

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asciminib (Scemblix®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	39
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem heterogenen Ergebnis in der Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a)	28
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Meta-Analyse zu den Studien ASC4FIRST und ASC4START	32
Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a).....	36
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	43
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	43

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>adverse event of special interest</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR::ABL	<i>Breakpoint cluster-region-Abelson gene</i>
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (<i>complete cytogenetic response</i>)
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EFS	Ereignisfreies Überleben (<i>event free survival</i>)
EORTC QLQ-CML24	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions</i>
EU	Europäische Union
FACT-GP5	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5</i>
FFS	Versagensfreies Überleben (<i>failure free survival</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Version, <i>German Modification</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
MDASI	<i>M.D. Anderson Symptom Inventory</i>
MDASI-CML	<i>M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia</i>
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (<i>major molecular response</i>)
MR	Molekulares Ansprechen (<i>molecular response</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+ CML CP	Philadelphia-Chromosom positive CML in der chronischen Phase
PRO	<i>Patient reported outcome</i>
PRO-CTCAE	<i>Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
PT	<i>Preferred term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte klinische Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RMP	Risikomanagementplan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFR	Behandlungsfreie Remission (<i>treatment-free remission</i>)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Asciminib
Handelsname:	Scemblix®
ATC-Code:	L01EA06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41767
Pharmazentralnummer (PZN)	17582710 (20 mg, 60 Filmtabletten) 17582733 (40 mg, 60 Filmtabletten) 17582756 (40 mg, 3 × 60 Filmtabletten)
ICD-10-GM-Code	C92.1-
Alpha-ID	I116135: Chronische myeloische Leukämie, Philadelphia-Chromosom (Ph1) positiv <u>Weitere Alpha-IDs zum ICD-10-GM-Code C92.1-:</u> • I17648: Chronische granulozytäre Leukämie • I95966: Chronische myelogene Leukämie • I117258: Chronische myeloische Leukämie • I116134: Chronische myeloische Leukämie, BCR/ABL-positiv • I116136: Chronische myeloische Leukämie, t(9;22) (q34;q11) • I95967: Chronische myelozytäre Leukämie • I17650: CML [Chronische myeloische Leukämie] • I132746: Myeloische Neoplasie mit assoziiertem JAK2-Rearrangement, chronische Form

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	• I31093: Chronische granulozytäre Leukämie in kompletter Remission • I31091: Chronische myeloische Leukämie in kompletter Remission • I116137: Chronische myeloische Leukämie, BCR/ABL-positiv in kompletter Remission • I116138: Chronische myeloische Leukämie, Philadelphia-Chromosom (Ph1) positiv in kompletter Remission • I116139: Chronische myeloische Leukämie, t(9;22) (q34;q11) in kompletter Remission • I31095: CML [Chronische myeloische Leukämie] in kompletter Remission
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) (siehe Abschnitt 5.1).	17.11.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	-
a: Scemblix® wurde am 25.08.2022 für eine Teilpopulation des aktuellen Anwendungsgebiets A erstmals zugelassen. Das initiale Anwendungsgebiet lautete: „Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1)“. Somit beinhaltet die vorliegende Indikationserweiterung das ursprüngliche Anwendungsgebiet und es stellt kein weiteres Anwendungsgebiet dar. Die Population des ursprünglichen Anwendungsgebiets (≥2 Vorthérapien, Bosutinib ist individualisierte Therapieoption) ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt. Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommene Subpopulationen „Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP“ (Subpopulation a) sowie „Patienten mit genau einmalig vorbehandelter Ph+ CML-CP und Bosutinib als individualisierter Therapieoption“ (Subpopulation b, insbesondere Teilpopulation b1A).	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte Ph+ CML-CP (Subpopulation a)	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib
	Vorbehandelte Ph+ CML-CP (Subpopulation b)	Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib ^c
CML: Chronisch myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich getrennt für einmalig vorbehandelte und mindestens zweifach vorbehandelte Patienten festgelegt. Da es sich jeweils um dieselben Wirkstoffe handelte, wurden die beiden Patientengruppen für das vorliegende Dossier in eine Subpopulation der vorbehandelten Patienten zusammengefasst.		

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

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet fanden insgesamt drei Beratungsgespräche nach § 8 Absatz 1 AMNutzenV mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (am 12. Mai 2021 mit der Vorgangsnummer 2021-B-058, am 15. Februar 2024 mit der Vorgangsnummer 2023-B-340 und am 13. Februar 2025 mit der Vorgangsnummer 2024-B-301) statt.

Im Beratungsgespräch 2023-B-340 wurde für Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP (Subpopulation a) Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. In den Beratungsgesprächen 2023-B-340 und 2024-B-301 wurden sowohl für Patienten,

die mit einem TKI, als auch für Patienten, die mit mindestens zwei TKI vorbehandelt wurden, jeweils dieselben Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapien definiert: Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib. Ebenfalls identisch ist die Formulierung „unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus“. Die Umformulierung von „Patientenindividueller Therapie“ zu „Individualisierter Therapie“ beruht auf der Vereinheitlichung der Begrifflichkeiten im Rahmen der Angleichung an die verwendeten Bezeichnungen im EU-HTA-Verfahren. Deshalb werden die **Patienten mit einer oder mehr TKI-Vorbehandlungen in einer Subpopulation zusammengefasst** (Subpopulation b).

Aufgrund der vorliegenden Evidenz wird für die Angabe der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine weitere Unterteilung der Subpopulation der Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP vorgenommen: vorbehandelte Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt (Teilpopulation b1 [b1A: Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie, b1B: Patienten mit mindestens zwei TKI-Vortherapien]) bzw. vorbehandelte Patienten, für die Bosutinib keine individualisierte Therapieoption darstellt (Teilpopulation b2).

