

Medicinrådets anbefaling
vedr. asciminib til
behandling af kronisk
myeloid leukæmi

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. juni 2023

Ikrafttrædelsesdato 22. juni 2023

Dokumentnummer 171180

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Asciminib (Scemblix)

Indikation Voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere.

Lægemiddelfirma Novartis

ATC-kode L01EA06

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 20. april 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 21. februar 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. maj 2023

Rådets anbefaling 21. juni 2023

Sagsbehandlingstid 120 dage.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kroniske myeloproliferative sygdomme (inkl. kronisk myeloid leukæmi)



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler asciminib til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'er).

Medicinerådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af asciminib er sammenlignelig med effekten af bosutinib, som er et blandt flere lægemidler, patienterne behandles med i dag. Behandling med både asciminib og bosutinib medfører, at patienterne opnår respons (major molecular response), som forhindrer, at sygdommen forværres. Samtidig er omkostningerne for de to behandlinger sammenlignelige. Medicinerådet vurderer derfor, at omkostningerne samlet set er rimelige i forhold til effekten.

©Medicinerådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 22. juni 2023



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet asciminib til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'er).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis.

Kronisk myeloid leukæmi, CML

CML er en kræftsygdom, der opstår i knoglemarvens bloddannende stamceller. Ved CML findes en særlig kromosomforandring i leukæmicellerne kaldet Philadelphia-kromosomet.

CML-patienter i Danmark er i gennemsnit ca. 67 år ved debut og skønnes at være omkring 69-70 år ved behov for 3. linjebehandling. CML diagnosticeres hos ca. 70 patienter årligt i Danmark. Prognosen i lande med god tilgængelighed til specialister og adækvat medicin (såsom Danmark) er god. 1-års overlevelsen er omkring 95 % og 5-års overlevelsen er ca. 80 % [1].

CML inddeles i følgende tre faser: Kronisk fase, accelereret fase og blastkrise.

Asciminib har indikation til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere. Behovet herfor skønnes at være til stede hos ca. 6 patienter årligt i Danmark. Behandlingen formodes at være mangleårig hos responderende patienter.

Asciminib (Scemblix)

Asciminib er en tyrosinkinasehæmmer (TKI).

Doseringen af asciminib er 80 mg dagligt administreret af to omgange i form af tabletter på 40 mg. Tabletterne skal tages oralt uden mad. Patienten må ikke indtage mad i mindst 2 timer inden og 1 time efter administration af asciminib.

Det er en ulempe og belastning for patienterne, at lægemidlet skal administreres to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum, samt at der kræves, at patienten skal faste to timer inden og en time efter indtagelse af de to daglige tabletter. Disse forhold vedr. administration kan påvirke patienternes compliance.

Behandling med asciminib fortsættes, så længe der observeres klinisk gavn (se definition afsnit 2.2.1), eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet [2].



Nuværende behandling i Danmark

CML behandles med medicin i form af BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere (TKI'er) [3]. Behandlingen med TKI'er er effektiv, men helbreder formentlig kun sygdommen hos et mindretal, og skal af de fleste tages resten af livet [3]. Førstelinjebehandling af CML i kronisk fase er i Danmark imatinib. Hvis behandlingen ikke virker tilstrækkeligt effektivt, ikke længere har effekt eller giver for mange bivirkninger, kan patienten behandles med andre typer af TKI'er – de såkaldte 2. generations-TKI'er (2G-TKI) dasatinib, nilotinib og bosutinib. I sjældne tilfælde anvendes stamcelletransplantation, hvis behandlingen med TKI'er ikke virker tilstrækkelig effektivt eller ikke virker længere [3].

De gældende retningslinjer dækker ikke, hvad der skal anvendes som behandling i 3. linje. Valget er afhængigt af patientens tidligere behandling og komorbiditet, og desuden tages hensyn til, om baggrunden for skift af behandling er intolerans eller resistens. Dansk praksis i 3. linje er ikke beskrevet systematisk, og internationalt findes heller ikke omfattende litteratur. En italiensk epidemiologisk opgørelse fandt, at der i vidt omfang vælges mellem alle ikke tidligere brugte TKI'er [4]. Asciminib er i Danmark hidtil kun anvendt i protokollerede undersøgelser og i ganske særlige enkelttilfælde. Ved intolerans (uacceptabel toksicitet) vil bosutinib, nilotinib eller dasatinib være behandlingsmuligheder, afhængigt af komorbiditet hos den enkelte patient. Der findes ikke valide, populationsbaserede prognoseskøn for 3. linjebehandling i Danmark. I den omtalte italienske undersøgelse fandt man hos patienter i 3. linjebehandling eller højere efter 2,7 år en ca. 20 % overordnet dødelighed [4].

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed ved asciminib i forhold til bosutinib er undersøgt i det direkte sammenlignende, randomiserede, ublindede fase-3-multicenterstudie ASCEMBL. Studiet inkluderer 233 patienter med Philadelphia-kromosom positiv CML i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er behandlet med to eller flere TKI'er. Overkrydsning var kun tilladt fra bosutinib til asciminib og 24 patienter krydsede over.

Det primære endepunkt i ASCEMBL er MMR-rate (*Major Molecular Response*) ved 24 uger. Sekundære endepunkter inkluderer MMR-rate ved 96 uger samt livskvalitet målt via EQ-VAS og sikkerhed.

MMR efter 24 uger blev observeret hos 25,5 % (18,87-33,04) af alle patienter, der fik asciminib, og hos 13,2 % (6,49-22,87) af patienter behandlet med bosutinib. Dette svarer til en absolut forskel på 12,2 %-point (2,2-22,3).

Data for livskvalitet målt via EQ-VAS indikerer ikke en betydelig forringelse af livskvaliteten fra baseline.

Alvorligheden af bivirkninger og byrden af bivirkninger for asciminib og bosutinib vurderes at være sammenlignelige. Patienterne i ASCEMBL-studiet er yngre end i dansk klinisk praksis (52 vs. ca. 69 år), og det er muligt, at bivirkningsprofilen vil være påvirket anderledes blandt danske patienter end blandt patienterne i ASCEMBL-studiet.

ASCEMBL-studiet er ublindt, hvilket potentielt kan medføre en bias, ift. hvornår patienten stopper i behandlingen. Overkrydsning fra behandling med bosutinib til



asciminib i ASCEMBL-studiet vanskeliggør en fortolkning af det tilgængelige data. Overkrydsning var kun tilladt fra bosutinib til asciminib (se afsnit 2.5 for data vedr. behandlingsophør). Eftersom behandlingsophør kan påvirke respons, kan disse forhold medføre bias i effektestimaterne.

I ASCEMBL var der færre patienter, der oplevede manglende effekt (*lack of efficacy*) på deres sidste TKI i asciminib end i bosutinib (60,5 % vs. 71,1 %). Samtidig var der også færre i asciminib-armen, der tidligere var behandlet med ponatinib (14,6 % vs. 23,7 %), og flere patienter modtog asciminib som 3. linjebehandling end bosutinib (52,2 % vs. 39,5 %); dvs. at der var færre, der fik asciminib end bosutinib som fjerde eller senere behandlingslinje (47,8 % vs. 60,5 %). Disse forhold kan samlet set indikere, at patienterne i bosutinib-armen var tungere behandlet og havde mere resistent sygdom end patienterne i asciminib-armen forud for indgang i studiet.

12,7 % af de patienter, der blev behandlet med asciminib, og 13,2 % af de patienter, der fik bosutinib, havde en eller flere BCR-ABL1-mutationer påvist ved baseline. Den ligelige fordeling af BCR-ABL1-mutationer illustrerer, at der formentlig er en ensartet forekomst af sekundær resistens i de to behandlingsarme.

Medicinerådet vurderer samlet set, at det, pga. det ublindede design i ASCEMBL-studiet samt ubalance i centrale baselinekarakteristika mellem de to behandlingsarme, ikke er muligt at vurdere, om der er forskel i effekt mellem asciminib og bosutinib. Medicinerådet modellerer derfor ikke en forskel i den sundhedsøkonomiske analyse.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med brug af asciminib til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'er).

Medicinerådet vurderer samlet, at det ikke er muligt at bedømme effekten af asciminib sammenlignet med bosutinib grundet det meget begrænsede og usikre datagrundlag samt væsentlige antagelser i modellen, der ikke er understøttet af data. Medicinerådet har derfor valgt ikke at tilpasse ansøgers model, da det ikke er muligt at bedømme effekten af asciminib over for bosutinib udelukkende på baggrund af de to behandlings varighed. I stedet har Medicinerådet valgt en simpel analyse, hvor kun forskel i omkostningerne til lægemidlerne for et års behandling præsenteres.

Resultatet viser, at de årlige inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af asciminib er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med bosutinib. Behandlingerne forventes at kunne vedvare i mange år ved god effekt. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Asciminib er også sammenlignet med de øvrige behandlingsmuligheder til 3. linje, hvilket kan ses i følsomhedsanalyserne i afsnit 3.1.1.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse

	Asciminib	Bosutinib	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: 104.621 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■ DKK	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet udarbejder ikke en budgetkonsekvensanalyse, da det på baggrund af det foreliggende data ikke er muligt at estimere omkostningerne og effekten af et behandlingsforløb med asciminib i dansk klinisk praksis.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Kronisk myeloid leukæmi, CML.....	10
1.3	Asciminib (Scemblix)	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	ASCEMBL.....	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention	19
2.3.3	Komparator	20
2.3.4	Effektmål	20
2.4	Sammenligning af effekt	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.4.2	Major molekylær respons (MMR).....	22
2.4.3	Livskvalitet	23
2.5	Sammenligning af sikkerhed	24
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	29
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	30
3.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	33
3.1.1	Medicinrådets følsomhedsanalyser	33
4.	Diskussion.....	34
5.	Referencer	36
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	38
7.	Versionslog	39
8.	Bilag.....	40
8.1	Ekstrapolering af TTD	40
8.2	Lægemedielomkostninger	40
8.3	Data for livskvalitet målt via EQ-5D-VAS.....	42



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 38.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
AP:	<i>Accelerated phase</i> (accelereret fase)
BP:	<i>Blast phase</i> (blastfase)
CML:	Kronisk myeloid leukæmi (<i>chronic myeloid leukemia</i>)
CP:	<i>Chronic phase</i> (kronisk fase)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
QALY:	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality Adjusted Life Year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SPC:	<i>Summary of product characteristics</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer
2G-TKI:	2. generations-tyrosinkinasehæmmer
TTD:	<i>Time to treatment discontinuation</i> (TTD)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet asciminib til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'er).

