

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asciminib (Scemblix®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie ASCSEMBL und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR::ABL	Breakpoint cluster-region-Abelson gene
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Version, German Modification
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MDASI	M.D. Anderson Symptom Inventory
MMR	Gutes molekulares Ansprechen
n.e.	Nicht erreicht
PGIC	Patient Global Impression of Change
Ph	Philadelphia-Chromosom
PZN	Pharmazentralnummer
R/I	Resistenz oder Unverträglichkeit
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 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)	17582727 (20 mg, 20 Filmtabletten, Klinikpackung) 17582710 (20 mg, 60 Filmtabletten) 17582762 (40 mg, 20 Filmtabletten, Klinikpackung) 17582733 (40 mg, 60 Filmtabletten)
ICD-10-GM-Code	C92.1-
Alpha-ID	I17648, I95966, I117258, I116134, I116135, I116136, I95967, I17650, I31093, I31091, I116137, I116138, I116139, I31095

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	25.08.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph: Philadelphia-Chromosom		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	Nicht zutreffend
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. CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph: Philadelphia-Chromosom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

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

Nicht zutreffend.

Da es sich bei Asciminib um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudie bestimmt (siehe Modul 4). Für die vorliegende Nutzenbewertung entfällt daher die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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)

Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitive Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die chronische myeloische Leukämie (CML) von einer tödlichen Krankheit in eine Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung transformiert. Einige Patienten sprechen jedoch nicht auf die TKI-Therapie an (primäre Resistenz), verlieren das Ansprechen (sekundäre Resistenz), oder leiden unter Unverträglichkeit. Die bisher verfügbaren Therapien für Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit (R/I) auf ≥ 2 TKI sind oft durch schwache Wirksamkeit, Sicherheitsbedenken oder beides limitiert.

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

In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie ASCSEMBL (CABL001A2301) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib gegenüber Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit CML - Chronische Phase (CP), welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden, untersucht. Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

Für die Endpunkte **Gesamtüberleben**, **Progressionsfreies Überleben** sowie **Progression in die Blastenkrise** zeigte sich aufgrund der wie erwartet geringen Ereigniszahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Für den Endpunkt **Zeit bis zum Therapieversagen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,44 [0,31; 0,61]; <0,001).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum Therapieversagen mehr als fünfmal länger als unter Bosutinib (2,03 Jahre vs. 0,46 Jahre).

Beim Endpunkt **Ansprechen** zeigte sich, dass unter Asciminib an bzw. bis zu allen betrachteten Zeitpunkten statistisch signifikant mehr Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (major molecular response, MMR) gegenüber Bosutinib erreichen konnten. Dies war im Asciminib-Arm zum letzten Auswertzeitpunkt (MMR an Woche 96) sogar bei mehr als doppelt so vielen Patienten im Vergleich zum Bosutinib-Arm der Fall (Relatives Risiko ([95%-KI]; p-Wert) 2,38 [1,36; 4,16]; <0,001).

Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib zeigen sich bei den mittels M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)-CML, European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) und Patient Global Impression of Change (PGIC) Fragebögen erhobenen **patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik und Gesundheitszustand**:

- Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte für den Großteil aller betrachteten Einzelitems des MDASI-CML Fragebogens nachgewiesen werden und insbesondere für die Gesamtscores „Symptom“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002) und „Beeinträchtigung“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073).
- Ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib ergab sich unter Verwendung der validierten Relevanzschwelle von 7 Punkten für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030) und 10 Punkten (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015). Bei Anwendung einer Relevanzschwelle von 15% ergäbe sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200).
- Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte auch durch PGIC belegt werden (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042).