In Modul 4 werden Daten für **Subpopulation a und Teilpopulation b1** präsentiert. Innerhalb der Teilpopulation b1 existiert bereits ein Beschluss zur Teilpopulation b1B, daher werden die Daten für das vorliegende Verfahren zum Zwecke der Bewertung von **Population b1A** herangezogen (Tabelle 1-7):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien

Subpopulation			Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Subpopulation a: <i>erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP</i>			- Imatinib oder - Nilotinib oder - Dasatinib	Meta-Analyse der RCT ASC4START und RCT ASC4FIRST (Studienteilpopulation ohne mit Bosutinib behandelte Patienten)
Subpopulation b: erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP ^a	Teilpopulation b1: für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt ^b	b1A: Patienten mit genau einer TKI-Vorthherapie b1B: Patienten mit mindestens zwei TKI-Vorthérapien	Individualisierte Therapie unter Auswahl von - Nilotinib, - Dasatinib, - Bosutinib und - Ponatinib [...] Die Behandlungsentscheidung wird unter Berücksichtigung der Vorthérapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen	RCT ASCEMBL (für eine Teilpopulation der Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt)
	Teilpopulation b2: für die Bosutinib keine individualisierte Therapieoption darstellt			Nicht zutreffend

a: abzüglich derjenigen Patienten mit T315I-Mutation

b: Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus in Modul 4 des Nutzendossiers ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Der G-BA stellte in seinem Beschluss zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 vom 20.11.2025 im Gegensatz zu Novartis einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib fest. Im vorliegenden Modul 4 wird eine Extrapolation dieser Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der vorbehandelten Patienten mit Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapie darstellt, angestrebt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.5).

In Modul 4 werden Daten zu Subpopulation a und Teilpopulation b1 präsentiert, Gegenstand des vorliegenden Dossiers sind Subpopulation a und Teilpopulation b1A.

CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten)

Der medizinische Zusatznutzen von Asciminib für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) wurde im direkten Vergleich zu allen drei TKI-Optionen der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib anhand der Meta-Analyse der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START bewertet. Die beiden Studien sind RCTs mit sehr ähnlichem Studienprotokoll und aus medizinischer und methodischer Sicht daher für eine Meta-Analyse geeignet. Zudem sind die beiden Studien aufgrund der Population, Studiengröße, Studiendauer, Art der Intervention und Vergleichstherapie sowie der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Aufgrund des randomisierten Studiendesigns, der adäquaten Komparatoren, des niedrigen Verzerrungspotenzials für die meisten Endpunkte, robuster und homogener Ergebnisse, die unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Faktoren sind, sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Aussagekraft der Ergebnisse der beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START als „hoch“ einzustufen. Insgesamt bietet die Meta-Analyse der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikanten Heterogenitätstest in der Meta-Analyse zu Subpopulation a sind in Tabelle 1-8 zusammengefasst:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikanten Heterogenitätstest in der Meta-Analyse

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _H -Wert Heterogenitätstest ^a
Morbidität				
Zeit bis zum MMR	ASC4FIRST	HR: 1,78 [1,40; 2,27]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	HR: 0,99 [0,81; 1,20]	0,921	
Kumulative Inzidenz des MMR	ASC4FIRST	sHR: 1,89 [1,50; 2,38]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	sHR: 1,11 [0,91; 1,34]	0,243	
MMR zu Woche 12 ^b	ASC4FIRST	RR: 3,60 [2,16; 6,01]	< 0,001	n. z. ^c
	ASC4START	RR: 2,21 [1,49; 3,27]	< 0,001	
MMR zu Woche 24 ^b	ASC4FIRST	RR: 1,76 [1,40; 2,21]	< 0,001	n. z. ^c
	ASC4START	RR: 1,08 [0,91; 1,27]	0,376	
MMR zu Woche 48 ^b	ASC4FIRST	RR: 1,44 [1,21; 1,72]	< 0,001	n. z. ^c
	ASC4START	RR: 1,01 [0,88; 1,16]	0,912	
MMR zu Woche 96 ^b	ASC4FIRST	RR: 1,47 [1,26; 1,73]	< 0,001	n. z. ^c
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte	ASC4FIRST	HR: 0,49 [0,28; 0,86]	0,011	n. z. ^d
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung)	Meta-Analyse	HR: 0,68 [0,52; 0,90]	0,007	0,501
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,43; 0,82]	0,001	0,087

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _{II} -Wert Heterogenitätstest ^a
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen)	ASC4FIRST	HR: 0,51 [0,33; 0,78]	< 0,001	0,040
	ASC4START	HR: 0,90 [0,66; 1,23]	0,453	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,52; 0,92]	0,020	0,510
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,41; 0,85]	0,004	0,081
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,51; 0,93]	0,031	0,367
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö)	Meta-Analyse	HR: 0,60 [0,44; 0,83]	< 0,001	0,227
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast)	Meta-Analyse	HR: 0,38 [0,24; 0,61]	< 0,001	0,404
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale Funktionsfähigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,68 [0,50; 0,92]	0,031	0,973
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,72 [0,54; 0,95]	0,024	0,565
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Rollenfunktion)	ASC4FIRST	HR: 0,58 [0,36; 0,93]	0,025	0,037
	ASC4START	HR: 1,08 [0,76; 1,55]	0,587	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,42; 0,83]	0,003	0,282