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Novartis. Novartis fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 25. august 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kroniske myeloproliferative sygdomme (inkl. kronisk myeloid leukæmi) og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kronisk myeloid leukæmi, CML

CML er en kræftsygdom, der opstår i knoglemarvens bloddannende stamceller. Ved CML findes en særlig kromosomforandring i leukæmicellerne kaldet Philadelphia-kromosomet. Philadelphia-kromosomet er opstået ved, at en del af to kromosomer har byttet plads. Det nye kromosom har et gen kaldet BCR-ABL, som uafbrudt producerer et protein kaldet tyrosinkinase (BCR-ABL1-kinase), som genererer energi (såkaldte ATP-molekyler) til leukæmicellerne. Leukæmicellerne ophobes derved i blodet, knoglemarven og milten. Philadelphia-kromosomet findes kun ved CML og i sjældne tilfælde ved akut lymfatisk leukæmi [5].

CML-patienter i Danmark er i gennemsnit ca. 67 år ved debut og skønnes at være omkring 69-70 år ved behov for 3. linjebehandling. CML diagnosticeres hos ca. 70 patienter årligt i Danmark. Prognosen i lande med god tilgængelighed til specialister og adækvat medicin (såsom Danmark) er god. 1-års overlevelsen er omkring 95 % og 5-års overlevelsen er ca. 80 % [1].

CML inddeles i følgende tre faser, hvoraf asciminib har indikation til behandling af patienter med CML i kronisk fase.

- Kronisk fase (chronic phase, CP): Langt de fleste tilfælde af CML bliver opdaget i den kroniske fase, som er karakteriseret ved, at sygdommen udvikler sig langsomt. Patienterne har ingen eller kun moderate symptomer, såsom let feber, svedtendens, mindre vægttab, symptomer på blodmangel eller tyngdefornemmelse svarende til miltforstørrelsen. Hvad enten sygdommen er påvist tilfældigt hos symptomfrie eller som følge af udredning på grund af symptomer, bliver patienterne med det samme sat i behandling med tyrosinkinasehæmmere som tabletbehandling. I løbet af få måneder er der som regel hverken symptomer eller afvigelser i standardblodprøver, der kan forbindes med leukæmi. Til gengæld lever en del patienter med en vis grad af bivirkninger. Leukæmiens fortsatte tilstedeværelse på meget lavt niveau kan



påvises med særlige, stærkt følsomme molekylærbiologiske analyser af blodprøver. Efter ca. 5 år har patienter med størst respons ca. 50 % chance for at kunne blive permanent medicinfrige. Patienter med godt respons skønnes at have stort set samme overlevelseschance som raske jævnaldrende, uanset om de bliver medicinfrige eller ej. En mindre del af patienterne reagerer ikke tilfredsstillende på behandlingen primært, og ligeledes vil en mindre patientandel efter et tilfredsstillende primært respons miste dette igen. Disse to resistente grupper og patienter med et uacceptabelt bivirkningsniveau behandles med 2. linjebehandling, og fortsat resistens eller intolerans indicerer 3. linjebehandling. Behovet for medicinskift varierer lidt alt efter valg af 1. linje præparat. Risikoen for at dø af årsager, relateret til leukæmi, er for den samlede gruppe ganske lav, kun få procent over adskillige år [6].

- Accelereret fase (accelerated phase, AP): Betegnelsen er historisk begrundet, idet alle patienter indtil ca. år 2000 oplevede, at deres kroniske tilstand efter tre til fire år med acceptabel sygdomskontrol ved hjælp af lav-dosis kemoterapi forværredes, idet der kom der flere umodne hvide blodlegemer (blaster) i blodet og knoglemarven, og de derfor fik flere symptomer med blødninger, infektioner, feber, vægttab, svedtendens, træthed og knoglesmerter. Dette kaldes accelereret fase, og denne fase førte efter tre til seks måneder videre til blastkrise. Nu om dage diagnosticeres få patienter i accelereret fase, mens fasen stort set aldrig forekommer under pågående tyrosinkinasehæmmer behandling.
- Blastkrise (blast phase, BP): Er videreudviklingen af accelereret fase, og grænsen mellem de to er arbitrær. Patienterne har typisk endnu mere markante symptomer, og andelen af umodne hvide blodceller i blodet og knoglemarven har samme niveau, som man ser ved akut leukæmi. Også blastkrise forekommer som en primær manifestation af CML, mens progression under behandling er ekstremt sjælden.

Asciminib har indikation til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere. Behovet herfor skønnes at være til stede hos ca. 6 patienter årligt i Danmark. Behandlingen formodes at være mangleårig hos responderende patienter.

1.3 Asciminib (Scemblix)

Asciminib er en proteinkinasehæmmer (TKI). Asciminib hæmmer produktionen af leukæmiceller ved at binde sig til ABL-myristoyl-lommen, som er en del af det gen, der producerer tyrosinkinase (BCR-ABL1-kinase). Asciminib er den første TKI, der binder til ABL-myristoyl-lommen, og denne virkningsmekanisme kaldes også en STAMP-hæmmer (*Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*).

Doseringen af asciminib er 80 mg dagligt administreret af to omgange i form af tabletter på 40 mg. Tabletterne skal tages oralt uden mad med ca. 12 timers mellemrum.



Patienten må ikke indtage mad i mindst 2 timer inden og 1 time efter administration af asciminib¹.

Behandling med asciminib fortsættes, så længe der observeres klinisk gavn, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet (se definitioner afsnit 2.2.1) [2].

Asciminib har ikke andre indikationer og har fået status af orphan drug hos EMA.

1.4 Nuværende behandling

CML behandles med medicin i form af BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere (TKI'er) [3]. Behandlingen hæmmer effekten af den variant af proteinet tyrosinkinase, der er dannet på baggrund af Philadelphia-kromosomet. Da de syge celler er afhængige af tyrosinkinase for at kunne fungere, bliver de efterhånden udryddet fra knoglemarven. De raske stamceller uden Philadelphia-kromosomet (og den dertil svarende variant af tyrosinkinase) vil derefter med tiden overtage produktionen af blodcellerne. Behandlingen med TKI'er er effektiv, men helbreder formentlig kun sygdommen hos et mindretal, og skal af de fleste tages resten af livet [3]. Behandlingen kontrolleres 3-4 gange om året ved blodprøver (PCR-test, der bestemmer mængden af BCR-ABL). Førstelinjebehandling af CML i kronisk fase er i Danmark imatinib. Hvis behandlingen ikke virker tilstrækkeligt effektivt, ikke længere har effekt eller giver for mange bivirkninger, kan patienten behandles med andre typer af TKI'er – de såkaldte 2. generations-TKI'er (2G-TKI) dasatinib, nilotinib og bosutinib. I sjældne tilfælde anvendes stamcelletransplantation, hvis behandlingen med TKI'er ikke virker tilstrækkelig effektivt eller ikke virker længere [3].

De gældende retningslinjer dækker ikke, hvad der skal anvendes som behandling i 3. linje. Valget er afhængigt af patientens tidligere behandling og komorbiditet, og desuden tages hensyn til, om baggrunden for skift af behandling er intolerans eller resistens. Dansk praksis i 3. linje er ikke beskrevet systematisk, og internationalt findes heller ikke omfattende litteratur. En italiensk epidemiologisk opgørelse fandt, at der i vidt omfang vælges mellem alle ikke tidligere brugte TKI'er [4]. Asciminib er i Danmark hidtil kun anvendt i protokollerede undersøgelser og i ganske særlige enkelttilfælde. Ved intolerans (uacceptabel toksicitet) vil bosutinib, nilotinib eller dasatinib være behandlingsmuligheder, afhængigt af komorbiditet hos den enkelte patient. Bosutinib vurderes på baggrund af ovenstående at være en relevant komparator til asciminib, da bosutinib anvendes i dansk klinisk praksis som en blandt flere anerkendte muligheder (bosutinib, nilotinib og dasatinib).

Der findes ikke valide, populationsbaserede prognoseskøn for 3. linjebehandling i Danmark. I den omtalte italienske undersøgelse fandt man hos patienter i 3. linjebehandling eller højere efter 2,7 år en ca. 20 % overordnet dødelighed [4].

¹ Indtagelse af mad nedsætter asciminibs biotilgængelighed, hvor et fedtrigt måltid har en større indvirkning på asciminibs farmakokinetik end et fedtfattigt måltid. Asciminibs absorption (AUC) nedsættes med 62,3 % med et fedtrigt måltid og med 30 % med et fedtfattigt måltid sammenlignet med fastende tilstand[3].



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Vurderingen er baseret på et direkte sammenlignende studie.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 1. Oversigt over det inkluderede studie, der anvendes i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed for intervention og komparator

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ASCEMBL (03106779)	Voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere TKI'er.	Asciminib	Bosutinib	Primært endepunkt: MMR-rate ved 24 uger. Sekundært endepunkt: MMR-rate ved 96 uger. Andre sekundære endepunkter: CCyR-forekomst efter 24 og 96 uger, defineret som ingen Philadelphia-positive metafaser i knoglemarv med mindst 20 metafaser undersøgt, livskvalitet, sikkerhed.	Kun data for behandlingsvarigheden anvendes til at bestemme den samlede overlevelse. Øvrige effektmål anvendes ikke.



2.2.1 ASCEMBL

Effekt og sikkerhed ved asciminib er undersøgt i det randomiserede, ublindede fase-3-multicenterstudie ASCEMBL, som inkluderer patienter med Philadelphia-kromosom positiv CML i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er behandlet med to eller flere TKI'er.

233 patienter blev randomiseret i et 2:1-forhold til at få enten asciminib 40 mg to gange dagligt (N=157) eller bosutinib 500 mg én gang dagligt (N=76). Patienter med kendt tilstedeværelse af T315I- og/eller V299L-mutationer blev ikke inkluderet i ASCEMBL. Behandling med asciminib fortsatte, så længe der blev observeret klinisk gavn, eller indtil der forekom uacceptabel toksicitet (se definitioner i det følgende herunder) [2].

