

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Asciminib (Scemblix<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3 A**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

Stand: 26.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Diagnostik bei CML-Verdacht (nach [1]) .....	14
Tabelle 3-2: Diagnosekriterien der akzelerierten Phase und Blastenkrise nach ELN [27] und WHO [29].....	15
Tabelle 3-3: ELTS-Score [34].....	16
Tabelle 3-4: Kriterien des zytogenetischen Ansprechens [1].....	19
Tabelle 3-5: Molekulares Ansprechen [1, 57].....	19
Tabelle 3-6: Inzidenz aller Leukämien (ICD-10 C91-C95) und der CML (ICD-10 C92.1) für die Jahre 2016 bis 2018 und 2022 .....	28
Tabelle 3-7: CML-Inzidenz (altersstandardisierte Rate) für die beiden Geschlechter .....	29
Tabelle 3-8: Prävalenz aller Leukämien (ICD-10 C91-C95) und der CML (ICD-10 C92.1) für die Jahre 2016 bis 2018 .....	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-10: Einzelne Schritte des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-11: 20-Jahres-Prävalenz aller Leukämien (ICD-10 C91-C95) und der CML (ICD-10 C92.1) für 2018.....	36
Tabelle 3-12: CML-Patienten im Jahr 2022.....	36
Tabelle 3-13: Berechnung des Anteils der erwachsenen CML-Patienten an allen CML-Patienten .....	37
Tabelle 3-14: Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten.....	38
Tabelle 3-15: Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP .....	38
Tabelle 3-16: Wechsel der CML-Patienten in der CP in die späteren Therapielinien.....	39
Tabelle 3-17: Anzahl mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP .....	40
Tabelle 3-18: Anzahl mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP, die in der GKV versichert sind.....	40
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	59
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	60
Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans .....	73
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	77

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Die reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 resultiert in der Entstehung des charakteristischen Philadelphia-Chromosoms und der Bildung des <i>BCR::ABL1</i> -Fusionsgens. ....	12
Abbildung 2: CML-Therapieschema: Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie (SZT: allogene Stammzelltherapie) (nach [1]).....	17
Abbildung 3: Definition des Ansprechens auf die TKI-Behandlung (Ph: Philadelphia-Chromosom positive Zellen; <i>BCR::ABL1</i> : Quotient von <i>BCR::ABL1</i> zum Kontrollgen).....	21
Abbildung 4: Behandlungsoptionen entsprechend des Mutationsstatus der <i>BCR::ABL1</i> Kinasedomäne (nach [80, 81]). (dunkel: empfohlene Behandlungsoptionen; T315A/Imatinib: Option, wenn Mutation nach Dasatinib auftritt; ASZT: allogene Stammzelltransplantation).....	22
Abbildung 5: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Leukämien (ICD-10 C91-95) in Deutschland, 2017-2018 Quelle: [111] ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Version .....	27
Abbildung 6: Zeittrends bei den häufigsten Leukämieerkrankungsgruppen in Deutschland: altersstandardisierte Inzidenzraten nach Geschlecht und Kalenderjahr pro 100.000/Jahr (Europastandard), Datenpool aus 6 Landeskrebsregistern 2001 bis 2010 Quelle: [113] .....	29
Abbildung 7: Altersverteilung der CML in Deutschland Quelle: Eigene Darstellung [95] CML: Chronisch Myeloische Leukämie .....	30
Abbildung 8: Relatives 5-Jahres-Überleben nach Form der Leukämie und Geschlecht, (ICD-10 C91-95) in Deutschland, 2017–2018 ALL: Akute Lymphatische Leukämie; AML: Akute Myeloische Leukämie; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CML: Chronische Myeloische Leukämie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision Quelle: [109].....	32
Abbildung 9: Flussdiagramm zu den einzelnen Schritten des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation .....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
µl	Mikroliter
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
AP	Akzelerierte Phase
(A)SZT	(allogene) Stammzelltransplantation
ATP	Adenosintriphosphat
BCR::ABL	Breakpoint cluster-region-Abelson gene
BK	Blastenkrise
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen
Chr.	Chromosom
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CyR	Zytogenetisches Ansprechen
DMR	Tiefes molekulares Ansprechen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKR	Epidemiologisches Landeskrebsregister
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	EUTOS-Long Term Survival
EMR	Frühes molekulares Ansprechen
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GUS	β-glucuronidase
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) 10. Version
IS	Internationale Skala
IU	International Unit
mCyR	minores CyR
minCyR	minimales CyR
mg	Milligramm
MMR	Gutes molekulares Ansprechen
MR	Molekulares Ansprechen
mRNA	messenger-RNA
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen
Ph+	Philadelphia-Chromosom positiv
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverser-Transkriptase
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
STROSA	Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen (Standardized Reporting Of Secondary data Analyses)
TFR	Therapiefreie Remission
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Asciminib ist zugelassen 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 [1].

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Asciminib den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten [2].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V [3] und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [4] gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Für Asciminib ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt [4]. In der Zulassungsstudie ASCSEMBL wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib bei Patienten mit Chronisch myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP), welche zuvor mit zwei oder mehr Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiven Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden, untersucht (siehe Modul 4).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

Da es sich bei Asciminib um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt [2], 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 [4].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 3.1.2).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die in diesem Abschnitt angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Scemblix<sup>®</sup> (Stand: September 2022); 2022.
2. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 25.8.2022 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Scemblix - asciminib", an orphan medicinal product for human use; 2022.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Bundesamt für Justiz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 28. Juni 2022 (BGBl. I S. 969) geändert worden ist; 2022. Verfügbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/SGB\\_5.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf), aufgerufen am 18.07.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. März 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.06.2022 B2 in Kraft getreten am 25. Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO\\_2022-03-18\\_iK\\_2022-06-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf), aufgerufen am 18.07.2022.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß*

*Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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

### **Pathogenese der chronischen myeloischen Leukämie**

#### ***Genetischer und molekularer Hintergrund***

Die chronische myeloische Leukämie (CML; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10: C92.1) resultiert aus der klonalen Proliferation einer pluripotenten myeloischen Vorläuferzelle [1], was in Folge zur unregulierten Expansion unreifer myeloischer Vorläuferzellen (Blasten) im peripheren Blut und Knochenmark führt [2]. Die Inzidenz der CML liegt weltweit bei 1 bis 2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr [3] und steigt mit zunehmendem Lebensalter an [4]. Bei einem medianen Erkrankungsalter von ca. 56 Jahren in Europa und ca. 65 Jahren in Deutschland ist vor allem das späte Erwachsenenalter betroffen [5–7], unter Kindern ist die CML eine sehr seltene Erkrankung [8]. Männer erkranken häufiger an einer CML als Frauen [7]. Generell kann ein langjähriger Anstieg der Prävalenz beobachtet werden, was mit der Einführung der TKI als wirkungsvolle Behandlungsoption und der damit verbundenen Verlängerung der einzelnen Erkrankungsphasen der CML erklärt werden kann [9].

Die CML-Pathogenese beruht bei 95% der Patienten ursächlich auf einer spezifischen Chromosomenaberration [1]. Hierbei handelt es sich um eine reziproke Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 (t(9;22)(q34;q11)). Auf Chromosom 9 liegt der Bruchpunkt an einer spezifischen Stelle des *ABL1*-Gens (*Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1*), auf Chromosom 22 ist der Bruchpunkt variabel und befindet sich innerhalb des *BCR*-Gens (*Breakpoint Cluster Region*) [10]. Als Folge der Translokation entsteht ein *BCR::ABL1*-Fusionsgen bzw. Fusionsprotein (siehe Abbildung 1). Außerdem wird Chromosom 22 durch die Translokation stark verkürzt und wird als charakteristisches Philadelphia-Chromosom bei fast allen CML-Patienten gefunden [10]. Faktoren, die diese Translokation induzieren, sind nicht bekannt, allerdings wird eine Strahlenexposition als mögliche Ursache diskutiert [11].

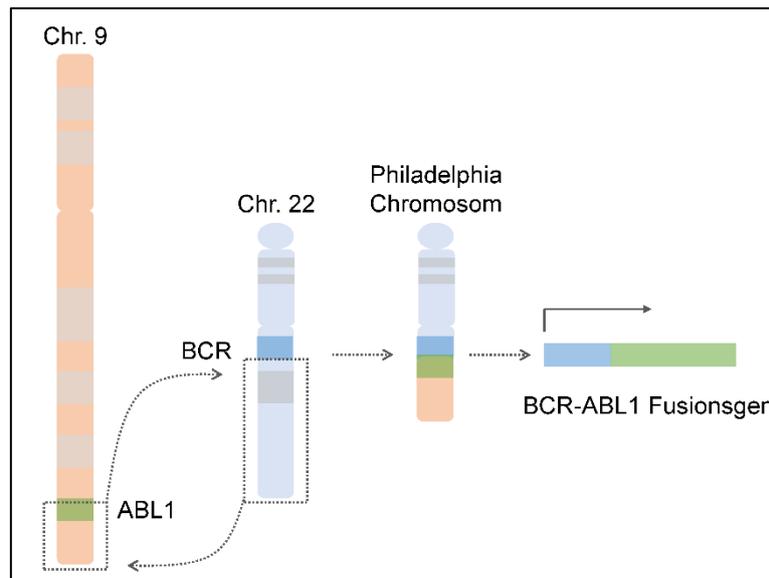


Abbildung 1: Die reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 resultiert in der Entstehung des charakteristischen Philadelphia-Chromosoms und der Bildung des *BCR::ABL1*-Fusionsgens.

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

Das onkogene Potenzial von *BCR::ABL1* beruht auf der im Fusionsprotein nicht mehr regulierbaren, konstitutiven Kinaseaktivität der *ABL1*-Tyrosinkinase. In normalen Zellen wird die *ABL1*-Kinaseaktivität dagegen durch eine Autoinhibition reguliert. Diese Autoinhibition beruht auf der intramolekularen Bindung der N-terminalen Myristoylgruppe von c-ABL an eine tiefe hydrophobe Myristoyl-Bindetasche innerhalb der Kinasedomäne [12, 13]. Da im Zuge der reziproken t(9;22)-Translokation das erste Exon des *ABL1*-Gens und somit die N-terminale Myristoylgruppe verloren geht, unterbleibt diese Autoinhibition und die *BCR::ABL1*-Tyrosinkinase ist konstitutiv aktiv. Die Myristoyl-Bindetasche ist dagegen auch im Fusionsprotein vorhanden und stellt daher eine mögliche therapeutische Zielstruktur zur Wiederherstellung der Autoinhibition dar [13].

Die konstitutive Kinaseaktivität des *BCR::ABL1*-Fusionsproteins verursacht die onkogene Transformation myeloischer Vorläuferzellen [1], indem sie eine Reihe verschiedener mitogener Signalwege aktiviert (z. B. *Rat Sarcoma* [RAS], *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* [RAF], *Jun-Kinase*, *MYC*, *Signal Transducer and Activator of Transcription* [STAT] [2, 14]). Die Folgen sind eine permanente und unkontrollierte Zellproliferation sowie die Hemmung des apoptotischen Zelltodes [15–17], sodass unreife myeloische Vorläuferzellen (Blasten) im Blut und Knochenmark unreguliert expandieren können [2].

Darüber hinaus inhibiert das *BCR::ABL1*-Fusionsprotein Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturmechanismen und erhöht dadurch das Risiko weiterer Mutationen, die natürlich auch innerhalb des *BCR::ABL1*-Gens auftreten können [18, 19]. Dort sind insgesamt mehr als 100 Punktmutationen bekannt [20] und vor allem die häufig auftretenden Punktmutationen

innerhalb der BCR::ABL1-Kinaseregion können bei den zugelassenen TKI zu schwerwiegenden Therapieresistenzen führen. Am häufigsten ist hierbei die T315I-Mutation [21], die zum vollständigen Wirkungsverlust fast aller TKI führt und somit die Prognose für die betroffenen CML-Patienten deutlich verschlechtert [1].

### ***Klinischer Verlauf der chronischen myeloischen Leukämie***

Vor der Entwicklung und dem Einsatz der heutigen TKI zeigte die CML meist einen dreistufigen Verlauf, der aus einer chronischen Phase, einer akzelerierten Phase und schließlich der Blastenkrise bestand [22]. Unbehandelt dauert die chronische Phase etwa 3 bis 5 Jahre. Meist wird eine Leukozytose mit kontinuierlicher Linksverschiebung und einer graduell variablen Splenomegalie (Milzschwellung) beobachtet. Es liegt bereits eine Anämie vor und auch die Thrombozytenzahl kann von den physiologischen Werten abweichen [1]. Während der akzelerierten Phase, die mehrere Monate bis etwa 1,5 Jahre dauern kann, nimmt der prozentuale Anteil unreifer Blasten im peripheren Blut und im Knochenmark zu, was zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes führt [23]. Die Blastenkrise schließlich entspricht einer unbehandelt tödlich verlaufenden akuten Leukämie und geht mit lebensbedrohlichen Infektionen und schweren Blutungen einher [23]. Die mediane Überlebensdauer dieser dritten Phase liegt auch noch nach Einführung der TKI bei unter einem Jahr [24]. Mit der Einführung moderner TKI kann zwar bei den meisten CML-Patienten die chronische Phase bzw. eine Remission über einen längeren Zeitraum erhalten werden [1], jedoch treten bei vielen Patienten Mutationen auf, die eine Resistenz gegen die TKI-Therapie vermitteln. Auch bei einem TKI-Wechsel können zusätzliche Mutationen schließlich zur Progression und zum Eintritt in die finalen Krankheitsphasen führen.

