

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Asciminib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP).

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Erst- und Zweitlinientherapie. Patientinnen und Patienten, die bereits 2 oder mehr Vorthapien erhalten haben, waren bereits Gegenstand der Nutzenbewertung A25-70 mit dem zugehörigen Addendum A25-129.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Asciminib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP); Erstlinientherapie	▪ Imatinib - oder ▪ Nilotinib - oder ▪ Dasatinib - oder ▪ Bosutinib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), 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.
 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 Vorthherapie 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie).
 d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt für beide Fragestellungen der im Beratungsgespräch am 15.02.2024 vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Am 09.12.2025 erfolgte nach Dossiereinreichung eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Durch diese Änderung wurden für Fragestellung 1 die Therapieoptionen Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib um die Option Bosutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie erweitert. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 09.12.2025.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden abweichend

von den Einschlusskriterien des pU, der ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen einschließt, RCTs ohne Einschränkung der Studiendauer herangezogen. Weiterhin berücksichtigt der pU für Fragestellung 2 in seiner Informationsbeschaffung RCTs, in die Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie eingeschlossen wurden. Für die Fragestellung 2 sind jedoch nur RCTs relevant, in die Patientinnen und Patienten mit genau 1 Vortherapie (Zweitlinientherapie) eingeschlossen wurden.

Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Erstlinientherapie

Studienpool und Studiendesign – ASC4FIRST und ASC4START

Für die Nutzenbewertung werden die beiden Studie ASCFIRST und ASC4START eingeschlossen. Die Studien ASC4FIRST und ASC4START sind laufende, multizentrische, offene RCTs. In der Studie ASC4FIRST erfolgt der Vergleich von Asciminib mit einem von der Prüferärztin / dem Prüferarzt ausgewählten Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) und in der Studie ASC4START gegenüber Nilotinib. Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP).

In die Studie ASC4FIRST wurden insgesamt 405 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Asciminib (N = 201) oder einer Behandlung mit einem von der Prüferärztin / dem Prüferarzt vor Randomisierung ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) (N = 204) zugeteilt. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung war Bosutinib noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU hat daher eine Teilpopulation vorgelegt, in der die Patientinnen und Patienten, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden, nicht berücksichtigt wurden. Da in der Studie ASC4FIRST nur 3,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden, wird nicht davon ausgegangen, dass der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Studie ASC4FIRST mit den Ergebnissen aus der Studie ASC4START metaanalytisch zusammengefasst (siehe Abschnitt Metaanalytische Zusammenfassung der Studien ASC4FIRST und ASC4START), wodurch sich der genannte Anteil an Patientinnen und Patienten bezogen auf die bewertungsrelevante Gesamtpopulation auf 1,5 % verringert.

In die Studie ASC4START wurden insgesamt 568 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Asciminib (N = 284) oder Nilotinib (N = 284) zugeteilt.

In den beiden Studien erfolgte die Behandlung mit Asciminib und den TKIs im Vergleichsarm (ASC4FIRST: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib; ASC4START: Nilotinib) weitgehend gemäß den

Angaben der jeweiligen Fachinformationen. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde in beiden Studien bis zur Krankheitsprogression, bestätigtem Verlust des guten molekularen Ansprechens (MMR; gemäß ELN-Kriterien), Unverträglichkeit, Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes, Rückzug der Einwilligung, Wechsel in die Phase der behandlungsfreien Remission (TFR), Therapieversagen (gemäß ELN-Kriterien), Tod oder Studienende durchgeführt. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war in beiden Studien nicht vorgesehen. Folgetherapien waren für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen der beiden Studien nach Krankheitsprogression ohne Einschränkungen erlaubt.

Der primär 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 (UEs). Darüber hinaus wurden in beiden Studien das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs erhoben.

Datenschnitte

ASC4FIRST

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 22.10.2024 herangezogen. Dieser Datenschnitt erfolgte, nachdem alle Patientinnen und Patienten 96 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben.

ASC4START

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 15.05.2025, der nach 65 Therapieabbrüchen aufgrund von UEs erfolgte, herangezogen.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studien ASC4FIRST und ASC4START

Der pU fasst die Ergebnisse der Studien ASC4FIRST und ASC4START auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) metaanalytisch zusammen. Diese Metaanalyse wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progression in die Blastenkrise, SUEs, schwere UEs und Gefäßerkrankungen (schweres UE) ergibt sich in den Studien ASC4FIRST und ASC4START jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik und den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 in den Studien

ASC4FIRST und ASC4START, sowie für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D in der Studie ASC4FIRST, ergibt sich jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies wird insbesondere durch einen hohen Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender Baselinewerte begründet. Grundsätzlich wäre der Anteil an berücksichtigten Patientinnen und Patienten (ca. 54 bis 59 %) für ein Heranziehen der Ergebnisse zu gering. Der pU legt jedoch zusätzlich umfangreiche Analysen zur Überprüfung des Mechanismus und des Einflusses der fehlenden Baselinewerte sowie Sensitivitätsanalysen vor. Diese ermöglichen, Richtung und Stärke der Verzerrung eines Effektes soweit einzuschätzen, dass unter bestimmten Voraussetzungen dennoch ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

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

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progression in die Blastenkrise, SUEs, schwere UEs und Gefäßerkrankungen (schwere UEs) können auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse mit 2 Studien mit jeweils hoher Aussagesicherheit maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Für die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten ist aufgrund der zahlreichen Unsicherheiten in der vorliegenden Datensituation trotz Reproduktion der Ergebnisse keine Heraufstufung der Aussagesicherheit möglich. Daher können für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten trotz Vorliegen einer Metaanalyse maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Basis der Metaanalyse maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

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. Um diesen Aspekt zu adressieren legt der pU mehrere Zusatzanalysen und 3 verschiedene Auswertungen zu diesen Endpunkten vor. In der vom pU als Hauptanalyse bezeichneten Auswertung wurden Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung an Tag 1 zensiert. Somit beruhen beobachtete Effekte nur auf Basis von Patientinnen und Patienten mit Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung. Weiterhin legt der pU 2 Sensitivitätsanalysen vor, eine mit einer erweiterten Definition der

Baseline (beobachtete Effekte beruhen auf Patientinnen und Patienten mit einer Erhebung der Baselinewerte vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Patientinnen und Patienten ohne erweiterten Baselinewert wurden an Tag 1 zensiert) und eine mit multipler Imputation für Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung unter Verwendung der Daten von Patientinnen und Patienten mit Baselinewert zur Randomisierung. Für die Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse der vom pU als Hauptanalyse bezeichneten Auswertung herangezogen. Ein Zusatznutzen wird nur dann abgeleitet, wenn in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Effekt mit mindestens geringem Ausmaß vorliegt, der durch beide Sensitivitätsanalysen bestätigt wird. Das Ausmaß des Zusatznutzens bei einem Endpunkt ist zudem nur dann quantifizierbar, wenn das Ausmaß der Effekte in allen 3 Analysen identisch ist.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Progression in die Blastenkrise

Für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Hauptanalyse unter Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen.

EORTC QLQ-C30 – Fatigue, Schlaflosigkeit und Verstopfung

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. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START in der Hauptanalyse und in beiden Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigen sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bereits in der Hauptanalyse heterogene Studienergebnisse ohne konkludente Effekte. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bereits in der Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust und Diarrhö

Für die Endpunkte Appetitverlust und Diarrhö, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START zwar in der Hauptanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib allerdings zeigt sich in mindestens einer der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen jedoch entweder kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen oder zeigen sich heterogene Studienergebnisse ohne konkludente Effekte. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-CML24)

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-CML24 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde ausschließlich in der Studie ASC4FIRST erhoben.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS, zeigt sich in der Hauptanalyse zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib, allerdings liegt in der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation für Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Hauptanalyse unter Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen.

EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bereits in der Hauptanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen oder zeigen sich keine konkludenten Effekte bei heterogenen Studienergebnissen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START zwar in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib allerdings nicht in der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation für Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START in der Hauptanalyse und in den beiden Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

EORTC QLQ-CML24

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben anhand des EORTC QLQ-CML24 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gefäß Erkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Gefäß Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Erstlinientherapie)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Fragestellung 1 mehrheitlich positive und 1 negativer Effekt für Asciminib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie Morbidität für Übelkeit und Erbrechen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für soziale Funktion ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein positiver Effekt bei Abbruch wegen UEs mit einem Hinweis auf einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes. Demgegenüber steht ein negativer Effekt bei dem Endpunkt Gefäßerkrankungen (schwere UEs) mit einem Beleg für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes.

In der Gesamtschau überwiegen die positiven Effekte von Asciminib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Erstlinientherapie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Zweitlinientherapie

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die vorliegende Fragestellung.