Mangel på "klinisk gavn" (også henvist til som resistens eller *lack of efficacy*) af den seneste TKI blev i studieprotokollen defineret på baggrund af retningslinjer fra *European LeukemiaNet* (ELN) 2013 [8] som en af følgende: Manglende opnåelse af enten hæmatologisk eller cytogenetisk respons efter 3 måneder; BCR-ABL1 (på den internationale skala, IS) > 10 % efter 6 måneder eller mere; > 65 % Ph+-metafaser efter 6 måneder eller > 35 % efter 12 måneder eller mere; tab af komplet hæmatologisk respons (CHR), partielt cytogenetisk respons (PCyR), komplet cytogenetisk respons (CCyR) eller major molekylær respons (MMR) når som helst; nye BCR-ABL1-mutationer, som potentielt forårsager resistens over for studielægemidlet eller klonal udvikling i Ph+-metafaser når som helst.

"Uacceptabel toksicitet" (intolerans) over for den seneste TKI blev defineret som følgende: Ikke hæmatologisk grad 3 eller 4 toksicitet under behandling; vedvarende grad 2 toksicitet, som ikke reagerer på optimal håndtering, herunder dosisreduktioner; hæmatologisk grad 3 eller 4 toksicitet under behandling, som recidiverede efter dosisreduktion til den lavest mulige anbefalede dosis.

Blandt eksklusionskriterierne var kendt tilstedeværelse af T315I- eller V299L-mutationer inden indgang i studiet; at sygdommen er den anden kroniske fase af CML efter tidligere progression til akut fase eller blastfase stadie CML; tidligere behandling med hæmatopoetisk stamcelletransplantation; planer om en allogene hæmatopoetisk stamcelletransplantation; hjerterytmeforstyrrelser eller at være kvinde i den reproduktive alder uden anvendelse af prævention.

Der henvises til gennemgang af patientkarakteristika i afsnit 2.3.1.

Det primære endepunkt i ASCEMBL er MMR-rate ved 24 uger. Sekundære endepunkter inkluderer MMR-rate ved 96 uger samt data vedr. livskvalitet via EQ-VAS og sikkerhed.

ASCSEMBL-studiet er *on-going* og forventes afsluttet i 2026. Det anvendte data-cut for det primære endepunkt (MMR-rate ved 24 uger) er den 25. maj 2020, hvor den mediane opfølgningstid var 14,9 mdr. og den mediane behandlingsvarighed knap 43,4 (interval: 0,1-129,9) uger for asciminib og 29,2 (interval: 1,0-117,0) uger for bosutinib [9].



Ved et opfølgende data-cut ved 96 uger (6. oktober 2021) var medianvarigheden af den randomiserede behandling 103 uger (interval: 0,1 til 201 uger) for asciminib, og 31 uger (interval: 1 til 188 uger) for bosutinib [10].

Overkrydsning fra behandling med bosutinib til asciminib var tilladt for patienter med manglende effekt (klinisk gevinst) inden for 96 uger, efter at den sidste patient var randomiseret til studiet. Intolerans tillod ikke overkrydsning. 24 patienter i alt krydsede over fra bosutinib til asciminib. Overkrydsning den anden vej var ikke tilladt.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med Ph+ CML i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er behandlet med to eller flere TKI'er.	Populationen i ansøgningen svarer til dansk klinisk praksis	Patienter med Ph+ CML i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er behandlet med to eller flere TKI'er.
Intervention	Asciminib	Interventionen svarer til det forventede	Asciminib
Komparator	Bosutinib	Anerkendt dansk klinisk praksis blandt flere anerkendte muligheder (bosutinib, dasatinib, nilotinib)	Bosutinib Dasatinib og nilotinib undersøges i en følsomhedsanalyse.
Effektmål	MMR ved 24 og 96 uger; livskvalitet; sikkerhed	Effektmålene vurderes at være dækkende for vurderingen	Kun data for behandlingsvarigheden anvendes til at bestemme den samlede overlevelse. Øvrige effektmål anvendes ikke.

2.3.1 Population

Tabel 3. Baselinekarakteristika i ASCEMBL

Variable	Asciminib 40 mg to gange dagligt (n=157)	Bosutinib 500 mg én gang dagligt (n=76)
Medianalder, år	52,0 (24-83)	52,0 (19-77)
Kvinder, n (%)	75 (47,8)	45 (59,2)



Variable	Asciminib 40 mg to gange dagligt (n=157)	Bosutinib 500 mg én gang dagligt (n=76)
Race, n (%)		
Hvid	118 (75,2)	56 (73,3)
Asiat	22 (14,0)	11 (14,5)
Sort eller Afroamerikansk	8 (5,1)	2 (2,6)
Andet	6 (3,8)	7 (9,2)
Missing	3 (1,9)	0
Etnicitet, n (%)		
Spansk eller latino	15 (9,6)	17 (22,4)
Ikke spansk eller latino	102 (65,0)	43 (56,6)
Ikke rapporteret	23 (14,6)	11 (14,5)
Missing	17 (10,8)	5 (6,6)
ECOG performance status, n (%)		
0		
1	126 (80,3)	62 (81,1)
2	28 (17,8)	14 (18,4)
Missing	2 (1,3)	0
	1 (0,6)	0
MCyR, n (%)*	46 (29,3)	22 (28,9)
Tidligere TKI'er, n (%)		
Imatinib	130 (82,2)	63 (82,9)
Nilotinib	104 (66,2)	56 (73,7)
Dasatinib	131 (83,4)	65 (85,5)
Ponatinib	23 (14,6)	18 (23,7)
Radotinib	4 (2,5)	2 (2,6)
Andet	5 (3,2)	4 (5,3)
Antal tidligere behandlingslinjer med TKI, n (%)**		
2	82 (52,2)	30 (39,5)



Variable	Asciminib 40 mg to gange dagligt (n=157)	Bosutinib 500 mg én gang dagligt (n=76)
3	44 (28,0)	29 (38,2)
4	24 (15,3)	10 (13,2)
≥ 5	7 (4,5)	7 (9,2)
Årsag til ophør med sidste TKI, n (%)		
Mangel på effekt†	95 (60,5)	54 (71,1)
Intolerans	59 (37,6)	22 (28,9)
Andet‡	3 (1,9)	0

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; *≤ 35 % af cellerne i knoglemarven har Philadelphia kromosomet; **Antallet af tidligere TKI-behandlingslinjer var baseret på sekvensen af behandlinger. †Kriterier for mangel på effekt var baseret på retningslinjer fra European LeukemiaNet (ELN) 2013. ‡Inkluderer studielægemidler forkert tildelt, mangel på effekt og tolerabilitet samt mangel på optimal opnået respons efter 5-års behandling.

Sammenligning af baselinekarakteristika

Samlet set i ASCEMBL var 51,5 % af patienterne kvinder og 48,5 % mænd, og medianalderen var 52 år (interval: 19-83 år). Af de i alt 233 patienter var 18,9 % i alderen ≥ 65 år og 2,6 % ≥ 75 år. Henholdsvis 80,7 % og 18 % af patienterne havde en ECOG-performancestatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0 eller 1. Patienter, som havde fået 2, 3, 4 eller ≥ 5 behandlingslinjer med TKI'er, udgjorde henholdsvis 48,1 %, 31,3 %, 14,6 % og 6 %.

Medianvarigheden af den randomiserede behandling var 103 uger (interval: 0,1 til 201 uger) for patienter, der fik asciminib, og 31 uger (interval: 1 til 188 uger) for patienter, der fik bosutinib.

I asciminib-armen var der flere mandlige patienter (52,2% vs. 40,8%) og flere patienter, der var intolerante over for deres tidligere TKI (37,6% vs. 28,9%) end i bosutinib. Der var færre patienter, der oplevede manglende effekt (*lack of efficacy*) på deres sidste TKI i asciminib end i bosutinib (60,5% vs. 71,1 %). Samtidig var der også færre i asciminib-armen, der tidligere var behandlet med ponatinib (14,6 vs. 23,7 %), og flere patienter modtog asciminib som 3. linjebehandling end bosutinib (52,2% vs. 39,5%); dvs. at der var færre, der fik asciminib end bosutinib som fjerde eller senere behandlingslinje (47,8% vs. 60,5%). Disse forhold kan samlet set indikere, at patienterne i bosutinib-armen er tungere behandlet og har mere resistent sygdom end patienterne i asciminib-armen forud for indgang i studiet.

12,7 % af de patienter, der blev behandlet med asciminib, og 13,2 % af de patienter, der fik bosutinib, havde en eller flere BCR-ABL1-mutationer påvist ved baseline. Den ligelige



fordeling af BCR-ABL1-mutationer illustrerer, at der formentlig er en ensartet forekomst af sekundær resistens i de to behandlingsarme.

Studiet er ublindet. Dette skyldes sandsynligvis, at asciminib tages to gange dagligt i fastende tilstand, mens bosutinib tages en gang dagligt samtidig med indtagelse af mad, hvilket vanskeliggør et blindet design.

Medicinrådets vurdering af population

Patienterne i ASCSEMBL-studiet er yngre end i dansk klinisk praksis. Den gennemsnitlige patient i Danmark er ca. 67 år ved debut – og formentlig omkring 69-70 år ved 3. linjebehandling. Respons vil være nogenlunde det samme over alderen, da molekylært respons ikke er afhængigt af alder, men det er sandsynligt, at højere alder vil have påvirkning på bivirkningsprofilen. Performance status er muligvis en anelse dårligere blandt patienter i dansk klinisk praksis, men vurderes ikke at have stor betydning.

Patienterne i bosutinib-armen er muligvis tungere behandlet inden indgang i studiet ift. patienter i asciminib-armen. Dette kan medføre, at resultaterne i højere grad bliver til fordel for asciminib.