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _H -Wert Heterogenitätstest ^a
≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben)				
Nebenwirkungen				
FACT-GP5				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,33; 0,69]	< 0,001	0,015
	ASC4START	HR: 0,85 [0,65; 1,12]	0,484	
PRO-CTCAE				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö)				
Häufigkeit	ASC4FIRST	HR: 0,62 [0,44; 0,89]	0,009	0,042
	ASC4START	HR: 1,00 [0,75; 1,33]	0,945	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme)				
Häufigkeit	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,26; 0,57]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	HR: 0,95 [0,67; 1,35]	0,762	
Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,35 [0,23; 0,54]	< 0,001	0,002
	ASC4START	HR: 0,88 [0,60; 1,28]	0,512	
Beeinträchtigung	ASC4FIRST	HR: 0,40 [0,25; 0,65]	< 0,001	0,024
	ASC4START	HR: 0,85 [0,55; 1,30]	0,450	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,57; 0,87]	0,003	0,352
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,61; 0,94]	0,035	0,567
Beeinträchtigung	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,60; 0,96]	0,033	0,717

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _H -Wert Heterogenitätstest ^a
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,79 [0,64; 0,97]	0,022	0,067
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,67 [0,54; 0,84]	<0,001	0,065
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,49 [0,38; 0,63]	< 0,001	0,086
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,48 [0,37; 0,62]	< 0,001	0,083
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag)				
Präsenz/Abwesenheit	Meta-Analyse	HR: 0,63 [0,50; 0,80]	< 0,001	0,320
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,27; 0,56]	< 0,001	0,745
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,40 [0,27; 0,58]	< 0,001	0,448
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung)				
Beeinträchtigung	ASC4FIRST	HR: 0,57 [0,40; 0,80]	0,001	0,007
	ASC4START	HR: 1,05 [0,79; 1,40]	0,505	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz)				
Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,94 [0,65; 1,35]	0,521	0,031
	ASC4START	HR: 0,56 [0,42; 0,74]	< 0,001	
Gesamtraten UE				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads	Meta-Analyse	HR: 0,74 [0,65; 0,85]	< 0,001	0,346
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,62; 0,92]	0,006	0,446

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _H -Wert Heterogenitätstest ^a
Therapieabbrüche aufgrund von UE				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse	HR: 0,43 [0,29; 0,66]	< 0,001	0,494
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse	HR: 0,54 [0,33; 0,90]	0,016	0,883
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse)	Meta-Analyse	sHR: 0,46 [0,31; 0,69]	< 0,001	0,984
UE von besonderem Interesse				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])				
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,08 [0,00; 2,02]	0,021	1,000
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzym erhöhungen])				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,44 [0,22; 0,91]	0,023	0,210
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Ödeme und Flüssigkeitsretention)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,38 [0,22; 0,65]	< 0,001	0,255
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,23; 0,67]	< 0,001	0,307
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n.b. ^c
	Meta-Analyse	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n.b. ^c
Schwerwiegend	ASC4FIRST	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n.b. ^c
	Meta-Analyse	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n.b. ^c
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschl. Laborwerte])				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,68 [0,45; 1,03]	0,069	0,021
	ASC4START	HR: 0,35 [0,23; 0,51]	< 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _H -Wert Heterogenitätstest ^a
CTCAE-Grad 1 – 2	ASC4FIRST	HR: 0,71 [0,46; 1,08]	0,114	0,020
	ASC4START	HR: 0,35 [0,24; 0,53]	< 0,001	
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,16; 0,58]	< 0,001	0,393
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeit)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,51 [0,40; 0,65]	< 0,001	0,657
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,50 [0,39; 0,64]	< 0,001	0,657
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (ischämische Herzerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4START	HR: 0,43 [0,19; 1,01]	0,045	n.z. ^f
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Erythropenie])				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,45 [0,28; 0,73]	<0,001	0,030
	ASC4START	HR: 1,01 [0,58; 1,75]	0,982	
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,58 [0,40; 0,84]	0,004	0,126
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,28 [0,09; 0,87]	0,019	0,004
	ASC4START	HR: 2,91 [0,94; 9,03]	0,053	
UE nach SOC				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)				
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,28; 0,84]	0,008	0,022
	ASC4START	HR: 1,14 [0,70; 1,86]	0,594	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Herzerkrankungen)				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,10; 0,98]	0,036	0,992

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _H -Wert Heterogenitätstest ^a
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,29 [0,11; 0,80]	0,011	0,030
	ASC4START	Es sind nicht genügend Ereignisse aufgetreten (siehe Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1, Modul 4)		
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Augenerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,67 [0,47; 0,95]	0,023	0,120
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,79 [0,63; 0,99]	0,041	0,208
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Leber- und Gallenerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 1,56 [0,65; 3,70]	0,312	0,016
	ASC4START	HR: 0,39 [0,19; 0,79]	0,007	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)				
Schwerwiegend	ASC4FIRST	HR: 0,26 [0,09; 0,72]	0,006	0,006
	ASC4START	HR: 2,09 [0,73; 6,01]	0,162	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Untersuchungen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,74 [0,61; 0,90]	0,002	0,599
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,85 [0,55; 1,32]	0,464	0,031
	ASC4START	HR: 0,40 [0,24; 0,68]	< 0,001	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,71 [0,52; 0,96]	0,028	0,029
	ASC4START	HR: 1,13 [0,85; 1,50]	0,399	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,64 [0,52; 0,78]	< 0,001	0,055