Für die mittels dem Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-CML Fragebogen erhobene **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** belegen statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich aller betrachteten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]; p-Wert):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,68 [0,48; 0,96]; 0,028
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,50 [0,28; 0,90]; 0,018
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: 0,21 [0,10; 0,44]; $<0,001$
- Weiterhin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich folgender unerwünschter Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI) (HR [95%-KI]; p-Wert):
 - Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad: 0,18 [0,12; 0,27]; $<0,001$; CTCAE-Grad 1-2: 0,18 [0,12; 0,26]; $<0,001$; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,18 [0,05; 0,58]; 0,001)
 - Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad: 0,23 [0,12; 0,44]; $<0,001$; CTCAE-Grad 1-2: 0,27 [0,14; 0,52]; $<0,001$; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,09 [0,03; 0,32]; $<0,001$)
 - Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad: 0,45 [0,26; 0,76]; 0,002; CTCAE-Grad 1-2: 0,51 [0,30; 0,89]; 0,015; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,06 [0,01; 0,53]; $<0,001$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Asciminib zeigte sich nur bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3 : HR 2,58 95%-KI [1,14; 5,80]; 0,018). Die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien traten jedoch beim überwiegenden Teil der Patienten nur zu Beginn der Behandlung und einmalig auf, bildeten sich in ≤ 1 Monat auf einen CTCAE-Grad ≤ 2 zurück, konnten in den meisten Fällen mit einer Dosisreduktion/-unterbrechung behandelt werden und führten nur in wenigen Fällen zu einem Abbruch der Therapie. Bezüglich der AESI Blutungen als mögliche Folgekomplikation einer Thrombozytopenie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen.

Zusammenfassend führt die Therapie mit Asciminib gegenüber Bosutinib zu signifikanten Vorteilen beim Erreichen des guten molekularen Ansprechens, bei der krankheitsbezogenen Symptomatik und beim Gesundheitszustand. Gleichzeitig hat Asciminib ein deutlich vorteilhafteres Verträglichkeitsprofil.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph: Philadelphia-Chromosom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

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)

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEMBL. Die Studie ASCEMBL bietet eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ib) bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ASCEMBL ist daher als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dabei begründet sich der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib wie folgt:

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** trat in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Wie die Ergebnisse zur **Morbidität** zeigen, erreichten unter Asciminib statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patienten ein MMR als unter Bosutinib. Das Erreichen des MMR bedeutet, dass der BCR::ABL1-Spiegel um das mindestens 1.000-fache unter einen standardisierten Baseline-Wert gesunken ist und die Leukämiezellen entsprechend auf $\leq 0,1\%$ reduziert wurden. Da ein Fortschreiten der Krankheit nach Erreichen dieses Grades der Zytoreduktion selten ist, ist das Erreichen einer MMR prädiktiv für eine CML-spezifische Überlebensrate von nahezu 100%. Es handelt sich somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Vergleich zu Bosutinib wurden mit Asciminib statistisch signifikante Vorteile bei der Stabilisierung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC sowie statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden bzw. belastenden Symptomen gemäß MDASI-CML nachgewiesen. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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 „Morbidity“ damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit ein Zusatznutzen nicht belegt.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, ist die Asciminib-Therapie im Vergleich zu Bosutinib zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert, insbesondere einer bedeutsamen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Nachteile von Asciminib wurden lediglich bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) beobachtet, die Thrombozytopenie war meist transient, gut behandelbar und führte nicht zu mehr Blutungen. Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit in der Kategorie Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

