

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Asciminib

**Neues Anwendungsgebiet: chronische
myeloische Leukämie, Philadelphia-
Chromosom+, chronische Phase (Ph+ CML-
CP)**

Berlin, den 23. März 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Asciminib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische myeloische Leukämie, Philadelphia-Chromosom-+, chronische Phase (Ph+ CML-CP)) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2196,
CML, Erst- und Zweitlinientherapie

Auftrag: A25-150, Version 1.0, Stand: 26.02.2026

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9391/2026-03-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Asciminib_D-1267.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-12-01-D-1267

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1287/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingereichte Daten	5
Fragestellung 1	5
Eingeschlossene Ergebnisse	6
Mortalität.....	6
Morbidität	6
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	6
UE	7
Fragestellung 2	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fragestellung 1	7
Fragestellung 2	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis.....	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Asciminib ist ein potenter Inhibitor der ABL/BCR::ABL1-Tyrosinkinase. Asciminib hemmt die ABL1-Kinase-Aktivität des BCR::ABL1-Fusionsproteins, indem der Wirkstoff gezielt an die Myristoyl-Bindungstasche von ABL bindet. Die allosterische Inhibition von ABL durch Asciminib unterscheidet sich somit von der Wirkung der meisten zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), welche an die ATP-Bindungsstelle des Fusionsproteins binden (1, 2).

Asciminib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Asciminib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP)	
1	Erstlinientherapie	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib
2	die zuvor mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden; Zweitlinientherapie	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit BCR-ABL-TKI behandelt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen (und ist deshalb nicht Bestandteil der ZVT).

d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen/-ärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).

ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Die AkdÄ stimmt dieser ZVT zu.

Eingereichte Daten

Fragestellung 1

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat eine Metaanalyse aus Daten zweier Phase-III-Studien eingereicht:

- Die Studie ASC4FIRST ist eine noch laufende, zulassungsrelevante, multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Asciminib mit einem von der Prüferärztin/dem Prüferarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) (3). Es wurden insgesamt 405 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 1:1 auf Asciminib (N = 201) oder einem von der Prüferärztin oder dem Prüferarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) (N = 204) randomisiert.
- Die Studie ASC4START ist eine noch laufende, unveröffentlichte, multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Asciminib mit Nilotinib (4). Es wurden insgesamt 568 Patientinnen und Patienten 1:1 auf Asciminib (N = 284) oder Nilotinib (N = 284) randomisiert.

Der primäre Endpunkt war in der Studie ASC4FIRST das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 48 und in der Studie ASC4START der Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE). Darüber hinaus wurden in beiden Studien das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE erhoben.

Der pU fasste die Ergebnisse der Studien ASC4FIRST und ASC4START auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) metaanalytisch zusammen.

Das Verzerrungspotential der Metaanalyse ist – wie auch in der IQWiG-Nutzenbewertung dargestellt – für die Endpunkte, aus denen ggf. ein Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, hoch, da es sich um heterogene Studien handelt, die zudem ein offenes Studiendesign vorweisen (5).

U. a. für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Endpunkte zu Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten vor, die aufgrund fehlender Baselinewerte zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Das wären entscheidende Daten zur klinischen Relevanz gewesen, wenn sie wissenschaftlich zuverlässig den Studienbeginn und den Studienverlauf abgebildet hätten.

Die vom pU vorgelegte Hauptanalyse der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt insgesamt nur 54–59 % der randomisierten Patientinnen und Patienten. Grundsätzlich sind Auswertungen, in die weniger als 70 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingehen, für die Nutzenbewertung nicht geeignet (IQWiG Dossierbewertung, S. I.53–I.54).

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in beiden Studien bis auf den Endpunkt Progression in die Blastenkrise systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (oder zuzüglich 30 Tage bzw. 12 Wochen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen wünschenswert, dass auch diese Endpunkte, sowie das Überleben, über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Eingeschlossene Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Medianes Überleben in Monaten:

Asciminib nicht erreicht (n. e.) vs. TKI n. e. (Hazard Ratio [HR] 0,78; $p = 0,713$).

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien.

Morbidität

- Progression in die Blastenkrise

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

Asciminib n. e. vs. TKI n. e. (HR 1,87; $p = 0,462$).

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien.