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	pH-Wert Heterogenitätstest ^a
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Gefäßerkrankungen)				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 2,05 [1,07; 3,94]	0,028	0,421
UE nach PT				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bauch aufgetrieben)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,08 [0,01; 0,59]	0,001	0,994
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Alaninaminotransferase erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,44 [0,28; 0,67]	< 0,001	0,129
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Alopezie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,30 [0,17; 0,55]	< 0,001	0,885
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Anämie)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,45 [0,28; 0,73]	< 0,001	0,026
	ASC4START	HR: 1,06 [0,59; 1,88]	0,860	
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,28 [0,09; 0,87]	0,019	0,006
	ASC4START	HR: 2,66 [0,85; 8,37]	0,081	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Aspartataminotransferase erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,22; 0,63]	< 0,001	0,366
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Rückenschmerzen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,44 [0,21; 0,91]	0,024	0,004
	ASC4START	HR: 1,94 [0,97; 3,88]	0,056	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bilirubin im Blut erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,54 [0,22; 1,30]	0,161	0,033
	ASC4START	HR: 0,14 [0,06; 0,33]	< 0,001	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Kreatinin im Blut erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,42 [0,17; 1,02]	0,048	0,933

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	pH-Wert Heterogenitätstest ^a
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Knochenschmerzen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 3,14 [1,15; 8,58]	0,018	0,249
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Diarrhö)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,62 [0,40; 0,97]	0,034	0,046
	ASC4START	HR: 1,26 [0,74; 2,15]	0,396	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Gesichtsödem)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,05 [0,00; 0,92]	0,001	n.b. ^c
	Meta-Analyse	HR: 0,05 [0,00; 0,92]	0,001	n.b. ^c
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hyperbilirubinämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,10; 0,96]	0,032	0,203
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypercholesterinämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,49 [0,25; 0,98]	0,040	0,078
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypertonie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 2,13 [1,26; 3,61]	0,004	0,428
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypokaliämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,25 [0,07; 0,93]	0,026	0,211
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypophosphatämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,17 [0,05; 0,59]	0,002	0,168
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Muskelspasmen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,22; 0,70]	0,001	0,066
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Übelkeit)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,27; 0,85]	0,010	0,004
	ASC4START	HR: 1,52 [0,88; 2,63]	0,134	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _H -Wert Heterogenitätstest ^a
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Neutropenie)				
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,17; 0,83]	0,012	0,039
	ASC4START	HR: 1,12 [0,58; 2,15]	0,743	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (peripheres Ödem)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,16; 0,84]	0,014	0,380
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Periorbitalödem)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,16 [0,04; 0,71]	0,006	n.b. ^c
	Meta-Analyse	HR: 0,16 [0,04; 0,71]	0,006	n.b. ^c
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Pleuraerguss)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,03 [0,00; 0,55]	< 0,001	1,000
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Ausschlag)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,50; 0,98]	0,038	0,372
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Ausschlag makulo-papulös)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,14; 0,95]	0,031	0,211
Ergänzend dargestellte Endpunkte ^g				
Zeit bis zum MR4,0	Meta-Analyse	HR: 1,47 [1,20; 1,81]	< 0,001	0,204
Zeit bis zum MR4,5	Meta-Analyse	HR: 1,48 [1,15; 1,90]	0,002	0,529
Zeit bis zum Therapieversagen	ASC4FIRST	HR: 0,36 [0,24; 0,54]	< 0,001	0,018
	ASC4START	HR: 0,68 [0,48; 0,95]	0,022	
Ereignisfreies Überleben (EFS)	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,25; 0,60]	< 0,001	0,047
	ASC4START	HR: 0,69 [0,48; 1,00]	0,046	
Versagensfreies Überleben (FFS)	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,22; 0,66]	< 0,001	n.z. ^h

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p _H -Wert Heterogenitätstest ^a
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EFS: ereignisfreies Überleben (event free survival), EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, FFS: versagensfreies Überleben (failure free survival), KI: Konfidenzintervall, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MR4,0/4,5: tiefes molekulares Ansprechen, n.b: nicht berechenbar, n.z.: nicht zutreffend, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis a: Der p_H-Wert des Heterogenitätstest zeigt an, ob die Ergebnisse der Meta-Analyse oder der Einzelstudien relevant sind. Ist der p_H-Wert < 0,05 so sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Ist der p_H-Wert ≥ 0,05 so sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant. b: Es werden exemplarisch und zur besseren Lesbarkeit nur jeweils die Ergebnisse zu Woche 12, 24, 48 und 96 in dieser Tabelle berichtet. Die vollständigen Ergebnisse zu allen Erhebungszeitpunkten können der Tabelle 4-49 und 4-53 in Modul 4 entnommen werden. c: Für die Responderanalyse zum MMR wurde keine Meta-Analyse berechnet. d: Der Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden. e: In der ASC4START-Studie sind keine Ereignisse dieser Art aufgetreten, deshalb konnte kein Heterogenitätstest berechnet werden. f: Ischämische Herzerkrankungen wurden nur in der Studie ASC4START als UE von besonderem Interesse erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden. g: Diese Endpunkte sind laut der Definition des G-BA nicht per se patientenrelevant und werden daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur ergänzend dargestellt. h: Das FFS wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden.				

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Subpopulation b (vorbehandelte Patienten)

Die Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) umfasst sowohl Patienten mit Ph⁺ CML-CP die genau eine TKI-Vortherapie erhalten haben (b1A), als auch Patienten mit Ph⁺ CML-CP die zwei oder mehr TKI-Vortherapien erhalten haben (b1B). Gleichzeitig umfasst die Subpopulation b auch Patienten, unabhängig von ihrer Anzahl der TKI-Vortherapien, für die Bosutinib eine geeignete individualisierte Therapieoption darstellt (b1), sowie Patienten, für die dies nicht der Fall ist (b2).