### **Diagnose der chronischen myeloischen Leukämie**

#### ***Erstdiagnose***

Aufgrund einer langen subklinischen Phase mit relativ unspezifischer Symptomatik wird etwa bei der Hälfte der Patienten die CML-Diagnose während einer Routineuntersuchung als Zufallsbefund gestellt [1]. Denn die CML verläuft im Initialstadium bei etwa 50% der Patienten zunächst asymptomatisch [25] oder geht mit relativ unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Schwäche, häufigen Infekten, Fieber und Nachtschweiß einher. Diese Symptome sind jedoch bereits eine Folge einer hämatologischen Anämie und funktionellen Granulozytopenie [26]. Zudem kann im peripheren Blut sowohl eine Thrombozytose als auch eine Leukozytose beobachtet werden. Charakteristische Schmerzen im Oberbauch oder Sternum beruhen meist auf einer Milzschwellung bzw. auf dem unphysiologischen Platzbedarf unreifer Lymphozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark [1]. Bei 90% bis 95% der Fälle wird die CML-Diagnose in der chronischen Phase aufgrund der erhöhten absoluten Leukozytenzahl gestellt (etwa  $500 \times 10^9$  Leukozyten/l statt physiologisch  $4 - 10 \times 10^9$  Leukozyten/l [1]). Tabelle 3-1 fasst die diagnostischen Maßnahmen bei CML-Verdacht zusammen.

Die diagnostische Bestätigung der zugrundeliegenden CML erfolgt über den Nachweis des Philadelphia-Chromosoms mittels klassischer Chromosomenanalyse oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder dem Nachweis von BCR::ABL1-Transkripten mittels Reverser-

Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Sowohl das Philadelphia-Chromosom als auch *BCR::ABL1*-Transkripte können im peripheren Blut wie auch im Knochenmark nachgewiesen werden [1, 25, 27].

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

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

### Stadieneinteilung

Im Folgenden (siehe Tabelle 3-2) sind die diagnostischen Kriterien der akzelerierten Phase und der Blastenkrise entsprechend der Definitionen des European LeukemiaNet (ELN) [6, 27, 28] und der World Health Organization (WHO) zusammengefasst [29]. Diese Kriterien gelten für Kinder und Erwachsene. Das Vorliegen eines oder mehrerer Kriterien definiert dabei das Vorliegen der akzelerierten Phase bzw. der Blastenkrise. Vor dem Hintergrund der Wirksamkeit der verfügbaren TKI-Therapien und einer sorgsamsten Überwachung der CML-Therapie hat die akzelerierte Phase jedoch an Bedeutung verloren. Diesem Umstand wurde in der kürzlich erschienenen neuen Klassifikation der WHO [30] Rechnung getragen, bei der nicht mehr nach akzelerierter Phase und Blastenkrise unterschieden, und stattdessen nur eine Blastenphase definiert wird<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Da es sich um eine kürzlich veröffentlichte Änderung der Klassifikation handelt, wird in den vorliegend zitierten Quellen größtenteils noch die akzelerierte Phase bzw. Blastenkrise erwähnt.

Tabelle 3-2: Diagnosekriterien der akzelerierten Phase und Blastenkrise nach ELN [27] und WHO [29].

Parameter	Akzelerierte Phase
Blasten <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 15 – 29% (ELN); 10 – 19% (WHO)</li> <li>● &gt; 30% Blasten und Promyelozyten (ELN)</li> </ul>
Leukozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ansteigende Leukozytenzahl trotz Therapie (ELN); persistierende oder ansteigende Leukozytose (&gt; 10.000/μl) (WHO)</li> </ul>
Basophile <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ≥ 20% (ELN; WHO)</li> </ul>
Thrombozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>● &gt; 1.000.000/μl (ELN; WHO);</li> <li>● Thrombozytopenie (&lt; 100.000/μl) trotz Therapie (ELN; WHO)</li> </ul>
Milz	<ul style="list-style-type: none"> <li>● progrediente Splenomegalie trotz Therapie (ELN; WHO)</li> </ul>
Klonale Aberration	<ul style="list-style-type: none"> <li>● neue chromosomale Aberrationen in Ph+ Zellen trotz Therapie; zytogenetische Aberrationen in Ph+ Zellen einschließlich <i>Major Route Aberrations</i><sup>b</sup> (WHO); neu entstandene klonale Evolution (ELN)</li> </ul>
Knochenmark	<ul style="list-style-type: none"> <li>● progrediente Fibrose des Knochenmarks (ELN)</li> </ul>
Provisorische Kriterien bzgl. TKI-Ansprechen (WHO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● hämatologische Resistenz gegenüber dem ersten TKI</li> <li>● hämatologische, zytogenetische oder molekulare Hinweise auf Resistenz gegen 2 sequenzielle TKI</li> <li>● ≥ 2 BCR::ABL1-Mutationen trotz Therapie</li> </ul>
	<b>Blastenkrise</b>
Blasten <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ≥ 30% (ELN); ≥ 20% (WHO)</li> </ul>
extramedullär	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Proliferation extramedullärer Blasten (ELN; WHO)</li> </ul>
a: in Blut oder Knochenmark b: <i>Major Route Aberrations</i> (2. Ph, +8, iso(17q), +19), komplexer Karyotyp, oder Aberrationen unter Beteiligung von 3q26.2 BCR::ABL1: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; ELN: European LeukemiaNet; μl: Mikroliter; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; WHO: World Health Organization	

## Prognose

Um das individuelle Risiko eines Patienten mit CML beurteilen zu können, wurden basierend auf prognostischen Parametern entsprechende Scores entwickelt. Die nicht mehr gebräuchlichen Scores nach Sokal [31] und Hasford (EURO-Score) [32] wurden noch vor Einführung der TKI für CML-Patienten unter Chemotherapie oder Interferon- $\alpha$ -Behandlung entwickelt. Daher wurde im Rahmen der *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS) an 2.060 Patienten unter Imatinib-Erstlinientherapie der EUTOS-Score etabliert und validiert [33], der schließlich unter Berücksichtigung der gestiegenen Lebenserwartung der CML-Patienten zum *EUTOS-Long Term Survival* (ELTS)-Score erweitert wurde [34]. Die Anwendung des ELTS-Scores wird heute generell empfohlen, auch weil er als einziger der für erwachsene CML-Patienten etablierten Scores auch bei Minderjährigen diejenigen CML-Patienten identifizieren kann, die ein statistisch signifikant niedrigeres progressionsfreies Überleben (PFS) aufweisen [35].

Entwickelt wurde der neue ELTS-Score auf Grundlage der Daten von 2.205 Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) und/oder BCR::ABL1-messenger-RNA (mRNA) positiver CML, die sich in der chronischen Phase befanden und eine Imatinib-basierte Therapie erhielten [34]. Als statistisch signifikante Prädiktoren erwiesen sich das Alter, die Milzgröße, der Blastenanteil im Blut sowie die Anzahl der Thrombozyten. Auf Grundlage dieser Prädiktoren unterscheidet der ELTS-Score drei Risikogruppen mit statistischer und klinisch relevanter Signifikanz (siehe Tabelle 3-3). Hochrisikopatienten haben eine signifikant höhere krankheitsspezifische Mortalität, ein kürzeres Gesamtüberleben (OS) und kürzeres PFS [36]. Darüber hinaus liefert der ELTS-Score eine prädiktive Einschätzung des Guten molekularen Ansprechens (MMR, *Major Molecular Response*) und des Tiefen molekularen Ansprechens (DMR, *Deep Molecular Response*; siehe unten) [36].

Tabelle 3-3: ELTS-Score [34].

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

## Therapie der chronischen myeloischen Leukämie

### *Tyrosinkinase-Inhibitoren*

Die Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms bzw. der BCR::ABL1-Tyrosinkinase als spezifische Ursache der onkogenen Transformation ermöglichte die Entwicklung von TKI als zielgerichtete CML-Therapie. Da im Falle der CML ein einzelnes Onkogen für die Krankheitsentstehung verantwortlich ist, besitzen TKI eine hohe Wirksamkeit [37]. Dabei funktionieren alle der fünf derzeit in Deutschland zugelassenen TKI über die Bindung an die Kinasedomäne von BCR::ABL1 und die kompetitive Verdrängung von ATP [38, 39]. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der TKI konnte die 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 20% vor Zulassung des ersten TKI im Anwendungsgebiet CML [23] auf 85% bis 95% gesteigert werden. Somit ist die TKI-Therapie den anderen Therapieverfahren (z. B. unspezifische Substanzen wie Interferon  $\alpha$  oder Hydroxycarbamid oder allogene Stammzell-transplantation) klar überlegen [25] und gilt daher heute als Goldstandard der CML-Therapie [6, 25].

### *Therapielinien*

Für die Erst- und Zweitlinienbehandlung einer Ph+ CML in der chronischen Phase wurden in Deutschland nach Einführung von Imatinib (TKI der ersten Generation) weitere TKI zugelassen (siehe Abbildung 2). Dabei handelt es sich um Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib (TKI der zweiten Generation) sowie um Ponatinib (TKI der dritten Generation). Die Wahl der Zweitlinientherapie richtet sich nach dem zytogenetischen und molekularbiologischen Ansprechen und Nebenwirkungsspektrum der Erstlinientherapie sowie nach dem

Mutationsstatus bei auftretender Resistenz. Die häufige T315I-Mutation vermittelt eine Resistenz gegenüber allen TKI der ersten und zweiten Generation [40]. Für die T315I-Mutation wurden Prävalenzen von bis zu 16,7% berichtet [41, 42] und im Allgemeinen ist die T315I-Mutation mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert [43]. Für die betroffenen Patienten verbleiben als Behandlungsoptionen lediglich Ponatinib bzw. die allogene Stammzelltransplantation [1].

Eine etablierte Drittlinientherapie gibt es derzeit nicht [6, 25, 44–47]. Alle gegenwärtig verfügbaren Behandlungsempfehlungen und Empfehlungen zur Verlaufskontrolle konzentrieren sich auf die Erst- und Zweitlinientherapie [6, 45]. Hat jedoch bereits eine Therapie mit zwei oder mehr TKI stattgefunden, existiert nur noch eine eingeschränkte Sensitivität für die verbleibenden TKI [48] und die Rate fehlgeschlagener Therapien erhöht sich mit jeder Behandlungslinie [44, 47, 49]. Ein Therapieversagen unter Drittlinientherapie bedeutet daher ein hohes Risiko für Krankheitsprogression und Tod [44, 50–54].

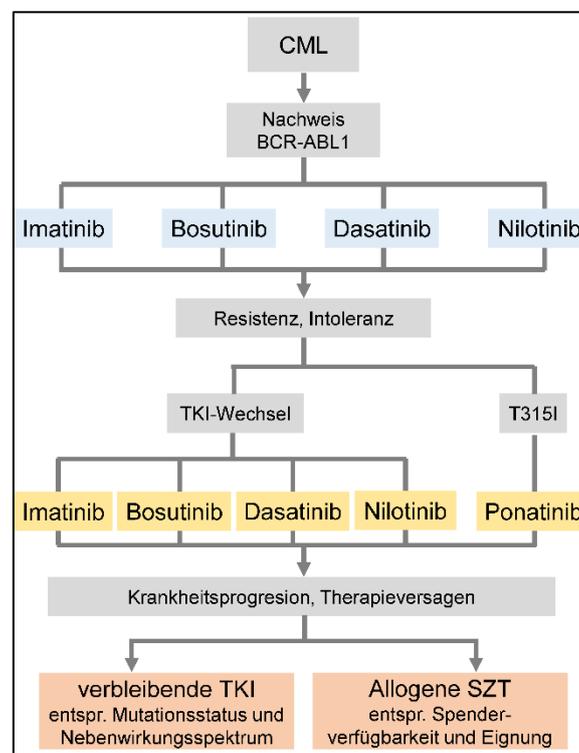


Abbildung 2: CML-Therapieschema: Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie (SZT: allogene Stammzelltherapie) (nach [1])

BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CML: Chronisch myeloische Leukämie; SZT: Stammzelltherapie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Der genaue Mechanismus der CML-Progression ist sehr heterogen und resultiert offenbar aus einem mehrstufigen Prozess, der verschiedene chromosomale und molekulare Veränderungen beinhaltet. Auch in der akzelerierten Phase und der Blastenkrise sollten CML-Patienten in Abhängigkeit von bereits erfolgten Therapien vorerst mit TKI weiterbehandelt werden.

Das Ziel ist hierbei, die Krankheitsprogression zu stoppen und die Patienten, wenn möglich, wieder in eine chronische Phase zu überführen. Für die Wahl der Therapie ist dabei entscheidend, ob Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien TKI-naïv sind oder ob die Progression unter TKI-Therapie auftritt. Entsprechend der individuellen Situation wird dann meist ein TKI der zweiten Generation eingesetzt. Versagt jedoch diese Standardtherapie, verbleibt als einzige Therapieoption die allogene Stammzelltransplantation, die eine entsprechende Spenderverfügbarkeit vorausgesetzt und nur bei einem hinreichend günstigen Allgemeinzustand eingesetzt werden kann [1, 55]. TKI können dann als Brückentherapie fungieren, bis ein geeigneter Spender gefunden ist [1, 25, 27]. Die allogene Stammzelltransplantation stellt die einzige potenziell kurative Intervention dar, ist jedoch nach einer zunächst moderaten transplantationsbedingten Mortalität mit einem langfristig höheren Sterblichkeitsrisiko assoziiert, das offenbar mit dem Erkrankungsstadium bei Transplantation korreliert (Überlebenswahrscheinlichkeit 24 Monate nach allogener Stammzelltransplantation: 59% chronische Phase (CP), 67% akzelerierte Phase (AP), 30% Blastenkrise (BK); [56]).

### ***Therapieziele und Monitoring***

#### *Hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen*

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

Mittelfristige Ziele sind dann das zytogenetische Ansprechen (CyR, *Cytogenetic Response*; Leukämiezellen mit Philadelphia-Chromosom) sowie das molekulare Ansprechen (MR, *Molecular Response*; *BCR::ABL1*-Transkripte). Das zytogenetische Ansprechen wird mithilfe einer Chromosomenanalyse des Blutes oder eines Knochenmarkaspirats beurteilt. Dabei wird der prozentuale Anteil von Blutzellen in der Metaphase bestimmt, die positiv für das Philadelphia-Chromosom sind (siehe Tabelle 3-4) [1].

Tabelle 3-4: Kriterien des zytogenetischen Ansprechens [1].

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

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

### Molekulares Ansprechen: MMR, DMR & EMR

Das molekulare Ansprechen wird durch die standardisierte Quantifizierung der BCR::ABL1-mRNA im peripheren Blut ermittelt (siehe Tabelle 3-5). Das molekulare Ansprechen dient dem Therapie-Monitoring und wird in ein gutes, tiefes und vollständiges Ansprechen unterteilt [57]. Ein MMR liegt vor, sobald der Quotient der BCR::ABL1-mRNA zum Transkript des ABL1-Gens  $\leq 0,1\%$  beträgt (MMR oder MR<sup>3</sup>). Von einem DMR spricht man, wenn dieser Quotient bei  $< 0,01\%$  (MR<sup>4</sup>),  $< 0,0032\%$  (MR<sup>4,5</sup>) oder  $< 0,001\%$  (MR<sup>5</sup>) liegt. Als weiterer Parameter des molekularen Ansprechens hat sich das frühe molekulare Ansprechen (EMR, Early Molecular Response) nach 3 Monaten (BCR::ABL1  $\leq 10\%$ ) bzw. nach 6 Monaten (BCR::ABL1  $< 1\%$ ) etabliert [58], da dieser Parameter stark mit dem Erreichen einer tiefen molekularen Remission und einer Überlebensverlängerung korreliert [59].

Tabelle 3-5: Molekulares Ansprechen [1, 57]

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

a: Das molekulare Ansprechen wird nach IS ausgedrückt. Zur standardisierten Bestimmung werden daher Konversionsfaktoren empfohlen.  
b: Quotient BCR::ABL1-mRNA zu ABL1-mRNA bzw. Kontrollgen  
c: Zur Qualitätskontrolle wird bei PCR-Negativität von BCR::ABL der Nachweis der Kontrollgene ABL bzw.  $\beta$ -Glukuronidase in einer bestimmten Kopienzahl gefordert.  
ABL: Abelson gene; BCR: Breakpoint cluster-region; DMR: Tiefes molekulares Ansprechen; EMR: Early Molecular Response; GUS:  $\beta$ -glucuronidase ; IS: Internationale Skala; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR: Molekulares Ansprechen; mRNA: messenger-RNA; PCR: Polymerase-Kettenreaktion

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

Das MMR gilt als Konsensziel der CML-Therapie und wird sowohl von der EMA als auch von der FDA als bewertungs- bzw. klinisch relevant angesehen [60, 61]. Als prognostischer Faktor für klinische Langzeitergebnisse (PFS und OS) [6, 62] ist das MMR für die Patienten von besonderer Relevanz. Dementsprechend kann gemäß G-BA „aus der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden“ [63]. Die potentiell therapieleitende Relevanz eines MMR-Verlusts begründet sich durch das mit einer Therapieumstellung assoziierte erhöhte Risiko für die Bildung von Therapieresistenzen und in der Folge limitierten Sensitivität gegenüber verbleibenden TKI [64]. Zudem kann durch das Ansprechen eine für die hier betrachtete stark vorbehandelte Patientenpopulation infragekommende allo-SZT eventuell hinausgezögert bzw. gegebenenfalls gänzlich vermieden werden. Weiterhin bestehen Zusammenhänge zwischen dem Ansprechen und der Lebensqualität: Eine drohende Krankheitsprogression geht mit Ängsten und Depressionen einher [65, 66]. Mit dem MMR als Kontrollparameter ist allerdings der Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation gegeben.

Für die beiden Ziele normale Lebenserwartung und Verhinderung der Krankheitsprogression sind außerdem das DMR und das EMR relevante Kriterien, denn in einigen Studien war das DMR mit einem im Vergleich zu einem weniger tiefen Ansprechen verbesserten Gesamtüberleben und einem verminderten Progressionsrisiko assoziiert [67–70]. Auch wenn *BCR::ABL1*-Transkripte noch nachgewiesen werden können, kann im Falle eines anhaltenden DMR sowie dem Vorliegen weiterer Voraussetzungen eine Unterbrechung der TKI-Therapie erwogen werden, wobei ein engmaschiges Monitoring notwendig ist, um eine mögliche Progression frühzeitig zu detektieren [71]. Eine solche therapiefreie Remission (TFR, *Treatment Free Remission*) wird zunehmend als realistisches Behandlungsziel angesehen [6, 72], wobei die TFR jedoch nur bei 40% bis 60% der Patienten anhält. Die Frage, welche Patientencharakteristika und klinischen Voraussetzungen gegeben sein müssen, um eine Behandlungsunterbrechung im Sinne einer TFR zu rechtfertigen, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion [71].

Neben dem DMR wurde das EMR auch aufgrund seiner hohen prognostischen Aussagekraft als zusätzliches Behandlungsziel definiert. Die Reduktion der *BCR::ABL1*-Transkripte auf  $\leq 10\%$  nach 3 Monaten bzw.  $< 1\%$  nach 6 Monaten deutet auf ein optimales Ansprechen auf die jeweilige TKI-Therapie hin [58] und korreliert mit einer deutlich verbesserten Prognose. So sind Langzeitüberleben sowie PFS deutlich verbessert und die Progressionsrate ist geringer [54, 70, 73–77]. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei einem Ausbleiben des EMR ein Therapiewechsel unbedingt erwogen werden sollte [6, 25, 45].

Seit Einführung der TKI-Therapie haben viele Patienten eine Lebenserwartung, die sich derjenigen der Normalbevölkerung annähert. Somit kann die CML als chronische Erkrankung angesehen werden, sodass auch die langfristige Lebensqualität der Patienten als Therapieziel

berücksichtigt werden sollte [6]. Im Vergleich zur Erstlinientherapie sinkt offenbar die Lebensqualität während der Zweit- und Drittlinientherapie [78]. Die Mehrzahl der verfügbaren Studien in diesem Bereich konzentriert sich jedoch allein auf die Tolerabilität der TKI-Therapie (siehe unten), was lediglich einen Aspekt der Lebensqualität darstellt [6].

Die folgende Abbildung 3 fasst die Kriterien zusammen, die ein optimales Therapie-Ansprechen bzw. Therapie-Versagen definieren (nach [1]).

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

Abbildung 3: Definition des Ansprechens auf die TKI-Behandlung (Ph: Philadelphia-Chromosom positive Zellen; BCR::ABL1: Quotient von BCR::ABL1 zum Kontrollgen). BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; Ph: Philadelphia-Chromosom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

### Resistenzentwicklung unter TKI-Behandlung

Gegen alle gängigen TKI können im Therapieverlauf Resistenzen mit nachfolgendem Therapieversagen entstehen [79]. Dies mag durch die erhöhte Anfälligkeit des Philadelphia-Chromosoms für weitere genetische Veränderungen begründet sein [18, 19]. So sind für das BCR::ABL1-Gen mehr als 100 Punktmutationen bekannt [20], wobei die TKI-Resistenzentwicklung im Wesentlichen auf Punktmutationen innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne beruht, die die Wirksamkeit der TKI reduzieren oder vollständig aufheben [1, 14, 27]. Eine Mutationsanalyse wird daher empfohlen, wenn bei gleichzeitigem Verlust eines guten molekularen Ansprechens (BCR::ABL1  $> 0,1\%$ ) die BCR::ABL1-Last mehr als fünffach ansteigt (siehe Abbildung 3). Je nach Mutation kann ein Wechsel zu einem anderen TKI angezeigt sein. So vermitteln beispielsweise die Mutationen V299L, T315A und F317L/V/I/C eine Resistenz gegen Dasatinib und die Mutationen Y253H, E255K/V und F359V/C/I eine Resistenz gegen Nilotinib. Bei der Mutation V299L verliert Bosutinib seine Wirksamkeit und Zellen mit einer T315I-Mutation sind resistent gegen alle TKI außer Ponatinib [1]. Entsprechend ergeben sich je nach Mutationsstatus folgende Behandlungsoptionen (siehe Abbildung 4).

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

Abbildung 4: Behandlungsoptionen entsprechend des Mutationsstatus der BCR::ABL1 Kinasedomäne (nach [80, 81]). (dunkel: empfohlene Behandlungsoptionen; T315A/Imatinib: Option, wenn Mutation nach Dasatinib auftritt; ASZT: allogene Stammzelltransplantation). BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene

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

Folglich besteht nach Therapieversagen von zwei oder mehr TKI nur noch eine geringe Sensitivität gegen verbleibende TKI-Optionen [48]. Ist bereits eine Behandlung mit einem TKI der zweiten Generation gescheitert, sinkt die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften klinischen Ansprechens auf die Behandlung mit einem weiteren TKI der zweiten Generation [45, 52]. So erreichen in der Zweitlinientherapie 63% bis 72% der Patienten kein MMR bzw. 50% bis 56% kein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CcyR, *Complete Cytogenetic Response*) innerhalb von 2 Jahren [82–84]. Mit jeder Behandlungslinie steigt die Rate des Therapieversagens [44, 47, 49] und sinkt das 5-Jahresüberleben [49]. Die sukzessive Behandlung mit TKI der ersten und zweiten Generation kann also in einer vollständigen Resistenz resultieren, vor allem wenn Mutationen in Kombination mit der T315I-Mutation auftreten [85]. In der Drittlinientherapie ist von einem eingeschränkten Nutzen der TKI der zweiten Generation auszugehen [47]. Mit der Progression von der chronischen Phase zur Blastenkrise wird die genetische Instabilität größer und mit ihr das Risiko weiterer Gendefekte und Resistenzen [86].

### ***Intoleranz gegen verfügbare TKI***

Trotz der zunächst hohen Wirksamkeit der TKI ist deren Einsatz nicht nur durch eine mögliche Resistenzentwicklung, sondern auch aufgrund von Nebenwirkungen limitiert. Nebenwirkungen beruhen häufig auf sogenannten *Off-Target*-Effekten, da die verfügbaren TKI aufgrund ihres Wirkmechanismus der ATP-Kompetition weitere Kinasen neben BCR::ABL1 inhibieren [87].

Dabei treten sowohl Klassen-spezifische Nebenwirkungen (Hämatotoxizität, kutane Nebenwirkungen und Verlängerung der QTc-Zeit) sowie Einzelsubstanz-spezifischen Nebenwirkungen auf. Zu nennen sind hier etwa die pulmonalarterielle Hypertonie unter Dasatinib, Diarrhöen, Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen unter Bosutinib oder die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter Nilotinib. Vaskuläre Ereignisse wie eine periphere oder zerebroarterielle Verschlusskrankheit treten besonders unter Nilotinib und Ponatinib auf [88].

In klinischen Studien sind solche Nebenwirkungen neben Krankheitsprogression/Wirksamkeitsverlust der wesentliche Grund eines Therapieabbruchs [50, 54, 89–93]. Erstlinienstudien werden von 22% bis 39% der Patienten abgebrochen, in Zweitlinienstudien sind es 70% bis 86% [50, 54, 89–93]. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen wird bei 4% bis 24% bzw. 21% bis 31% der Patienten unter Erst- und Zweitlinientherapie berichtet [50, 51, 77, 89–94]. Auch in einer Real-World Kohorte von 457 CML-Patienten brach einer von fünf Patienten die Erstlinientherapie aufgrund einer Intoleranz innerhalb von drei Jahren ab [94].

### **Zielpopulation der Behandlung mit Asciminib**

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 [17, 95]. Bei etwa 95% aller an CML erkrankten Patienten liegt ein *BCR::ABL1*-Fusionsgen auf dem Philadelphia-Chromosom vor [1, 96].

Die Behandlung mit Imatinib, dem TKI der ersten Generation, versagt etwa bei einem Drittel der Patienten [33]. Scheitert auch die Therapie mit einem TKI der zweiten Generation, verschlechtert sich auch das Ansprechen auf die verbleibenden Optionen [45, 52], 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 [44, 47, 49].

Asciminib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden [97].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

**Bei vielen CML-Patienten erfordern Resistenzen und Intoleranzen gegen TKI einen Therapiewechsel. Doch mit jeder Therapielinie sinkt die TKI-Ansprechrates und verschlechtert sich die Prognose. Der Grund liegt in dem Wirkmechanismus der verfügbaren TKI, nämlich der kompetitiven Verdrängung von ATP aus seiner Bindestelle innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne. Denn zum einen verursachen die häufigen Punktmutationen in diesem Bereich die Ausbildung von Resistenzen. Zum anderen resultiert dieser Mechanismus in einer hohen Off-Target-Aktivität, die oft mit einer TKI-Intoleranz einhergeht. Nach dem Versagen von zwei TKI sollte daher so früh wie möglich ein Wechsel zu einem Wirkstoff eines alternativen Mechanismus erwogen werden. Dieser alternative Wirkstoff sollte auch bei den TKI-selektierten Mutationen der ATP-Bindungstasche wirksam sein und aufgrund geringerer Off-Target-Effekte ein überlegenes Nebenwirkungsprofil aufweisen.**

CML-Patienten haben auch unter einer zunächst erfolgreichen TKI-Therapie das Risiko einer Krankheitsprogression. So ist auch der Wechsel der TKI-Therapie bzw. der sequentielle Einsatz mehrerer TKI mit dem Risiko einer erneuten Resistenzentwicklung gegen einen oder mehrere TKI verbunden. So steigt die Rate des Therapieversagens bei den verfügbaren TKI mit jeder Therapielinie [44, 47, 49]. Ist eine TKI-Therapie bereits fehlgeschlagen, ist die Ansprechrate eines alternativen TKI in der Regel geringer und die Ansprechdauer kürzer [52, 92, 98–101]. Entsprechend sinkt das 5-Jahresüberleben mit jeder Behandlungslinie [49]. Trotz der durch Einführung der TKI extrem verbesserten Prognose bei CML-Patienten traten 2017 weltweit 24.054 CML-bedingte Todesfälle auf [102].

Die Möglichkeiten für eine Drittlinientherapie sind extrem limitiert, eine Stammzelltherapie bleibt nach Ausschöpfen verbleibender TKI-Optionen meist die einzige Option [6, 25, 44, 45, 47]. Hinzu kommt, dass eine Drittlinientherapie aufgrund der hohen Hospitalisierungsrate, der langen Krankenhausaufenthalte und der notwendigen allogenen Stammzelltransplantation zu hohen Kosten führt [103].

Häufigster Grund eines Therapieversagens sind Resistenzen, bedingt durch Punktmutationen in der BCR::ABL1-Kinasedomäne, die die Wirksamkeit der TKI vermindern oder vollständig aufheben [1, 14, 27]. Alle verfügbaren TKI inhibieren direkt die konstitutive Kinaseaktivität von BCR::ABL1, indem sie durch kompetitive Hemmung ATP von seiner Bindungsstelle innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne verdrängen und dadurch die Phosphorylierung von Substraten verhindern. Eine zum Therapieversagen führende Resistenzentwicklung resultiert bei den verfügbaren TKI in der Regel aus einer Punktmutation innerhalb dieser Domäne.

Es besteht daher ein eindeutiger Bedarf an Medikamenten eines alternativen Wirkmechanismus, die auch bei Mutationen innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne bzw. ATP-Bindetasche ihre Wirksamkeit behalten.

Darüber hinaus spielen auch die Nebenwirkungsspektren der verfügbaren ATP-kompetitiven TKI eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg bzw. das Therapieversagen. Verfügbare TKI besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus eine geringe Spezifität für BCR::ABL1 und inhibieren weitere Kinasen [87]. Eine solche *Off-Target*-Aktivität kann die Verträglichkeit beeinträchtigen und in der notwendigen Langzeitbehandlung zu Spätfolgen führen [44, 50, 53, 54, 90, 104, 105]. Die in Abschnitt 3.2.1 genannten Klassen- und Einzelsubstanz-spezifischen Nebenwirkungen sind ein häufiger Grund für einen Therapieabbruch, nicht nur in der Studiensituation [50, 51, 77, 89–94], sondern auch in der klinischen Routine [94]. Bei jeder therapiekonformen Fortführung der TKI-Behandlung beeinträchtigen die auftretenden Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten die Lebensqualität der Patienten. Eine adäquate Erhaltung der Lebensqualität wird heute jedoch auch aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung von CML-Patienten als wichtiges Therapieziel angesehen [6]. Somit kann grundlegend von einem Bedarf an einer sicheren und gut verträglichen Behandlungsalternative ausgegangen werden. Ein alternativer Wirkmechanismus sowie eine höhere Spezifität zur therapeutischen Zielstruktur mit einer entsprechend geringen *Off-Target*-Aktivität wären hierbei wünschenswert, um diesen Bedarf optimal zu decken.

Letztendlich ist eine Lebenserwartung, die der der gesunden Normalbevölkerung gleicht, das übergeordnete Behandlungsziel der CML-Therapie. Einer der diesbezüglich relevanten Kontrollparameter ist das MMR, das als Konsensziel der CML-Therapie gilt und sowohl von der EMA als auch von der FDA als bewertungs- bzw. klinisch relevant angesehen wird [60, 61] (zur Bedeutung des MMR als prognostischer Faktor für klinische Langzeitergebnisse, dessen potenziell therapieleitende Relevanz und Assoziation mit der Lebensqualität siehe Abschnitt 3.2.1). Weitere Mittel, das Progressions- und Sterberisiko zu senken, sind das frühe und das tiefe molekulare Therapieansprechen (EMR, DMR) [54, 67–70, 73–77, 83]. Mit einem zusätzlich verfügbaren Wirkstoff könnten die Therapieziele bezüglich Ansprechen auch bei mehreren aufgrund von Resistenzen und Unverträglichkeiten angezeigten Therapiewechseln erreicht werden.

Zusammenfassend sollte eine zusätzliche CML-Therapieoption folgenden Anforderungen gerecht werden:

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

Somit stünde auch für die Drittlinientherapie eine effiziente Behandlungsoption zur Verfügung, die darüber hinaus beitragen könnte, die hohen Kosten zu reduzieren, die aufgrund von Hospitalisierung und Stammzelltherapie in dieser Behandlungslinie anfallen.

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 ASCEMBL (CABL001A2301) zeigen, dass die Therapie mit Asciminib den beschriebenen therapeutischen Bedarf decken kann. Die Therapie mit Asciminib gegenüber Bosutinib zeigte statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Erreichens eines MMR, weniger und später eintretenden Therapienversagen, krankheitsbezogener Symptomatik und Gesundheitszustand. Gleichzeitig zeigte Asciminib ein deutlich vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil (siehe Modul 4).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Der Status der CML als seltenes Leiden und die mit diesem Status verbundenen relativ kleinen Fallzahlen erschweren die Feststellung gesamtdeutscher Inzidenz- und Prävalenzzahlen. Die epidemiologischen Landeskrebsregister (EKR) der einzelnen Bundesländer liefern Daten zur CML, die allerdings sehr heterogen sind und sich meistens qualitativ unterscheiden [106]. Erst als das Bundeskrebregisterdatengesetz (BKRG) am 18.08.2009 in Kraft getreten ist, wurde die Datenübermittlung von den EKR an das im Rahmen des BKRG neu eingerichtete Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut (RKI) geregelt, um die Bereitstellung verlässlicher Daten auf Bundesebene zu sichern [107]. Die geschätzte Vollzähligkeit der gesamten Krebsdaten lag für die letzten verfügbaren Jahre (2015/2016) bei mindestens 90% in zehn Bundesländern [106].

Den aktuellsten Daten zur vorliegend betrachteten Erkrankung in Deutschland stammen aus Publikationen des RKI: Aus der Broschüre „Krebs in Deutschland für 2017/2018“, die als gemeinsame Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des ZfKD im RKI erscheint, und aus dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des RKI. Diesen Veröffentlichungen sind nur wenige CML-spezifische Daten zu entnehmen, die zudem häufig nicht zwischen den einzelnen Leukämie-Arten

unterscheiden und lediglich die zusammengefasste Gruppe ICD-10 C91-C95 („Leukämien“) darstellen [108, 109]. Die Datenbank des ZfKD unterscheidet zwar grob zwischen den einzelnen Leukämieformen (ICD-10 C91, C92, C93, C94, C95), allerdings liegen keine Daten speziell zur vorliegend betrachteten CML (ICD-10 C92.1) vor [110].

## Inzidenz

Die Zahl der Neuerkrankungen an Leukämien (ICD-10 C91-C95) lag im Jahr 2018 bei etwa 12.200 Personen in Deutschland. Das Risiko, an einer Leukämie zu erkranken, sinkt bei Kindern bzw. jungen Erwachsenen mit zunehmendem Alter. Die Neuerkrankungsrate steigt allerdings nach dem 30-ten Lebensjahr mit dem Alter wieder an. Dabei ist die Inzidenzrate bei Männern höher im Vergleich zu Frauen (siehe Abbildung 5) [111].

Der Anteil der CML an allen Leukämie-Neuerkrankungen ist nach Angaben des RKI ungefähr gleich verteilt zwischen Männern und Frauen und lag in 2015/2016 bei 9% bei Frauen und 8% bei Männern [109]. Diese prozentuale Verteilung wurde der folgenden Berechnung der Inzidenzzahlen der CML für die Jahre 2017-2018 zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-6).

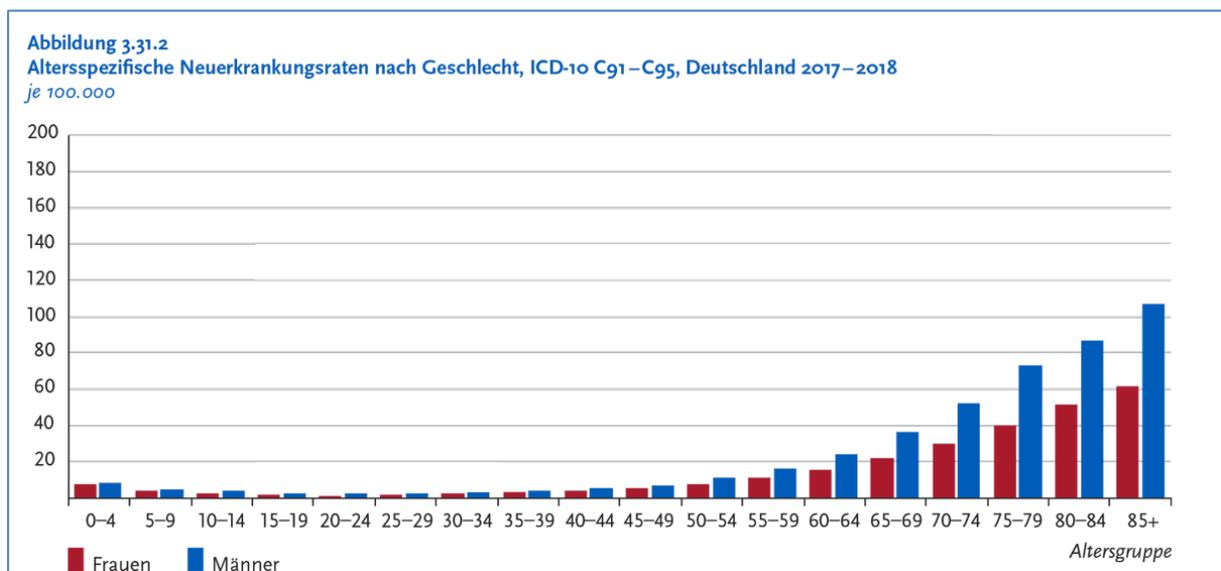


Abbildung 5: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Leukämien (ICD-10 C91-95) in Deutschland, 2017-2018

Quelle: [111]

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Version

Tabelle 3-6: Inzidenz aller Leukämien (ICD-10 C91-C95) und der CML (ICD-10 C92.1) für die Jahre 2016 bis 2018 und 2022

	Jahr	2016 <sup>a</sup>	2017 <sup>a</sup>	2018 <sup>a</sup>	Prognose des RKI für 2022 <sup>b</sup>
<b>Alle Leukämien</b> (ICD-10 C91-C95)	<b>Inzidenz, Fallzahlen</b>				
	Weiblich	6.049	6.068	5.311	5.600
	Männlich	8.073	7.999	6.870	6.200
	Gesamt	14.122	14.067	12.181	11.800
<b>Chronische Myeloische Leukämie</b> (CML) (ICD-10 C92.1)	<b>Inzidenz, Fallzahlen<sup>c</sup></b>				
	Weiblich	544	546	478	504
	Männlich	646	640	550	496
	Gesamt	1.190	1.186	1.028	1.000
<p>a: ZfKD-Datenbankabfrage zur Inzidenz, Leukämien (ICD-10 C91-C95), Fallzahlen in Deutschland, Jahre: 2016 - 2018</p> <p>b: RKI, Krebs in Deutschland für 2017/2018</p> <p>c: eigene Berechnung unter der Annahme, dass der Anteil der CML an allen Leukämie-Neuerkrankungen in 2017/2018 nach Angaben des RKI bei 9% bei Frauen und 8% bei Männern lag</p> <p>CML: Chronische Myeloische Leukämie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>					

Quellen: [109, 112]

Die Anzahl der CML-Neuerkrankungen wurde für beide Geschlechter auf 1.028 Patienten für das Jahr 2018 geschätzt. Für das Jahr 2022 ergeben sich, basierend auf der RKI-Prognose bezüglich aller Leukämien, 1.000 CML-Neuerkrankungen für beide Geschlechter. Somit bleiben die altersstandardisierten Inzidenzen relativ stabil, was sich auch anhand älterer (Jahre 2001-2010) EKR-basierter Daten zeigt (siehe Abbildung 6).

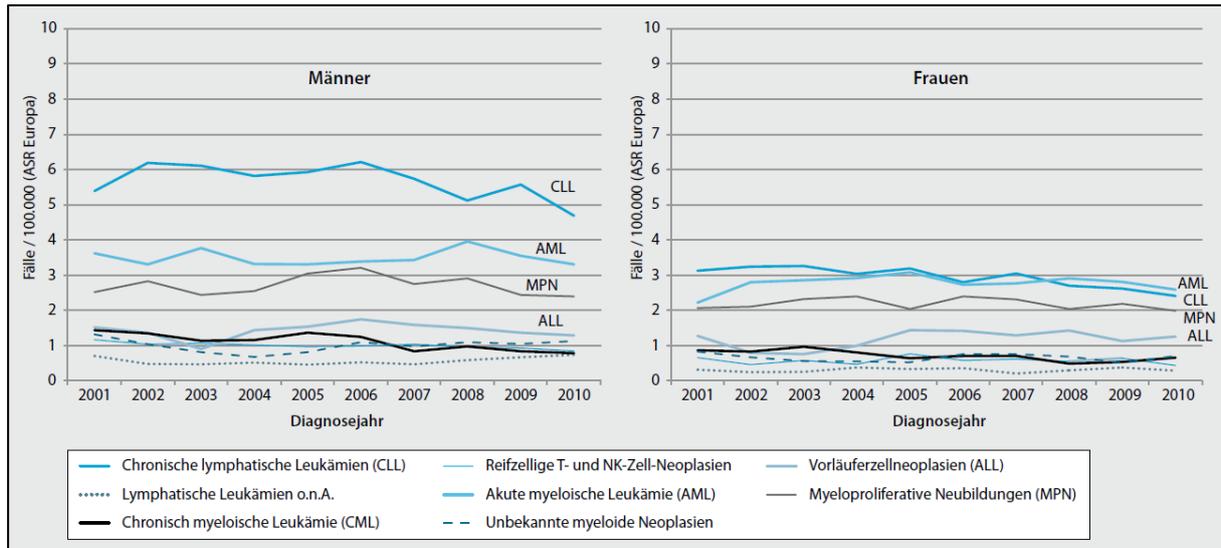


Abbildung 6: Zeittrends bei den häufigsten Leukämieerkrankungsgruppen in Deutschland: altersstandardisierte Inzidenzraten nach Geschlecht und Kalenderjahr pro 100.000/Jahr (Europastandard), Datenpool aus 6 Landeskrebsregistern 2001 bis 2010  
Quelle: [113]

Internationale Vergleiche zeigen ebenfalls, dass die CML-Inzidenz ohne wesentliche geografische bzw. ethnische Unterschiede bei ca. 1-1,5 Fällen pro 100.000 Einwohner in den westlichen Ländern liegt (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: CML-Inzidenz (altersstandardisierte Rate) für die beiden Geschlechter

Region	Jahr 2015
Global	0,9
Westeuropa	1,5
Deutschland	1,3
CML: Chronische Myeloische Leukämie	

Quelle: [114]

Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt in Europa etwa 57 Jahre und in Deutschland etwa 65 Jahre. In Ländern mit deutlich jüngerer Bevölkerung liegt das Diagnosealter entsprechend niedriger [6, 7, 25, 46, 114, 115]. Die Erkrankung betrifft grundsätzlich alle Altersgruppen, wird allerdings selten bei Kindern diagnostiziert und tritt vor allem bei Erwachsenen (hauptsächlich im Alter von 60 bis 80 Jahren) auf (siehe Abbildung 7) [7].

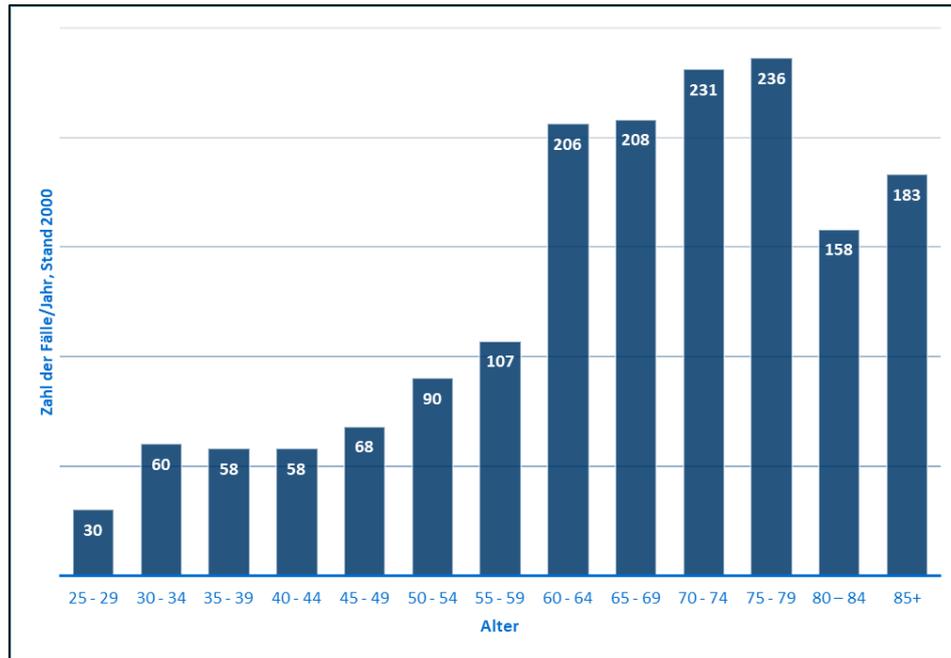


Abbildung 7: Altersverteilung der CML in Deutschland

Quelle: Eigene Darstellung [95]

CML: Chronisch Myeloische Leukämie

### Prävalenz

Obwohl die altersstandardisierten Inzidenzraten über die Jahre hinweg relativ stabil bleiben, steigt dagegen die Prävalenz der CML stetig an, da moderne Therapien, v.a. TKI, die Überlebenszeit erheblich verlängern [25].

Die berechnete 20-Jahres-Prävalenz der CML in Deutschland für das Jahr 2018 betrug bei Männern 4.432 und bei Frauen 3.895, somit insgesamt 8.327 (siehe Tabelle 3-8). Die 20-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres noch lebenden Personen, die innerhalb der 20 Jahre zuvor neu an der CML erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2022 liegt für die 20-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor [109]. Die Entwicklung der CML-Prävalenz in Deutschland wird in Tabelle 3-8 für die Jahre 2016 – 2018 stratifiziert nach Geschlecht dargestellt. Wie oben für die Inzidenz wurde hier ebenso der Anteil der CML an allen Leukämie-Fällen und die prozentuale Verteilung zwischen Männern und Frauen (8% bei Männern und 9% bei Frauen) zugrunde gelegt und für die Berechnung der CML-Prävalenz verwendet [109].

Tabelle 3-8: Prävalenz aller Leukämien (ICD-10 C91-C95) und der CML (ICD-10 C92.1) für die Jahre 2016 bis 2018

	Jahr	5-Jahres-Prävalenz			10-Jahres-Prävalenz			20-Jahres-Prävalenz		
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
<b>Alle Leukämien</b> (ICD-10 C91-C95)	<b>Fallzahlen<sup>a</sup></b>									
	Weiblich	18.068	17.781	16.773	29.667	29.684	28.705	42.960	43.588	43.272
	Männlich	24.627	24.124	22.772	39.483	39.403	38.210	55.066	55.703	55.402
	Gesamt	42.695	41.905	39.545	69.150	69.087	66.915	98.026	99.291	98.674
<b>Chronische Myeloische Leukämie</b> (CML) (ICD-10 C92.1)	<b>Fallzahlen<sup>b</sup></b>									
	Weiblich	1.626	1.600	1.510	2.670	2.672	2.583	3.866	3.923	3.895
	Männlich	1.970	1.930	1.822	3.159	3.152	3.057	4.405	4.456	4.432
	Gesamt	3.596	3.530	3.332	5.829	5.824	5.640	8.271	8.379	8.327
a: ZfKD-Datenbankabfrage zur Prävalenz, Leukämien (ICD-10 C91-C95), Fallzahlen in Deutschland, Jahre: 2016 - 2018 b: Eigene Berechnung unter der Annahme, dass der Anteil der CML an allen Leukämie-Neuerkrankungen in 2017/2018 nach Angaben des RKI bei 9% bei Frauen und 8% bei Männern lag CML: Chronische Myeloische Leukämie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten										

Quellen: [109, 116]

## Überleben/Mortalität

Obwohl die altersstandardisierten Erkrankungsrate über die Jahre hinweg gleichbleibend erscheinen, gehen die altersstandardisierten Sterberaten bei den CML-Patienten zurück. Sowohl deutsche als auch internationale Register berichten eine enorme Steigerung der relativen 5-Jahres-Überlebensraten (von 32% auf 54%) und damit die mit Abstand stärksten diesbezüglichen Verbesserungen unter allen hämatologischen Erkrankungen [115].

Die Daten zahlreicher klinischer Studien und Krebsregister zeigen, dass sich die Prognose der CML-Patienten nach der Einführung der TKI deutlich verbesserte und die relative Überlebensrate sich denen der Allgemeinbevölkerung annähert [6, 117]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für 2017 – 2018 betrug bei Männern 77% und bei Frauen 79% (siehe Abbildung 8) [109]. Die 10-Jahres-Überlebensrate in klinischen Studien liegt bei etwa 84%. Bei den 10 – 14% der jüngeren Patienten (< 70 Jahre), die nicht die Überlebensrate der Allgemeinbevölkerung erreichen, liegt dies meistens an einer suboptimalen Therapie bzw. an einer mangelhaften Therapieadhärenz. Mittlerweile sterben mehr CML-Patienten an den Folgen der Begleiterkrankungen als an der CML selbst [117].

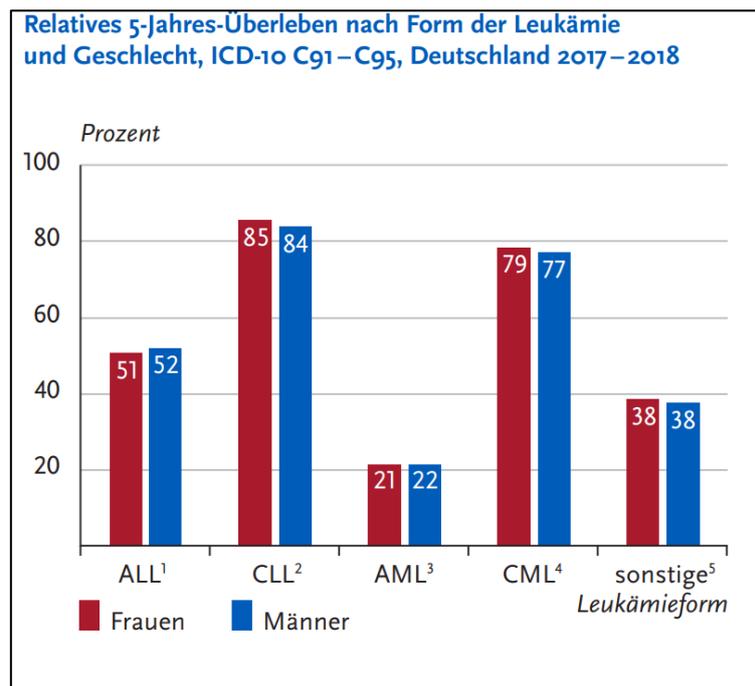


Abbildung 8: Relatives 5-Jahres-Überleben nach Form der Leukämie und Geschlecht, (ICD-10 C91-95) in Deutschland, 2017–2018

ALL: Akute Lymphatische Leukämie; AML: Akute Myeloische Leukämie; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CML: Chronische Myeloische Leukämie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision  
Quelle: [109]

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Es liegen derzeit keine Daten vor, die eine ausreichend valide Abschätzung der erwarteten Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre ermöglichen. Ausgehend von den bisherigen diesbezüglichen Entwicklungen ist jedoch anzunehmen, dass die Inzidenzraten stabil bleiben und die Prävalenzraten – aufgrund der die Überlebenszeit verlängernden TKI – leicht ansteigen [25].

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Asciminib	958 – 1.310	844 – 1.153
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

Die Berechnung der Patientenpopulation erfolgte in mehreren Schritten. Hierfür wurden öffentliche epidemiologische Daten (Inzidenz und Prävalenz von Leukämien, Altersstruktur der Patienten, Anteil der CML an allen Leukämien, Anteile der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherten Patienten an allen Patienten) sowie Daten aus Publikationen und Studien (relevante Patientenanteile Ph+ in der CP, Aufteilung der Patienten auf die Therapielinien) herangezogen, die im folgenden beschriebenen Modell zur Herleitung der Zielpopulation (siehe auch Abbildung 9) miteinander verrechnet wurden. Zur Berücksichtigung von Unsicherheiten wurden die Zahlen als Spannen ausgewiesen.

Tabelle 3-10 liefert eine Zusammenfassung der einzelnen Berechnungsschritte. Die Berechnungen wurden zudem in einer Excel-Tabelle dargestellt [118].

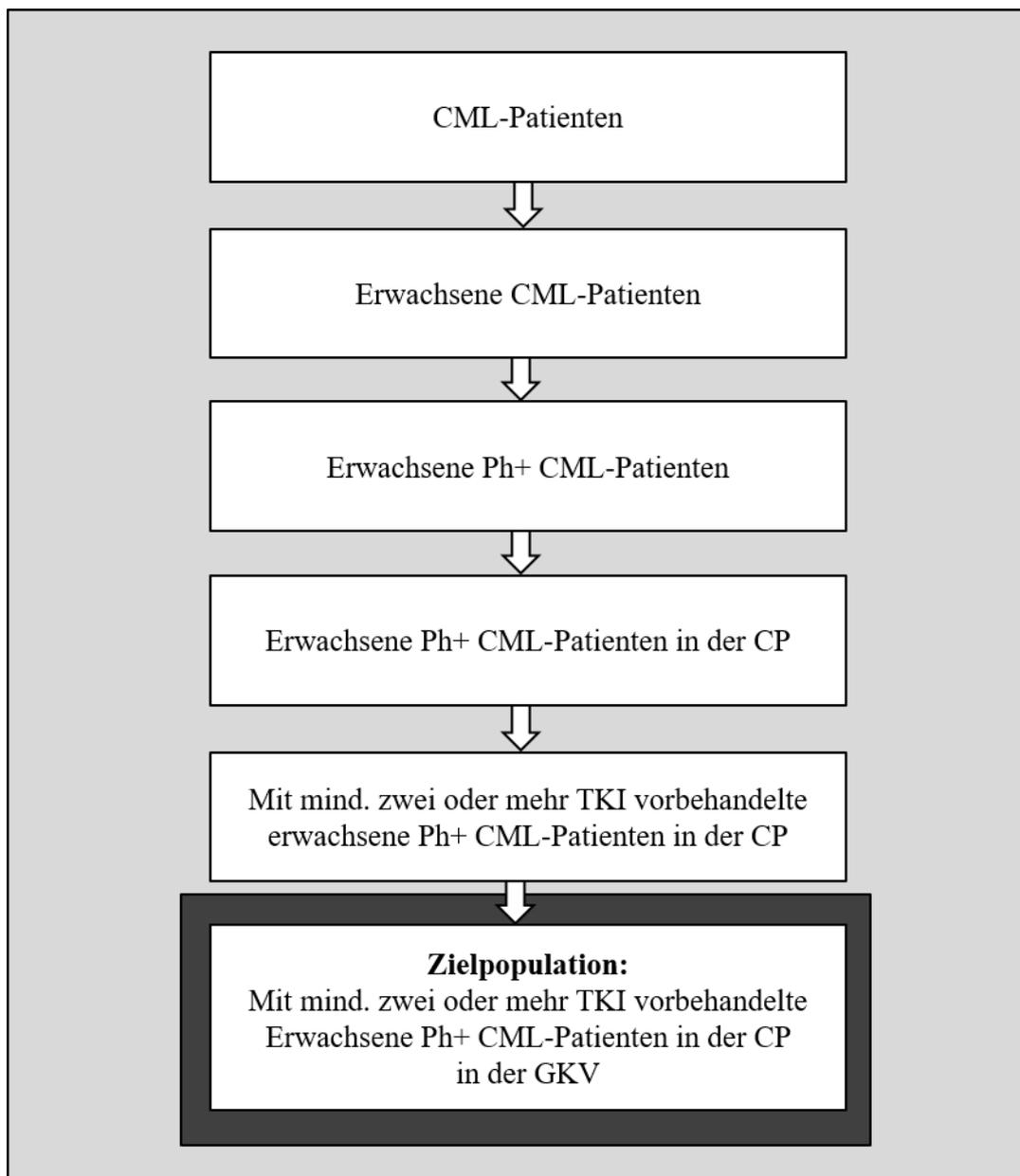


Abbildung 9: Flussdiagramm zu den einzelnen Schritten des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation

CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Tabelle 3-10: Einzelne Schritte des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Beschreibung des Berechnungsschrittes	Anteil in %	Patientenzahl		
			Gesamt	Weiblich	Männlich
1	CML-Patienten	-	9.327	4.399	4.928
2	Erwachsene CML-Patienten (Minimum – Maximum)	Siehe Tabelle 3-13	8.820 – 8.887	4.156 – 4.186	4.663 – 4.701
3	Erwachsene Ph+ CML-Patienten	95%	8.379 – 8.443	3.948 – 3.977	4.430 – 4.466
4	Erwachsene Ph+ CML-Patienten in der CP	86 – 97%	7.206 – 8.190	3.396 – 3.858	3.810 – 4.332
5	Mit mind. zwei oder mehr TKI vorbehandelte erwachsene Ph+ CML-Patienten in der CP	13,3% – 16,0%	958 – 1.310	452 – 617	507 – 693
6	Mit mind. zwei oder mehr TKI vorbehandelte erwachsene Ph+ CML-Patienten in der CP in der GKV	88,05%	844 – 1.153	398 – 543	446 – 610

CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

### Schritt 1: Ermittlung des Ausgangswertes - Anzahl der CML-Patienten

Der Ausgangspunkt der Berechnung war die Ermittlung der Anzahl der CML-Patienten, die in einem Jahr an CML erkrankt waren. Da die Prognose des RKI bezüglich der Inzidenz aller Leukämien für das Jahr 2022 vorliegt [109] und diese den aktuellsten öffentlich verfügbaren Wert darstellt, wurden die nachfolgenden Berechnungen der Zielpopulation bezogen auf das Jahr 2022 durchgeführt.

Die Anzahl der CML-Patienten im Jahr 2022 wurde folgendermaßen berechnet: 20-Jahres-Prävalenz des Vorjahres (= alle Patienten, die zum Anfang des darauffolgenden Jahres noch am Leben waren) + Inzidenz des zu betrachtenden Jahres (= Patienten, die im betrachteten Jahr neu dazu kamen). Das mediane Alter bei Erstdiagnose der CML liegt in Deutschland bei ca. 65 Jahren [7]. Die diesem Alter entsprechende Lebenserwartung betrug im Jahr 2018/2020 (der aktuellste verfügbare Zeitpunkt) 17,92 Jahre bei Männern bzw. 21,12 bei Frauen [119]. Somit kommt in Betracht, die Berechnung mittels 20-Jahres-Prävalenz durchzuführen. Da entsprechende Prävalenzzahlen (siehe Tabelle 3-8) von den aggregierten Zahlen aller Leukämiearten (mit zum Teil höherer Mortalität als bei der CML) abgeleitet wurden, impliziert dies eine mögliche Unterschätzung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

Für das Jahr 2022 ergaben sich, basierend auf der RKI-Prognose bezüglich aller Leukämien, 1.000 CML-Neuerkrankungen für beide Geschlechter, 504 für Frauen und 496 für Männer (siehe Tabelle 3-6) [109].

Die aktuellsten öffentlich verfügbaren Daten des ZfKD (20-Jahres-Prävalenz) beziehen sich auf das Jahr 2018 (siehe Tabelle 3-11) [116]. Wie bereits bei der Beschreibung der CML-Prävalenz erläutert, steigt die CML-Prävalenz stetig, da moderne Therapien die Überlebenszeit erheblich verlängern [25]. Da für das Jahr 2021 keine Prävalenzzahlen vorlagen, wurde im Weiteren mit den Prävalenzzahlen für CML (heruntergerechnet von allen Leukämien) für das Jahr 2018 gerechnet. Es wird somit unterstellt, dass die Prävalenzzahlen konstant bleiben, was zu einer Unterschätzung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation führen kann.

Tabelle 3-11: 20-Jahres-Prävalenz aller Leukämien (ICD-10 C91-C95) und der CML (ICD-10 C92.1) für 2018

20-Jahres-Prävalenz Jahr 2018					
Alle Leukämien (ICD-10 C91-C95)	Fallzahlen <sup>a</sup>		Chronische Myeloische Leukämie (CML) (ICD-10 C92.1)	Fallzahlen <sup>b</sup>	
	Weiblich	43.272		Weiblich	3.895
	Männlich	55.402		Männlich	4.432
	Gesamt	98.674		Gesamt	8.327

a: ZfKD-Datenbankabfrage zur Prävalenz, Leukämien (ICD-10 C91-C95), Fallzahlen in Deutschland, Jahre: 2016 - 2018  
b: Eigene Berechnung unter der Annahme, dass der Anteil der CML an allen Leukämie-Neuerkrankungen in 2017/2018 nach Angaben des RKI bei 9% bei Frauen und 8% bei Männern lag  
CML: Chronische Myeloische Leukämie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Quellen: [109, 116]

Die Anzahl der CML-Patienten im Jahr 2022 beträgt somit für beide Geschlechter **9.327**: 8.327 (angenommene 20-Jahres-Prävalenz zum Ende des Jahres 2021) + 1.000 (Inzidenz für 2022) (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: CML-Patienten im Jahr 2022

	Gesamt	Weiblich	Männlich
<b>20-Jahres-Prävalenz 2021<sup>a</sup></b>	8.327	3.895	4.432
<b>Inzidenz 2022<sup>b</sup></b>	1.000	504	496
<b>CML-Patienten 2022</b>	<b>9.327</b>	<b>4.399</b>	<b>4.928</b>

a: basiert auf der aktuellsten 20-Jahres-Prävalenz des Jahres 2018  
b: siehe Tabelle 3-6  
CML: Chronische Myeloische Leukämie

## Schritt 2: Anzahl erwachsener CML-Patienten

Die Anzahl erwachsener CML-Patienten kann aufgrund fehlender altersspezifischer CML-Daten lediglich geschätzt werden. Eine Abfrage der Inzidenz aller Leukämien

(ICD-10 C91-95) mit dem Parameter „ $\geq 18$  Jahre alt“ ist in der ZfKD-Datenbank nicht möglich, nur für die Altersstufen „ $\geq 15$  Jahre alt“ und „ $\geq 20$  Jahre alt“ [120]. Die Ergebnisse dieser Abfrage sind in Tabelle 3-13 dargestellt. Mit diesen Werten wurde zunächst der Anteil der Patienten „ $\geq 15$  Jahre“ bzw. „ $\geq 20$  Jahre“ an allen Leukämie-Patienten errechnet. Diese Anteile wurden auf die Anzahl der CML-Patienten im Jahr 2022 (siehe Tabelle 3-12) übertragen. Durch die Verwendung zweier Altersstufen ergibt sich eine Untergrenze („ $\geq 20$  Jahre“) und eine Obergrenze („ $\geq 15$  Jahre“) bezüglich des Anteils der erwachsenen CML-Patienten an allen CML-Patienten. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind in Tabelle 3-13 dargestellt. Es wurden 8.820 – 8.887 erwachsene CML-Patienten, darunter 4.156 – 4.186 weibliche und 4.663 – 4.701 männliche CML-Patienten, ermittelt. Die geringe Differenz zwischen Unter- und Obergrenzen ist auf den geringen Anteil der nicht erwachsenen Erkrankten zurückzuführen (ca. 4 – 5%, siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Berechnung des Anteils der erwachsenen CML-Patienten an allen CML-Patienten

Altersgruppe	$\geq 20$ Jahre alt (Untergrenze)		$\geq 15$ Jahre alt (Obergrenze)	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
<b>Anzahl der Leukämie-Patienten in der jeweiligen Altersgruppe</b>	5.018	6.501	5.054	6.554
<b>Anteil in %<sup>a</sup></b>	<b>94,48%</b> (5.018/5.311)	<b>94,63%</b> (6.501/6.870)	<b>95,16%</b> (5.054/5.311)	<b>95,40%</b> (6.554/6.870)
<b>Erwachsene CML-Patienten<sup>b</sup> im Jahr 2022</b>	<b>4.156</b> (94,48% von 4.399)	<b>4.663</b> (94,63% von 4.928)	<b>4.186</b> (95,16% von 4.399)	<b>4.701</b> (95,40% von 4.928)
	<b>8.820</b>		<b>8.887</b>	
a: Anteil der einzelnen Altersgruppen an der Gesamtzahl der Patienten aller Altersgruppen (nach Geschlecht) in %				
b: Die Anteile in % nach Geschlecht wurden mit den in der Tabelle 3-12 dargestellten Zahlen der CML-Patienten 2022 verrechnet				
CML: Chronische Myeloische Leukämie				

Quellen: [120] und eigene Berechnung

### Schritt 3: Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten

Fast alle Patienten (ca. 95%), die mit CML diagnostiziert werden, sind Philadelphia-Chromosom-positiv [1, 25, 121, 122]. Die Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten beläuft sich nach Berechnung mit dem Faktor 0,95 auf insgesamt 8.379 – 8.443 Patienten, darunter 3.948 – 3.977 weibliche und 4.430 – 4.466 männliche Patienten (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten

	Untergrenze <sup>a</sup>	Obergrenze <sup>a</sup>
<b>Spanne weiblich</b>	3.948	3.977
<b>Spanne männlich</b>	4.430	4.466
<b>Spanne gesamt</b>	<b>8.379<sup>b</sup></b>	<b>8.443</b>
a: Multiplikation der Werte aus Tabelle 3-13 mit dem Faktor 0,95		
b: Berechnung der Summe basiert auf exakten Werten, dargestellte Werte sind gerundet		
CML: Chronische Myeloische Leukämie; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv		

Quellen: Eigene Berechnung (siehe Beschreibung)

#### Schritt 4: Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der chronischen Phase

Bei Erwachsenen wird eine CML in den meisten Fällen in der chronischen Phase diagnostiziert. Je nach Quelle werden Anteile von 86% [123], 90% bis 95% [5, 17, 25, 46, 94] bzw. über 97% [1] genannt. Folglich ergibt sich eine Spanne bezüglich des Anteils der Patienten in der chronischen Phase in Höhe von 86% bis 97%. Es ist davon auszugehen, dass die Untergrenze in Höhe von 86% tendenziell eine Unterschätzung darstellt, da sich die zugehörige Quelle Beinortas 2016 [123] ausschließlich auf Litauen bezieht. Die anderen Quellen betreffen das EUTOS-Register bzw. Leitlinien, von denen eine bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen werden kann.

Die Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der chronischen Phase beläuft sich nach der Berechnung mit dem Faktor 0,86 für die Untergrenze und 0,97 für die Obergrenze auf insgesamt 7.206 – 8.190 Patienten, darunter 3.396 – 3.858 weibliche und 3.810 – 4.332 männliche Patienten (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP

	Untergrenze <sup>a</sup>	Obergrenze <sup>b</sup>
<b>Spanne weiblich</b>	3.396	3.858
<b>Spanne männlich</b>	3.810	4.332
<b>Spanne gesamt</b>	7.206	8.190
a: Zur Berechnung der Untergrenze wurden die Werte aus Tabelle 3-14 mit dem Faktor 0,86 multipliziert		
b: Zur Berechnung der Obergrenze wurden die Werte aus Tabelle 3-14 mit dem Faktor 0,97 multipliziert		
CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv		

Quellen: Eigene Berechnung (siehe Beschreibung)

#### Schritt 5: Anzahl mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter erwachsener Ph+ CML-Patienten in der chronischen Phase

Die Angaben zum Anteil Patienten in der Dritt- bzw. einer späteren Therapielinie sind äußerst limitiert. Diesbezüglich konnte eine Studie [124] mit relevanten Angaben identifiziert werden.

Es handelt sich um eine Real-World-Data-Studie, die die medizinischen Akten von Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP analysierte. Das Medianalter der Patienten zum Studienbeginn in der Studie Ota 2018 (59,5 Jahre alt) [124] entspricht in etwa den Daten aus dem EUTOS-Register (56 Jahre alt) [46]. Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die deutschen Patienten bei der CML-Erstdiagnose durchschnittlich älter als in den meisten europäischen Ländern sind (mit Ausnahme von Schweden und Estland) [5]. Die in der Studie Ota 2018 genannten Daten geben an, wie viele Patienten die TKI-Behandlung gewechselt haben:

- 60,4% der Patienten hatten keinen Wechsel durchgemacht und wurden in der Erstlinie behandelt,
- 26,2% der Patienten wechselten nur einmal zur Zweitlinientherapie,
- 8,2% sind nach zwei TKI in die Drittlinientherapie angekommen und
- 5,1% wechselten in die Viertlinientherapie nach drei TKI.

Bei der Studie Ota 2018 handelt es sich um eine Querschnittsbetrachtung der Studienpopulation, d.h. um die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Therapielinien zum Zeitpunkt der Erhebung. In diesem Fall können die die Fragestellung betreffenden Anteile aufsummiert werden, d. h. in der dritten oder vierten Therapielinie wurden 13,3% der Patienten behandelt. Es liegen zwar keine Angaben zu den Patienten ab der Fünftlinientherapie vor, da sich die vorliegenden Werte für die sonstigen Therapielinien allerdings auf 99,9% addieren (siehe oben), ist von keinem wesentlichen Einfluss diesbezüglich auszugehen.

Zur Überprüfung der Validität der Daten aus der Studie Ota 2018 wurden die angegebenen Anteile der Patienten je Therapielinie mit entsprechenden Ergebnissen einer anderen Studie verglichen (siehe Tabelle 3-16). Zwischen den Studien ergaben sich für die verfügbaren Anteile Werte in einer vergleichbaren Größenordnung. Vor dem Hintergrund, dass die für den Vergleich herangezogene Studie Guillier 2013 [125] auf Europäische Union (EU)-Daten (inkl. Deutschland) beruht, wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie Ota 2018 auf die deutsche Zielpopulation und Versorgungsrealität übertragbar sind.

Tabelle 3-16: Wechsel der CML-Patienten in der CP in die späteren Therapielinien

Studie	Erstlinie	Zweitlinie	Drittlinie	Viertlinie
Ota 2018 [124]	60,4%	26,2%	8,2%	5,1%
Guillier 2013 [125]	60%	24%	12%	4%

CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase

Die Anzahl mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter erwachsener Ph+ CML-Patienten in der chronischen Phase lässt sich mithilfe dieser zwei Studien als eine Spanne darstellen: Für die Untergrenze wird die Berechnung mit dem Faktor 0,133 (13,3% der Patienten in der dritten

oder vierten Therapielinie in der Studie Ota 2018 [124]) und für die Obergrenze mit dem Faktor 0,16 (16,0% der Patienten in der dritten oder vierten Therapielinie in der Studie Guillier 2013 [125]) durchgeführt.

Die Anzahl der Patienten in diesem Schritt beläuft sich auf insgesamt **958 – 1.310** Patienten, darunter 452 – 617 weibliche und 507 – 693 männliche Patienten (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Anzahl mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP

	Untergrenze <sup>a</sup>	Obergrenze <sup>b</sup>
<b>Spanne weiblich</b>	452	617
<b>Spanne männlich</b>	507	693
<b>Spanne gesamt</b>	<b>958</b>	<b>1.310</b>
a: Multiplikation der Werte aus Tabelle 3-15 mit dem Faktor 0,133		
b: Multiplikation der Werte aus Tabelle 3-15 mit dem Faktor 0,16		
CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase		

Quellen: Eigene Berechnung (siehe Beschreibung)

### **Schritt 6: Anzahl mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter erwachsener Ph+ CML-Patienten in der chronischen Phase, die in der GKV versichert sind**

Zum 31.12.2021 waren 73.294.000 Patienten in der GKV versichert [126]. Der Bevölkerungsstand zum 31.12.2021 lag bei 83.237.124 [127]. Somit ergibt sich ein Anteil von 88,05% GKV-Patienten an allen Patienten. Ausgehend von den in den vorherigen Schritten berechneten Patientenzahlen ergibt sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als Spanne von insgesamt 844 – 1.153 Patienten, darunter 398 – 543 weibliche und 446 – 610 männliche Patienten (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Anzahl mit zwei oder mehr TKI vorbehandelter erwachsener Ph+ CML-Patienten in der CP, die in der GKV versichert sind

	Untergrenze <sup>a</sup>	Obergrenze <sup>a</sup>
<b>Spanne weiblich</b>	398	543
<b>Spanne männlich</b>	446	610
<b>Spanne gesamt</b>	<b>844</b>	<b>1.153</b>
a: Multiplikation der Werte aus Tabelle 3-17 mit dem Faktor 0,8805		
CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Quellen: Eigene Berechnung (siehe Beschreibung)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	beträchtlich	844 – 1.153
CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-19 entstammen Modul 4, Abschnitt 4.4.3 sowie Modul 3, Abschnitt 3.2.4.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die in diesem Abschnitt angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A et al. Chronische Myeloische Leukämie (CML) (Stand: Juni 2018); 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@pdf-latest?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>, aufgerufen am 18.07.2022.
2. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Cancer Sci* 2012; 103(9):1601–10.
3. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. *Hemasphere* 2020; 4(5):e468.
4. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015; 94 Suppl 2:S241-7.
5. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015; 29(6):1336–43.
6. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4):966–84.
7. Kompetenznetz Leukämien. *Epidemiologie*; 2015. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/cml/epidemiologie/>, aufgerufen am 15.08.2022.

8. La Fuente J de, Baruchel A, Biondi A, Bont E de, Dresse M-F, Suttorp M et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol* 2014; 167(1):33–47.
9. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22(3):295–302.
10. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341(3):164–72.
11. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370(9584):342–50.
12. Hantschel O, Nagar B, Guettler S, Kretschmar J, Dorey K, Kuriyan J et al. A Myristoyl/Phosphotyrosine Switch Regulates c-Abl. *Cell* 2003; 112(6):845–57.
13. Hantschel O, Ottmann OG. Allosterische Kinaseinhibitoren. *Onkologe* 2017; 23(8):626–31.
14. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* 2016; 91(2):252–65.
15. Hazlehurst LA, Bewry NN, Nair RR, Pinilla-Ibarz J. Signaling networks associated with BCR-ABL-dependent transformation. *Cancer Control* 2009; 16(2):100–7.
16. Mian AA, Metodieva A, Badura S, Khateb M, Ruimi N, Najajreh Y et al. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I. *BMC Cancer* 2012; 12:411.
17. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest* 2010; 120(7):2254–64.
18. Deutsch E, Dugray A, AbdulKarim B, Marangoni E, Maggiorella L, Vaganay S et al. BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood* 2001; 97(7):2084–90.
19. Jabbour E, Cortes JE, Ghanem H, O'Brien S, Kantarjian HM. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8(1):99–110.
20. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009; 16(2):122–31.
21. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007; 8(11):1018–29.
22. Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(6):441–53.
23. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 1993; 82(3):691–703.
24. Hehlmann R, Sauße S, Voskanyan A, Silver RT. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016; 29(3):295–307.

25. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_4):iv41-iv51.
26. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340(17):1330–40.
27. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6):872–84.
28. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108(6):1809–20.
29. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al., Hrsg. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. (S. 33).
30. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7):1703–19.
31. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63(4):789–99.
32. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11):850–8.
33. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118(3):686–92.
34. Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30(1):48–56.
35. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, Güneş AM, Sedlacek P, Bont E de et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017; 102(10):1704–8.
36. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T et al. The EUTOS long-term survival score predicts disease-specific mortality and molecular responses among patients with chronic myeloid leukemia in a practice-based cohort. *Cancer Med* 2020; 9(23):8931–9.
37. Bubnoff N von, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(7):114–21.

38. Eiring AM, Deininger MW. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol* 2014; 15(9):461.
39. Levinson NM, Boxer SG. Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PLoS One* 2012; 7(4):e29828.
40. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009; 16(5):401–12.
41. Chahardouli B, Zaker F, Mousavi SA, Kazemi A, Ostadali M, Nadali F et al. Evaluation of T315I mutation frequency in chronic myeloid leukemia patients after imatinib resistance. *Hematology* 2013; 18(3):158–62.
42. Rahem RM, Abuhmood AA, Hussein L. Association of T315I mutation with resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with CML attended the Oncology-Hematology center in Al-Najaf city of Iraq. *Karbala Int J Mod Sci (Karbala International Journal of Modern Science)* 2017; 3(4):231–40.
43. Hochhaus A, La Rosée P, Müller MC, Ernst T, Cross NCP. Impact of BCR-ABL mutations on patients with chronic myeloid leukemia. *Cell Cycle* 2011; 10(2):250–60.
44. Akard LP, Albitar M, Hill CE, Pinilla-Ibarz J. The "Hit Hard and Hit Early" Approach to the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Implications of the Updated National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Routine Practice. *Clin Adv Hematol Oncol (Clinical Advances in Hematology & Oncology)* 2013; 11(7):421–32.
45. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(10):1385–415.
46. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Castagnetti F, Di Raimondo F, Casado LF et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia* 2017; 31(3):593–601.
47. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15(6):323–34.
48. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009; 114(10):2168–71.
49. Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, Grokoski KC, Pereira MP, Bugs N et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther* 2019; 41(3):222–8.

50. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)* 2016; 34(20):2333–40.
51. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; 132(4):393–404.
52. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009; 114(20):4361–8.
53. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30(8):1648–71.
54. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30(5):1044–54.
55. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen J, Hjorth-Hansen H et al. Corrections to “Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. *Ann Oncol* 2018; 29:iv261.
56. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Müller MC et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 2011; 118(20):5697–700.
57. Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; 26(10):2172–5.
58. Wang R, Cong Y, Li C, Zhang C, Lin H. Predictive value of early molecular response for deep molecular response in chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(15):e15222.
59. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 2014; 28(10):1988–92.
60. European Medicines Agency. Scientific Advice ABL001 [VERTRAULICH]; 2016.
61. Food and Drug Administration. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry; 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/134605/download>, aufgerufen am 27.07.2022.

62. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf), aufgerufen am 29.07.2022.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ponatinib. Datum der Veröffentlichung: 1. November 2013; 2013. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-347/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>, aufgerufen am 27.07.2022.
64. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, Hughes TP, Nicoll JM, Paquette RL et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest* 2007; 117(9):2562–9.
65. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91(3):504–11.
66. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res* 2014; 197:11–29.
67. Etienne G, Dulucq S, Nicolini F-E, Morisset S, Fort M-P, Schmitt A et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica* 2014; 99(3):458–64.
68. Falchi L, Kantarjian HM, Wang X, Verma D, Quintás-Cardama A, O'Brien S et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013; 88(12):1024–9.
69. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)* 2014; 32(5):415–23.
70. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014; 123(9):1353–60.
71. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016; 128(1):17–23.
72. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol* 2019; 12(1):39.

73. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26(9):2096–102.
74. Hochhaus A, Rosti G, Cross NCP, Steegmann JL, Le Coutre P, Ossenkoppele G et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia* 2016; 30(1):57–64.
75. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014; 123(4):494–500.
76. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood* 2013; 121(24):4867–74.
77. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)* 2012; 30(3):232–8.
78. Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim D-W. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2012; 36(4):438–42.
79. Zhou T, Commodore L, Huang W-S, Wang Y, Thomas M, Keats J et al. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem Biol Drug Des* 2011; 77(1):1–11.
80. Jabbour EJ, Cortes JE, Kantarjian HM. Resistance to tyrosine kinase inhibition therapy for chronic myelogenous leukemia: a clinical perspective and emerging treatment options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(5):515–29.
81. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(9):1108–35.
82. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim D-W, Turkina AG, Masszi T, Assouline S et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol* 2014; 89(7):732–42.
83. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117(4):1141–5.
84. Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PED, Enrico A et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase

- chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010; 95(2):232–40.
85. Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK, Vellore NA, Estrada J, Nicolini FE et al. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer Cell* 2014; 26(3):428–42.
  86. Shah NP. Advanced CML: therapeutic options for patients in accelerated and blast phases. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 2:S31-S36.
  87. Balabanov S, Braig M, Brümmendorf TH. Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Drug Discov Today Technol* 2014; 11:89–99.
  88. Khoury HJ, Williams LA, Atallah E, Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia: What Every Practitioner Needs to Know in 2017. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37:468–79.
  89. Brümmendorf TH, Cortes JE, Souza CA de, Guilhot F, Duvillié L, Pavlov D et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol* 2015; 168(1):69–81.
  90. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)* 2018; 36(3):231–7.
  91. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23):2408–17.
  92. Giles FJ, Le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013; 27(1):107–12.
  93. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016; 91(9):869–74.
  94. Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM, Hoogendoorn M, Roosma TJA, Willemsen SP et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2017; 102(11):1842–9.
  95. Kompetenznetz Leukämien. Häufigkeit von Leukämien in Deutschland; 2015. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/>, aufgerufen am 18.07.2022.

96. Savage DG, Szydlo RM, Chase A, Apperley JF, Goldman JM. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. *Br J Haematol* 1997; 99(1):30–5.
97. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Scemblix® (Stand: September 2022); 2022.
98. Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2013; 98(3):399–403.
99. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood* 2010; 116(25):5497–500.
100. Lomaia E, Zaritskey A, Shuvaev V, Martynkevich I, Fominykh M, Ovsyannikova E et al. Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitors in Third Line Therapy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 2015; 126(23):4051.
101. Ribeiro BF, Miranda EC, Albuquerque DM, Delamain MT, Oliveira-Duarte G, Almeida MH et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors – a single center experience. *Clinics* 2015; 70(8):550–5.
102. Lin Q, Mao L, Shao L, Zhu L, Han Q, Zhu H et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Oncol* 2020; 10:580759.
103. McGarry LJ, Chen YJ, Divino V, Pokras S, Taylor CR, Munakata J et al. Increasing economic burden of tyrosine kinase inhibitor treatment failure by line of therapy in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(2):289–99.
104. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim D-W, Schafhausen P et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 2016; 91(12):1206–14.
105. Hantschel O, Rix U, Superti-Furga G. Target spectrum of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(4):615–9.
106. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs - Vollzähligkeitsschätzung; 2019. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Vollzaehligkeitsschaetzung/vollzaehligkeitsschaetzung\\_node.html?jsessionid=E4F9814E8ED6A615367D06ADCDA2A80C.2\\_cid298#doc2640234bodyText2](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Vollzaehligkeitsschaetzung/vollzaehligkeitsschaetzung_node.html?jsessionid=E4F9814E8ED6A615367D06ADCDA2A80C.2_cid298#doc2640234bodyText2), aufgerufen am 18.07.2022.
107. Bundesgesundheitsministerium. Bundeskrebsregisterdatengesetz - Begriffe A-Z; 2016. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/b/bundeskrebsregisterdatengesetz.html>, aufgerufen am 15.08.2022.
108. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016; 2016. Verfügbar unter:

- <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, aufgerufen am 18.07.2022.
109. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018.; 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile), aufgerufen am 18.07.2022.
110. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Leukämie-Arten; 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), aufgerufen am 19.07.2022.
111. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebsarten - Leukämien; 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html), aufgerufen am 19.07.2022.
112. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Leukämien (C91-C95), Fallzahlen in Deutschland, Jahre: 2016 - 2018; 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), aufgerufen am 20.07.2022.
113. Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K. Inzidenz und Überleben bei Leukämien in Deutschland nach aktuellen standardisierten Kategorien. Bundesgesundheitsbl 2014; 57(1):93–102.
114. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol 2017; 3(4):524–48.
115. Kraywinkel K. Epidemiologie der myeloproliferativen Neoplasien und myelodysplastischen Syndrome in Deutschland. Onkologe 2019; 25(11):948–56.
116. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Leukämien (C91-C95), Fallzahlen in Deutschland, Intervall-Länge in Jahren: 5, 10, 20, Jahre: 2016 - 2018; 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), aufgerufen am 20.07.2022.
117. Hehlmann R. CML - we are not there yet. Eur J Haematol 2016; 97(2):107.
118. Novartis Pharma GmbH. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation [VERTRAULICH]; 2022.

119. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter (2018/20); 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, aufgerufen am 20.07.2022.
120. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Altersgruppen 0-85+, Leukämien (C91-C95), Jahr 2018; 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), aufgerufen am 20.07.2022.
121. Hochhaus A, Mahon F-X, le Coutre P, Petrov L, Janssen JJWM, Cross NCP et al. Nilotinib first-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-negative/BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st sub-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(7):1225–33.
122. Onida F, Ball G, Kantarjian HM, Smith TL, Glassman A, Albitar M et al. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2002; 95(8):1673–84.
123. Beinortas T, Tavorienė I, Žvirblis T, Gerbutavičius R, Jurgutis M, Griškevičius L. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. *BMC Cancer* 2016; 16:198.
124. Ota S, Matsukawa T, Yamamoto S, Ito S, Shindo M, Sato K et al. Severe adverse events by tyrosine kinase inhibitors decrease survival rates in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2018; 101(1):95–105.
125. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Bosutinib (Bosulif®). Modul 3A.; 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-312/2013-04-26\\_Modul3A\\_Bosutinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-312/2013-04-26_Modul3A_Bosutinib.pdf), aufgerufen am 18.07.2022.
126. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; 2022. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf), aufgerufen am 20.07.2022.
127. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011); 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>, aufgerufen am 20.07.2022.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	kontinuierlich 2x täglich	730	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>CML: Chronisch Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 basieren auf der Fachinformation von Asciminib [1].

Da es sich bei der CML-CP um eine chronische Erkrankung handelt (siehe Abschnitt 3.2.1), wird eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr angesetzt. Asciminib wird 2x täglich in einer Dosierung von 40 mg verabreicht [1], wodurch sich 730 Behandlungen pro Jahr ergeben.

Bei Asciminib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [2], daher erfolgen keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [3]. Dies gilt für die nachfolgenden Abschnitte entsprechend.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation [1] wird Asciminib 2x täglich in einer Dosierung von 40 mg verabreicht. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt dies einen Jahresverbrauch pro Patient in Höhe von 29.200 mg (40 mg \* 2 \* 365 Tage).

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Asciminib	8.129,24€ (Scemblix <sup>®</sup> , 20 mg / 40 mg, 60 Stück)	7.666,50 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 460,97 € <sup>b</sup> ]
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 01.10.2022) verwendet. Der Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) beträgt 1,77 €, der Rabatt nach § 130a SGB V 460,97 €.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	-	-	-
CML: Chronisch Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei der Anwendung von Asciminib anfallen und über die Routineversorgung von Patienten mit CMP-CP hinausgehen [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	-	-
CML: Chronisch Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Asciminib	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden	93.275,75 €	-	-	93.275,75 €

CML: Chronisch Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für Patienten im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet stehen derzeit mehrere Therapieoptionen zur Verfügung (siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). Die Wahl der Therapie hängt dabei von mehreren möglichen Faktoren ab, wie bspw. Vortherapien, der individuellen Konstitution oder Präferenzen des Patienten. Es liegen diesbezüglich keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Allerdings ist anzunehmen, dass die Anzahl der Patienten, die Asciminib tatsächlich im Versorgungsalltag erhalten werden, geringer sein wird, als die in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

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

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

Die Therapie mit Asciminib erfolgt ausschließlich im ambulanten Versorgungsbereich.

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Scemblix® (Stand: September 2022); 2022.
2. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 25.8.2022 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Scemblix - asciminib", an orphan medicinal product for human use; 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. März 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.06.2022 B2 in Kraft getreten am 25. Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO\\_2022-03-18\\_iK\\_2022-06-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf), aufgerufen am 18.07.2022.

## 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Aus der Fachinformation von Asciminib [1] ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung:

### „4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

Versäumte Dosis

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

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

Behandlungsdauer

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

**Tabelle 1 Asciminib-Dosisanpassungen zur Behandlung von Nebenwirkungen**

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Scemblix ist zum Einnehmen bestimmt. Die Filmpillen werden im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt und dürfen nicht zerteilt, zerdrückt oder zerkaut werden.

Die Pillen werden außerhalb der Mahlzeiten eingenommen. Mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme von Asciminib sollte eine Nahrungsaufnahme vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Myelosuppression

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

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

#### Pankreastoxizität

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

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

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

### QT-Verlängerung

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

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

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

### Hypertonie

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

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

### Hepatitis-B-Reaktivierung

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

## Lactose

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

## Natrium

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

### Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Asciminib verringern können

#### Starke CYP3A4-Induktoren

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

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

### Arzneimittel, deren Plasmakonzentration durch Asciminib beeinflusst werden kann

#### CYP3A4-Substrate mit niedrigem therapeutischen Index

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

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

### CYP2C9-Substrate

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

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

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Asciminib auf die Fertilität beim Menschen vor. In Fertilitätsstudien bei Ratten zeigte Asciminib keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen und weiblichen Ratten. Allerdings wurde bei Dosen

von 200 mg/kg/Tag schädliche Auswirkungen auf die Motilität und Anzahl der Spermien der Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

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

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

[...]

#### **4.9 Überdosierung**

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

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

[...]

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Scemblix 20 mg und 40 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E460i)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Croscarmellose-Natrium (E468)

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Magnesiumstearat [pflanzlich]

Talkum (E553b)

Hochdisperses Siliciumdioxid

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)

Xanthangummi (E415)

Eisen(III)-oxid (E172, rot)

Nur Scemblix 20 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172, gelb)

Nur Scemblix 40 mg Filmtabletten

Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Scemblix ist in PCTFE/PVC/Alu-Blisterpackungen mit 10 Filmtabletten erhältlich.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Packungen mit 20 oder 60 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Aus dem EPAR bzw. der Produktinformation von Asciminib [2] ergeben sich folgende Bedingungen für das Inverkehrbringen:

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im EPAR von Asciminib [3] sind folgende Maßnahmen zur Risikominimierung angegeben:

Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Erhöhungen der Pankreasenzyme)	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.4 SmPC Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Produkt</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b></p> <p>Evaluation der Daten der Studien CABL001X2101 (Vorlage des finalen Berichts: 30. September 2024), CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027), und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)</p>
Myelosuppression	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.4 SmPC Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Produkt</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b></p> <p>Evaluation der Daten der Studien CABL001X2101 (Vorlage des finalen Berichts: 30. September 2024), CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027), und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)</p>
QTc-Verlängerung	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.4 SmPC Abschnitt 4.5 SmPC Abschnitt 4.8 SmPC Abschnitt 5.1 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Produkt</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b></p> <p>Evaluation der Daten der Studien CABL001X2101 (Vorlage des finalen Berichts: 30. September 2024), CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027), und</p>

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b> Keine	CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Hepatotoxizität	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.8 SmPC Abschnitt 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 4 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Produkt  <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b> Keine	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b> Keine  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Evaluation der Daten der Studien CABL001X2101 (Vorlage des finalen Berichts: 30. September 2024), CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027), und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> SmPC Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Produkt  <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b> Keine	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b> Keine  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Evaluation der Daten der Studien CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027), und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)
Reproduktionstoxizität	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> SmPC Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Produkt  <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b> Keine	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b> Follow-up anhand einer gezielten Checkliste.  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langzeit-Sicherheit	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> SmPC: Keine Packungsbeilage: Keine	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b> Keine

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b> Keine	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Evaluation der Daten der Studien CABL001X2101 (Vorlage des finalen Berichts: 30. September 2024), CABL001A2301 (Vorlage des finalen Berichts: 31. Juli 2025), CABL001A2302 (Vorlage des finalen Berichts: 11. März 2027), und CABL001A2001B (Vorlage des finalen Berichts: 31. Dezember 2028)
Einsatz bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 5.2 <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b> Keine	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b> Keine  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Evaluation der Daten der Studie CABL001A2302 (Vorlage des finalen Bericht: 11. März 2027)
Einsatz bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 5.2 <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b> Keine	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen</b> Keine  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Evaluation der Daten der Studie CABL001A2302 (Vorlage des finalen Bericht: 11. März 2027)

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Weitere Anforderungen bestehen nicht.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Scemblix<sup>®</sup> (Stand: September 2022); 2022.
2. European Medicines Agency. Scemblix: EPAR - Product Information: Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scemblix-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_de.pdf), aufgerufen am 08.09.2022.
3. European Medicines Agency. Scemblix: EPAR - Public Assessment Report; 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report_en.pdf), aufgerufen am 08.09.2022.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-29 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand September 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.

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

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

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und

*nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Scemblix® (Stand: September 2022); 2022.