Den manglende blinding kan potentielt have indflydelse på, hvornår patienten stopper i behandlingen, og dermed introducere en bias mht. behandlingsvarigheden af de to lægemidler. Asciminib et nyt lægemiddel, og dette kan muligvis medføre, at behandlingen fortsættes lidt længere end ved et kendt lægemiddel som bosutinib. Det er dog også muligt, at behandling med asciminib i ASCSEMBL-studiet stoppes hurtigere, hvis patienten ikke ønsker at tage to tabletter om dagen og/eller at skulle faste i forbindelse med indtaget af tabletterne. Dette er erfaringen fra en anden TKI'er, nilotinib, som har samme administrationsforhold som asciminib (se afsnit 2.5 for tal vedr. behandlingsophør).

2.3.2 Intervention

Doseringen af asciminib er 80 mg dagligt administreret af to omgange i form af tabletter på 40 mg. Tabletterne skal tages oralt uden mad med ca. 12 timers mellemrum. Patienten må ikke indtage mad i mindst 2 timer inden og 1 time efter administration af asciminib². Behandling med asciminib fortsættes, så længe der observeres klinisk gavn (se definition afsnit 2.2.1), eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet [2].

Dosisjusteringer var tilladt ved bivirkninger fra startdosis på 40 mg to gange dagligt til reduceret dosis af 20 mg to gange dagligt. Behandlingen skulle stoppes hos patienter, der ikke tolererede en daglig dosis på 20 mg to gange dagligt [10]. Median dosisintensitet var 79,8 mg/dagligt (minimum-maksimum: 33-80 mg) for asciminib.

Medicinrådets vurdering af intervention

Asciminib er ikke tidligere anvendt i dansk klinisk praksis, men Medicinrådet vurderer, at interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker, at det

² Indtagelse af mad nedsætter asciminibs biotilgængelighed, hvor et fedtrigt måltid har en større indvirkning på asciminibs farmakokinetik end et fedtfattigt måltid. Asciminibs absorption (AUC) nedsættes med 62,3 % med et fedtrigt måltid og med 30 % med et fedtfattigt måltid sammenlignet med fastende tilstand[3]



er en ulempe for patienten, at asciminib skal tages to gange dagligt relativt til én gang dagligt med bosutinib. Dette kan påvirke compliance. Derudover er det potentielt en stor belastning for patienten at skulle faste henholdsvis to timer før og en time efter lægemidlet indtages, og at tabletten skal tages med 12 timers mellemrum.

2.3.3 Komparator

De gældende retningslinjer dækker ikke, hvad der skal anvendes som behandling i tredje linje. Valget er ofte afhængigt af patientens tidligere behandling, og om baggrunden for skift af behandling skyldes intolerans eller resistens. Ved intolerans (uacceptabel toksicitet) vil 2G-TKI'erne bosutinib, nilotinib eller dasatinib alle være behandlingsmuligheder alt afhængigt af komorbiditet hos den enkelte patient.

I ASCEMBL er komparator behandling med bosutinib i form af tabletter af 500 mg, der tages én gang dagligt. For bosutinib var to niveauer af dosisreduktion tilladt; henholdsvis 400 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt. Doser under 300 mg en gang dagligt var ikke tilladt. Median dosisintensitet for bosutinib var 478,6 mg/dagligt (minimum-maksimum: 181-566).

Medicinrådets vurdering af komparator

Standarddosis af bosutinib i dansk klinisk praksis er lavere end i studiet. I dansk klinisk praksis er standard 400 mg. Få patienter behandles dog med fuld dosis (500 mg). I den sammenhæng bemærkes det dog også, at 50 % af patienterne i bosutinib-armen i ASCEMBL-studiet dosisreduceres.

Bosutinib betragtes som en relevant komparator, men Medicinrådet bemærker, at de andre 2G-TKI'er, dasatinib og nilotinib, også vurderes at være relevante komparatorer, da de, bosutinib, dasatinib og nilotinib, vurderes at have sammenlignelig behandlingseffekt. Data for dasatinib og nilotinib var dog ikke tilgængeligt, og ansøger har derfor udført supplerende analyser udelukkende baseret på priserne for dasatinib og nilotinib, mens effekten af de to lægemidler sættes lig effekten af bosutinib i ASCEMBL-studiet. Dette gøres med basis i antagelsen om sammenlignelighed ift. effekt.

Bosutinib er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet. Bosutinib er en effektiv behandling, som længe har været anvendt til behandling af CML i denne og tidligere linjer. Behandlingen kan inducere MMR for en andel af patienter og dermed forhindre sygdomsudvikling og død.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for:

Primært effektmål:

- MMR-rate ved 24 uger

Sekundære effektmål:

- MMR-rate ved 96 uger



- CCyR-rate efter 24 og 96 uger
- Sikkerhed
- Livskvalitet via EQ-VAS.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer overordnet set, at de angivne mål er dækkende for vurderingen af asciminib.

CCyR-var tidligere det anerkendte surrogat for "god behandlingseffekt" (et ikke veldefineret begreb). Ulempen er, at det nødvendiggør undersøgelse af knoglemarven, og at resultatet ikke altid er repræsentativt/anvendeligt. Det svarer gennemsnitligt til en PCR-værdi, der ligger noget højere end MMR (se definitioner af MMR og CCyR i afsnit 2.4.3 og 2.4.4). Der bliver derfor lagt vægt på MMR, der har været endepunkt i TKI-studier i mere end 10 år. CCyR udelades, da det ikke vurderes at bidrage med yderligere information.

Der er ingen OS-data. Medicinerådet vurderer, at MMR er et acceptabelt mål for behandlingseffekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Vurderingen er baseret på en direkte sammenlignende analyse af asciminib og bosutinib.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den anvendte analysemetode er relevant.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Asciminib 40 mg to gange dagligt	Bosutinib 500 mg én gang dagligt	Absolut forskel (95 % CI)*	P-værdi
	N=157	N=76		
MMR-rate efter 24 uger, % (95 % CI)	25,48 (18,87-33,04)	13,16 (6,49-22,87)	12,24 (2,19-22,30)	0,029**
MMR-rate efter 96 uger, % (95 % CI)	37,58 (29,99-45,65)	15,79 (8,43-25,96)	21,74 (10,53-32,95)	0,001**
Sikkerhed grad ≥ 3	56,4 %	68,4 %	12 %-point	Ikke testet
Livskvalitet (EQ-VAS)	Indgår deskriptivt			

*Efter justering for status for major cytogenetisk respons ved baseline; **Cochran-Mantel-Haenszel 2-sidet test inddelt efter status for major cytogenetisk respons ved baseline.



2.4.2 Major molekylær respons (MMR)

MMR-rate ved 24 uger er det primære endepunkt i ASCEMBL-studiet. MMR er defineret som BCR-ABL1-værdier $\leq 0,1$ % (Tabel 5), målt ved PCR på perifert blod. Medicinrådet vurderer, at MMR er et relevant endemål til at vurdere effekten af medicinsk behandling af CML, da MMR i hele den moderne behandlingsæra har været anerkendt som mål for behandlingseffekt.

Tabel 5. Definition af molekylært respons

Effekt mål	Definition
Major molekylær respons, MMR	<i>A major molecular response is commonly defined as BCR-ABL1 values of ≤ 0.1 % IS, (international scale) which is representing a 3-log reduction in BCR-ABL1 (MR3*)</i>
Molekylær respons, MR	<i>It is based on how much of the BCR-ABL gene (which is found in CML cells) can be detected by the PCR test. This test can be done on either the blood or bone marrow**</i>

*MR3: *Molecular response 3* angiver en reduktion i cirkulerende RNA-mængde, hidrørende fra leukæmiceller, til et niveau på 0,1 % af det gennemsnitlige debutniveau. **PCR-tests for CML patienter måles i dansk klinisk praksis i blod.

Tabel 6. Effektestimater for MMR-rater ved 24 og 96 uger

Effekt mål	Asciminib 40 mg to gange dagligt N=157	Bosutinib 500 mg én gang dagligt N=76	Absolut forskel (95 % CI)	P-værdi
MMR-rate efter 24 uger, % (95 % CI)	25,48 (18,87-33,04)	13,16 (6,49-22,87)	12,24 (2,19-22,30)	0,029*
MMR-rate efter 96 uger, % (95 % CI)	37,58 (29,99-45,65)	15,79 (8,43-25,96)	21,74 (10,53-32,95)	0,001*

*Cochran-Mantel-Haenszel 2-sidet test inddelt efter status for major cytogenetisk respons ved baseline.

MMR-rate ved 24 uger

MMR efter 24 uger blev observeret hos 25,48 % (18,87-33,04) af alle patienter, der fik asciminib uafhængigt af BCR-ABL1-mutation ved baseline, mens det tilsvarende tal i bosutinib-armen var 13,16 % (6,49-22,87). Dette svarer til en absolut forskel på 12,24 %-point).

MMR efter 24 uger blev observeret hos henholdsvis 35,3 % og 24,8 % af de patienter, der fik asciminib, som henholdsvis havde og ikke havde en BCR-ABL1-mutation ved baseline, mens de tilsvarende tal i bosutinib-armen var 25 % og 11,1 %.

MMR-forekomsten efter 24 uger hos patienter, hvor behandlingslinjen i ASCEMBL var den tredje, fjerde, femte eller højere TKI-behandlingslinje, var henholdsvis 29,3 %, 25 %

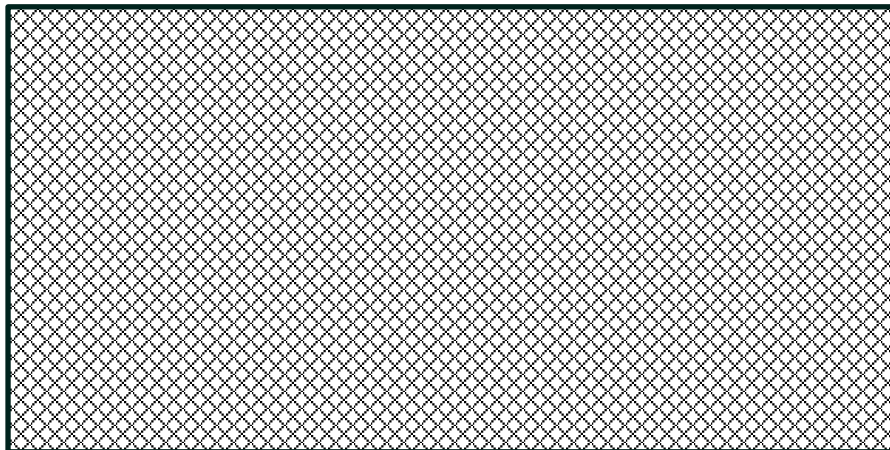


og 16,1 % hos patienter behandlet med asciminib, og 20 %, 13,8 % og 0 % hos patienter behandlet med bosutinib.