Die Studie ASCEMBL bildet, wie in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben ist, eine geeignete Datengrundlage zur Bewertung von allen vorbehandelten Patienten, für die Bosutinib eine geeignete individualisierte Therapieoption darstellt. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde der Zusatznutzen für Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien bereits im Modul 4 des Dossiers zum Nutzenbewertungsverfahren von Asciminib nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan Drugs gezeigt (2025-06-01-D-1197). Der G-BA stellte in diesem Verfahren einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zVT fest. Diese Teilpopulation ist daher nicht erneut Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse sind zur erstmaligen Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten mit Ph+ CML-CP geeignet, die genau eine Vortherapie erhalten haben und für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt (Teilpopulation b1A).

Die vollumfänglichen und bereits bewerteten Ergebnisse der RCT ASCEMBL befinden sich in Anhang 4-G zu Modul 4 und werden nicht erneut im Rahmen des vorliegenden Dokuments gezeigt. Es werden lediglich die statistisch signifikanten Ergebnisse der ASCEMBL-Studie und die Ableitung des Zusatznutzens in Modul 1, Abschnitt 4.1 sowie Abschnitt 4.4 in Modul 4 erneut dargestellt.

Die Evidenz der ASCEMBL-Studie kann auch für Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie aus Subpopulation b, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, herangezogen werden (= Teilpopulation b1A, vgl. Tabelle 1-7). Dies ist medizinisch und methodisch vertretbar, da der zugrundeliegende Krankheitsmechanismus basierend auf dem *BCR::ABL1*-Fusionsgen sowie die Resistenz- und Intoleranzmuster unabhängig von der Therapielinie sind, aktuelle Leitlinien ein „linien-agnostisches“ Vorgehen empfehlen und vom G-BA die gleiche zVT für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien festgelegt wurde. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCELEATE, unterstützt durch prädiktive Modellierungen, dass der Zusatznutzen für Asciminib auch für Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind, anhand der vorliegenden Evidenz bewertet werden kann. Weitere Details hierzu sind in Abschnitt 4.3.1.1.5 in Modul 4 beschrieben.

In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie ASCEMBL wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib gegenüber Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase untersucht, die zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der ASCEMBL-Studie sind in Tabelle 1-9 zusammengefasst dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ASCSEMBL-Studie (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität		
MMR zu Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]	0,029
MMR zu Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]	0,007
MMR zu Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]	< 0,001
MMR bis zu Woche 24	RR: 1,89 [1,04; 3,43]	0,027
MMR bis zu Woche 48	RR: 1,77 [1,08; 2,92]	0,017
MMR bis zu Woche 96	RR: 1,80 [1,16; 2,80]	0,005
Zeit bis zum MMR ^b	HR: 2,26 [1,36; 3,76]	0,0018
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Übelkeit) ^{c, d}	HR: 0,257 [0,154; 0,430]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Appetitlosigkeit) ^{c, d}	HR: 0,413 [0,258; 0,660]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Erbrechen) ^{c, d}	HR: 0,232 [0,116; 0,462]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Diarrhö) ^{c, d}	HR: 0,203 [0,125; 0,329]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Gefühl von Unwohlsein) ^c	HR: 0,530 [0,332; 0,847]	0,008
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“) ^{e, f}	HR: 0,313 [0,167; 0,588]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“) ^e	HR: 0,557 [0,330; 0,941]	0,029
Nebenwirkungen		
UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,57 [0,43; 0,76]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,69 [0,49; 0,98]	0,033
SUE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,53 [0,30; 0,94]	0,027
Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,20 [0,10; 0,41]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]	< 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,20 [0,06; 0,61]	0,002
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Hepatotoxizität ^g)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,25 [0,13; 0,46]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,29 [0,15; 0,54]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Überempfindlichkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,43 [0,26; 0,74]	0,002
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,50 [0,29; 0,87]	0,012
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]	0,018
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,16; 0,33]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,22 [0,09; 0,55]	< 0,001
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Untersuchungen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,51 [0,34; 0,77]	0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,45 [0,26; 0,79]	0,004
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,00; 0,34]	< 0,001
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,45]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,39 [0,18; 0,87]	0,017
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Alaninaminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,11 [0,05; 0,26]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,01; 0,31]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Aspartataminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,21 [0,09; 0,47]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,23 [0,05; 0,95]	0,027
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Diarrhö)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,09 [0,05; 0,15]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Übelkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,16 [0,09; 0,29]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Ausschlag)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,29 [0,14; 0,58]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erbrechen)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,11; 0,46]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 4,38 [1,02; 18,71]	0,030
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,79 [1,08; 7,23]	0,027
Ergänzend dargestellte Endpunkte ^h		
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,41 [0,29; 0,56]	< 0,001
MR4,5 zu Woche 24 ⁱ	RR: 6,77 [0,90; 51,05]	0,026
MR4,5 bis zu Woche 24 ⁱ	RR: 7,25 [0,96; 54,48]	0,019
MR4,5 zu Woche 48 ⁱ	RR: 5,80 [0,76; 44,27]	0,048
CCyR zu/bis zu Woche 24 ^j	RR: 1,72 [1,06; 2,79]	0,019
CCyR zu Woche 48 ^j	RR: 1,90 [1,11; 3,27]	0,012
CCyR zu Woche 96 ^j	RR: 2,46 [1,32; 4,58]	0,001
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest), CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D: EuroQol 5-dimension, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MR: Molekulares Ansprechen (molecular response), PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), SUE: schwerwiegende UE, UE: unerwünschte Ereignisse, VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus a: Die im vorherigen Dossier berichteten Auswertungen basierten auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise ergaben sich zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023. b: Unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Statistisch signifikantes Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen bestätigt: binäre Analyse zu Woche 8, Ereigniszeitanalysen mit Jump-to-Reference sowie Cross-Reference Imputation. e: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) f: Statistisch signifikantes Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen bestätigt: binäre Analyse zu Woche 8, Ereigniszeitanalyse mit Jump-to-Reference. g: Einschließlich Laborparameter h: Diese Endpunkte sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA und werden daher ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. i: Bei den verbleibenden Operationalisierungen zum MR4 und MR4,5 ergaben sich keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (Dauer des MR4/MR4,5, MR4 an bzw. bis zu Woche 24/48/96, MR4,5 zu Woche 96, MR4,5 bis zu Woche 48/96). j: Bei den verbleibenden Operationalisierungen zum CCyR ergaben sich keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (CCyR bis zu Woche 48/96, Dauer des CCyR).		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Subpopulation a: neu diagnostizierte Ph+ CML-CP	ja
	Subpopulation b: vorbehandelte Ph+ CML-CP	
	Teilpopulation b1: Bosutinib ist individualisierte Therapieoption	ja
	b1A: genau eine TKI-Vortherapie	ja ^c
	b1B: mindestens zwei TKI-Vortherapien	ja ^d
	Teilpopulation b2: Bosutinib ist keine individualisierte Therapieoption	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: extrapoliert aus Teilpopulation b1B und Subpopulation a d: nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers		