- Symptomatik

Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Verstopfung, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START jeweils in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Das Ausmaß des Effektes ist jedoch für diese Endpunkte jeweils nicht mehr als geringfügig. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib. Die Daten zu den Endpunkten Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust und Diarrhö zeigen keinen relevanten Vorteil für Asciminib. Der Gesundheitszustand mittels EQ-5DVAS wurde nur in der ASC4FIRST Studie erhoben, die Ergebnisse zeigten sich nicht schlüssig.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt soziale Funktion, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigte sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START in der Hauptanalyse und in den beiden Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib. Für die weiteren Endpunkte konnte kein ähnlicher Vorteil gezeigt werden.

UE

Für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad ≥ 3) ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich allerdings ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib. Für den Endpunkt schwere Gefäßerkrankungen ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Asciminib. Da es sich hier aber in erster Linie um Hypertonie als UE handelte, ist der Stellenwert dieses Nachteils nur als mittelgradig zu bewerten.

Fragestellung 2

Der pU hat zu dieser Fragestellung keine geeigneten Daten eingereicht, so dass kein Zusatznutzen für diese Fragestellung anerkannt werden kann. Der pU verweist auf das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Asciminib in der Drittlinie, diese Daten können jedoch nicht einfach so für die Beantwortung der Fragestellung in der Zweitlinie herangezogen werden. Aus klinischer Sicht ist dies besonders problematisch, da der Bedarf nach neuen, wirksamen Therapien bei Ph+ CML-CP bei Verträglichkeitsproblemen in der Erstlinie in der klinischen Praxis größer ist, als weitere Therapieoptionen bei therapienaiven Patientinnen und Patienten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung 1

Der metaanalytische Ansatz des pU erschwert die Interpretation der Daten und die Bestimmung des Stellenwerts von Asciminib in der Therapie der Ph+ CML-CP. Etwa 50 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der ASC4FIRST-Studie wurden mit Imatinib behandelt und nicht mit TKI der zweiten Generation, so dass eine Übertragung der Daten auf einen Vergleich mit TKI der zweiten Generation nicht möglich ist.

Das offene Studiendesign birgt komplexe Fallstricke. Es ist unklar nach welchen Kriterien ein Abbruch aufgrund von UE folgte. Weiterhin können auch UE niedrigen Grades bei CML relevant sein, da beispielsweise bei jahrelanger Dauertherapie ohne Pause auch geringe Übelkeit belastend ist.

Die Zeit bis zum Erreichen einer MMR mit Asciminib war mit 24,3 Wochen knapp halb so lang wie mit der Vergleichstherapie (47,1 Wochen) (Modul 4A, S. 229) in Studie ASC4FIRST. Weil die Schnelligkeit, mit der eine MMR erreicht wird, mit einem potenziellen besseren Outcome (Chance auf therapiefreie Remission) assoziiert ist, ist dieser Endpunkt ebenfalls klinisch relevant (6), wurde aber vom IQWiG nicht berücksichtigt.

Insgesamt zeigten sich in der Metaanalyse positive Effekte bei den Endpunkten Symptomatik und UE, welche bei Abwesenheit eines Vorteils beim Gesamtüberleben, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für diese Fragestellung begründen.

Fragestellung 2

Relevante Daten zu Fragestellung 2 müssen in einem weiteren Verfahren eingereicht werden.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph+ CML-CP in der Erstlinientherapie ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Asciminib.

Aus Sicht der AkdÄ kann bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit einem TKI behandelt wurden (Zweitlinientherapie) **kein Zusatznutzen** für Asciminib durch entsprechende Daten **belegt** werden. Es wird vorgeschlagen, den Beschluss zu befristen und eine Einreichung der vorhandenen, relevanten Daten zur Bewertung zu fordern.

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation „Scemblix® 20 mg/40 mg Filmtabletten“; November 2025.
2. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019; 381(24):2315–26. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
3. Hochhaus A, Wang J, Kim D-W, Kim DDH, Mayer J, Goh Y-T et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2024; 391(10):885–98. doi: 10.1056/NEJMoa2400858.
4. Hochhaus A, Mahon F-X, Brümmendorf TH, Le Coutre PD, Andorsky DJ, Saussele S et al. Primary endpoint results of the phase 3b ASC4START trial of asciminib (ASC) vs nilotinib (NIL) in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Time to treatment discontinuation due to adverse events (TTDAE). *JCO* 2025; 43(16_suppl):6501. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6501.
5. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
6. 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. doi: 10.1182/blood-2013-06-510396.