MMR-rate ved 96 uger

Det primære sekundære effektmål i ASCSEMBL-studiet var MMR-rate ved 96 uger, hos patienter, der stadig var i behandling, og som ikke opfyldte nogen af kriterierne for manglende effekt inden de 96 uger (se kriterier afsnit 2.2.1). Patienter med manglende effekt af bosutinib havde mulighed for at krydse over til behandling med asciminib (se afsnit 2.2.1). Ved data-cut ved de 96 uger (6. oktober 2021) var 99 ud af de 233 patienter (42,5 %) stadig i behandling med 84 patienter (53,5 %) i asciminib-armen og 15 patienter (19,7 %) i bosutinib-armen.

Ved 96 uger var der 37,58 % (95 % CI: 29,99; 45,65) med MMR i asciminib-armen sammenlignet med 15,79 % (95 % CI: 8,43; 25,96) i bosutinib-armen, dvs. en absolut forskel på 21,74 %-point (95% CI: 10,53; 32,95) (efter justering for MCyR-status ved baseline) (Tabel 6). Figur 1 illustrerer den kumulerede incidens af MMR over tid.



Figur 1. Kumuleret incidenskurve for MMR ved 96 uger (data-cut 6. oktober 2021)

Medicinerådets vurdering af MMR

MMR-rate var forbedret med 12,24 %-point ved 24 uger og med 21,74 %-point ved 96 uger med behandling med asciminib i forhold til bosutinib. Kurverne forbliver adskilte i studiets opfølgningstid. Medicinerådet bemærker dog, at der er meget få patienter, der stadig indgår i studiet, særligt i komparatorarmen, ved 96 uger, hvilket vanskeliggør tolkningen af effekten ved 96 uger.

2.4.3 Livskvalitet

EQ visual analog scale (EQ-VAS)

Data for livskvalitet blev målt i ASCSEMBL via EQ-VAS. Spørgeskemaet blev udfyldt ved baseline (dag -21 til -1) og hver fjerde uge, derefter (uge 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 og ved 96-ugers opfølgningen). Det tilgængelige data for denne vurdering har en opfølgningstid på 48 uger (se bilag 8.3, Tabel 12).



VAS-skalaen måler selvrapporeret helbred på en skala fra 0-100 (værest tænkelige helbred til bedst tænkelige helbred). En forskel på 7 points fra baseline blev anvendt som tærskelværdi for forringelse af livskvalitet.

Resultaterne indikerer ikke en betydelig forringelse af livskvaliteten fra baseline, og den mediane forskel i points fra baseline overstiger ikke på noget tidspunkt 7 points. Der er ikke nogen mærkbar forskel mellem de to behandlingsarme. I ASCEMBL var det ved manglende effekt (se afsnit 2.2.1) muligt at krydse over fra bosutinib til asciminib. Overkrydsning den anden vej var ikke tilladt. I alt skiftede 24 patienter behandling fra bosutinib til asciminib.

Medicinrådets vurdering af EQ-VAS

Resultaterne indikerer ikke en betydelig forringelse af livskvaliteten fra baseline, og der er ikke nogen mærkbar forskel mellem de to behandlingsarme. Overkrydsning vanskeliggør en fortolkning af det tilgængelige data for livskvalitet.

Medicinrådet bemærker, at doseringen af asciminib har betydning for livskvaliteten og kan være hæmmende for livskvalitet og den daglige aktivitet. Det er en udfordring for patienterne, at de ikke må spise så mange timer om dagen. Klinisk har man erfaring med dette fra nilotinib, som har samme fasteregler som asciminib, og nogle patienter har praktisk besvær med doseringen. Denne bekymring kan overføres til asciminib. Desuden vil der være større compliance ved ét dagligt indtag af tabletter end ved to.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sammenligningen af sikkerhed er baseret på en direkte sammenligning af asciminib med bosutinib fra ASCEMBL-studiet og er primært rapporteret fra 96 ugers data-cut (*data-on-file*). Information om årsager til behandlingsophør (mangel på effekt eller uønskede hændelser) er suppleret med data fra første data-cut.

Den mediane behandlingsvarighed var ca. tre gange længere i asciminib-armen (103,1 uger; interval: 0,1-201,1) end i bosutinib-armen (30,5 uger; interval: 1,0-188,3). Dette skyldes, at der var flere patienter i bosutinib-armen, der stoppede i behandling [9]. Ved første data cut den 25. maj 2020 (median opfølgningstid var 14,9 mdr. og median behandlingsvarighed knap 43,4 uger (interval: 0,1-129,9) for asciminib og 29,2 uger (interval: 1,0-117,0) for bosutinib) var henholdsvis 37,6 % og 69,7 % af patienterne i asciminib- og bosutinib-armen stoppet i behandling. Heraf var årsagen mangel på effekt for henholdsvis 21,0 % i asciminib-armen og 31,6 % i bosutinib-armen. Uønskede hændelser (AEs) var årsagen for 5,1 % af patienterne behandlet med asciminib og for 21,1 % af patienterne behandlet med bosutinib. Ved den senere opfølgning (ved 96 uger) var uønskede hændelser årsagen til behandlingsstop for henholdsvis 7,7 % og 26,3 % af patienterne i asciminib- og bosutinib-armen (Tabel 7). De hyppigste uønskede hændelser, der førte til behandlingsstop, var for asciminib trombocytopeni n=5 (3,2 %) og neutropeni n=4 (2,6 %) og for bosutinib forhøjet ALAT n=4 (5,3 %) og neutropeni n=3 (3,9 %).



Af patienter behandlet med asciminib blev 21,2 % dosisreduceret ≥ 1 gang pga. bivirkninger, mens det tilsvarende tal for bosutinib var 42,1 %. Henholdsvis 38,5 % og 56,6 % af patienterne i de to behandlingsarme havde en dosisafbrydelse pga. bivirkninger.

Tabel 7. Oversigt over bivirkninger rapporteret ved 96 ugers opfølgning (data-cut 6. oktober 2021)

Bivirkningskategori, N (%)	Asciminib 40 mg to gange dagligt N=156		Bosutinib 500 mg én gang dagligt N=76	
	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3
Uønskede hændelser (AEs)	142 (91,0)	88 (56,4)	74 (97,4)	52 (68,4)
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs*)	28 (17,9)	22 (14,1)	20 (26,3)	18 (23,7)
Dødsfald relateret til uønskede hændelser	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)
Uønskede hændelser, der fører til behandlings-ophør**	12 (7,7)	12 (7,7)	20 (26,3)	15 (19,7)

*SAEs: En *adverse event*, der resulterer i død, er livstruende, kræver indlæggelse på hospitalet, resulterer i vedvarende eller signifikant invalidering eller er en medfødt skade. **Hyppigste AEs der førte til behandlingsophør: Asciminib: Trombocytopeni n=5 (3,2 %), neutropeni n=4 (2,6 %). Bosutinib: Forhøjet ALAT n=4 (5,3 %), neutropeni n=3 (3,9 %).

Henholdsvis 91,0 % af patienter behandlet med asciminib og 97,4 % af patienter behandlet med bosutinib oplevede uønskede hændelser (alle grader). Grad ≥ 3 uønskede hændelser blev rapporteret hos 56,4 % af patienter i asciminib-armen og hos 68,4 % i bosutinib-armen. Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) forekom hos 17,9 % af patienter behandlet med asciminib og hos 26,3 % af patienterne behandlet med bosutinib. Der var to dødsfald relateret til uønskede hændelser i asciminib-armen (1,3 %) og ét dødsfald blandt patienter i bosutinib-armen (1,3 %). Henholdsvis 7,7 % og 26,3 % af patienter behandlet med asciminib og bosutinib oplevede uønskede hændelser (alle grader), der førte til behandlingsophør (Tabel 7).

Uønskede hændelser af enhver årsag ses i Tabel 8. De hyppigste (alle grader) blandt patienter behandlet med asciminib var trombocytopeni (23,1 %), hovedpine (19,9 %), neutropeni (19,2 %), fatigue (14,7 %), hypertension (13,5%), arthralgi (12,8 %), diarré (12,8 %), kvalme (11,5 %), nasopharyngitis (10,9 %) og anæmi (10,3 %). I bosutinib-armen var de hyppigst rapporterede uønskede hændelser (alle grader) diarré (72,4 %), kvalme (46,1 %), forhøjet ALT (30,3 %), opkastning (26,3 %), udslæt (rash) (23,7 %), forhøjet AST (21,1 %), neutropeni (17,1 %), trombocytopeni (14,5 %), hovedpine (15,8 %) og mavesmerter (15,8 %).



De hyppigste uønskede hændelser af \geq grad 3 (forekomst ≥ 5 %) hos patienter, der fik asciminib, var trombocytopeni (17,9 %), neutropeni (15,4 %) og hypertension (6,4 %). For patienter behandlet med bosutinib var de hyppigste uønskede hændelser af \geq grad 3 forhøjet alaninaminotransferase (14,5 %), neutropeni (11,8 %), diarré (10,5 %), forhøjet aspartate aminotransferase (6,6 %), trombocytopeni (6,6 %) og forhøjet lipase (5,3 %).