In der **Gesamtschau** zeigte sich unter Asciminib gegenüber Bosutinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Verdoppelung des Anteils Patienten mit MMR; verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen; Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC), einer Abschwächung schwerwiegender bzw. belastender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Symptomatik gemäß MDASI-CML) sowie einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (geringere Gesamtraten UE und diverser AESI). In der Gesamtsicht ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber Bosutinib mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie ASCSEMBL und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens	
Mortalität			
Gesamtüberleben	HR: 2,29 [0,27; 19,59]; 0,438	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,68 [0,22; 2,05]; 0,488	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	
Progression in die Blastenkrise	HR: 0,29 [0,06; 1,32]; 0,089	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,44 [0,31; 0,61]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen	
Gutes molekulares Ansprechen			
MMR an Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]; 0,029	beträchtlicher Zusatznutzen	
MMR bis zu Woche 24	RR: 1,89 [1,04; 3,43]; 0,027		
MMR an Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]; 0,007		
MMR bis zu Woche 48	RR: 1,77 [1,08; 2,92]; 0,017		
MMR an Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]; <0,001		
MMR bis zu Woche 96	RR: 1,80 [1,16; 2,80]; 0,005		
Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund)	HR: 2,19 [1,29; 3,71]; 0,0035		
Dauer des MMR	HR: 0,45 [0,04; 5,13]; 0,506		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Symptomatik gemäß MDASI-CML			
Schmerzen ^a	HR: 0,352 [0,171; 0,724]; 0,0046	beträchtlicher Zusatznutzen	
Fatigue ^a	HR: 0,412 [0,204; 0,834]; 0,0137	beträchtlicher Zusatznutzen	
Übelkeit ^a	HR: 0,162 [0,065; 0,404]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen	
Schlafstörungen ^a	HR: 0,559 [0,296; 1,056]; 0,0732	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	
Gefühl der Sorge und Kummer ^a	HR: 0,558 [0,287; 1,085]; 0,0857	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Kurzatmigkeit ^a	HR: 0,507 [0,245; 1,050]; 0,0674	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gedächtnisprobleme ^a	HR: 0,722 [0,341; 1,529]; 0,3953	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Appetitlosigkeit ^a	HR: 0,214 [0,097; 0,473]; 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^a	HR: 0,471 [0,243; 0,912]; 0,0257	beträchtlicher Zusatznutzen
Mundtrockenheit ^a	HR: 0,222 [0,085; 0,584]; 0,0023	beträchtlicher Zusatznutzen
Gefühl von Traurigkeit ^a	HR: 0,332 [0,153; 0,724]; 0,0055	beträchtlicher Zusatznutzen
Erbrechen ^a	HR: 0,208 [0,063; 0,687]; 0,0100	beträchtlicher Zusatznutzen
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^a	HR: 0,647 [0,312; 1,341]; 0,2417	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Diarrhö ^a	HR: 0,118 [0,051; 0,274]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Geschwollene Gliedmaßen ^a	HR: 0,732 [0,296; 1,808]; 0,4986	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ausschlag ^a	HR: 0,555 [0,246; 1,251]; 0,1555	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Muskelkater/-krämpfe ^a	HR: 0,410 [0,188; 0,895]; 0,0252	beträchtlicher Zusatznutzen
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^a	HR: 0,710 [0,241; 2,089]; 0,5337	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gefühl von Unwohlsein ^a	HR: 0,246 [0,123; 0,494]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Kopfschmerzen ^a	HR: 0,476 [0,219; 1,037]; 0,0617	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Alltagstätigkeiten ^a	HR: 0,340 [0,177; 0,652]; 0,0012	beträchtlicher Zusatznutzen
Stimmung ^a	HR: 0,268 [0,121; 0,591]; 0,0011	beträchtlicher Zusatznutzen
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^a	HR: 0,384 [0,197; 0,752]; 0,0052	beträchtlicher Zusatznutzen
Beziehungen zu anderen Menschen ^a	HR: 0,300 [0,137; 0,656]; 0,0026	beträchtlicher Zusatznutzen
Gehen ^a	HR: 0,916 [0,398; 2,108]; 0,8359	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lebensfreude ^a	HR: 0,496 [0,214; 1,148]; 0,1015	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptom Gesamtscore ^b	HR: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002	beträchtlicher Zusatznutzen
Beeinträchtigung Gesamtscore ^b	HR: 0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073	beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS ^c	HR: 0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030	beträchtlicher Zusatznutzen
EQ-5D VAS ^d	HR: 0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015	beträchtlicher Zusatznutzen
EQ-5D VAS ^e	HR: 0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand gemäß PGIC		
PGIC ^f	HR: 0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042	beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML		
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^e	HR: 1,144 [0,224; 5,838]; 0,8713	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^e	HR: 0,791 [0,190; 3,283]; 0,7463	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der insgesamten Beeinträchtigung der Arbeit ^e	HR: 0,999 [0,286; 3,490]; 0,9989	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^e	HR: 0,627 [0,279; 1,407]; 0,2575	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	HR: 0,55 [0,41; 0,74]; <0,001	- ^g
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR: 0,68 [0,48; 0,96]; 0,028	geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE	HR: 0,50 [0,28; 0,90]; 0,018	beträchtlicher Zusatznutzen
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 0,21 [0,10; 0,44]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Herzversagen (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegend	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ödem und Flüssigkeitsretention		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,88 [0,36; 2,17]; 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,88 [0,36; 2,17]; 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gastrointestinale Toxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,18 [0,05; 0,58]; 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: 0,77 [0,07; 8,70]; 0,834	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Blutung		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,93 [0,40; 2,14]; 0,862	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,92 [0,37; 2,25]; 0,851	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,12 [0,11; 11,03]; 0,923	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,12; 0,44]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,27 [0,14; 0,52]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Überempfindlichkeit		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,45 [0,26; 0,76]; 0,002	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,51 [0,30; 0,89]; 0,015	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,91 [0,28; 2,93]; 0,878	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,73 [0,18; 2,95]; 0,657	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,90 [0,17; 4,72]; 0,904	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: 1,15 [0,12; 11,33]; 0,902	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Erythropenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,06 [0,43; 2,58]; 0,903	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,15 [0,45; 2,97]; 0,774	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,30 [0,05; 1,79]; 0,161	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Neutropenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,05 [0,58; 1,89]; 0,874	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,90 [0,46; 1,76]; 0,763	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,64; 2,58]; 0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Leukopenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,98 [0,55; 1,74]; 0,945	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,86 [0,45; 1,65]; 0,659	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,64; 2,58]; 0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Thrombozytopenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,52 [0,85; 2,72]; 0,160	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,25 [0,68; 2,32]; 0,480	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]; 0,018	Größerer Schaden
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pankreatische Toxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,77 [0,31; 1,94]; 0,577	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,97 [0,34; 2,76]; 0,947	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,61 [0,17; 2,16]; 0,435	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verlängerung des QTc-Intervalls		
Jeglicher Schweregrad	HR: 2,12 [0,25; 17,89]; 0,480	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,60 [0,18; 14,51]; 0,674	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Reproduktionstoxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,12 [0,12; 10,83]; 0,924	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,41 [0,03; 6,61]; 0,519	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Phototoxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<p>a: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten b: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten c: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten d: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten e: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten f: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7 g: nur ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response); n.e.: Nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

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)

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BCR::ABL1-Kinasedomäne. Denn zum einen verursachen die häufigen Punktmutationen in diesem Bereich die Ausbildung von Resistenzen. Zum anderen resultiert dieser Mechanismus in einer hohen Off-Target-Aktivität, die oft mit einer TKI- Intoleranz einhergeht. Nach dem Versagen von zwei TKI sollte daher so früh wie möglich ein Wechsel zu einem Wirkstoff eines alternativen Mechanismus erwogen werden. Dieser alternative Wirkstoff sollte auch bei den TKI-selektierten Mutationen der ATP-Bindungstasche wirksam sein und aufgrund geringerer Off-Target-Effekte ein überlegenes Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Mit Asciminib steht der erste klinisch einsetzbare allosterische ABL1-Inhibitor (STAMP-Inhibitor) mit oraler Bioverfügbarkeit zur Verfügung, der spezifisch an der ABL1-Myristoyl-Tasche der Kinase-Domäne ansetzt. Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie ASCSEMBL (CABL001A2301) zeigen, dass die Therapie mit Asciminib den beschriebenen therapeutischen Bedarf decken kann. Die Therapie mit Asciminib gegenüber Bosutinib zeigte statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Erreichens eines MMR, weniger und später eintretenden Therapienversagen, krankheitsbezogener Symptomatik und Gesundheitszustand. Gleichzeitig zeigte Asciminib ein deutlich vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil (siehe Modul 4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	844 – 1.153
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph: Philadelphia-Chromosom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	beträchtlich	844 – 1.153
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph: Philadelphia-Chromosom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	93.275,75 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph: Philadelphia-Chromosom; TKI: TyrosinkinaseInhibitor		

Geben Sie in Tabelle 1-12 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: 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	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	Nicht zutreffend ^b	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	Nicht zutreffend ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Asciminib hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph: Philadelphia-Chromosom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

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)

Der Fachinformation von Asciminib sind folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

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

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Asciminib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird jedoch empfohlen, dass Patienten, bei denen Schwindel, Fatigue oder andere Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8), die sich möglicherweise auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken, diese Aktivitäten unterlassen sollten, solange die Nebenwirkungen andauern.

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 (EPAR) 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.