Übertragung von Ergebnissen von Patientinnen und Patienten aus der RCT ASCEMBL auf die Zielpopulation nicht möglich

Vorgehen und Argumentation des pU zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen

Der pU führt eine Informationsbeschaffung für alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten ungeachtet der Therapielinie durch und identifiziert die RCT ASCEMBL, die bereits aus früheren Nutzenbewertungsverfahren bekannt ist. Bei der Studie ASCEMBL handelt es sich um eine offene, abgeschlossene RCT zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP eingeschlossen wurden, die zuvor mit 2 oder mehr TKIs behandelt worden waren. Gemäß pU sei die Evidenz der Studie ASCEMBL auf Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinie, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, übertragbar. Der pU begründet dies mit therapielinienunabhängigen Behandlungsempfehlungen sowie der erfolgten Zulassung für alle Therapielinien durch die EMA ohne direkt vergleichende Daten von Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie. Gemäß der durchgeführten prädiktiven Modellierung zur MMR sei zu erwarten, dass das Ausmaß der Wirksamkeit bei einmalig vorbehandelten Patientinnen und Patienten zwischen der festgestellten Wirksamkeit bei therapienaiven Patientinnen und

Patienten und bei mindestens 2-malig vorbehandelten Patientinnen und Patienten liege. Bezüglich der Sicherheit hätten Patientinnen und Patienten, die mit nur einem TKI vorbehandelt seien, eine günstigere Prognose hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund geringerer Komorbiditäten im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die bereits mit mindestens 2 TKI vorbehandelt sind. Daher sei davon auszugehen, dass das Sicherheitsprofil für Asciminib bei der Zweitlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP mindestens so günstig sei wie das von Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 2 TKI vorbehandelt sind. Zudem würden neue Sicherheitsdaten aus der 1-armigen Studie ASC2ESCEATE darüber hinaus zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Asciminib auch bei Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, die mit einem TKI vorbehandelt waren, mit dem zuvor etablierten Sicherheitsprofil von Asciminib übereinstimme.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Für die Ausgangspopulation (Patientinnen und Patienten, die mit 2 oder mehr TKIs vorbehandelt sind) und Zielpopulation (Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie) führt der pU zwar eine Informationsbeschaffung nach RCTs durch. Es erfolgt jedoch keine Informationsbeschaffung, um alle potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zur Intervention und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zielpopulation (Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie) zu identifizieren. Der pU verweist lediglich selektiv auf die 1-armige Studie ASC2ESCEATE und stellt in Modul 4 A ausschließlich die Auswertungen zum MMR und zum Abbruch wegen UEs dar. Eine adäquate Aufbereitung der Daten zu Patientinnen und Patienten, die zuvor mit genau einem TKI behandelt wurden, erfolgt nicht. Die vom pU vorgelegten, unzureichend aufgearbeiteten Daten sind für eine Übertragung der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten, die mit 2 oder mehr TKIs vorbehandelt sind, auf Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie nicht geeignet. Es liegt daher insgesamt keine ausreichende Evidenz von Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinientherapie vor, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten, die mit 2 oder mehr TKIs vorbehandelt sind, auf Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie stützen könnten.

Weiterhin geht aus dem Beratungsgespräch vom 15.02.2024 hervor, dass gemäß G-BA eine Übertragung der Evidenz von Patientinnen und Patienten, die zuvor mit 2 oder mehr TKI vorbehandelt wurden, auf Patientinnen und Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt wurden, medizinisch nicht naheliegend sei, da es sich um unterschiedliche Behandlungssituationen und Patientenkollektive handele. Die CML sei eine progrediente Erkrankung, bei der davon auszugehen sei, dass sich die Patientencharakteristika und der Therapieverlauf mit zunehmender Anzahl an Vortherapien relevant verändere.

Unabhängig davon wurde die Studie ASCEMBL in dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren (A25-70) aufgrund dessen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht umgesetzt erachtet wurde, als nicht relevant für die Nutzenbewertung von Asciminib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, die mit 2 oder mehr TKIs vorbehandelt sind eingestuft. Eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten, die mit 2 oder mehr TKIs vorbehandelt sind, auf Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie ist damit ungeachtet der Mängel hinsichtlich der Informationsbeschaffung des pU, der unzureichenden Aufarbeitung der Daten und der medizinischen Sinnhaftigkeit einer Übertragung nicht möglich.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase in der Zweitlinientherapie, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Zweitlinientherapie)

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase in der Zweitlinientherapie keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib.

Tabelle 3: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP); Erstlinientherapie	▪ Imatinib - oder ▪ Nilotinib - oder ▪ Dasatinib - oder ▪ Bosutinib	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden; Zweitlinientherapie	Eine individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von ▪ Nilotinib, ▪ Dasatinib, ▪ Bosutinib und ▪ Ponatinib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie).
 d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.