienbehandlung Ponatinib als Folgetherapie, weswegen zumindest für diese Patientinnen und Patienten von einer Eignung von Ponatinib als Therapieoption ausgegangen werden kann.

Individualisierte Therapie, Optionen Dasatinib und Nilotinib

Der pU argumentiert, dass für ca. 87 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Bosutinib vor Dasatinib und Nilotinib die bevorzugte individualisierte Therapieoption darstelle. Dabei seien 63 % der Patientinnen und Patienten sowohl mit Dasatinib als auch mit Nilotinib vorbehandelt bzw. wiesen eine Mutation auf, die eine Kontraindikation gegenüber Dasatinib oder Nilotinib darstellt. Für weitere 24 % argumentiert der pU, dass Dasatinib und Nilotinib aufgrund von potenziellen Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren nicht geeignet seien. Das Vorgehen des pU zur Auswahl dieser Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren ist dabei jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Er benennt in Modul 4 A einzelne bevorzugte Begriffe (PTs) für Komorbiditäten und Risikofaktoren. In Modul 4 A Anhang G-1 führt der pU wiederum relevante Komorbiditäten, dort jedoch nur nach den übergeordneten Systemorganklassen (SOCs) aufgelistet, als Auswahlkriterien auf. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass

der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Dasatinib und Nilotinib nicht geeignet sind, überschätzt.

Wie bereits weiter oben beschrieben, setzt eine Behandlung mit Bosutinib gemäß Zulassung voraus, dass sowohl Dasatinib als auch Nilotinib nicht geeignet sein dürfen [15]. Dies trifft gemäß den Angaben des pU, die wie zuvor beschrieben potenziell überschätzt sind, nur für maximal 87 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu. Die Behandlung mit Bosutinib erfolgte somit für mindestens 13 % der Patientinnen und Patienten nicht zulassungskonform, da für diese Patientinnen und Patienten zumindest einer der beiden Wirkstoffe noch eine geeignete Behandlungsoption dargestellt hätte.

Zusammenfassung und Konsequenzen für die Bewertung

Für ca. 76 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASCEMBL ist Ponatinib eine weitere und gemäß den Angaben in den Leitlinien eine potenziell besser geeignete individuelle Behandlungsoption, die in der Studie jedoch nicht zur Verfügung stand. Zudem ist für mindestens 13 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein zulassungskonformer Einsatz von Bosutinib nicht gegeben. In der Gesamtschau ist Bosutinib daher für mehr als 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASCEMBL nicht die individuell am besten geeignete Therapieoption, die vorgelegte Studie ist daher nicht für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Patientinnen und Patienten in der Studie ASCEMBL, die bereits alle 3 alternativen TKIs der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib) erhalten haben, und für die daher ausschließlich Bosutinib als Therapieoption verbleibt, könnten potenziell eine relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung darstellen. Angaben dazu, ob die Studie ASCEMBL eine solche Teilpopulation enthält und wie viele Patientinnen und Patienten sie umfasst, liegen jedoch nicht vor. Die Studie ASCEMBL ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, die zuvor mit ≥ 2 TKIs behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nilotinib ▪ Dasatinib ▪ Bosutinib und ▪ Ponatinib 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit BCR-ABL-TKI behandelt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen (und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Asciminib auf Basis der Studie ASCEMBL einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Asciminib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021; 138(21): 2031-2041. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009984>.
3. Rea D, Boquimpani C, Mauro MJ et al. Health-related quality of life of patients with resistant/intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia treated with asciminib or bosutinib in the phase 3 ASCSEMBL trial. *Leukemia* 2023; 37(5): 1060-1067. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01888-y>.
4. Hochhaus A, Rea D, Boquimpani C et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. *Leukemia* 2023; 37(3): 617-626. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9>.
5. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs [online]. 2025 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779>.
6. Novartis Pharma. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors [online]. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66.
7. Novartis. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; study CABL001A2301; Clinical Study Report; Preliminary endpoint analysis at Week 24 [unveröffentlicht]. 2021.
8. Novartis. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; study CABL001A2301; Supplementary Clinical Study Report to support the 30-day efficacy and safety update [unveröffentlicht]. 2021.
9. Novartis. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; study CABL001A2301; Clinical Study Report; Key secondary endpoint analysis at Week 96 [unveröffentlicht]. 2022.

10. Novartis. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; study CABL001A2301; Clinical Study Report (End of Treatment) [unveröffentlicht]. 2023.
11. Novartis. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; study CABL001A2301; Clinical Study Report (End of Study) [unveröffentlicht]. 2025.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Asciminib [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6103/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Asciminib_D-865.pdf.
13. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; 122(6): 872-884. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>.
14. Novartis Pharma. Scemblix 20 mg Filmtabletten, Scemblix 40 mg Filmtabletten [online]. 07.2024 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Pfizer. Bosulif 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten [online]. 11.2024 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leukemia 2020; 34(6): 1495-1502. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-03_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom); Addendum zum Projekt A23-03 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-47_olaparib_addendum-zum-projekt-a23-03_v1-0.pdf.
19. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2025. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02664-w>.

20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Chronic Myeloid Leukemia; Version 3.2025 [online]. 2024 [Zugriff: 26.05.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Chronische Myeloische Leukämie (CML); Leitlinie [online]. 2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>.

22. Incyte. Iclusig 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten [online]. 03.2022 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Asciminib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
asciminib OR ABL-001 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
asciminib* OR ABL-001 OR ABL001 OR "ABL 001"

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
asciminib, ABL-001, ABL001

I Anhang B Charakteristika der Studie ASCEMBL

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASCEMBL	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit CML-CP ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Therapie mit ≥ 2 ATP-kompetitiven TKI ▪ Therapieversagen^c oder Intoleranz^{d, e} gegenüber der vorherigen TKI-Therapie ▪ ECOG-Performance Status ≤ 2 	Ascitinib (N = 157) Bosutinib (N = 76)	Screening: 21 Tage Behandlung: bis zu 96 Wochen nach der 1. Dosis der letzten Patientin / des letzten Patienten, oder bis zu 48 Wochen nach dem letzten Wechsel von Bosutinib zu Asciminib ^f , oder bis Krankheitsprogression, Auftreten einer T315I- oder V299L-Mutation, Therapieversagen ^c , inakzeptable Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende ^g	88 Zentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Libanon, Mexiko, Niederlande, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Schweiz, Serbien, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 10/2017–12/2024 Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25.05.2020^h ▪ 06.01.2021ⁱ ▪ 06.10.2021^j ▪ 22.03.2023^k ▪ 04.12.2024^l 	primär: MMR zu Woche 24 sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. gemäß ELN-Kriterien [13]</p> <p>c. Ein Therapieversagen wurde in der Studie ASCSEMBL gemäß ELN-Kriterien [13] definiert als Erfüllung ≥ 1 der folgenden Kriterien: a) kein CHR oder $> 95\%$ Ph⁺-Metaphasen 3 Monate nach Therapiebeginn, b) BCR::ABL1-Verhältnis $> 10\%$ IS und / oder $> 65\%$ Ph⁺-Metaphasen 6 Monate nach Therapiebeginn, c) BCR::ABL1-Verhältnis $> 10\%$ IS und / oder $> 35\%$ Ph⁺-Metaphasen 12 Monate nach Therapiebeginn, d) Verlust von CHR, CCyR oder PCyR, e) Entwicklung neuer BCR::ABL1-Mutationen, die möglicherweise eine Resistenz gegen die derzeitige Behandlung verursachen, f) bestätigter Verlust von MMR in 2 aufeinanderfolgenden Tests, von denen 1 Test ein BCR::ABL1-Verhältnis von $\geq 1\%$ IS aufweisen muss, g) neue klonale Chromosomenanomalien in Ph⁺-Zellen: CCA/Ph⁺</p> <p>d. Personen mit Intoleranz gegenüber der letzten TKI-Therapie konnten bereits bei einem BCR::ABL1-Transkriptspiegel $> 0,1\%$ IS zum Screening in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>e. Intoleranz ist definiert als nicht-hämatologische Unverträglichkeiten (Toxizität Grad 3 oder 4 oder anhaltende Toxizität Grad 2 und Nichtansprechen auf eine optimale Behandlung, einschließlich Dosisanpassungen) oder hämatologische Unverträglichkeit (Toxizität Grad 3 oder 4 der absoluten Neutrophilenzahl [ANC] oder Thrombozyten, die nach Dosisreduktion auf die niedrigste empfohlene Dosis erneut auftritt)</p> <p>f. Patientinnen oder Patienten aus dem Bosutinib-Arm konnten nach Therapieversagen gemäß ELN-Kriterien [13] auf eine Therapie mit Asciminib wechseln.</p> <p>g. 5 Jahre nach der 1. Dosis der letzten Patientin / des letzten Patienten</p> <p>h. Analyse des primären Endpunkts nach 24 Wochen Behandlung</p> <p>i. von EMA angeforderter Datenschnitt, nach 48 Wochen Behandlung</p> <p>j. nach 96 Wochen Behandlung</p> <p>k. 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung</p> <p>l. finale Analyse für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben 5 Jahre nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient die 1. Dosis Studienmedikation erhalten hat</p> <p>ATP: Adenosintriphosphat; BCR::ABL1: Breakpoint Cluster-Region-Abelson Gen; CCA/Ph⁺: Clonal chromosomal abnormalities in Ph⁺ Metaphasen; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CML-CP: Chronisch myeloische Leukämie-chronische Phase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ELN: European LeukemiaNet; EMA: European Medicines Agency; IS: Internationale Skala; MMR: gutes molekulares Ansprechen; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph: Philadelphia-Chromosom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Intervention	Vergleich ^a
ASCEMBL	Asciminib 40 mg 2-mal täglich	Bosutinib 500 mg 1-mal täglich oral
	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einmalige Dosisreduktion auf 20 mg 2-mal täglich^b bei Toxizität ▪ Dosiserhöhung nicht erlaubt ▪ Therapieunterbrechung bis zu 28 Tage^c 	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Dosisreduktionen: 400 mg 1-mal täglich und 300 mg 1-mal täglich bei Toxizität ▪ Erhöhung der Dosis auf 600 mg 1-mal täglich erlaubt, sofern bis zu Woche 8 kein CHR oder bis zu Woche 12 kein CCyR erreicht wurde und keine UE ≥ Grad 3 auftraten ▪ Therapieunterbrechung bis zu 28 Tage
	Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation oder geplante allogene Stammzelltransplantation ▪ Prüfmedikation innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist 	
	Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ jede supportive Begleitmedikation ▪ Asciminib: Antiemetika, Bisphosphonate, Antikoagulantien 	
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Anti-Tumor-Medikamente ▪ Asciminib: starke Hemmer / Induktoren von CYP3A4/5 und starke Induktoren von UGT1A/2B; Wirkstoffe mit bekanntem, möglichem oder konditionalem Risiko für Torsades de Pointes; pflanzliche Präparate ▪ Bosutinib: starke oder moderate Hemmer / Induktoren von CYP3A; Protonenpumpenhemmer 	
	a. Patientinnen oder Patienten aus dem Vergleichsarm konnten nach Therapieversagen gemäß ELN-Kriterien [13] auf eine Therapie mit Asciminib wechseln. b. Eine Reeskalation zu 40 mg 2-mal täglich war bei patientenindividueller Veränderung der Nutzen / Schaden-Abwägung unter der niedrigeren Dosierung erlaubt. c. Im Fall von hämatologischer Toxizität (Zytopenie Grad 3 oder 4) konnte die Asciminib-Behandlung für bis zu 42 Tage unterbrochen werden.	
	CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; ELN: European LeukemiaNet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Asciminib N ^a = 157	Bosutinib N ^a = 76
ASCEMBL		
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (13)	51 (14)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	59 / 41
Abstammung, n (%)		
weiß	118 (75) ^b	56 (74) ^b
asiatisch	22 (14)	11 (15)
andere ^c	14 (9) ^d	9 (12) ^d
unbekannt	3 (2)	0 (0)
Zeit seit Erstdiagnose der CML [Jahre], Median [Q1; Q3]	3,8 [1,9; 8,9]	5,1 [2,4; 11,7]
extramedulläre Beteiligung, n (%)		
nein	149 (95)	72 (95)
ja	8 (5)	4 (5)
ECOG-Performance Status, n (%) ^e		
0	126 (80)	62 (82)
1	28 (18)	14 (18)
2	2 (1)	0 (0)
Stratifizierungsfaktor MCyR ^f , n (%)		
ja	44 (28) ^b	21 (28)
nein	78 (50) ^b	46 (61)
fehlend	35 (22)	9 (12)
Mutation des BCR::ABL1-Gens, n (%)		
Wildtyp	125 (80)	63 (83)
mutiert	17 (11) ^g	8 (11) ^g
fehlend	15 (10)	5 (7)
BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn, n (%)		
≥ 1 %	142 (90)	72 (95)
< 1 %	15 (10)	4 (5)
Blasten im Knochenmark [%]	N = 139	N = 69
Median [Q1; Q3]	1,0 [0,2; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]
Blasten und Promyelozyten im Knochenmark [%]	N = 140	N = 71
Median [Q1; Q3]	4,0 [1,4; 7,2]	3,0 [1,0; 6,0]

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Asciminib N^a = 157	Bosutinib N^a = 76
Jegliche andere Chromosomenaberration in Ph-Metaphasen, n (%)		
ja	11 (7)	9 (12)
nein	134 (85)	65 (86)
fehlend	12 (8)	2 (3)
Anzahl vorheriger TKI, n (%)		
2	89 (57)	33 (43)
3	53 (34) ^b	33 (43)
≥ 4	15 (10 ^d) ^b	10 (13)
Vorherige TKI, n (%)		
Dasatinib	131 (83)	65 (86)
Imatinib	130 (83) ^b	63 (83)
Nilotinib	104 (66) ^b	56 (74)
Ponatinib	23 (15)	18 (24)
Radotinib	4 (3)	2 (3)
andere	5 (3) ^b	4 (4) ^b
Grund für Abbruch der letzten TKI-Therapie, n (%)		
mangelnde Wirksamkeit	95 (61)	54 (71)
Unverträglichkeiten	59 (38)	22 (29)
andere	3 (2)	0 (0)
Vorherige Nicht-TKI-Therapie, n (%)		
nein	101 (64)	51 (67)
ja	56 (36)	25 (33)
Therapieabbruch (Datenschnitt vom 22.03.2023, Ende der Studienbehandlung), n (%)	79 (50) ^h	68 (89) ^{h, i}
Studienabbruch, n (%)	44 (28,0) ^j	31 (40,8) ^j

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Asciminib N ^a = 157	Bosutinib N ^a = 76
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Unstimmigkeiten zwischen Angaben im Modul 4 A des Dossiers und Studienbericht; die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht</p> <p>c. beinhaltet die Kategorien: schwarz, amerikanische oder Alaska-Ureinwohner, andere</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Für 1 Patientin oder 1 Patient im Interventionsarm fehlt die Angabe.</p> <p>f. Ein MCyR war definiert als Anteil von 0 bis 35 % Ph⁺-Metaphasen im Knochenmarksaspirat.</p> <p>g. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zusätzlich zu dieser Angabe 4 Patientinnen und Patienten eine T351I-Mutation und 1 Patient eine V299L-Mutation aufwiesen.</p> <p>h. Häufige Abbruchgründe im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: mangelnde Wirksamkeit (26 % vs. 37 %), Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes (8 % vs. 9 %) und UEs (7 % vs. 28 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind [Interventionsarm: 4 (2,5 %) vs. Vergleichsarm: 0]. Darüber hinaus hat 1 Patientin oder 1 Patient im Asciminib-Arm nie die Therapie begonnen. 49 % vs. 11 % der Patientinnen und Patienten im Intervention- bzw. Vergleichsarm haben die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>i. Im Vergleichsarm haben 25 Patientinnen und Patienten zu Asciminib gewechselt. Davon haben 8 (32 %) die Behandlung abgeschlossen und 17 (68 %) die Behandlung abgebrochen (häufige Abbruchgründe waren: mangelnde Wirksamkeit: 14 [56,0 %] und UEs: 2 [8,0 %]).</p> <p>j. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Tod (10 % vs. 12 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (7 % vs. 18 %), Lost To Follow-Up (6 % vs. 8 %).</p> <p>BCR::ABL1: Breakpoint Cluster-Region-Abelson Gen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRT: Interaktive Response Technology; m: männlich; MW: Mittelwert; MCyR: majores zytogenetisches Ansprechen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Ph: Philadelphia-Chromosom; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TKI Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

Die Anwendung von Asciminib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Neugeborenen/Kind sollte während der Behandlung und für mindestens 3 Tage nach dem Ende der Behandlung mit Asciminib nicht gestillt werden. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Asciminib auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.15	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.19
II 4 Literatur	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ATC-Codes und OPS für die Identifikation der Behandlung mit TKI.....	II.9
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGG	Alters- und Geschlechtsgruppe
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
CML	chronische myeloische Leukämie
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Ph ⁺ CML-CP	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Asciminib [1]. Demnach wird Asciminib angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden.

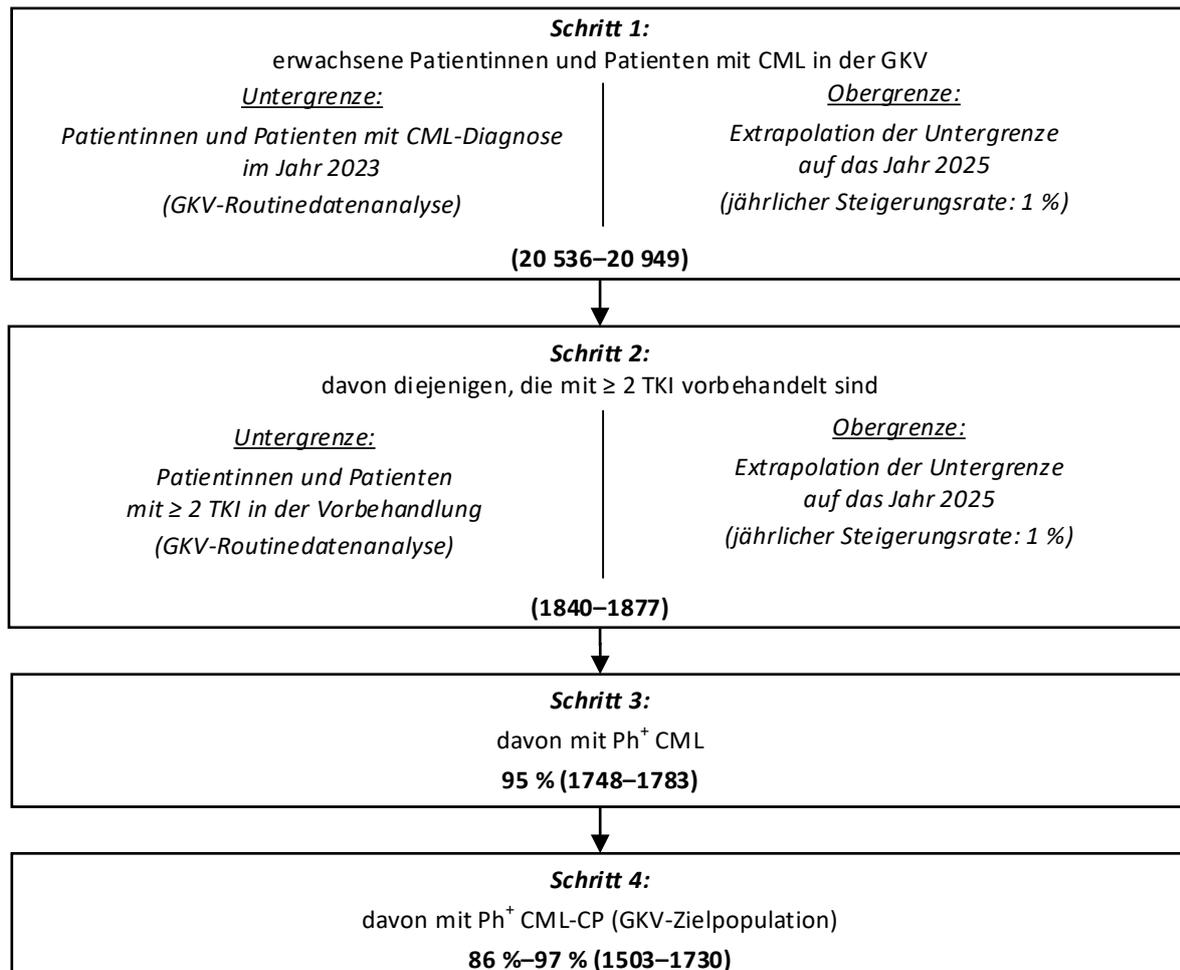
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass bei vielen CML-Patientinnen und Patienten Resistenzen und Intoleranzen gegen TKI einen Therapiewechsel erfordern. Mit jeder Therapielinie sinke die TKI-Ansprechrage und verschlechtere sich die Prognose. Laut pU besteht ein Bedarf an einer sicheren und gut verträglichen Behandlungsalternative. Mit Asciminib stünde eine zusätzliche Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit CML mit alternativem Wirkmechanismus zur Verfügung.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
CML: chronische myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; Ph⁺ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Herleitung der Patientenzahl basiert für die Schritte 1 und 2 auf einer vom pU beauftragten Analyse der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [2,3]. In der DADB sind dem pU zufolge Abrechnungsdaten von 15 Krankenkassen mit ca. 4,4 Millionen gesetzlich Versicherten für die Jahre 2013 bis 2023 enthalten. Für die vorliegende Analyse wurde der Zeitraum von 2014 bis 2023 analysiert. Patientinnen und Patienten mussten im Analysezeitraum in der Analysedatenbank mindestens in den letzten 5 (maximal in den letzten 10) Jahren [2,3] vollständig beobachtbar sein, wobei die im Berichtsjahr Verstorbenen nicht ausgeschlossen wurden [3]. Für das Berichtsjahr 2023, auf das sich die nachfolgenden Ergebnisse beziehen, sind Angaben zu insgesamt 2 495 716 volljährigen Versicherten verfügbar [2]. Dem pU zufolge handelt es sich

bei der DADB um eine repräsentative Stichprobe der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Ergebnisse der DADB wurden auf die gesamte volljährige GKV-Population hochgerechnet. Die Hochrechnung erfolgte dabei auf Jahresbasis und wurde nach Alters- und Geschlechtsgruppen (AGG) bereinigt. Die Anzahl der Personen in der GKV pro AGG basiert auf Datenzusammenstellungen und Auswertungen des Bundesamts für Soziale Sicherung. Die Hochrechnungsfaktoren wurden für jede AGG berechnet und auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CML angewendet. Sie beruhen auf der Anzahl der GKV-Versicherten pro AGG geteilt durch die Anzahl der Erkrankten pro AGG in der Datenbank pro Kalenderjahr [2].

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit CML in der GKV

Für die Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML in der GKV wurde mehrschrittig vorgegangen. Die Untergrenze basiert dabei auf Angaben aus der DADB-Analyse [2,3] aus dem Berichtsjahr 2023, während für die Obergrenze eine Extrapolation der Untergrenze auf das Jahr 2025 erfolgt.

Untergrenze

Aus der DADB wurde eine Anzahl von 691 Patientinnen und Patienten mit CML [3] anhand des Codes C92.1 (Chronische myeloische Leukämie [CML], BCR/ABL-positiv) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) identifiziert. Der Code musste entweder als

- Kriterium 1 (vom pU als M1Q bezeichnet):
 - ≥ 1 gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose im Berichtsjahr 2023 sowie
 - eine zusätzliche Diagnose in ≥ 1 der 5 Vorjahre (2018 bis 2022) oder als
- Kriterium 2 (vom pU als M2Q bezeichnet):
 - ≥ 2 gesicherte ambulante oder stationäre Nebendiagnosen in verschiedenen Quartalen des Berichtsjahres oder
 - eine ambulante Operation in Zusammenhang mit einer CML-Diagnose [2] oder eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose im Berichtsjahr [3]

vorliegen.

Hochgerechnet auf die GKV-Population weist der pU eine Anzahl von 20 536 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML aus.

Obergrenze

Der pU beschreibt, dass er von einem leichten Anstieg der Prävalenz aufgrund der Verlängerung des Überlebens durch die TKI [4] ausgeht. Er nimmt, ohne Bezug auf eine

bestimmte Datenquelle, aber mit Verweis auf die bisherige Entwicklung der Prävalenz eine jährliche Steigerungsrate ab dem Jahr 2023 in Höhe von 1 % an. Durch Anwendung der Steigerungsrate auf die Patientenzahl aus dem Jahr 2023 berechnet der pU eine Anzahl von 20 949 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML in der GKV für das Jahr 2025.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die mit ≥ 2 TKI vorbehandelt sind

Untergrenze

In diesem Schritt wird die Population zunächst auf diejenigen eingegrenzt, denen im Berichtsjahr 2023 ein TKI verordnet wurde ($n = 328$) [3]. Diese Patientengruppe kommt dem pU zufolge grundsätzlich für eine Therapie mit TKI infrage. Andere Patientinnen und Patienten befänden sich möglicherweise in einer Phase der therapiefreien Remission. Die Identifikation der TKI erfolgte dabei über die Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Codes¹ und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) der in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe:

Tabelle 1: ATC-Codes und OPS für die Identifikation der Behandlung mit TKI

Bezeichnung	ATC-Code	OPS
Bosutinib	L01EA04, L01XE14	6-007.4
Dasatinib	L01EA02, L01XE06	6-004.3
Imatinib	L01EA01, L01XE01	6-001.g
Nilotinib	L01EA03, L01XE08	6-004.6
Ponatinib	L01EA05, L01XE24	6-007.b
Asciminib	L01EA06	6-00e.2

ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisch; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Aus der DADB werden im Anschluss diejenigen Patientinnen und Patienten herangezogen, bei denen im Vorbeobachtungszeitraum ≥ 2 Therapiewechsel stattfanden und die sich somit zum Zeitpunkt der letzten Verordnung im Jahr 2023 entweder

- in ≥ 3 . Therapielinie (Zeitpunkt des Therapiestarts ist bekannt [Patientinnen und Patienten haben ein verordnungsfreies Vorjahr]) oder
- in ≥ 3 +Therapielinie (Zeitpunkt des Therapiestarts ist unbekannt [Patientinnen und Patienten haben kein verordnungsfreies Vorjahr])

befanden.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Versionen 2021 [5] und 2023 [6]) sowie des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) (Version 2013 [7]).

Einmalige Verordnungen wurden als Therapielinie aufgeführt [3].

Daraus ergibt sich in der Analyse der DADB eine Anzahl von 63 Patientinnen und Patienten und hochgerechnet auf die GKV-Population eine Anzahl von 1840 Patientinnen und Patienten, die mit ≥ 2 TKI vorbehandelt wurden.

Obergrenze

Für die Obergrenze berechnet der pU – analog zum Vorgehen in Schritt 1 – eine mit einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % extrapolierte Anzahl von 1877 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2025, die, mit ≥ 2 TKI vorbehandelt wurden.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML

Auf Basis von 4 Publikationen [4,8-10] gibt der pU an, dass bei 95 % aller erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML ein Ph⁺ vorliegt.

Durch Übertragung des Anteilswertes von 95 % auf die zuvor ermittelte Spanne der Patientenanzahl aus Schritt 2 berechnet der pU eine Spanne von 1748 bis 1783 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP (GKV-Zielpopulation)

Anschließend zieht der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Diagnose in der chronischen Phase befinden, aus 5 Publikationen [8,11-14] heran. Er geht von einer Anteilsspanne von 86 % bis 97 % aus.

Die untere Grenze entnimmt er der Publikation von Beinortas et al. [11] zu Registerdaten aus 5 landesweiten hämato-onkologischen Zentren von im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2013 neu diagnostizierten 601 Patientinnen und Patienten in Litauen. Von den ab 2010 diagnostizierten Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Daten vorlagen, befanden sich bei Vorstellung 86 % in der chronischen Phase. Die obere Grenze entstammt den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. aus dem Jahr 2018 [8], entsprechend derer bei mehr als 97 % der neu diagnostizierten Erwachsenen eine CML in der chronischen Phase vorliegt.

Durch Übertragung der unteren und oberen Grenze des Anteils auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 1503 bis 1730 Erwachsenen mit Ph⁺ CML-CP.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU bzw. in der von ihm vorgelegten GKV-Routinedatenanalyse ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit CML in der GKV

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse der Routinedatenanalyse (aus der Kombination der Kriterien 1 und 2 resultierende Fallzahlen) nicht nach Alters- und Geschlechtsgruppen dargestellt werden [3]. Vor diesem Hintergrund lässt sich die Hochrechnung auf die gesamte GKV-Population nicht genau reproduzieren. Hinsichtlich einer groben Plausibilisierung (ohne Beachtung von Alters- und Geschlechtsgruppen) besteht außerdem die Schwierigkeit, dass auf Basis der Dokumente zur Routinedatenanalyse [2,3] unklar bleibt, wie viele der 2 495 716 Versicherten das Kriterium der vollständigen Beobachtbarkeit über 5 Jahre erfüllt haben. Diese Unsicherheit hinsichtlich der Hochrechnung ist auch für die Untergrenze des nachfolgenden Schritt 2 zu beachten.

Im Vergleich zum erstmaligen Verfahren zu Asciminib im gleichen Anwendungsgebiet [15]. liegt die Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit CML deutlich höher (20 536 vs. 8820 bis 8887). Im Hinblick auf diese deutliche Differenz ist zu beachten, dass sich die Anzahl im vorliegenden Dossier erstmals im Bereich der CML auf GKV-Routinedaten stützt, während die Spanne aus dem früheren Verfahren vom pU basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut ermittelt wurde. Ohne weitere Daten lässt sich die bestehende Diskrepanz nicht abschließend beurteilen. Beide herangezogenen Datenquellen sind nicht frei von Unsicherheiten. Bei der GKV-Routinedatenanalyse ist z. B. bei Kriterium 1 nicht auszuschließen, dass einige Patientinnen und Patienten ausschließlich auf Basis von Nebendiagnosen einbezogen wurden. Hinsichtlich der im früheren Verfahren u. a. herangezogenen 20-Jahres-Prävalenz auf Basis der Krebsregisterdaten ist hingegen fraglich, inwiefern eine geringere Vollzähligkeit der Krebsregister in den frühen einbezogenen Jahren möglicherweise zu einer Unterschätzung geführt haben könnte.

Im Abgleich der Angaben aus den beiden Verfahren ist zu beachten, dass die Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse im direkten Vergleich der Anzahlen Erwachsener mit CML zwar deutlich höher liegen. Anschließend erfolgt dafür aber eine stärkere Eingrenzung als im früheren Verfahren aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem TKI im Betrachtungsjahr sowie aufgrund des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten, die ≥ 2 TKI erhalten haben (siehe unten zu Schritt 2). Hinsichtlich der Spanne aus dem früheren Verfahren wurde in der damaligen Bewertung insbesondere kritisiert, dass auf die zugrunde liegende 20-Jahres-Prävalenz aller Leukämien anschließend inzidenzbezogene Anteilswerte übertragen wurden, was zu Unsicherheit geführt hat [15]. In der vorliegenden Routinedatenanalyse ist die Übertragbarkeit der Anteile der TKI-Behandlung auf die Ausgangsbasis eher gegeben als in der Berechnung aus dem früheren Verfahren.

Obergrenze

Für die Extrapolation der Patientenzahl auf das Jahr 2025 geht der pU nach eigenen Angaben, basierend auf der bisherigen Entwicklung der Prävalenzzahlen, von einem jährlichen Anstieg

von 1 % aus. Es bleibt unklar auf Grundlage welcher Daten der pU die jährliche Steigerungsrate in Höhe von 1 % ermittelt hat. Es ist darauf hinzuweisen, dass auf Grundlage der Angaben der GKV-Routinedatenanalyse zu den Prävalenzraten erwachsener Patientinnen und Patienten mit CML der Jahre 2014 und 2023 [3] nach Anwendung von Kriterium 1 bzw. 2 sich insgesamt auch höhere mittlere Steigerungsraten (nach eigener Berechnung ca. 3,29 % bzw. ca. 3,45 %) ableiten lassen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die mit ≥ 2 TKI vorbehandelt sind

Untergrenze

Grundsätzlich erscheint das Vorgehen des pU, ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Gabe eines TKI im Jahr 2023 heranzuziehen, nachvollziehbar, da auf diese Weise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, die sich im Betrachtungsjahr in einer Phase der therapiefreien Remission befinden.

Der pU berücksichtigt ausschließlich die Patientinnen und Patienten, bei denen im Vorbeobachtungszeitraum vor dem Betrachtungsjahr ≥ 2 Therapiewechsel stattgefunden haben. Es könnten jedoch noch weitere Patientinnen und Patienten bereits ≥ 2 TKI-Vortherapien aufweisen. Den Dokumenten zur Routinedatenanalyse [2,3] zufolge wurde z. B. bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Anzahl von Therapiewechseln im Vorbeobachtungszeitraum der Zeitpunkt des Therapiestarts als unbekannt angesehen. Ein Teil dieser Patientinnen und Patienten könnte demnach ebenfalls für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage kommen, sofern sie vor dem in der Routinedatenanalyse beobachteten Zeitraum bereits TKI erhalten haben.

Bezogen auf die Patientenzahl aus Schritt 1, ergibt sich ein Anteilswert von umgerechnet ca. 9 % erwachsener prävalenter Patientinnen und Patienten mit CML, die mit ≥ 2 TKI vorbehandelt sind. Im erstmaligen Verfahren von Asciminib wurde eine entsprechende Spanne von 13,3 % bis 16 % herangezogen, die als unsicher bewertet wurde [15]. Wie bereits zu Schritt 1 angemerkt, ist in der vorliegenden Routinedatenanalyse die Übertragbarkeit der Anteile der TKI-Behandlung auf die Ausgangsbasis eher gegeben als in der Berechnung aus dem früheren Verfahren.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML

Der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML (95 %) lässt sich anhand der vom pU zitierten Publikationen [4,8-10] zwar überwiegend nachvollziehen. Es ist jedoch zu beachten, dass in vorangegangenen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [16-18] eine Spanne von 90 % bis 95 % angesetzt wurde und in der vom pU vorgelegten Publikation von Onida et al. [10] auch die Aussage enthalten ist, dass der Anteilswert bei mehr als 90 % liegt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die vom pU vorgelegten Patientenzahlen (1503 bis 1730 Patientinnen und Patienten) liegen höher als die im erstmaligen Verfahren zu Asciminib im gleichen Anwendungsgebiet im Jahr 2023 beschlossenen Patientenzahlen von ca. 840 bis 1150 Patientinnen und Patienten [19]. In der entsprechenden Dossierbewertung wurden die ermittelten Patientenzahlen als unsicher bewertet [15].

Vor dem Hintergrund der besseren Übertragbarkeit des Anteils der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien auf die Ausgangsbasis und des Umstands, dass in Schritt 2 der Bewertung potenziell weitere Patientinnen und Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage kommen, können die vom pU neu vorgelegten höheren Anzahlen anstelle der Angaben aus dem früheren Verfahren herangezogen werden. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass diese Angaben ebenfalls mit Unsicherheit behaftet sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht auf Grundlage der bisherigen Entwicklungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse [3] für die nächsten 5 Jahre von einer gleichbleibenden Inzidenz und aufgrund der die Überlebenszeit verlängernden TKI leicht steigenden Prävalenz [4] aus. Für die Prävalenz geht der pU – ebenso wie in seiner Berechnung der Zielpopulation (siehe oben) – von einer jährlichen Steigerungsrate in Höhe von 1 % aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Asciminib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	1503 bis 1730	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.

a. Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Asciminib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,20-23].

Da in den Fachinformationen [1,20-23] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,20-23].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Asciminib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Gemäß den Fachinformationen können bei allen Wirkstoffen [1,20-23] zusätzliche notwendige GKV-Leistungen anfallen, darunter z. B. die Überwachung der Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie bei Asciminib, Bosutinib und Nilotinib.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Asciminib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 60 350,97 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es können gemäß der Fachinformation [1] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für Nilotinib in Höhe von 57 674,54 €, für Dasatinib in Höhe von 10 562,61 €, für Bosutinib in Höhe von 26 513,47 € und für Ponatinib in Höhe von 76 811,57 €. Sie beinhalten jeweils ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es können gemäß den Fachinformationen [20-23] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Asciminib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	60 350,97	0	0	60 350,97	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von:	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden					Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
▪ Nilotinib		57 674,54	0	0	57 674,54	
▪ Dasatinib		10 562,61	0	0	10 562,61	
▪ Bosutinib		26 513,47	0	0	26 513,47	
▪ Ponatinib		76 811,57	0	0	76 811,57	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit BCR-ABL-TKI behandelt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation kann für einen Teil der Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen (und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster Region; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positiv chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Asciminib.

Der pU weist darauf hin, dass für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit mehrere Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die Wahl der Therapie hänge dabei von mehreren möglichen Faktoren ab, zu deren Ausmaß keine belastbaren Daten vorlägen. Allerdings sei anzunehmen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Asciminib tatsächlich im Versorgungsalltag erhalten werden, geringer sein wird als die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Weiterhin macht der pU Angaben zu Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Asciminib [1], geht diesbezüglich jedoch nicht von einem relevanten Einfluss auf den Versorgungsanteil aus. Darüber hinaus weist der pU auf die in der Zulassungsstudie berichtete Therapieabbruchrate hin.

Die Therapie mit Asciminib erfolgt laut pU ausschließlich im ambulanten Versorgungsbereich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Europharm. Fachinformation Scemblix Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
2. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma. Studienprotokoll - Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML). 2025.
3. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma. Studienergebnisse - Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML). 2025.
4. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4): iv41-iv51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>.
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 11.08.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html?nn=468782&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=952372.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 06.08.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.html?nn=468782&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=1395830.
7. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt; ATC-Index mit DDD-Angaben; April 2013 [online]. 2013 [Zugriff: 11.08.2025]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_atc_gkv-ai_2013.pdf.
8. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G et al. Corrections to “Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. *Ann Oncol* 2018; 29: iv261. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy159>.
9. Hochhaus A, Mahon F-X, le Coutre P et al. Nilotinib first-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-negative/BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st sub-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(7): 1225-1233. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2359-9>.

10. Onida F, Ball G, Kantarjian HM et al. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2002; 95(8): 1673-1684. <https://doi.org/10.1002/cncr.10832>.
11. Beinortas T, Tavorienė I, Žvirblis T et al. 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. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2238-9>.
12. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest* 2010; 120(7): 2254-2264. <https://doi.org/10.1172/JCI41246>.
13. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015; 29(6): 1336-1343. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.73>.
14. Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2017; 102(11): 1842-1849. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.174953>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-32_asciminib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-33_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (vorbehandelte chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-54_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-79_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

19. 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) vom 16. März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9336/2023-03-16_AM-RL-XII_Asciminib_D-865_TrG.pdf.

20. Zentiva Pharma. Fachinformation Bosutinib Zentiva Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.

21. Mylan Germany. Fachinformation Dasatinib Vitaris Filmtabletten (Stand: 04/2023). 2023.

22. ratiopharm. Fachinformation Nilotinib-ratiopharm Hartkapseln (Stand: 09/2024). 2024.

23. Incyte Biosciences Distribution. Fachinformation Iclusig Filmtabletten (Stand: 03/2022). 2022.