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten)

Durch große Fortschritte in der Therapie hat sich die Ph⁺-CML-CP von einer potenziell tödlichen Erkrankung zu einem chronischen Leiden mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt. Damit steigt der Bedarf an hochwirksamen und verträglichen Behandlungsoptionen, die eine langfristige Therapie ermöglichen und gleichzeitig unerwünschte Ereignisse minimieren. Insbesondere für neu diagnostizierte Patienten besteht ein ungedeckter Bedarf an zielgerichteten Therapien, die mehr Patienten in eine frühe und tiefe molekulare Remission bringen und damit eine behandlungsfreie Remission (TFR) ermöglichen können.

Asciminib bietet aufgrund seines günstigen Wirk- und Nebenwirkungsprofils einen solchen bedeutsamen Zusatznutzen für neu diagnostizierte CML-Patienten.

Eine Übersicht über den abgeleiteten Zusatznutzen von Asciminib für Patienten der Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) ist in Tabelle 1-11 dargestellt.

Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Meta-Analyse zu den Studien ASC4FIRST und ASC4START

Endpunkte	Zusatznutzen
Morbidität	+
Zeit bis zum MMR	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Items Ermüdung, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Skala Symptomlast)	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale/soziale Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion)	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben)	+
Nebenwirkungen	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö, Ödeme, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Ausschlag, Erbrechen, Ermüdung, Juckreiz)	+
Gesamtraten UE (Zeit bis zum ersten Auftreten von UE/schweren UE)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE/schweren UE, die zum Therapieabbruch führten	+

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis, Ödeme und Flüssigkeitsretention, Hepatotoxizität, Überempfindlichkeit, ischämische Herzerkrankungen, Erythropenie)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Herzerkrankungen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Augenerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Leber- und Gallenerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Gefäßerkrankungen)	-
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bauch aufgetrieben, Alaninaminotransferase erhöht, Alopezie, Anämie, Aspartataminotransferase erhöht, Rückenschmerzen, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Diarrhö, Gesichtssödem, Hyperbilirubinämie, Hypercholesterinämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Muskelspasmen, Übelkeit, Neutropenie, peripheres Ödem, Periorbitalödem, Pleuraerguss, Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Knochenschmerzen, Hypertonie)	-
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis + statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib - statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib	

Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber allen zVT-Optionen (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) begründet sich wie folgt:

- Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.
- In der Kategorie **Morbidität** zeigte Asciminib in der Studie ASC4FIRST einen statistisch signifikanten Vorteil beim Erreichen des MMR (Median: 24,3 Wochen vs. 47,1 Wochen). Das MMR ist ein prädiktiver Marker für eine nahezu 100%ige CML-spezifische Überlebensrate. Weitere Vorteile zeigten sich bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) sowie bei der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und QLQ-CML24. Patienten unter Asciminib berichteten eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung bei Symptomen wie „Ermüdung“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerzen“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“. Insgesamt handelt es sich bei den Endpunkten zur Morbidität um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und eine „spürbare Linderung der Erkrankung“. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie **Morbidität**

damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

- In der Kategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile bei „emotionaler/sozialer Funktionsfähigkeit“, „Rollenfunktion“ und „Auswirkungen auf das tägliche Leben“. Ein geringer Zusatznutzen kann gemäß den Kriterien der AM-NutzenV abgeleitet werden.
- In der Kategorie **Nebenwirkungen** wurden unter Asciminib statistisch signifikant weniger schwere UE und Therapieabbrüche beobachtet. UE wie unter anderem „Herzerkrankungen“, „Augenerkrankungen“, „Alopezie“, „Ödeme“, „Muskelspasmen“, „Pleuraergüsse“ und „Ausschläge“ traten seltener auf. Patientenberichtete Endpunkte (FACT-GP5, PRO-CTCAE) bestätigten diese Vorteile. Nachteile zeigten sich nur bei wenigen, nicht schwerwiegenden UE. Unter Abwägung des Schweregrades, der Häufigkeit und der klinischen Relevanz der UE überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit in der Kategorie **Nebenwirkungen** gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

Zusammenfassend zeigt sich unter Asciminib gegenüber Imatinib, Nilotinib und Dasatinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung, einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer relevanten Vermeidung von schweren UE und Therapieabbrüchen. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen **beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für neu diagnostizierte erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Subpopulation b (vorbehandelte Patienten)

Der Zusatznutzen von Asciminib basierend auf der Studie ASCEMBL wurde bereits in einem vorherigen Verfahren bewertet und vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197). Die untersuchte Patientenpopulation waren erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellte (b1B).

Die Ergebnisse der Studie ASCEMBL gelten auch für das neue Anwendungsgebiet für eine Teilpopulation von Subpopulation b (Teilpopulation b1A). Diese Teilpopulation umfasst Patienten mit Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt und die genau eine Vortherapie erhalten haben. Dies ist medizinisch und methodisch vertretbar, da der zugrundeliegende Krankheitsmechanismus basierend auf dem *BCR::ABL1*-Fusionsgen sowie die Resistenz- und Intoleranzmuster unabhängig von der Therapielinie sind, aktuelle Leit-

linien ein „linien-agnostisches“ Vorgehen empfehlen und vom G-BA die gleiche zVT für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien festgelegt wurde. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCEATE, unterstützt durch prädiktive Modellierungen, dass der Zusatznutzen für Asciminib auch für Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind, anhand der vorliegenden Evidenz bewertet werden kann. Weitere Details hierzu sind in Abschnitt 4.3.1.1.5 in Modul 4 beschrieben.

Die Bewertung des Zusatznutzens wurde bereits ausführlich im vorherigen Dossier (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) dargestellt.

In Tabelle 1-12 ist der Zusatznutzen für diese Teilpopulation von Subpopulation b (b1A) zusammengefasst dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCSEMBL basierend auf Modul 4 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib (gemäß Modul 4, Verfahren 2025-06-01-D-1197)
Morbidität	+
MMR zu bzw. bis zu Woche 24/48/96	+
Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse ^b)	+
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Items Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö, Gefühl von Unwohlsein) ^c	+
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“) ^d	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	+
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“) ^d	+
Nebenwirkungen	+
Gesamtraten UE – Zeit bis zum ersten Auftreten (UE jeglichen Schweregrads, schwere UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE)	+
UE von besonderem Interesse – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität, Hepatotoxizität ^e , Überempfindlichkeit)	+
UE von besonderem Interesse – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)	-
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)	+
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag, Erbrechen)	+
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie, Thrombozytopenie)	-
MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PT: Preferred Term, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), UE: unerwünschte Ereignisse, vs.: versus + statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib - statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib a: Die im vorherigen Dossier (2025-06-01-D-1197) berichteten Auswertungen basierten auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise ergaben sich zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023. b: Als konkurrierende Ereignisse galten ein Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) e: Einschließlich Laborparameter	

Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus in Modul 4 ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197). In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 20.11.2025 des G-BA zu diesem Verfahren wurde im Gegensatz zu Novartis ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib für Teilpopulation b1A begründet sich aus Sicht von Novartis und gemäß Modul 4 aus dem Verfahren 2025-06-01-D-1197 wie folgt:

- Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** trat in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.
- In der Kategorie **Morbidität** erreichten unter Asciminib statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) als unter Bosutinib. Zudem wurden signifikante Vorteile bei belastender Symptomatik gemäß MDASI-CML („Übelkeit“, „Appetitlosigkeit“, „Erbrechen“, „Diarrhö“, „Gefühl von Unwohlsein“) festgestellt. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und eine „spürbare Linderung der Erkrankung“. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie „**Morbidität**“ damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.
- Für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigte sich ein signifikanter Vorteil im MDASI-CML-Gesamtscore „Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens“. Ein geringer Zusatznutzen kann gemäß den Kriterien der AM-NutzenV abgeleitet werden.
- In der Kategorie **Nebenwirkungen** ist Asciminib mit einer relevanten Vermeidung von schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbrüchen assoziiert. Gastrointestinale, respiratorische und dermatologische UE traten signifikant seltener auf. Nachteile zeigten sich nur bei wenigen, nicht schwerwiegenden UE. Unter Abwägung des Schweregrades der UE und der klinischen Relevanz überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamt-abwägung ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV damit in der Kategorie Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

Zusammenfassend zeigte sich nach der Einschätzung von Novartis in Modul 4 zum Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 unter Asciminib gegenüber Bosutinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung, einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer relevanten Vermeidung schwerer und belastender Nebenwirkungen. In der Gesamtschau ergab sich aus Sicht von Novartis ein **Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **für die Teilpopulation b1B von Subpopulation b**. Diese Teilpopulation umfasst Patienten mit Ph+ CML-CP mit mindestens zwei TKI-Vortherapien, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt. Der G-BA veröffentlichte am 20.11.2025 den Beschluss zu diesem Nutzenbewertungsverfahren (2025-06-01-D-

1197) und leitete auf Basis der Evidenz aus der ASCEMBL-Studie im Gegensatz zu Novartis einen **Hinweis auf einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zur zVT für erwachsene Patienten mit Ph+-CML-CP ab, die bereits mit mindestens zwei TKI vorbehandelt waren und für die Bosutinib die individualisierte Therapie darstellt. Die Teilpopulation b1B ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt. Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommenen Subpopulationen.

Da die Evidenz der Studie ASCEMBL aus Sicht von Novartis auch für Patienten der Teilpopulation b1A geeignet ist, ergibt sich analog zum G-BA-Beschluss vom 20.11.2025 ein Hinweis auf einen **geringen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zur zVT für erwachsene Patienten mit Ph+-CML-CP, die mit genau einem TKI vorbehandelt waren und für die Bosutinib die individualisierte Therapie darstellt (**Teilpopulation b1A**).

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

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

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

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

Asciminib ist zur Behandlung von **erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP** zugelassen.

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

Bei vielen CML-Patienten erfordern Resistenzen und Intoleranzen gegen TKI einen Therapiewechsel. Doch mit jeder Therapielinie sinkt die TKI-Ansprechrates und es verschlechtert sich die Prognose. Mit Asciminib steht der erste klinisch einsetzbare allosterische ABL1-Inhibitor mit guter Bioverfügbarkeit bei oraler Einnahme zur Verfügung, der spezifisch an der ABL1-Myristoyl-Tasche der Kinase-Domäne ansetzt. In den Zulassungsstudien zeigte Asciminib statistisch signifikante Vorteile gegenüber anderen zugelassenen TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) sowohl bei vorbehandelten als auch bei neu diagnostizierten Patienten:

Asciminib ist seit dem 25. August 2022 zur Behandlung der Ph+ CML-CP bei Erwachsenen, die zuvor mit mindestens zwei TKI behandelt wurden, zugelassen. In der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie ASCEMBL (CABL001A2301) zeigte die Therapie mit Asciminib gegenüber Bosutinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Erreichens eines MMR, weniger und später eintretenden Therapieversagens, Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptomatik sowie ein deutlich vorteilhaftes Sicherheitsprofil. In der ersten Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan Drug sprach der G-BA Asciminib gegenüber Bosutinib einen geringen Zusatznutzen aus, im darauffolgenden Bewertungsverfahren nach Überschreitung der 30-Millionen-Umsatzschwelle wurde in Modul 4 ein beträchtlicher Zusatznutzen aus den Daten zur ASCSEMBL-Studie abgeleitet.

Seit dem 17. November 2025 besteht die Zulassungserweiterung von Asciminib auf alle erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Phase-III-Studie ASC4FIRST (CABL001J12301) zeigten eine statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit von Asciminib gegenüber Imatinib/Nilotinib/Dasatinib hinsichtlich der Zeit bis zum Erreichen eines MMR, weniger und später eintretenden Therapieversagens, Aufrechterhaltung der Lebensqualität, Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptomatik sowie einem deutlich vorteilhaften Sicherheitsprofil. Die Vorteile von Asciminib, die sich in der ASC4FIRST-Studie über verschiedene Endpunktkategorien hinweg zeigten, konnten auch in einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie (ASC4START [CABL001J12302]) im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber Nilotinib nachgewiesen werden und wurden auch in der Meta-Analyse der beiden genannten Studien bestätigt. Besonders hervorzuheben ist, dass sich in der Meta-Analyse deutliche Vorteile von Asciminib gegenüber Imatinib, Nilotinib und Dasatinib bei für Patienten spürbaren Nebenwirkungen ergaben. Unter anderem traten schwere Herzerkrankungen, Augenerkrankungen, Alopezie, Ödeme, Muskelspasmen, Pleuraergüsse und Ausschläge statistisch signifikant seltener unter Asciminib als unter Imatinib/Nilotinib/Dasatinib auf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Ph+ CML-CP	7.782 – 8.954
	Subpopulation a (erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP)	5.051 – 5.811
	Subpopulation b (erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP) ^{b,c}	2.731 – 3.143
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: abzüglich derjenigen Patienten mit T315I-Mutation c: Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wird in Tabelle 1-14 eine weitere Unterteilung der Subpopulation b vorgenommen.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Subpopulation a	Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP	beträchtlich	5.051 – 5.811
	Teilpopulation b1	Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt	gering	1.243 – 1.430
	Teilpopulation b1A	Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie	gering ^b	240 – 276
	Teilpopulation b1B	Patienten mit mindestens zwei TKI-Vortherapien	gering ^c	1.003 – 1.154
	Teilpopulation b2	Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib keine individualisierte Therapieoption darstellt	nicht belegt	1.489 – 1.713
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: extrapoliert aus Teilpopulation b1B und Subpopulation a c: Die Teilpopulation b1B (≥ 2 Vortherapien, Bosutinib ist individualisierte Therapieoption; hier grau hinterlegt) ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt. Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommenen Subpopulationen.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Ph+ CML-CP	60.350,97 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostizierte Ph+ CML-CP	Imatinib	Zielpopulation	2.007,01 €
		Nilotinib		36.134,61 €
		Dasatinib		9.517,86 €
	Vorbehandelte Ph+ CML-CP	Nilotinib	Zielpopulation	46.771,62 €
		Dasatinib		9.517,86 €
		Bosutinib		24.555,38 €
		Ponatinib		76.811,57 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung hinsichtlich Myelosuppression, Pankreastoxizität, QT-Verlängerung, Hypertonie, Hepatitis-B-Reaktivierung, Möglichkeit einer geringeren Wirksamkeit bei einer Dosierung von 80 mg einmal täglich im Vergleich zu einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich sowie hinsichtlich Lactose und Natrium sind in der Fachinformation beschrieben.

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

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

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

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

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aus dem European Public Assessment Report – Product Information – Annex II 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.