Tabel 8. Oversigt over de hyppigste uønskede hændelser (af enhver årsag) rapporteret ved 96 ugers opfølgning

Kategori	Asciminib N=156		Bosutinib N=76	
	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Antal patienter med mindst én event	142 (91,0)	88 (56,4)	74 (97,4)	52 (68,4)
Thrombocytopeni	36 (23,1)	28 (17,9)	11 (14,5)	5 (6,6)
Hovedpine	31 (19,9)	3 (1,9)	12 (15,8)	0
Neutropeni	30 (19,2)	24 (15,4)	13 (17,1)	9 (11,8)
Fatigue	23 (14,7)	1 (0,6)	7 (9,2)	1 (1,3)
Hypertension	21 (13,5)	10 (6,4)	4 (5,3)	3 (3,9)
Arthralgia	20 (12,8)	1 (0,6)	3 (3,9)	0
Diarré	20 (12,8)	0	55 (72,4)	8 (10,5)
Kvalme	18 (11,5)	1 (0,6)	35 (46,1)	0
Nasopharyngitis	17 (10,9)	0	3 (3,9)	0
Anæmi	16 (10,3)	2 (1,3)	6 (7,9)	3 (3,9)
Mavesmerter	14 (9,0)	0	12 (15,8)	1 (1,3)
Smerte i ekstremitet	14 (9,0)	1 (0,6)	5 (6,6)	0
Rash (udslæt)	14 (9,0)	0	18 (23,7)	3 (3,9)
Asthenia	13 (8,3)	0	1 (1,3)	0
Hoste	13 (8,3)	0	5 (6,6)	0
Rygsmerte	12 (7,7)	1 (0,6)	3 (3,9)	1 (1,3)
Opkastning	12 (7,7)	2 (1,3)	20 (26,3)	0



Kategori	Asciminib N=156		Bosutinib N=76	
Svimmelhed	11 (7,1)	0	2 (2,6)	0
Dyspepsia	11 (7,1)	0	3 (3,9)	0
Søvnløshed (<i>insomnia</i>)	11 (7,1)	0	1 (1,3)	0
Ødema perifer	11 (7,1)	0	2 (2,6)	0
Øvre luftvejsinfektion	11 (7,1)	1 (0,6)	4 (5,3)	0
Myalgia	10 (6,4)	0	2 (2,6)	0
Nedsat platelet count	10 (6,4)	7 (4,5)	4 (5,3)	2 (2,6)
Forhøjet amylase	9 (5,8)	1 (0,6)	4 (5,3)	0
Forhøjet aspartate aminotransferase	9 (5,8)	3 (1,9)	16 (21,1)	5 (6,6)
Muskelspasmer	9 (5,8)	1 (0,6)	0	0
Forstoppelse	8 (5,1)	0	4 (5,3)	0
Nedsat appetit	8 (5,1)	0	6 (7,9)	0
Tør hud	8 (5,1)	0	6 (7,9)	0
Dyspnø	8 (5,1)	0	4 (5,3)	0
Forhøjet lipase	8 (5,1)	6 (3,8)	5 (6,6)	4 (5,3)
Nedsat neutrophil count	8 (5,1)	7 (4,5)	4 (5,3)	3 (3,9)
<i>Non-cardiac</i> brystsmerte	8 (5,1)	2 (1,3)	1 (1,3)	0
Oropharyngeal smerte	8 (5,1)	0	2 (2,6)	0
Pruritus (kløe)	8 (5,1)	0	5 (6,6)	1 (1,3)
Udslæt maculo- papular	8 (5,1)	0	2 (2,6)	1 (1,3)
Øvre mavesmerter	7 (4,5)	0	5 (6,6)	1 (1,3)



Kategori	Asciminib N=156		Bosutinib N=76	
Forhøjet alanin aminotransferase (ALAT)	7 (4,5)	1 (0,6)	23 (30,3)	11 (14,5)
Pyrexia	6 (3,8)	2 (1,3)	6 (7,9)	1 (1,3)
Forhøjet blod kreatinin	5 (3,2)	0	5 (6,6)	0
Influenza lignende sygdom	3 (1,9)	0	4 (5,3)	0
Hypofosfatæmi	2 (1,3)	1 (0,6)	4 (5,3)	3 (3,9)

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Patienterne behandlet med asciminib oplevede lidt færre uønskede hændelser end patienter i bosutinib-armen på trods af den længere behandlingsvarighed (91,0 % vs. 97,4 %). Det samme var tilfældet for grad ≥ 3 uønskede hændelser (56,4 % vs. 68,4 %), alvorlige uønskede hændelser (17,9 % vs. 26,3 %), uønskede hændelser, der førte til dosisjustering eller pausering (42,3 % vs. 64,5 %) og for uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør (7,7 % vs. 26,3 %). Der blev ikke registreret nye dødsfald under behandling i perioden efter 24-ugers opfølgningen og indtil 96-ugers opfølgning.

ASCEMBL-studiets ublindede design kan potentielt have introduceret en bias i ophør af behandling grundet uønskede hændelser, således at de patienter, der ikke modtog behandling med det nye lægemiddel, i højere grad rapporterede bivirkninger som medførte behandlingsophør (asciminib: 7,7 %; bosutinib: 26,3 %). Derudover er asciminib et nyt lægemiddel, og dette kan muligvis medføre, at behandlingen fortsættes lidt længere end ved et kendt lægemiddel som bosutinib. Det er muligt, at disse forhold ved studiedesignet samlet set kan forklare den observerede forskel i behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Da patienterne i ASCEMBL, som tidligere beskrevet, er yngre end i dansk klinisk praksis (52 vs. ca. 69 år,) er det muligt, at bivirkningsprofilen vil være anderledes påvirket blandt danske patienter, der kandiderer til denne behandling.

Alvorligheden af bivirkninger og byrden af bivirkninger for asciminib og bosutinib vurderes samlet set at være sammenlignelige. Dog har nogle patienter, der behandles med bosutinib, gastrointestinale bivirkninger og/eller leverenzypåvirkning, der kan være generende og eventuelt påvirke behandlingsintensiteten. Denne toksicitet kan dog kun sjældent forudses og kan dermed ikke danne basis for en behandlingsalgoritme.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De gældende retningslinjer dækker ikke, hvad der skal anvendes som behandling i 3. linje. Valget er afhængigt af patientens tidligere behandling og komorbiditet, og desuden tages hensyn til, om baggrunden for skift af behandling er henholdsvis intolerans eller resistens. Medicinrådet bemærker i den sammenhæng, at bosutinib betragtes som en relevant komparator, men at de andre 2G-TKI'er, dasatinib og nilotinib, også er relevante komparatorer, da de tre 2G-TKI-behandlinger betragtes som sammenlignelige ift. behandlingseffekt. Data for dasatinib og nilotinib var dog ikke tilgængeligt.

Der er ingen OS-data. Medicinrådet vurderer dog, at MMR er et acceptabelt mål for behandlingseffekt til den aktuelle patientpopulation. ASCEMBL viser en effekt af asciminib på MMR sammenlignet med bosutinib. Begge lægemidler viser en klar effekt på respons, som vurderes klinisk relevant. Der er dog en række forbehold ved studiedesignet, som vanskeliggør en fortolkning af sammenligningen mellem bosutinib og asciminib, og som betyder, at det ikke er muligt at vurdere, om asciminib samlet set er en bedre behandling end bosutinib eller om behandlingerne er lige effektive.

ASCSEMBL-studiets ublindede design kan potentielt have haft indflydelse på, hvornår patienten stopper i behandlingen, og dermed introducere en bias mht. behandlingsvarigheden af de to lægemidler. Asciminib et nyt lægemiddel, og dette kan muligvis medføre, at behandlingen fortsættes lidt længere end ved et kendt lægemiddel som bosutinib. At studiet er ublindet kan også have introduceret en bias i rapporteringen af uønskede hændelser, således at de patienter, der ikke blev randomiseret til behandling med det nye lægemiddel, i højere grad rapporterede bivirkninger, som førte til behandlingsophør. Derudover bemærkes det, at patienterne i bosutinib-armen muligvis er tungere behandlet inden indgang i studiet ift. patienter i asciminib-armen. Dette kan medføre, at resultaterne i højere grad bliver til fordel for asciminib.

Det er dog også muligt, at behandling med asciminib i ASCSEMBL-studiet stoppes hurtigere, hvis patienten ikke ønsker at tage to tabletter om dagen og/eller at skulle faste i forbindelse med indtaget af tabletterne. Dette er erfaringen fra en anden TKI'er, nilotinib, som har samme administrationsforhold som asciminib.

Det er muligt, at disse forhold ved studiedesignet samlet set kan forklare den observerede forskel i effekt og rapportering af uønskede hændelser.

Patienterne i ASCSEMBL er yngre end i dansk klinisk praksis (52 vs. ca. 69 år). Respons vil ikke være bemærkelsesværdigt påvirket af alder, men bivirkningsprofilen vil muligvis være påvirket.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

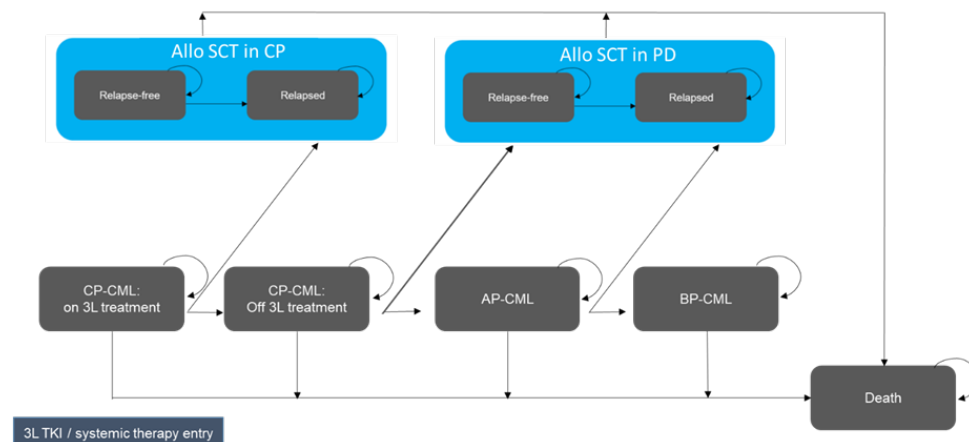
Jf. den kliniske vurdering er det ikke muligt at vurdere om asciminib er en mere effektiv behandling end bosutinib. Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomiske analyse, der antager at asciminib giver en QALY-gevinst relativt til bosutinib.

Ansøger sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. QALY ved behandling med asciminib sammenlignet med bosutinib til patienter med CML. Ansøger har anvendt en Markov-model med en livslang tidshorisont på 40 år, da patienterne i gennemsnit var 52 år ved studiestart.

Modellen består af seks sygdomsstadier (CP-behandling, AP, BP og død) samt et understadie (allogen stamcelletransplantation i CP, AP eller BP), som opdeles i yderligere to understadier (relapsfri og relaps).

I modellen starter alle patienter i stadiet CP - behandling, der er defineret som den kroniske fase, hvor patienterne modtager enten asciminib eller bosutinib. Behandlingsvarigheden for de to behandlinger estimeres baseret på ekstrapoleret forløbsdata for *time to treatment discontinuation* (TTD) fra ASCSEMBL-studiet [11] (se Figur 6 og Figur 7 i bilag 8.1). Patienterne kan efter behandling fortsætte til CP - ingen behandling eller progredierte til AP-stadiet. Fra AP kan patienterne bevæge sig videre til BP-stadiet, hvor de er indtil død. Fra alle øvrige stadier er død ligeledes en mulig bevægelse. Det var ikke muligt, at patienter i AP- eller BP-stadierne kunne returnere til de to CP-stadier.

Patienternes bevægelse er illustreret i Figur 2.



Figur 2. Beskrivelse af modelstruktur. CML = kronisk myeloid leukæmi, CP = kronisk fase, AP = accelereret fase, BP = blastfasen, Allo SCT = allogen stamcelletransplantation, PD = progredieret sygdom, 3L = 3. linje

Til at estimere effektforskellen mellem asciminib og bosutinib er analysen bygget op om en central antagelse om, at behandlingsvarighed og samlet overlevelse er korreleret. Dermed anvendes data for behandlingsvarighed som surrogat til at bestemme patienternes samlede overlevelse, da den forventede gennemsnitlige overlevelse efter

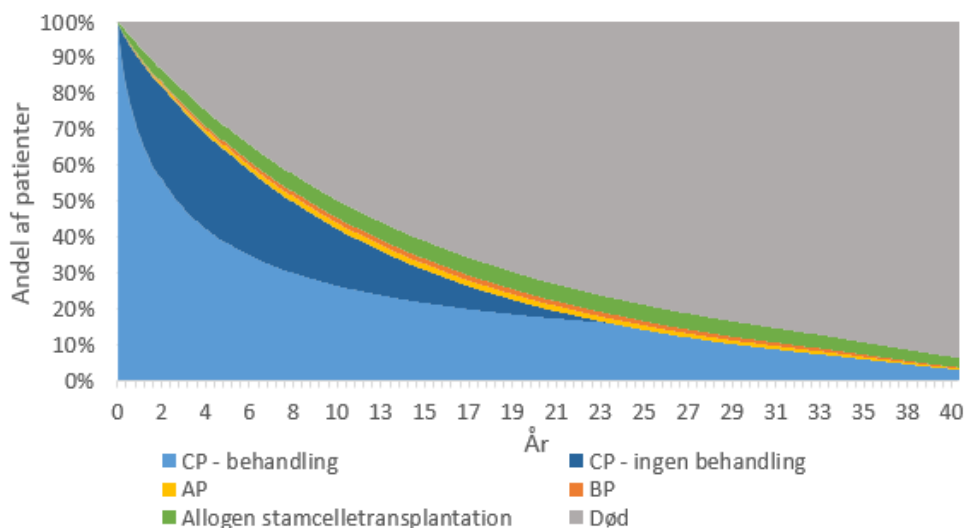


behandlingsophør på 3. linje blot tilføjes til den estimerede behandlingsvarighed. Dette gøres for både asciminib og bosutinib.

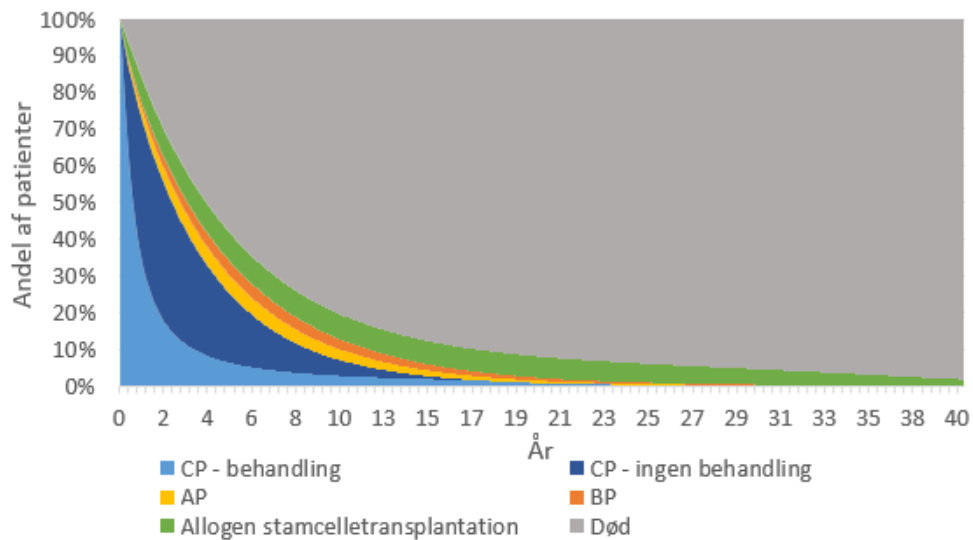
Baseret på en vurdering af bosutinib til CML af det engelske prioriteringsinstitut, NICE (2016) [12], og input fra en dansk kliniker antager ansøger, at alle patienter i gennemsnit er ca. 8 måneder i AP og ca. 7,5 måneder i BP. Dertil antager ansøger, at den gennemsnitlige overlevelse efter behandlingsophør er ca. 3,5 år, hvilket er baseret på NICEs vurdering af, at patienterne har en gennemsnitlig overlevelse på 3,5 år med behandling med hydroxycarbamid i 3. linje [12].

Ansøger argumenterer for, at allogen stamcelletransplantation er inkluderet i analysen, da det er en del af behandlingsforløbet for CML-patienter. I modellen kan patienterne modtage en allogen stamcelletransplantation, efter at patienten har været i enten CP - ingen behandling, AP-stadiet eller BP-stadiet.

Figur 3 og Figur 4 illustrerer patienternes fordeling i modellens stadier over modellens tidshorisont.



Figur 3. Patienternes fordeling blandt modellens stadier – asciminib. CP = kronisk fase, AP = accelereret fase, BP = blastfasen



Figur 4. Patienternes fordeling blandt modellens stadier – bosutinib. CP = kronisk fase, AP = accelereret fase, BP = blastfasen

Medicinerådets vurdering af model

Det er Medicinerådets vurdering, at ansøgers model, der udelukkende er baseret på en antagelse om, at behandlingsvarighed med 3. linjebehandling korrelerer direkte med den samlede overlevelse, ikke kan anvendes til at præsentere en retvisende analyse, der afspejler dansk klinisk praksis. Medicinerådet har ikke kendskab til data, som viser en etableret direkte sammenhæng mellem behandlingsvarigheden og patienternes samlede overlevelse. Medicinerådet bemærker samtidig flere forhold i ASCEMBL-studiet, som kunne have betydning for behandlingsvarigheden af de to lægemidler (se afsnit 2.3.1).

Modellen tager derudover ikke højde for, at patienter, der skifter eller stopper behandlingen på grund af manglende effekt eller tolerabilitet, i efterfølgende behandlingslinjer oftest vil skifte behandling til en anden TKI (se afsnit 1.4), hvorefter patienter igen kan opnå MMR, hvilket, Medicinerådet vurderer, er et acceptabelt mål for behandlingseffekt (se afsnit 2.3.4). I modellen vil en leveårs-gevinst i favør af asciminib-armen derfor være baseret på antagelser om den forventede overlevelse fremfor observeret data, idet det heller ikke vurderes at være påvist, at der er en dokumenteret positiv korrelation mellem behandlingsvarigheden og samlede overlevelse. Derudover er analysen også baseret på eksternt data for behandling med hydroxycarbamid i 3. linje [12], hvilket kun meget sjældent tilbydes i 4. linje i dansk klinisk praksis, da patienterne skønnes også at kunne få gavn af mindre molekulære responser.

Medicinerådet vurderer samlet, at det ikke er muligt at bedømme effekten af asciminib relativt til bosutinib på risikoen for progression og død grundet det meget begrænsede og usikre datagrundlag samt væsentlige antagelser, der ikke er understøttet af data. Medicinerådet vælger derfor at udarbejde en simpel analyse, hvor kun forskel i lægemiddelomkostningerne for et års behandling præsenteres. Behandlingen forventes dog at kunne pågå i mange år ved god effekt. Apotekernes indkøbspris (AIP) udskiftes med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se bilag 8.2. Da Medicinerådet ikke har



mulighed for at tilpasse ansøgers model, således at den kan anvendes til at præsentere en retvisende analyse, der afspejler dansk klinisk praksis, vil ansøgers model og antagelser ikke blive præsenteret yderligere, men kan ses i ansøgers ansøgning i bilag 3.

3.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

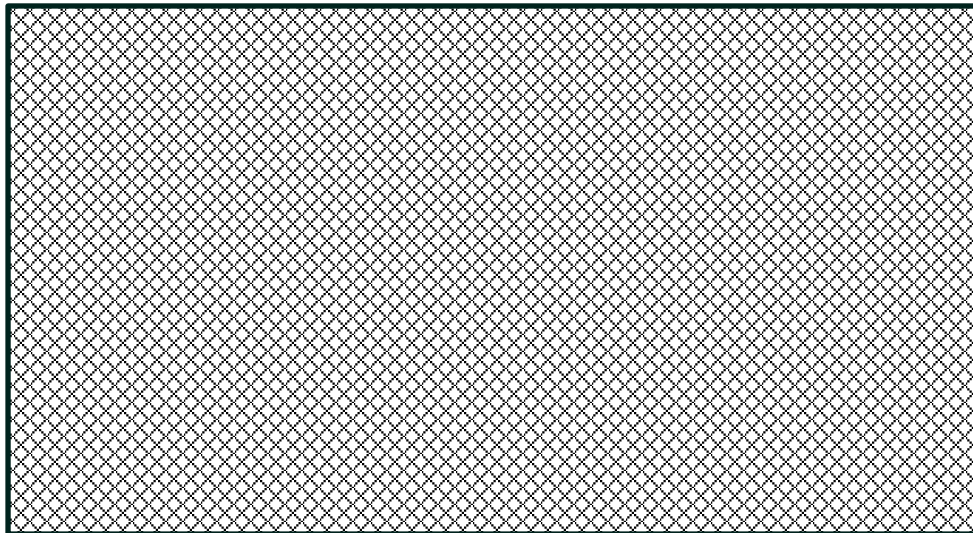
Medicinrådet analyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af asciminib er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med bosutinib. Resultaterne er præsenteret i Tabel 9.

Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

	Asciminib	Bosutinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer en graf, der viser de forventede inkrementelle omkostninger for asciminib beregnet ved forskellige rabatter ift. til AIP, se Figur 5.



Figur 5. Inkrementelle omkostninger ved forskellige rabatniveauer på AIP for asciminib

Da valg af behandling i 3. linje afhænger af patientens tidligere behandling og komorbiditet, samt om baggrunden for skift af behandling skyldes intolerans eller resistens, vil behandlingsmulighederne være bosutinib, nilotinib eller dasatinib (se afsnit 1.4). Medicinrådet udarbejder derfor følsomhedsanalyser, hvor asciminib sammenlignes med nilotinib og dasatinib, se Tabel 10.



Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse, DKK

Følsomhedsanalyse	Lægemiddelomkostninger	Inkrementelle omkostninger
Asciminib	■	-
Nilotinib	■	■
Dasatinib	■	■

4. Diskussion

Medicinrådet har vurderet asciminib til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'er).

Det primære endemål MMR efter 24 uger blev observeret hos 25,5 % (18,87-33,04) af patienter, der fik asciminib, og hos 13,2 % (6,49-22,87) af patienter behandlet med bosutinib. Dette svarer til en absolut forskel på 12,2 %-point (2,2-22,3).

Der blev rapporteret færre bivirkninger ved asciminib end ved bosutinib. Alvorligheden af bivirkninger og byrden af bivirkninger for asciminib og bosutinib vurderes dog at være sammenlignelige.

ASCEMBL-studiet er ublindt, hvilket potentielt kan medføre en bias ift., hvornår patienten stopper i behandlingen. Det ublindede studiedesign kan også have introduceret en bias i rapporteringen af uønskede hændelser, således at de patienter, der ikke blev randomiseret til behandling med det nye lægemiddel, i højere grad rapporterede bivirkninger og ophørte behandling pga. uønskede hændelser. Baselinekarakteristika indikerer, at patienterne i bosutinib-armen muligvis var tungere behandlet og havde mere resistent sygdom end patienterne i asciminib-armen forud for indgang i studiet.

Det er muligt, at disse forhold ved studiedesignet i ASCEMBL samlet set kan forklare den observerede forskel i effekten på MMR og i rapporteringen af uønskede hændelser. Det er derfor ikke muligt for Medicinrådet at vurdere, om der er forskel i effekt og uønskede hændelser mellem asciminib og bosutinib.

Herudover vurderer Medicinrådet, at det ikke er muligt at modellere effekten af asciminib på risikoen for progression og død grundet det meget begrænsede og usikre datagrundlag samt væsentlige antagelser i modellen, der ikke er understøttet af data. Medicinrådets analyse, hvori der kun indgår lægemiddelomkostninger for ét års behandling, viser, at de årlige inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af asciminib er ca. ■ DKK sammenlignet med bosutinib. Hvis asciminib sammenlignes med nilotinib og dasatinib, bliver de årlige inkrementelle omkostninger hhv. ca. ■ DKK og ca. ■ DKK.



Asciminib har en anden molekylær virkningsmekanisme end de andre tilgængelige TKI'er og en anderledes bivirkningsprofil end bosutinib. Asciminib kan derfor være en relevant behandling at kunne tilbyde patienter med CML, hvis effektiviteten er tilsvarende de eksisterende behandlingsmuligheder.



5. Referencer

1. cancer.dk. Kronisk myeloid leukæmi, CML [internet]. [citeret 26. januar 2023]. Tilgængelig fra:
https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/2/9452/1636980465/sygdomspj_ece-kronisk-myeloid-leukaemi-2021-1udg-web.pdf
2. Database D, Neoplasier KM. Dansk Database for Kroniske Myelo- proliferative Neoplasier Årsrapport 2021 For opgørelsesperioden. 2022;(december 2021):1–54.
3. EMA. EMA produktresumé [internet]. Tilgængelig fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_da.pdf
4. Retningslinje K, Faglig G, Retningslinjer K, Planlagt R. Kronisk myeloid leukæmi , BCR- ABL1-positiv (CML). 2022;(december):0–30.
5. EPAR asciminib. Assessment report. 2022;31(June).
6. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031–41.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal - Bosutinib for previously treated Chronic Myeloid Leukaemia - Committee Papers [TA401]. 2016;
8. 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.
9. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Heal*. 2010;13(1):103–11.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal - Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia - Committee Papers [TA451]. 2017;
11. Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt JL, Frampton GK, Clegg A. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib - resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2012;16(23).
12. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, Lipton J, Vitek A, Michallet M, Siegert W, Ullmann A, Wassmann B, Niederwieser D FTCLWP of the EG of B and MT (EBMT). Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia.



Leukemia. 2003;17(9):1707–12.

13. Kantarjian HM, Brien SO, Cortes JE, Giralt SA, Rios MB, Shan J, et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2002;100(5):1590–5.
14. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2008;6(1):84. Tilgængelig fra: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-6-84>
15. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple Technology Appraisal - Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first line treatment of chronic myeloid leukaemia (incl part-review of TA70) - Committee Papers [TA426]. 2016;
16. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat Med*. 2015;29(10):899–907.
17. Jabbour E, Cortes J, Santos FPS, Jones D, O'Brien S, Rondon G, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*. 2011;117(13):3641–7.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende kroniske myeloproliferative sygdomme (inkl. kronisk myeloid leukæmi)

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Indstillet som formand af Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Gitte Thomsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Andreja Dimitrijevic <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lene Udby <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Bo Kok Mortensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Andreas Brønden <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mette Munk <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Michael Olsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Annette Johansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinerådets sekretariat

Medicinerådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



7. Versionslog

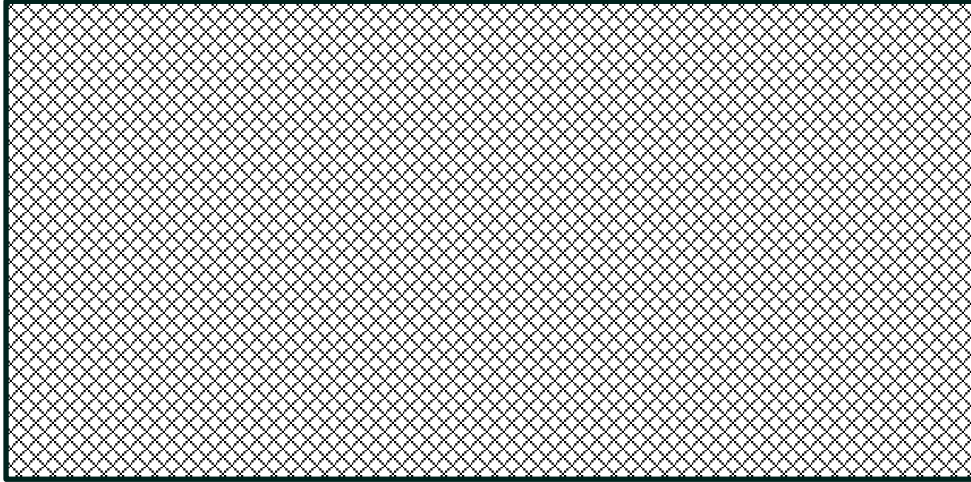
Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet.

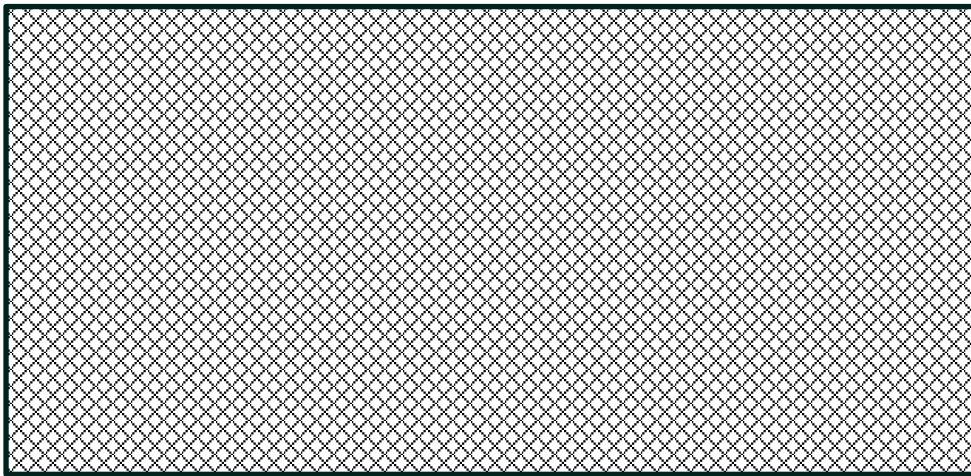


8. Bilag

8.1 Ekstrapolering af TTD



Figur 6. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede TTD-kurver for asciminib



Figur 7. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede TTD-kurver for bosutinib

8.2 Lægemedielomkostninger

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 11.



Tabel 11. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (maj 2023)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Asciminib	20 mg	60 stk.	■	Amgros
	40 mg	60 stk.	■	Amgros
Bosutinib	100 mg	28 stk.	■	Amgros
	400 mg	28 stk.	■	Amgros
	500 mg	28 stk.	■	Amgros
Nilotinib	50 mg	120 stk.	■	Amgros
	150 mg	112 stk.	■	Amgros
	200 mg	112 stk.	■	Amgros
Dasatinib	20 mg	60 stk.	■	Amgros
	50 mg	60 stk.	■	Amgros
	70 mg	60 stk.	■	Amgros
	100 mg	30 stk.	■	Amgros
	140 mg	30 stk.	■	Amgros



8.3 Data for livskvalitet målt via EQ-5D-VAS

Tabel 12. Måling af livskvalitet i ASCSEMBL via EQ-5D-VAS fra baseline og indtil 48 uger efter ("change fra baseline" er antallet af individer med målinger ved baseline (n=157) samt ved den respektive efterfølgende opfølgning).

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk