

Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the width of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-150

Version: 1.0

Stand: 26.02.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2196

DOI: 10.60584/A25-150

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2025

Interne Projektnummer

A25-150

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-150>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-150>.

Schlagwörter

Asciminib, Leukämie – Myeloische – Chronische – BCR/ABL-positiv, Nutzenbewertung, NCT04971226, NCT05456191

Keywords

Asciminib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Benefit Assessment, NCT04971226, NCT05456191

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Hardebeck
- Dorothee Ehlert
- Deborah Ingenhag-Reister
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit
- Fabian Lotz
- Anne-Kathrin Petri
- Dominik Schierbaum

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Asciminib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Erst- und Zweitlinientherapie. Patientinnen und Patienten, die bereits 2 oder mehr Vorthérapien erhalten haben, waren bereits Gegenstand der Nutzenbewertung A25-70 mit dem zugehörigen Addendum A25-129 [1,2].

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.9
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.11
I 2 Fragestellung.....	I.24
I 3 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Erstlinientherapie.....	I.27
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.27
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.27
I 3.1.2 Studiencharakteristika	I.28
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.49
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.49
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.57
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.60
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.70
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.71
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.71
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.76
I 4 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Zweitlinientherapie	I.78
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.78
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.80
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.80
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.81
I 6 Literatur.....	I.82
I Anhang A Suchstrategien.....	I.86
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.87
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.87
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.88
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.98

I Anhang B.4	Nebenwirkungen	I.104
I Anhang C	Metaanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen	I.109
I Anhang D	Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität	I.111
I Anhang E	Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten mit und ohne fehlende Baselinewerte.....	I.115
I Anhang F	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.116
I Anhang G	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.130

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Asciminib	I.12
Tabelle 3: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.23
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Asciminib	I.25
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	I.28
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.29
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.33
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.38
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.40
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.43
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindesten 1 Studie) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.45
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.48
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI.....	I.50
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.58
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	I.61
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI.....	I.66
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. TKI.....	I.73
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.76
Tabelle 19: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.81
Tabelle 20: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI	I.111
Tabelle 21: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS – RCT, direkter Vergleich – (Morbidität) Asciminib vs. TKI	I.114
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI (Studie ASC4FIRST) ..	I.117

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI (Studie ASC4FIRST)	I.119
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI (Studie ASC4FIRST)	I.120
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI (Studie ASC4FIRST)	I.121
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START)	I.123
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START)	I.125
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START)	I.126
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START)	I.127

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.87
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.87
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.88
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.88
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.89
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.89
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.90
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.90
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.91
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.91
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.92
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.92
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.93
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.93
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.94

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.94
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.95
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.95
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.96
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.96
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.97
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.98
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.98
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.99
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.99
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.100
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.100
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.101
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.101
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.102
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.102

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.103
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.103
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.104
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.104
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.105
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.105
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.106
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.106
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.107
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	I.107
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	I.108
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025.....	I.108
Abbildung 44: Metaanalyse für den Endpunkt UE (ergänzend dargestellt), Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START.....	I.109
Abbildung 45: Metaanalyse für den Endpunkt SUE, Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START.....	I.109
Abbildung 46: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UE, Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START.....	I.109
Abbildung 47: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE, Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START	I.110
Abbildung 48: Metaanalyse für den Endpunkt Gefäßerkrankung (SOC, schwere UEs), Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START.....	I.110
Abbildung 49: Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten mit und ohne fehlende Baselinewerte (gemäß Definition im statistischen Analyseplan), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	I.115

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCR:ABL1	Breakpoint Cluster-Region-Abelson Gen
CML	chronische myeloische Leukämie
CP	chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy – General Item 5
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
MAR	Missing at random
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMR	gutes molekulare Ansprechen
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph ⁺ CML CP	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-CML24	Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

Abkürzung	Bedeutung
TFR	behandlungsfreie Remission
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuellen Analogskala

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 Minstdauer 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 Prüferin / dem Prüfer 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 Prüferin / dem Prüfer 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 Prüfarztin / des Prüfarztes, 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.

Gefäßerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (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.

I 2 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 Vortherapien erhalten haben, waren bereits Gegenstand der Nutzenbewertung A25-70 mit dem zugehörigen Addendum A25-129 [1,2].

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt für beide Fragestellungen der im Beratungsgespräch am 15.02.2024 [4] 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 Patientinnen mit genau 1 Vortherapie (Zweitlinientherapie) eingeschlossen wurden.

I 3 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Erstlinientherapie

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Asciminib (Stand zum 10.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Asciminib (letzte Suche am 04.11.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Asciminib (letzte Suche am 04.11.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Asciminib (letzte Suche am 04.11.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Asciminib (letzte Suche am 15.12.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CABL001J12301 (ASC4FIRST ^c)	ja	ja	nein	ja [5,6]	ja [7-9]	ja [10]
CABL001J12302 (ASC4START ^c)	nein	ja	nein	ja [11,12]	ja [13-15]	nein
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung werden die Studien ASC4FIRST und ASC4START herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
ASC4FIRST	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML-CP^c - mit typischen BCR::ABL1-Transkript [e14a2 und / oder e13a2]^d - ECOG-PS von 0 oder 1	Asciminib (N = 201) TKI^a (N = 204) davon vom pU vorgelegte Teilpopulation^e: Asciminib (n = 197) TKI^e (n = 193)	Screening: 21 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, bestätigtem Verlust des MMR^f, Therapieversagen^f, Unverträglichkeit, Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüfarztes, Rückzug der Einwilligung, Wechsel in die TFR Phase^g, Tod oder Studienende^h Nachbeobachtungⁱ: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende	116 Zentren in: Australien, Belgien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Republik Korea, Schweden, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ungarn, USA Vereinigtes Königreich 10/2021–laufend Datenschnitte: 28.11.2023^j 22.10.2024^k	primär: MMR zu Woche 48 sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
ASC4START	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML-CP^c - mit typischen BCR::ABL1-Transkript [e14a2 und / oder e13a2]^{d, l} - ECOG-PS von 0 oder 1	Asciminib (N = 284) Nilotinib (N = 284)	Screening: 21 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, bestätigtem Verlust des MMR^f, Therapieversagen^f, Unverträglichkeit, Entscheidung der Prüferztin oder des Prüfarztes, Rückzug der Einwilligung, Tod, Wechsel in die TFR Phase^g oder Studienende^h Nachbeobachtungⁱ: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende	120 Zentren in: Argentinien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Italien, Jordanien, Kanada, Malaysia, Niederlande, Oman, Republik Korea, Rumänien, Schweiz, Singapur, Slowakei, Südafrika, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigte Arabische Emirate, Vereinigtes Königreich 11/2022–laufend Datenschnitte: 03.09.2024^m 15.05.2025ⁿ	primär: Behandlungsabbruch aufgrund von UEs sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
a. Studie ASC4FIRST: Vor der Randomisierung trifft der Prüfarzt / die Prüfarztin in Absprache mit der Patientin / dem Patienten unter Berücksichtigung des aktuellen Behandlungsparadigmas sowie der Patientencharakteristika und Komorbiditäten die Auswahl des bei einer Zuteilung in den Vergleichsarm verwendeten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib); Studie ASC4START: Nilotinib b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung c. Ph⁺ CML-CP-Diagnose gemäß ELN 2020 Kriterien [16] mit zytogenetischer Bestätigung des Philadelphia Chromosoms innerhalb der letzten 3 Monate; zusätzlich für die Studie ASC4START: ein kryptisches Ph-Chromosom sollte durch eine Metaphase-FISH nachgewiesen sein d. im Screening quantifiziert durch eine standardisierte RQ-PCR e. Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib zugeteilt wurden. Zur Erläuterung siehe die nachfolgenden Textabschnitte f. gemäß ELN-Kriterien [16] g. Beim Erfüllen bestimmter Remissionskriterien konnten die Patientinnen und Patienten in eine TFR-Phase wechseln; in der ASC4FIRST wurde die TFR-Phase erst mit Amendment 4 des Studienprotokolls nach dem relevanten Datenschnitt eingefügt; in der ASC4START wurde die TFR-Phase mit Amendment 2 des Studienprotokolls noch vor dem Datenschnitt eingefügt. h. ASC4FIRST: bis zum relevanten Datenschnitt war das Studienende nach maximal 5 Jahren geplant, mit Amendment 4 des Studienprotokolls wurde die Behandlungsdauer auf maximal 8 Jahre ab dem Zeitpunkt wo die letzte Patientin / der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, verlängert. In der ASC4START war das Studienende mit Amendment 2 des Studienprotokolls als maximal 5 Jahre Behandlung ohne TFR, oder nach 96 Wochen TFR, oder nach 48 Wochen Wiederbehandlung des letzten Patienten bzw. der letzten Patientin nach der TFR im Falle eines MMR-Verlusts (einschließlich 30 Tage Sicherheitsnachbeobachtungszeitraum zu allen Optionen) definiert. i. endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. j. primäre Analyse: nachdem alle Patientinnen und Patienten 48 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben k. sekundäre Analyse: nachdem alle Patientinnen und Patienten 96 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben l. Sofern der Nachweis durch das zentrale Labor zum Zeitpunkt der Randomisierung noch nicht vorlag, war der Nachweis durch einen in einem akkreditierten lokalen Labor durchgeführten qualitativen Test, der gemäß den lokalen Vorschriften validiert wurde, ausreichend. m. Interimsanalyse: nach 46 Therapieabbrüchen aufgrund von UEs n. primäre Analyse: nach 65 Therapieabbrüchen aufgrund von UEs						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
BCR::ABL1: Breakpoint Cluster-Region-Abelson Gen; CML: chronische myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELN: European Leukemia Network; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; MMR: gutes molekulares Ansprechen; n: vom pU vorgelegte Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Ph ⁺ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RQ-PCR: quantitative Echtzeit-PCR; TFR: behandlungsfreie Remission; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ASC4FIRST	Asciminib 80 mg täglich, oral	Imatinib 400 mg täglich oral oder Nilotinib 300 mg 2-mal täglich, oral oder Dasatinib 100 mg täglich, oral
	Dosisanpassungen:	
	▪ Dosiserhöhung nicht erlaubt ▪ Dosisreduktion^b auf 40 mg täglich bei UEs ▪ Dosisunterbrechung bis zu 28 Tage^c ▪ Behandlungswechsel nicht erlaubt	▪ Dosiserhöhung^d: für Imatinib (auf 600 mg täglich) und für Dasatinib (auf 140 mg täglich); für Nilotinib war keine Dosiserhöhung erlaubt. ▪ Dosisreduktion bei Toxizität gemäß lokalen Zulassungen ▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage^c ▪ Behandlungswechsel nicht erlaubt
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ andere antineoplastische Wirkstoffe inklusive Chemotherapie und / oder Biologika zur Behandlung von CML^e, außer Hydroxyurea oder Anagrelid ▪ Stammzelltransplantation Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere antineoplastische Therapien inkl. Chemotherapien und biologische Therapien^f ▪ andere TKIs zur Behandlung der CML ▪ TKI-Arm: Kontraindikationen gemäß lokaler Zulassung Erlaubte Begleitbehandlung ▪ jede supportive Begleitmedikation (z. B. Antiemetika, Antikoagulantien, Antithrombotika, Blut- und Thrombozytentransfusion^g) ▪ Hydroxyurea während der ersten 2 Behandlungswochen ▪ Bisphosphonate	
ASC4START	Asciminib 80 mg täglich, oral	Nilotinib 300 mg 2-mal täglich, oral
	Dosisanpassungen:	
	▪ Dosiserhöhung nicht erlaubt ▪ Dosisreduktion^b auf 40 mg täglich bei UEs ▪ Dosisunterbrechung bis zu 28 Tage^c ▪ Behandlungswechsel nicht erlaubt	▪ Dosiserhöhung nicht erlaubt ▪ Dosisreduktion auf 200 mg 2-mal täglich ▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage^c ▪ Behandlungswechsel nicht erlaubt
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ andere antineoplastische Wirkstoffe inklusive Chemotherapie und / oder Biologika zur Behandlung von CML, außer Hydroxyurea oder Anagrelid ▪ Stammzelltransplantation Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere antineoplastische Therapien inkl. Chemotherapien und biologische Therapien^f ▪ andere TKIs zur Behandlung der CML	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Erlaubte Begleitbehandlung ▪ jede supportive Begleitmedikation (z. B. Antiemetika, Antikoagulantien, Antithrombotika, Blut- und Thrombozytentransfusion^g) ▪ Hydroxyurea während der ersten 2 Behandlungswochen ▪ Knochenmodifizierende Medikamente	
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt; Studie ASC4START: Nilotinib		
b. Eine Reeskalation zur protokoll-spezifischen Dosis war nur einmal erlaubt, wenn der Zustand der Patientin / des Patienten unter der reduzierten Dosis sich verbessert hat.		
c. Bei Dosisunterbrechung ≥ 28 Tagen für nicht hämatologische Toxizität, oder ≥ 42 Tage bei hämatologischer Toxizität, musste die Studienbehandlung abgebrochen werden		
d. nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes		
e. Eine Vorbehandlung mit Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib für ≤ 2 Wochen war erlaubt.		
f. außer antineoplastische Therapien für neu diagnostizierte solide Tumore, z. B. Prostatakrebs		
g. für Patientinnen und Patienten mit Anämie oder Thrombozytopenie		
CML: chronische myeloische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis		

ASC4FIRST und ASC4START

Die Studien ASC4FIRST und ASC4START sind laufende, multizentrische, offene RCTs. In der Studie ASC4FIRST erfolgt der Vergleich von Asciminib mit einem von der Prüffärztin / dem Prüfarzt 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 Ph⁺ CML-CP. Die Diagnose erfolgte gemäß European LeukemiaNet (ELN)-Kriterien [16] mit zytogenetischer Bestätigung des Philadelphia Chromosoms innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn. In der Studie ASC4START sollte zusätzlich ein kryptisches Philadelphia Chromosom durch eine Metaphase-Fluoreszenz in situ Hybridisierung nachgewiesen werden. In beiden Studien war eine vorherige Behandlung mit Hydroxyurea oder Anagrelid und in der Studie ASC4FIRST zusätzlich eine vorherige Behandlung mit Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, oder Bosutinib für eine Dauer von ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn erlaubt. Außerdem mussten die Patientinnen und Patienten ein typisches Breakpoint Cluster-Region-Abelson Gen (BCR:ABL1)-Transkript (e14a2 und / oder e13a2) aufweisen.

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 Prüffärztin / dem Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) (N = 204) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival (ELTS) Score (niedrig vs. mittel vs. hoch)

und vor Randomisierung ausgewählter TKI gemäß IRT (Imatinib vs. 2. Generation TKI [Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib]).

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) stratifiziert nach ELTS-Score (niedrig vs. mittel vs. hoch) zugeteilt.

Nach einer Behandlungsdauer von mindestens 5 Jahren bis maximal 6 Jahren in der Studie ASC4FIRST bzw. mindestens 3 Jahren bis maximal 5 Jahren in der Studie ASC4START können die Patientinnen und Patienten an einer optionalen behandlungsfreien Remissionsphase (TFR-Phase) teilnehmen, sofern sie bestimmte Remissionskriterien erfüllen. Patientinnen und Patienten, die in die TFR-Phase eintreten und anschließend das Kriterium für ein TFR-Versagen erfüllen oder gemäß der Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes eine Behandlung benötigen, müssen in eine Phase der Wiederaufnahme der Behandlung (Treatment Re-Initiation-Phase) übergehen. Zum Zeitpunkt der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte der beiden Studien war noch keine Patientin bzw. kein Patient in den beiden Studien in die TFR-Phase eingetreten.

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 [17-20]. Auf die Behandlungsoption mit Bosutinib in der Studie ASC4FIRST wird nachfolgend nicht weiter eingegangen. Grund hierfür ist, dass die vor der Randomisierung für eine Behandlung mit Bosutinib zugeteilten Patientinnen und Patienten nicht Bestandteil der vom pU vorgelegten Teilpopulation sind, die für die Nutzenbewertung herangezogen wird (siehe nachfolgenden Textabschnitt).

Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde in beiden Studien bis zur Krankheitsprogression, bestätigtem Verlust des guten molekularen Ansprechens (MMR; gemäß ELN-Kriterien [16]), Unverträglichkeit, Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes, Rückzug der Einwilligung, Wechsel in die TFR-Phase, Therapieversagen (gemäß ELN-Kriterien [16]), 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 (eine Übersicht der antineoplastischen Folgetherapien findet sich in Tabelle 11).

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

Vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie ASC4FIRST

Der G-BA hat für Fragestellung 1 die Wirkstoffe Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Studie ASC4FIRST erfolgt der Vergleich von Asciminib gegenüber allen 4 vom G-BA festgelegten Therapieoptionen. Der pU legt in seinem Dossier allerdings eine Teilpopulation der Studie ASC4FIRST vor (N = 197 vs. N = 193), in der die Patientinnen und Patienten, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden, nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt betrifft dies 4 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 11 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der pU begründet das Heranziehen der Teilpopulation damit, dass Bosutinib nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei. Da Bosutinib erst durch eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nach Dossiereinreichung als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt wurde (siehe Kapitel I 2), ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar. 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. Für die Nutzenbewertung wird daher die vom pU vorgelegte Teilpopulation herangezogen.

Datenschnitte

ASC4FIRST

Bei der Studie ASC4FIRST handelt es sich um eine laufende Studie. Es liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 28.11.2023 (primäre Analyse), nachdem alle Patientinnen und Patienten 48 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben
- 2. Datenschnitt: 22.10.2024 (sekundäre Analyse), nachdem alle Patientinnen und Patienten 96 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 22.10.2024 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

ASC4START

Bei der Studie ASC4START handelt es sich um eine laufende Studie. Es liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 03.09.2024 (Interimsanalyse) nach 46 Therapieabbrüchen aufgrund von UEs
- 2. Datenschnitt: 15.05.2025 (primäre Analyse) nach 65 Therapieabbrüchen aufgrund von UEs

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 15.05.2025 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie Endpunkt	
ASC4FIRST	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
Progression in die Blastenkrise	bis zum Tod oder Studienende
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24)	bis 12 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24	bis 12 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ^b (außer PRO-CTCAE)	Bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
PRO-CTCAE	Bis 12 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation
ASC4START	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
Progression in die Blastenkrise	bis zum Tod oder Studienende
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24)	bis 12 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24	bis 12 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ^b (außer PRO-CTCAE)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
PRO-CTCAE	bis 12 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation
a. Studie ASC4FIRST: Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib durch die Prüferin / den Prüfer; Studie ASC4START: Nilotinib b. SUE, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen, wurden länger als 30 Tage nachbeobachtet EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire CML 24 Items; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtung für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progression in die Blastenkrise erfolgte in beiden Studien bis zum Tod oder Studienende. Für die patientenberichteten

Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität war mit Ausnahme des Endpunkts Gesundheitszustand (nur in der Studie ASC4FIRST erhoben) eine Nachbeobachtung von bis zu 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. Für den Endpunkt Gesundheitszustand war eine Nachbeobachtung bis zur letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen. Die geplante Nachbeobachtung für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen betrug bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Der Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) sollte hingegen bis zu 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet werden.

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 erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib	TKI ^a	Asciminib	Nilotinib
	N = 197	N = 193	N = 284	N = 284
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (15)	50 (16)	48 (15)	49 (15)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	39 / 61	38 / 62	44 / 56
Abstammung, n (%)				
weiß	106 (54)	103 (53)	227 (80)	217 (76)
asiatisch	88 (45)	86 (45)	40 (14)	46 (16)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1)	2 (1)	12 (4)	10 (4)
andere	0 (0)	0 (0)	1 (< 1) ^{b, c}	4 (1) ^{b, c}
fehlend	1 (< 1) ^c	2 (1) ^c	4 (1) ^c	7 (2) ^c
ECOG-PS zu Baseline, n (%)				
0	167 (85)	160 (83)	226 (80)	235 (83)
1	30 (15)	32 (17)	57 (20)	49 (17)
2	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)
fehlend	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Zeit seit der Erstdiagnose der CML bis zur Randomisierung [Wochen], Median [Min; Max]	5,0 [1,9; 16,1]	4,9 [1,3; 14,9]	4,1 [0,0; 15,4]	4,5 [0,7; 16,0]
Blasten im Knochenmark [%], Median [Min; Max] ^d	1,2 [0,0; 14,0]	1,4 [0,0; 7,6]	2,0 [0,0; 23,8]	2,0 [0,0; 11,0]
Blasten und Promyelozyten im Knochenmark [%], Median [Min; Max] ^d	4,1 [0,0; 29,0]	4,8 [0,0; 29,0]	6,0 [0,0; 30,4]	5,0 [0,0; 40,0]
Ph ⁺ -Metaphasen im Knochenmark, kategorisiert [%], n (%)				
0	2 (1)	1 (< 1)	8 (3)	2 (< 1)
> 0–35	0 (0)	2 (1)	5 (2)	14 (5)
> 35–65	1 (< 1)	4 (2)	6 (2)	7 (3)
> 65–95	33 (17)	21 (11)	38 (13)	37 (13)
> 95	146 (74)	151 (78)	197 (69)	194 (68)
fehlend	15 (8)	14 (7)	30 (11)	30 (11)
BCR::ABL1 Verhältnis [% IS] zu Baseline, n (%)				
≤ 10	k. A. ^e	k. A. ^e	1 (< 1)	1 (< 1)
> 10	k. A. ^e	k. A. ^e	278 (98)	277 (98)
fehlend	k. A. ^e	k. A. ^e	5 (2)	6 (2)
ELTS-Score (IRT), n (%)				
hoch	23 (12)	20 (10)	38 (13)	37 (13)
mittel	54 (27)	53 (28)	75 (26)	75 (26)
niedrig	120 (61)	120 (62)	171 (60)	172 (61)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib	TKI ^a	Asciminib	Nilotinib
	N = 197	N = 193	N = 284	N = 284
Jegliche extramedulläre Beteiligung ^f , n (%)				
nein	184 (93)	178 (92)	252 (89)	248 (87)
ja	13 (7)	13 (7)	32 (11)	36 (13)
fehlend	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Vor Randomisierung ausgewählter TKI, n (%)				
Dasatinib	41 (21)	42 (22)	–	–
Imatinib	101 (51)	102 (53)	–	–
Nilotinib	55 (28)	49 (25)	284 (100)	284 (100)
Vorherige TKI ^g , n (%)				
Dasatinib	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Imatinib	20 (10)	9 (5)	0 (0)	0 (0)
Imatinib-Mesilat	3 (2)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
keine	173 (88)	183 (95)	284 (100)	284 (100)
Vorherige Nicht-TKI-Therapie ^h , n (%)	119 (60)	111 (58)	117 (41) ⁱ	112 (39) ⁱ
Therapieabbruch, n (%) ^j	36 (18)	77 (40)	50 (18)	78 (28)
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^k	k. A. ^k	4 (1) ^l	15 (5) ^l
a. Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung b. zusammengesetzt aus den Kategorien „Indigene Völker Amerikas“, „Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner“ und „mehrere“ c. eigene Berechnung d. Werte für 196 vs. 189 Patientinnen und Patienten in der ASC4FIRST und 270 vs. 273 Patientinnen und Patienten in der ASC4START e. Es liegen Angaben nur für die Gesamtpopulation vor; Interventions- vs. Kontrollarm [n (%)] □ ≤ 10 %: 1 (1) vs. 0 (0) □ > 10 %: 99 (99) vs. 102 (100) f. gemäß Einschlusskriterien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Hepatosplenomegalie g. In der ASC4FIRST-Studie war eine kurzzeitige Behandlung mit Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib für einen maximalen Zeitraum von 2 Wochen vor Studienbeginn erlaubt. h. Eine vorherige antineoplastische Therapie war gemäß den Studienprotokollen beider Studien nicht erlaubt, mit Ausnahme einer vorausgegangenen Behandlung mit Hydroxycarbamid und / oder Anagrelid. i. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen im Modul 5. j. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (6 % vs. 13 %) und unzureichender Therapieeffekt (10 % vs. 22 %) in der Studie ASC4FIRST bzw. UEs (7 % vs. 16 %) und unzureichender Therapieeffekt (7 % vs. 7 %) in der Studie ASC4START. Darüber hinaus haben in der Studie ASC4FIRST 2 vs. 3 und in der Studie ASC4START 0 vs. 2 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. k. In der Gesamtpopulation haben 12 (6 %) vs. 19 (9 %) im Interventions- vs. Kontrollarm die Studie zum Datenschnitt 96 Wochen abgebrochen. Angaben zu den häufigen Gründen für den Studienabbruch liegen nicht vor. l. Angaben zu den häufigen Gründen für den Studienabbruch liegen nicht vor.				

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib	TKI ^a	Asciminib	Nilotinib
	N = 197	N = 193	N = 284	N = 284
BCR::ABL1: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CML: Chronische myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival; IRT: Interactive Response Technology k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich				

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie ASC4FIRST und der Studie ASC4START als auch zwischen den Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss 50 (ASC4FIRST) bzw. 49 (ASC4START) Jahre alt und mehrheitlich männlich (ASC4FIRST: 63 %; ASC4START: 59 %). In der Teilpopulation der Studie ASC4FIRST waren die Patientinnen und Patienten hauptsächlich weißer (54 %) oder asiatischer (45 %) Abstammung, in der Studie ASC4START hingegen zum Großteil weißer Abstammung (76 %). Insgesamt wiesen in den Studien ASC4FIRST bzw. ASC4START 62 % bzw. 60 % der Patientinnen und Patienten einen niedrigen, 27 % bzw. 26 % einen mittleren und 11 % bzw. 13 % einen hohen ELTS-Score auf. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglicher extramedullärer Beteiligung in Form einer Hepatosplenomegalie ist in der Studie ASC4FIRST mit 7 % etwas niedriger als in der Studie ASC4FIRST mit 12 %. In der Teilpopulation der Studie ASC4FIRST erhielten insgesamt mehr Patientinnen und Patienten eine vorherige Nicht-TKI-Therapie (Hydroxycarbamid und / oder Anagrelid) als in der Studie ASC4START (ASC4FIRST: 59 %; ASC4START: 40 %). Eine vorherige Behandlung mit einem TKI innerhalb von einem maximalen Zeitraum von 2 Wochen vor Studienbeginn war nur in der Studie ASC4FIRST erlaubt und erfolgte häufiger im Interventionsarm als im Vergleichsarm (12 % vs. 5 %).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, war in beiden Studien im Interventionsarm geringer als im Vergleichsarm (ASC4FIRST: 18 % vs. 40 %; ASC4START: 18 % vs. 28 %). Dabei erfolgte der Therapieabbruch im Vergleichsarm in der Studie ASC4FIRST häufiger als in der Studie ASC4START (40 % vs. 28 %). Häufige Gründe für den Therapieabbruch sind in beiden Studien UEs und ein unzureichender Therapieeffekt. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen haben, liegen in der Studie ASC4FIRST nur für die Gesamtpopulation vor. Insgesamt haben in der Gesamtpopulation der Studie ASC4FIRST 6 % vs. 9 % und in der Studie ASC4START 1 % vs. 5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen. Angaben zu den häufigen Gründen für den Studienabbruch liegen nicht vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a
(mehrseitige Tabelle)

Studie	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib N = 197	TKI ^a N = 193	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 284
Dauer Studienphase				
Endpunktkategorie				
Endpunkt				
Behandlungsdauer [Monate]				
Median [Q1; Q3]	k. A. ^b	k. A. ^b	16,8 [13,0; 20,7] ^c	15,8 [11,8; 19,9] ^c
Mittelwert (SD)	k. A. ^b	k. A. ^b	16,7 (6,0) ^c	15,4 (6,9) ^c
Beobachtungsdauer ^d [Monate]				
Gesamtüberleben				
Median [Min; Max]	26,4 [0,0; 35,0]	24,9 [0,0; 33,6]	16,7 [1,2; 27,9]	16,6 [0,0; 29,4]
Mittelwert (SD)	25,7 (5,3)	24,6 (6,1)	17,2 (5,0)	16,9 (5,2)
Morbidität				
Progression in die Blastenkrise				
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N = 189 ^e	N = 180 ^e	N = 276 ^e	N = 272 ^e
Median [Min; Max]	22,0 [0,0; 24,9]	11,1 [0,0; 24,9]	11,1 [0,0; 22,6]	11,1 [0,0; 26,4]
Mittelwert (SD)	15,9 (8,1)	12,6 (8,4)	10,0 (5,5)	9,6 (6,1)
Symptomatik (EORTC QLQ-CML24)	keine geeigneten Daten ^f		keine geeigneten Daten ^f	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	N = 187 ^e	N = 179 ^e		
Median [Min; Max]	22,0 [0,0; 24,9]	11,1 [0,0; 24,9]	nicht erhoben	
Mittelwert (SD)	15,9 (8,1)	12,5 (8,4)		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	N = 189 ^e	N = 180 ^e	N = 276 ^e	N = 272 ^e
Median [Min; Max]	22,0 [0,0; 24,9]	11,1 [0,0; 24,9]	11,1 [0,0; 22,6]	11,1 [0,0; 26,4]
Mittelwert (SD)	15,9 (8,1)	12,6 (8,4)	10,0 (5,5)	9,6 (6,1)
Nebenwirkungen	N = 196	N = 190	N = 284	N = 282
Median [Min; Max]	26,6 [1,1; 35,6]	24,8 [1,3; 33,6]	16,9 [1,2; 29,0]	15,8 [1,1; 29,0]
Mittelwert (SD)	24,7 (7,6)	21,1 (9,1)	16,8 (5,9)	15,6 (6,7)
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^f		keine geeigneten Daten ^f	

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib	TKI ^a	Asciminib	Nilotinib
Dauer Studienphase				
Endpunktkategorie	N = 197	N = 193	N = 284	N = 284
Endpunkt				
a. unter Auswahl vor der Randomisierung von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib b. Es liegen keine Angaben für die im Dossier vorgelegte Teilpopulation vor; in der Gesamtpopulation war die Behandlungsdauer im Interventions- vs. Kontrollarm: Median [Q1; Q3]: 26,6 [23,6; 29,8] vs. 25,0 [13,7; 28,1]; MW(SD): 24,6 (7,9) vs. 21,1 (9,5) c. eigene Berechnung aus Angaben in Wochen d. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde. e. Patientinnen und Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt den Fragebogen ausgefüllt haben f. Zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2.1 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala				

Für die Studie ASC4FIRST liegen nur für die Gesamtpopulation Angaben zur Behandlungsdauer vor. Es wird aufgrund der geringen Diskrepanz zwischen Teil- und Gesamtpopulation davon ausgegangen, dass sich die Angaben zur Behandlungsdauer in der vom pU vorgelegten Teilpopulation nicht wesentlich von den Angaben der Gesamtpopulation unterscheidet. Die Angaben zur medianen Behandlungsdauer sind innerhalb der Studien zwischen den Studienarmen mit 26,6 Monaten im Interventionsarm bzw. 25,0 Monaten im Vergleichsarm für die Gesamtpopulation der Studie ASC4FIRST und 16,8 Monaten im Interventionsarm bzw. 15,8 Monaten im Vergleichsarm für die Studie ASC4START jeweils vergleichbar.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist innerhalb der Studien zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm ähnlich. Für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise liegen in beiden Studien keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Studie ASC4FIRST ist die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm mit 22,0 Monaten fast doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit 11,1 Monaten. In der Studie ASC4START liegt die mediane Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte in beiden Studienarmen bei 11,1 Monaten.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindesten 1 Studie) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)			
	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib N = 197	TKI ^a N = 193	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 284
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie	26 (13,2)	65 (33,7)	43 (15,1)	70 (24,6)
antineoplastische und immunmodulierende Mittel ^b	26 (100)	65 (100)	43 (100)	70 (100)
Dasatinib	14 (53,8)	31 (47,7)	19 (44,2)	32 (45,7)
Dasatinib-Monohydrat	2 (7,7)	4 (6,2)	0 (0)	2 (2,9)
Imatinib	4 (15,4)	11 (16,9)	11 (25,6)	11 (15,7)
Nilotinib	3 (11,5)	11 (16,9)	10 (23,3)	7 (10)
Nilotinib-Hydrochlorid-Monohydrat	0 (0)	0 (0)	3 (7,0)	2 (2,9)
Ponatinib	3 (11,5)	6 (9,2)	3 (7,0)	5 (7,1)
Ponatinib-Hydrochlorid	0 (0)	2 (3,1)	1 (2,3)	0 (0)
Bosutinib	1 (3,8)	4 (6,2)	3 (7,0)	7 (10)
Cytarabin	1 (3,8)	2 (3,1)	0 (0)	1 (1,4)
Asciminib	0 (0)	12 (18,5)	0 (0)	17 (24,3)
Flumatinib-Mesylat	0 (0)	3 (4,6)	0 (0)	0 (0)
Hydroxycarbamid	0 (0)	3 (4,6)	2 (4,7)	1 (1,4)
Peginterferon Alfa-2a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4,3)
Methotrexat	0 (0)	1 (1,5)	1 (2,3)	1 (1,4)
1. Folgetherapie				
antineoplastische und immunmodulierende Mittel ^b	26 (100)	65 (100)	43 (100)	70 (100)
Dasatinib	13 (50,0)	26 (40,0)	16 (37,2)	29 (41,4)
Dasatinib-Monohydrat	2 (7,7)	4 (6,2)	0 (0)	2 (2,9)
Imatinib	3 (11,5)	10 (15,4)	10 (23,3)	10 (14,3)
Nilotinib	3 (11,5)	9 (13,8)	9 (20,9)	7 (10)
Nilotinib-Hydrochlorid-Monohydrat	0 (0)	0 (0)	3 (7,0)	2 (2,9)
Bosutinib	1 (3,8)	3 (4,6)	3 (7,0)	7 (10)
Ponatinib	2 (7,7)	3 (4,6)	1 (2,3)	2 (2,9)
Flumatinib-Mesylat	0 (0)	3 (4,6)	0 (0)	0 (0)
Asciminib	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)	6 (8,6)
Cytarabin	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)	1 (1,4)
Hydroxycarbamid	0 (0)	2 (3,1)	1 (2,3)	1 (1,4)
Peginterferon Alfa-2a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,9)
a. ASC4FIRST: Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung				
b. Die folgenden Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie, eigene Berechnung.				
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde in beiden Studien bis zur Krankheitsprogression, bestätigtem Verlust des guten molekularen Ansprechens (MMR; gemäß ELN-Kriterien [16]), Unverträglichkeit, Entscheidung der Prüferin / des Prüfers, Rückzug der Einwilligung, Wechsel in die TFR-Phase, Therapieversagen (gemäß ELN-Kriterien [16]), Tod oder Studienende durchgeführt. In beiden Studien gab es im Studienprotokoll keine Einschränkungen hinsichtlich der Folgetherapien infolge einer Krankheitsprogression.

Insgesamt brachen in der Studie ASC4FIRST bis zum 2. Datenschnitt (22.10.2024) 18 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 40 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Behandlung vorzeitig ab. In der Studie ASC4START brachen bis zum 2. Datenschnitt (15.05.2025) 18 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 28 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Behandlung vorzeitig ab. Die häufigsten Gründe waren jeweils das Auftreten von UEs oder ein unzureichender Therapieeffekt. Eine Folgetherapie erhielten in der Studie ASC4FIRST bis zum 2. Datenschnitt (22.10.2024) 13,2 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 33,7 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. In der Studie ASC4START erhielten bis zum 2. Datenschnitt (15.05.2025) 15,1 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 24,6 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie. Somit erhielt ein Großteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben, eine Folgetherapie.

Die Patientinnen und Patienten erhielten als erste Folgetherapie zum Großteil einen weiteren TKI und zu einem geringen Anteil auch Chemotherapeutika. In beiden Studien sowie jeweils in beiden Studienarmen war der am häufigsten eingesetzte TKI Dasatinib, gefolgt von Nilotinib bzw. Imatinib. Asciminib als 1. Folgetherapie haben 3,1 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASC4FIRST und 8,6 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASC4START erhalten (bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie). Bei Betrachtung jeglicher Folgetherapie (über die 1. Folgetherapie hinaus) erhöht sich der Anteil der mit Asciminib-behandelten Patientinnen und Patienten in der Studie ASC4FIRST auf 18,5 % und in der Studie ASC4START auf 24,3 % (bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie).

Die Gabe eines weiteren TKI in der Zweitlinie entspricht den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [21], wobei sich die Auswahl nach dem Grund des Behandlungswechsels richtet (Resistenz / Rezidiv oder Unverträglichkeit). Patientinnen und Patienten mit T315I-Mutation sollen bevorzugt Asciminib oder Ponatinib erhalten. Für Patientinnen und Patienten ohne (diese) Mutation steht eine größere Auswahl an möglichen TKIs zur Verfügung (Asciminib, Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib). Im Falle einer Unverträglichkeit auf die Vortherapie soll nach Prüfung der

Kreuzintoleranz ein anderer TKI (Asciminib, Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib oder Ponatinib) gegeben werden.

Auf Basis der vorgelegten Angaben, wird der Einsatz der Folgetherapien in den beiden Studien als weitestgehend gemäß den Therapieempfehlungen eingeschätzt [21,22]. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war Asciminib als 1. Folgetherapie (Zweitlinie) keine zugelassene Therapieoption. Aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten, die Asciminib in der Zweitlinie erhielten, hat dies keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studien ASC4FIRST und ASC4START

Der pU fasst die Ergebnisse der Studien ASC4FIRST und ASC4START metaanalytisch zusammen. Dies begründet er mit der großen Ähnlichkeit der Studienprotokolle, den nahezu identischen Ein- und Ausschlusskriterien und Operationalisierungen der Endpunkte sowie einer identischen Intervention. Unterschiede zwischen den RCTs würden insbesondere bei den eingeschlossenen Studienzentren aus verschiedenen Ländern sowie abweichender Therapieoptionen im Kontrollarm bestehen. Da Imatinib, Dasatinib sowie Nilotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet vom G-BA als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet werden, könne angenommen werden, dass die 3 TKIs untereinander vergleichbar seien und auch der Nilotinib-Vergleichsarm in der Studie ASC4START mit der Teilpopulation der Studie ASC4FIRST, welche Imatinib, Nilotinib bzw. Dasatinib erhalten hat, vergleichbar sei. Aufgrund der sehr ähnlichen Studiendesigns sei davon auszugehen, dass die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START für die Durchführung einer Metaanalyse hinreichend ähnlich sind. Entsprechend legt der pU eine Metaanalyse auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) vor, bei der die Patientinnen und Patienten aus dem Nilotinib-Arm der ASC4START-Studie zu den Patientinnen und Patienten gezählt werden, welche in der ASC4FIRST-Studie mit Nilotinib behandelt wurden.

Die Argumentation des pU ist sachgerecht. Zwar bestehen neben der vom pU aufgeführten Ähnlichkeit zusätzlich Unterschiede in Bezug auf die extramedulläre Beteiligung sowie einer vorangegangenen TKI und Nicht-TKI-Therapie der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den beiden Studien (siehe die Patientencharakteristika in Abschnitt I 3.1.2). Diese Unterschiede sprechen jedoch nicht gegen eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien. In der Gesamtschau werden – analog zum Vorgehen des pU – die Ergebnisse der Metaanalyse für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ASC4FIRST	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ASC4START	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Gemäß pU handele es sich bei den RCTs ASC4FIRST und ASC4START um multinationale Studien. In beiden Studien wären mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten insgesamt weißer Abstammung und ein Großteil der Patientinnen und Patienten käme aus Europa ohne Deutschland (ASC4FIRST: 32,3 %; ASC4START: 49,1 %) oder Deutschland (ASC4FIRST: 8,7 %; ASC4START: 22,0 %). Der pU führt weiterhin auf, dass sich bei den durchgeführten Subgruppenanalysen bezüglich der Merkmale „Abstammung“ und „Geografische Region“ keine fazitrelevanten Effektmodifikationen ergeben hätten. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der ASC4FIRST- und ASC4START-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progression in die Blastenkrise
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und des EORTC Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items (QLQ-CML24)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-CML24
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUE)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - PRO-CTCAE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Progression in die Blastenkrise	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-CML24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-CML24)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)
ASC4FIRST	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	ja
ASC4START	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	ja
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte d. Endpunkt nicht erhoben CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala												

Anmerkungen zu Endpunkten

Progression in die Blastenkrise

Die Blastenkrise war in den Studien ASC4FIRST und ASC4START operationalisiert als Vorhandensein von ≥ 30 % Blasten im Blut oder Knochenmarkaspirat. Eine Blastenkrise konnte alternativ als Nachweis extramedullärer Beteiligung (ausgenommen Hepatosplenomegalie) mittels Biopsie nachgewiesen werden. Diese Operationalisierung ist adäquat. Zwar beruht die Diagnose ausschließlich auf Laboruntersuchungen, die Blastenkrise ähnelt jedoch einer akuten Leukämie, die u. a. mit einer Verschlechterung der Allgemeinsymptome, Blutungen, Fieber und Infektionen einhergeht und unbehandelt zu einer tödlich verlaufenden Leukämie führt [23]. Der Endpunkt ist somit patientenrelevant und für die Nutzenbewertung relevant.

Verwendete Instrumente und Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das krankheitsspezifische Zusatzmodul EORTC QLQ-CML24

Zusätzlich zum EORTC QLQ-C30, erhebt der pU Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-CML24 [24,25]. Der EORTC QLQ-CML24 ist ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul des EORTC QLQ-C30, das für Patientinnen und Patienten mit CML entwickelt wurde und in Verbindung mit dem Core-Fragebogen EORTC QLQ-C30 eingesetzt werden soll. Das Zusatzmodul besteht aus 24 Items, die auf einer Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark) bewertet werden. Insgesamt gliedert sich der EORTC QLQ-CML24 in 6 Skalen. Die Skala zur Symptombelastung umfasst Bauchschmerzen / -krämpfe, trockener Mund, Hautprobleme, Kopfschmerzen, Muskel- / Gelenkschmerzen, Haarausfall, Schwitzen, Verdauungsprobleme / Sodbrennen, Schläfrigkeit, Schwellungen, häufiger Harndrang, Augenprobleme und Muskelkrämpfe. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Skalen Probleme mit dem Körperbild, Auswirkungen auf das tägliche Leben, Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung, Zufriedenheit mit der Versorgung / Information und Zufriedenheit mit dem sozialen Leben zugeordnet. Zur Auswertung der Skalen werden die Punktwerte der jeweils enthaltenen Items addiert und in Werte von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Responsekriterien

Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CML24), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CML24) Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:

- EORTC QLQ-C30: jeweils Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100)
- EORTC QLQ-CML24: jeweils Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100)
- EQ-5D VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100)

Die Responsekriterien des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-CML24 und des EQ-5D VAS waren gemäß Studienplanung nicht präspezifiziert. Die für die Auswertungen verwendeten Responsekriterien für den EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS sind adäquat und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Im Gegensatz zu den Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30, legt der pU für das krankheitsspezifische Zusatzmodul EORTC QLQ-CML24 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor. Für das Verfahren der Nutzenbewertung sind für den EORTC QLQ-C30 sowie die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Zusatzmodule nur

Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen [26]. Diese hat der pU für den EORTC QLQ-CML24 nicht vorgelegt. Bei Betrachtung einer Responseschwelle von 15 Punkten im Vergleich zu 10 Punkten könnten sich in 2 der 6 Skalen des EORTC QLQ-CML24 relevante Abweichungen ergeben. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum EORTC QLQ-CML24 werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Hoher Anteil fehlender Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung

Diskrepanz zum Zeitpunkt der Erhebung der Baselinewerte und Vorgehen des pU

Für den Zeitpunkt der Erhebung der Baselinewerte der patientenberichteten Endpunkte liegen in beiden Studien jeweils diskrepante Angaben zwischen dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan (SAP) vor. Während gemäß SAP der Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben werden sollte, war im Studienprotokoll eine Erhebung des Baselinewertes bis vor der ersten Gabe der Studienmedikation vorgesehen (aus dem Studienprotokoll geht nicht eindeutig hervor, ob die Erhebung nur am Tag der Studienmedikation oder bis zu 3 Tage vorher erfolgen konnte). Für beide Studien legt der pU Zusatzanalysen (vom pU als Memoranden bezeichnet) vor, aus denen die Häufigkeiten für Baselinewerte zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten (vor Randomisierung vs. nach Randomisierung vs. nach Therapieinitiierung vs. nicht vorhanden) hervorgehen.

Insgesamt wurde ein Baselinewert für den EORTC QLQ-C30 nur bei 56 % (ASC4FIRST) bzw. 59 % (ASC4START), den EORTC QLQ-CML24 nur bei 54 % (ASC4FIRST) bzw. 56 % (ASC4START) und den EQ-5D-VAS nur bei 54 % (ASC4FIRST) der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben (entsprechend Definition im SAP). Erst nach der Randomisierung aber noch vor der ersten Gabe der Studienmedikation erfolgte bei 21 % (ASC4FIRST) bzw. 28 % (ASC4START) der Patientinnen und Patienten die Erhebung für den EORTC QLQ-C30, bei 20 % (ASC4FIRST) bzw. 25 % (ASC4START) der Patientinnen und Patienten für den EORTC QLQ-CML24 bzw. bei 19 % (ASC4FIRST) der Patientinnen und Patienten für den EQ-5D-VAS (entsprechend Definition im Studienprotokoll). Für die restlichen Patientinnen und Patienten wurde ein Baselinewert erst nach der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben oder es liegt kein Baselinewert vor. Für diese Patientinnen und Patienten werden die Gründe für zu spät erhobene bzw. fehlende Baselinewerte genannt. Der pU schlussfolgert auf Basis dieser Angaben, dass gänzlich fehlende Baselinewerte oder Baselinewerte, die erst nach Therapieinitiierung erhoben wurden, hauptsächlich administrativen Gründen geschuldet seien.

Um den Einfluss der fehlenden Werte und den zugrunde liegenden Mechanismus zu untersuchen legt der pU für die Studie ASC4FIRST zudem weitere umfangreiche Analysen (zum 1. Datenschnitt, 28.11.2023) vor. Gemäß pU sollte hierbei die Annahme, ob diese Daten missing at random (MAR) oder missing completely at random (MCAR) sind, geprüft sowie die

Eignung der Daten für eine Ersetzungsstrategie mittels multipler Imputation untersucht werden.

Der pU gibt an, dass in der Analyse zur Studie ASC4FIRST demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Abstammung, Land, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) der Patientinnen und Patienten mit und ohne fehlende Baseline-Werte miteinander verglichen wurden. Des Weiteren seien die Mittelwerte der patientenberichteten Endpunkte nach Baseline für die beiden Patientengruppen gegenübergestellt worden. Außerdem seien in einer Analyse Propensity-Score-Modelle mit logistischen Regressionen erstellt worden, um eine Wahrscheinlichkeit fehlender Baselinewerte zu schätzen und die Unterschiede zwischen den Modellen zu identifizieren und zu analysieren.

Laut pU zeige der Vergleich der demografischen und klinischen Patientencharakteristika Unterschiede in Bezug auf die Abstammung, was auf geografische und standortspezifische Unterschiede hindeute. Ein Propensity-Score-Modell habe gezeigt, dass trotz des Einflusses der ethnischen Herkunft die Wahrscheinlichkeit fehlender Baselinewerte innerhalb der Gruppen ähnlich war. Aus Sicht des pU legen die Ergebnisse nahe, dass die Annahme, die fehlenden Baselinewerte seien MAR, wahrscheinlich zutreffend ist. Basierend darauf schlussfolgert der pU, dass statistische Methoden, die eine MAR-Annahme treffen, wie die multiple Imputation, geeignete Sensitivitätsanalysen darstellen würden.

Der pU gibt an für alle patientenberichteten Endpunkte 3 Analysen darzustellen, um den Einfluss der fehlenden Werte abschätzen zu können. In der vom pU als Hauptanalyse bezeichneten Auswertung wurden Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zu Randomisierung an Tag 1 zensiert. Somit beruhen beobachtete Effekte im Verlauf 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 im Verlauf 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. Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens primär die Hauptanalyse heran und betrachtet zusätzlich die beiden Sensitivitätsanalysen, um die Robustheit der Ergebnisse einzuschätzen.

Einschätzung zum Vorgehen des pU

Die vom pU vorgelegte Hauptanalyse der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt aus oben genannten Gründen insgesamt nur 54 bis 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.

Allerdings legt der pU, wie oben beschrieben, umfangreiche Analysen für die Studie ASC4FIRST zu den fehlenden Baselinewerten zum Zeitpunkt der Randomisierung vor. Der Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Patientinnen und Patienten mit erhobenen und fehlenden Baselinewerten zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigt für Geschlecht, Alter, ECOG-PS und ELTS-Risikogruppe vergleichbare Werte. Unterschiede zeigen sich jedoch im Merkmal Abstammung (siehe I Anhang E). So ist der Großteil der Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung weißer Abstammung (79 %). Aus den vorgelegten Analysen geht zusätzlich hervor, dass die Länder mit den höchsten Zahlenwerten an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Baselinewerten Deutschland (N = 34), Kanada (N = 21), Frankreich (N = 17) USA (N = 16) und Italien (N = 13) waren. Die meisten asiatischen Länder wiesen hingegen einen geringen Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zur Randomisierung auf.

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte der patientenberichteten Endpunkte zu Baseline, Woche 4 und Woche 48 zeigt für ausgewählte Domänen des EORTC QLQ-C30 zu allen Zeitpunkten einen vergleichbaren oder vereinzelt etwas geringeren Score in der Gruppe derer ohne Baselinewert verglichen zu denen mit Baselinewert, ohne dass ein konsistentes Muster zu beobachten wäre. Zusätzlich wurde im Rahmen der vorgelegten Analysen geprüft, wie sich eine Ersetzung mittels multipler Imputation und Mittelwertsimputation auf die Veränderung zu Baseline in einem gemischten Modell auswirkt. Hier zeigen sich tendenziell ähnliche Ergebnisse.

Außerdem wurden 2 Propensity-Score-Modelle erstellt, um die Wahrscheinlichkeit fehlender Baselinewerte zu schätzen und die Unterschiede zwischen den Modellen zu analysieren. In einem Modell wurden Alter, Geschlecht, ECOG-PS, TKI-Stratum, ELTS-Score (IRT) und Abstammung als Variablen aufgenommen. Das 2. Modell berücksichtigt dieselben Variablen ohne die Variable Abstammung. Angaben zum Auswahlprozess der berücksichtigten Variablen liegen nicht vor. Es bleibt unklar, ob die Modelle tatsächlich alle Variablen, die einen möglichen Einfluss haben könnten, enthalten und somit vollständig sind. Im Modell, in dem die Abstammung als Variable berücksichtigt wurde, sind die Scores zwischen den Gruppen (weiß vs. nicht weiß) deutlich verschieden. Der durchschnittliche Score betrug bei nicht weißen Patientinnen und Patienten mit fehlendem Baselinewert 0,20 und mit Baselinewert 0,21 und bei weißen Patientinnen und Patienten mit fehlendem Baselinewert 0,62 und mit Baselinewert 0,65. Im Modell ohne den Faktor Abstammung war keine deutliche Trennung der Scores mehr vorhanden (nicht weiß: 0,41 bzw. 0,44; weiß: 0,45 bzw. 0,46). Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen dem Merkmal Abstammung und der Wahrscheinlichkeit einen fehlenden Baselinewert aufzuweisen hin.

Grundsätzlich lässt sich nicht prüfen oder zeigen, welcher Mechanismus fehlenden Werten zugrunde liegt. Es ist lediglich möglich Annahmen basierend auf dem Studiendesign, dem Studienverlauf und den Studiendaten zu treffen, um eine Einschätzung vorzunehmen. In der vorliegenden Datensituation und unter Berücksichtigung der vom pU durchgeführten Analysen zur Studie ASC4FIRST erscheint eine Annahme, dass die fehlenden Baselinewerte für die patientenberichteten Endpunkte MAR sind, nachvollziehbar. Für die Studie ASC4START legt der pU diese erweiterten Auswertungen allerdings nicht vor, sodass hier eine höhere Unsicherheit bezüglich der MAR Annahme besteht. Insgesamt können die Daten unter bestimmten Voraussetzungen jedoch für die Nutzenbewertung herangezogen werden:

Analog zum Vorgehen des pU werden primär die Ergebnisse der vom pU als Hauptanalyse bezeichneten Auswertung (Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden an Tag 1 zensiert) herangezogen. Ein Zusatznutzen kann jedoch nur dann abgeleitet werden, wenn sowohl in der Hauptanalyse als auch in beiden Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Effekt mit mindestens geringem Ausmaß vorliegt (zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen siehe I Anhang D). Das Ausmaß des Zusatznutzens bei einem Endpunkt ist zudem nur dann quantifizierbar, wenn das Ausmaß der Effekte in allen 3 Analysen identisch ist.

Anmerkung zum vom pU in Modul 4 A vorgelegten Endpunkt zum FACT-GP5

Der pU legt im Modul 4 A für den Endpunkt patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy – General Item 5 (FACT-GP5) Auswertungen auf Basis der Erhebung eines Einzelitems des Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)-Fragebogens (Item GP5: „I am bothered by side effects of treatment“) vor. Die Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie über dieses Einzelitem ist jedoch inhaltlich nicht sinnvoll. Für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten ist häufig nicht zu unterscheiden, ob sich die Belastung im Einzelfall auf Nebenwirkungen der Therapie zurückführen lässt oder auf eine andere Ursache, wie die Symptomatik der Grunderkrankung. Eine einheitliche Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie ist aus diesem Grund nicht möglich. Somit sind die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Einzelfrage zur Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Anmerkungen zu den Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen

PRO-CTCAE

In den Studien ASC4FIRST und ASC4START wurden Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte bei einer Erhebung

a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Vergleichsarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [27].

In den Studienunterlagen von ASC4FIRST und ASC4START und im Modul 4 A wird im Hinblick auf die Auswahl der symptomatischen UEs darauf verwiesen, dass es hierfür keine offizielle Methode gibt. In den Studien erfolgt die Auswahl der symptomatischen UEs durch den pU anhand von 3 Kriterien:

- 1) symptomatische UE, die gemäß Zulassungen bei mindestens 3 der 4 TKIs im Vergleichsarm (ASC4FIRST) bzw. bei Nilotinib (ASC4START) auftreten können
- 2) Symptomatische UE, die gemäß Prüfarztinformation unter Asciminib auftreten können
- 3) Symptomatische UE von Interesse

Gemäß den Studienunterlagen wurden in der Studie ASC4FIRST folgende symptomatische UEs des PRO-CTCAE Systems erhoben:

- Ermüdung
- Kopfschmerzen
- Ausschlag
- Diarrhö
- Erbrechen
- Übelkeit
- Ödeme
- Muskelschmerzen
- Juckreiz

In der Studie ASC4START wurden neben den in der Studie ASC4FIRST erhobenen symptomatischen UEs zusätzlich folgende UEs abgefragt:

- Husten
- Verstärktes Schwitzen

Das Vorgehen des pU ist nicht geeignet um sicherzustellen, dass die Nebenwirkungen von Asciminib, Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib hinreichend sicher abgebildet sind. Ansätze für eine adäquate Auswahl der Items sind bei Tolstrup [28] oder Taarnhøj [29]

beschrieben (siehe auch A20-87 [27]). Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum nur in der Studie ASC4START zusätzlich die symptomatischen UEs Husten und verstärktes Schwitzen erhoben wurden.

Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund der oben angeführten Punkte nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Gemäß den Studienunterlagen und den Angaben des pU im Modul 4 A wurde eine Progression der Grunderkrankung nicht als SUE erhoben. Daher erfolgte nach Angaben des pU keine zusätzliche Darstellung von UEs, die um Progressionsereignisse bereinigt wurden. Bei den Endpunkten schwere UEs und Abbrüche wegen UEs gehen allerdings Ereignisse wie beispielsweise die bevorzugten Begriffe (PTs) Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie ein, die sowohl Nebenwirkungen sein können als auch die Progression der Grunderkrankung abbilden können (siehe I Anhang B.4). Inwieweit die aufgetretenen Ereignisse der Endpunktkategorie Morbidität oder Nebenwirkungen zuzuordnen sind, lässt sich nicht abschließend klären. Weiterhin wird in den Auswertungen der Studie ASC4START für den Endpunkt Abbruch wegen UEs im Interventionsarm bei einer Patientin / einem Patienten eine Blastenkrise erfasst. Da diese Ereignisse in der Metaanalyse in beiden Armen in einer ähnlichen Häufigkeit aufgetreten sind, wird nicht von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen ausgegangen.

Analysearten

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Dagegen können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant, da so die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Auswertungen berücksichtigt werden [30]. Der pU legt für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in Modul 4 A Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation sind die medianen und mittleren Beobachtungsdauern zwischen den beiden Studienarmen innerhalb der Studien ASC4FIRST und ASC4START allerdings hinreichend vergleichbar (siehe Tabelle 10). Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Bewertung das relative Risiko als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Progression in die Blastenkrise	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-CML24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-CML24)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Gefäßerkrankungen (SOC, Schwere UEs ^b)
ASC4FIRST	N	N	N	H ^c	– ^d	H ^c	H ^c	– ^d	N	N	H ^e	– ^d	N
ASC4START	N	N	N	H ^c	– ^d	– ^f	H ^c	– ^d	N	N	H ^e	– ^d	N

a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 c. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %); im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen und fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1
 e. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
 f. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items;; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala

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 zum einen durch die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung begründet, zum anderen durch einen hohen Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten, sowie einen im Studienverlauf sinkenden Rücklauf an Fragebogen. 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 – insbesondere für die Studie ASC4FIRST – 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 (siehe Abschnitt I 3.2.1). Weiterhin schränken neben dem geringen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Baselinewerterhebungen die differenziellen Rückläufe im Studienverlauf die Aussagesicherheit der Auswertungen zusätzlich ein (siehe Modul 4 A). So bestehen differenzielle Unterschiede in den Rückläufen zwischen den Studienarmen bereits zu Woche 24. Die Rückläufe betrugen für den EORTC QLQ-C30 70 % vs. 57 % (ASC4FIRST) bzw. 74 % vs. 67 % (ASC4START), für den EORTC QLQ-CML24 69 % vs. 57 % (ASC4FIRST) bzw. 74 % vs. 66 % (ASC4START) und für den EQ-5D VAS 69 % vs. 55 % (ASC4FIRST).

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 Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-CML24 in den Studien ASC4FIRST und ASC4START, sowie für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

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 einer 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.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Asciminib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu allen Endpunkten sind in I Anhang B und die Forest Plots der selbst berechneten Metaanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in I Anhang C dargestellt. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Haupt- sowie Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität befinden sich in I Anhang D. Eine Auflistung der häufigen UEs, die in den Studien ASC4FIRST und ASC4START aufgetreten sind, befindet sich in I Anhang F.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie		Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt	Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Mortalität						
Gesamtüberleben						
	ASC4FIRST	197	n. e. 2 (1,0)	193	n. e. 4 (2,1)	0,48 [0,09; 2,65]; 0,393
	ASC4START	284	n. e. 2 (0,7)	284	n. e. 1 (0,4)	1,98 [0,18; 21,89]; 0,568
	Gesamt					0,78 [0,21; 2,91]; 0,713 ^d
Morbidität						
Progression in die Blastenkrise						
	ASC4FIRST	197	n. e. 1 (0,5)	193	n. e. 2 (1,0)	0,43 [0,04; 4,83]; 0,485
	ASC4START	284	n. e. 3 (1,1)	284	n. e. 0 (0)	6,99 [0,23; 214,0]; 0,083
	Gesamt					1,87 [0,34; 10,28]; 0,462 ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e)						
Fatigue						
	ASC4FIRST	197	22,1 [5,5; n. b.] 50 (25,4)	193	2,8 [1,8; 11,1] 62 (32,1)	0,62 [0,42; 0,91]; 0,009
	ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 50 (17,6)	284	22,1 [11,8; n. b.] 58 (20,4)	0,74 [0,51; 1,09]; 0,214
	Gesamt					0,68 [0,52; 0,90]; 0,007 ^d
Übelkeit und Erbrechen						
	ASC4FIRST	197	n. e. 23 (11,7)	193	22,1 [11,0; n. b.] 42 (21,8)	0,42 [0,25; 0,71]; < 0,001
	ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 39 (13,7)	284	n. e. [22,0; n. b.] 47 (16,5)	0,75 [0,49; 1,16]; 0,176
	Gesamt					0,59 [0,43; 0,82]; 0,001 ^d

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schmerzen					
ASC4FIRST	197	n. e. 37 (18,8)	193	5,6 [1,9; n. b.] 55 (28,5)	0,51 [0,33; 0,78]; < 0,001
ASC4START	284	11,1 [5,6; n. b.] 76 (26,8)	284	11,1 [2,8; n. b.] 79 (27,8)	0,90 [0,66; 1,23]; 0,453
Gesamt				Heterogenität:	p-Wert = 0,040
Dyspnoe					
ASC4FIRST	197	22,2 [22,2; n. b.] 25 (12,7)	193	n. e. [22,1; n. b.] 36 (18,7)	0,55 [0,32; 0,94]; 0,019
ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 45 (15,8)	284	n. e. [11,8; n. b.] 50 (17,6)	0,86 [0,57; 1,29]; 0,524
Gesamt					0,73 [0,53; 1,00]; 0,052 ^d
Schlaflosigkeit					
ASC4FIRST	197	n. e. 32 (16,2)	193	n. e. [11,1; n. b.] 40 (20,7)	0,61 [0,38; 0,97]; 0,073
ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 55 (19,4)	284	22,0 [11,1; n. b.] 64 (22,5)	0,74 [0,52; 1,07]; 0,122
Gesamt					0,69 [0,52; 0,92]; 0,020 ^d
Appetitverlust					
ASC4FIRST	197	n. e. [22,2; n. b.] 19 (9,6)	193	n. e. [22,1; n. b.] 33 (17,1)	0,40 [0,22; 0,71]; 0,002
ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 31 (10,9)	284	n. e. [22,1; n. b.] 39 (13,7)	0,78 [0,48; 1,25]; 0,229
Gesamt					0,59 [0,41; 0,85]; 0,004 ^d
Verstopfung					
ASC4FIRST	197	n. e. 36 (18,3)	193	n. e. [11,1; n. b.] 35 (18,1)	0,80 [0,49; 1,29]; 0,496
ASC4START	284	22,1 [11,3; n. b.] 44 (15,5)	284	n. e. [11,1; n. b.] 60 (21,1)	0,63 [0,42; 0,93]; 0,026
Gesamt					0,69 [0,51; 0,93]; 0,031 ^d

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Diarrhö					
ASC4FIRST	197	n. e. 29 (14,7)	193	22,0 [6,7; n. b.] 45 (23,3)	0,49 [0,30; 0,79]; 0,004
ASC4START	284	n. e. [22,0; n. b.] 39 (13,7)	284	n. e. [22,2; n. b.] 53 (18,7)	0,72 [0,48; 1,09]; 0,055
Gesamt					0,60 [0,44; 0,83]; < 0,001 ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-CML24)	keine geeigneten Daten ^f				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)					
ASC4FIRST	197	n. e. [22,2; n. b.] 20 (10,2)	193	n. e. [22,1; n. b.] 32 (16,6)	0,49 [0,28; 0,86]; 0,011
ASC4START				Endpunkt nicht erhoben	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h globaler Gesundheitsstatus					
ASC4FIRST	197	22,2 [22,0; n. b.] 39 (19,8)	193	22,0 [5,4; n. b.] 49 (25,4)	0,70 [0,45; 1,09]; 0,052
ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 59 (20,8)	284	n. e. [11,1; n. b.] 63 (22,2)	0,89 [0,62; 1,27]; 0,529
Gesamt					0,81 [0,61; 1,06]; 0,085 ^d
körperliche Funktion					
ASC4FIRST	197	n. e. 25 (12,7)	193	22,1 [22,1; n. b.] 37 (19,2)	0,54 [0,32; 0,91]; 0,020
ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 49 (17,3)	284	n. e. 50 (17,6)	0,91 [0,61; 1,35]; 0,616
Gesamt					0,75 [0,55; 1,02]; 0,069 ^d
Rollenfunktion					
ASC4FIRST	197	n. e. [22,2; n. b.] 34 (17,3)	193	n. e. [6,7; n. b.] 41 (21,2)	0,58 [0,36; 0,93]; 0,025
ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 64 (22,5)	284	22,1 [11,1; n. b.] 59 (20,8)	1,08 [0,76; 1,55]; 0,587
Gesamt				Heterogenität:	p-Wert = 0,037

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie		Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt	Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
emotionale Funktion						
	ASC4FIRST	197	n. e. 29 (14,7)	193	n. e. [22,1; n. b.] 37 (19,2)	0,68 [0,42; 1,12]; 0,128
	ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 47 (16,5)	284	n. e. [11,1; n. b.] 59 (20,8)	0,65 [0,44; 0,96]; 0,120
	Gesamt					0,68 [0,50; 0,92]; 0,031 ^d
kognitive Funktion						
	ASC4FIRST	197	n. e. [22,1; n. b.] 40 (20,3)	193	11,1 [10,9; 22,1] 50 (25,9)	0,73 [0,47; 1,12]; 0,134
	ASC4START	284	11,1 [11,0; 22,1] 75 (26,4)	284	11,1 [5,6; n. b.] 77 (27,1)	0,92 [0,67; 1,26]; 0,626
	Gesamt					0,85 [0,65; 1,09]; 0,196 ^d
soziale Funktion						
	ASC4FIRST	197	n. e. 34 (17,3)	193	22,1 [5,4; n. b.] 46 (23,8)	0,65 [0,41; 1,01]; 0,043
	ASC4START	284	22,1 [11,2; n. b.] 58 (20,4)	284	n. e. [11,0; n. b.] 64 (22,5)	0,76 [0,53; 1,09]; 0,203
	Gesamt					0,72 [0,54; 0,95]; 0,024 ^d
EORTC QLQ-CML24		keine geeigneten Daten ^f				

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Für die patientenberichteten Endpunkte: Hauptanalyse, in der Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zu Randomisierung an Tag 1 zensiert wurden. In der ASC4FIRST hatten im Interventions- vs. Kontrollarm für den EORTC QLQ-C30: 109 (55,3 %) vs. 108 (56,0 %) und für den EQ-5D VAS: 105 (53,3 %) vs. 102 (52,8 %) einen Baselinewert zu Randomisierung; in der ASC4START hatten im Interventions- vs. Kontrollarm für den EORTC QLQ-C30: 168 (59,2 %) vs. 165 (58,1 %) einen Baselinewert zu Randomisierung. c. Studie ASC4FIRST: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Faktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT); Studie ASC4START: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Faktoren ELTS-Score (IRT). Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen / keinen Ereignissen nötig war. d. berechnet aus Metaanalyse: HR+ 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm und Baseline-Score; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. zur Begründung siehe I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival Score; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
ASC4FIRST	196	187 (95,4)	190	186 (97,9)	–
ASC4START	284	249 (87,7)	282	257 (91,1)	–
SUEs					
ASC4FIRST	196	29 (14,8)	190	35 (18,4)	0,80 [0,51; 1,26]; 0,530
ASC4START	284	47 (16,5)	282	42 (14,9)	1,11 [0,76; 1,63]; 0,683
Gesamt ^c					0,97 [0,73; 1,30]; 0,839
schwere UEs ^d					
ASC4FIRST	196	87 (44,4)	190	101 (53,2)	0,84 [0,68; 1,03]; 0,088
ASC4START	284	102 (35,9)	282	114 (40,4)	0,89 [0,72; 1,10]; 0,289
Gesamt ^c					0,86 [0,74; 1,00]; 0,051
Abbruch wegen UEs					
ASC4FIRST	196	10 (5,1)	190	25 (13,2)	0,39 [0,19; 0,79]; 0,006
ASC4START	284	23 (8,1)	282	44 (15,6)	0,52 [0,32; 0,70]; 0,006
Gesamt ^c					0,47 [0,32; 0,70]; < 0,001
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^e		
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)					
ASC4FIRST	196	13 (6,6)	190	7 (3,7)	1,80 [0,73; 4,41]; 0,247
ASC4START	284	17 (6,0)	282	6 (2,1)	2,81 [1,13; 7,03]; 0,021
Gesamt ^c					2,26 [1,20; 4,29]; 0,012
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib					
b. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [31])					
c. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel					
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
e. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progression in die Blastenkrise, SUEs, schwere UEs und Gefäßerkrankungen in der Kategorie Nebenwirkungen maximal Belege, für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise und für die Endpunkte Symptome, Gesundheitszustand, und Endpunkte in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe dazu auch die Abschnitte I 3.2.1 und I 3.2.2).

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 (siehe Abschnitt I 3.2.1).

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 (siehe Tabelle 20). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 (siehe

Tabelle 20). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

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.

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 (siehe Tabelle 20). 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 (siehe Tabelle 21). 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 (siehe Abschnitt I 3.2.1).

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.

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 (siehe Tabelle 20). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 (siehe Tabelle 20) 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

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 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.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 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.

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.

Gefäßerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (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.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

- ELTS-Score gemäß IRT (niedrig vs. mittel vs. hoch)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Für die patientenberichteten Endpunkte werden darüber hinaus nur Ergebnisse dargestellt, wenn die Effektmodifikation in den Sensitivitätsanalysen statistisch signifikant ist und die statistisch signifikanten und relevanten Effekte in mindestens einer Subgruppe durch beide Sensitivitätsanalysen bestätigt wurden.

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Geschlecht oder ELTS-Score gemäß IRT identifiziert.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [30,32].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik und zu Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik – EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Verstopfung)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Verstopfung liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU in Modul 4 A zusätzlich Auswertungen zum Abbruch wegen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Aus diesen Auswertungen geht hervor, dass der Großteil der aufgetretenen UEs, die zum Therapieabbruch führten, schwere UEs waren. So lag der Anteil an schweren UEs, die zum Therapieabbruch führten, in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bei 64 %. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird für die vorliegende Bewertung daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Asciminib vs. TKI ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,21; 2,91]; p = 0,713	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progression in die Blastenkrise	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,87 [0,34; 10,28]; p = 0,462	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^d		
Fatigue	Median: 22,1 bzw. n. e. vs. 2,8–22,1 HR: 0,68 [0,52; 0,90]; p = 0,007	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. 22,1 bzw. n. e. HR: 0,59 [0,43; 0,82]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen	Heterogene Ergebnisse ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 22,1–22,2 vs. n. e. HR: 0,73 [0,53; 1,00]; p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. n. e. bzw. 22,0 HR: 0,69 [0,52; 0,92]; p = 0,020	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Appetitverlust	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. n. e. HR: 0,59 [0,41; 0,85]; p = 0,004	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Asciminib vs. TKI ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Verstopfung	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. n. e. HR: 0,69 [0,51; 0,93]; p = 0,031	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Diarrhö	Median: n. e. vs. 22,0 bzw. n. e. HR: 0,60 [0,44; 0,83]; p < 0,001	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Symptomatik (EORTC QLQ-CML24)	keine geeigneten Daten	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^h	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,49 [0,28; 0,86]; p = 0,011	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 22,1–22,2 vs. 22,0 bzw. n. e. HR: 0,81 [0,61; 1,06]; p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: n. e. vs. 22,1 bzw. n. e. HR: 0,75 [0,55; 1,02]; p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Heterogene Ergebnisse ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,50; 0,92]; p = 0,031	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
kognitive Funktion	Median: n. e. bzw. 11,1 vs. 11,1 HR: 0,85 [0,65; 1,09]; p = 0,196	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. 22,1 bzw. n. e. HR: 0,72 [0,54; 0,95]; 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ⁱ

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Asciminib vs. TKI ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
EORTC QLQ-CML24	keine geeigneten Daten	
Nebenwirkungen		
SUEs	14,8 %–16,5 % vs. 18,4 %–14,9 % RR: 0,97 [0,73; 1,30]; p = 0,839	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	35,9 %–44,4 % vs. 40,4 %–53,2 % RR: 0,86 [0,74;1,00]; p = 0,051	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	5,1 %–8,1 % vs. 13,2 %–15,6 % RR: 0,47 [0,32; 0,70]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten	
Gefäßerkrankungen (schwere UEs)	6,0 %–6,6 % vs. 2,1 %–3,7 % RR: 2,26 [1,20; 4,29]; RR: 0,44 [0,23; 0,83] ^j p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,9 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede in der Haupt- als auch in beiden Sensitivitätsanalysen vorliegen c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI ₀) d. Hauptanalyse: die Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden an Tag 1 zensiert. e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f. aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe einer gemeinsamen Effektschätzung und keine konkludenten Effekte g. In mindestens 1 Sensitivitätsanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen oder keine konkludenten Effekte bei heterogenen Studienergebnissen (siehe I Anhang D) h. nur in der Studie ASC4FIRST erhoben i. keine Quantifizierung möglich, da das Ausmaß in der Hauptanalyse und in den Sensitivitätsanalysen unterschiedlich ist (siehe Tabelle 20) j. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens		

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. TKI^a (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Asciminib vs. TKI ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Gefäßerkrankungen (schwere UEs): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben anhand des EORTC QLQ-CML24 und die Endpunkte zu PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Erstlinientherapie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Zweitlinientherapie

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Asciminib (Stand zum 10.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Asciminib (letzte Suche am 04.11.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Asciminib (letzte Suche am 04.11.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Asciminib (letzte Suche am 04.11.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Asciminib (letzte Suche am 15.12.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

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

Fragestellung 2 beschränkt sich auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinienbehandlung. Der pU erweitert seine Informationsbeschaffung hingegen auf alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten ungeachtet der Therapielinie durch und identifiziert hierüber die RCT ASCEMBL [33], die bereits aus früheren Nutzenbewertungsverfahren bekannt ist [34]. Bei der Studie ASCEMBL handelt es sich um eine abgeschlossene, offene RCT zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP eingeschlossen wurden, die zuvor mit 2 oder mehr TKIs behandelt worden waren. Gemäß pU seien die Ergebnisse der Studie ASCEMBL auf Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinie, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, übertragbar.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um für Fragestellung 2 Aussagen zum Zusatznutzen von Asciminib gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

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 beschreibt, dass die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP aus der RCT ASCEMBL, die mit 2 oder mehr TKIs vorbehandelt waren, auf Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie übertragen werden können. Er begründet dies mit therapielinienunabhängigen Behandlungsempfehlungen und verweist zudem darauf, dass der G-BA in Beratungsgesprächen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einer Vortherapie und Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr Vortherapien festgelegt habe. Zudem sei auch ohne direkt vergleichende Daten von Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie auf Basis der Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCALATE eine Zulassung für alle Therapielinien durch die EMA erteilt worden [35]. 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 ASC2ESCALATE 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

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um für Fragestellung 2 Aussagen zum Zusatznutzen von Asciminib gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

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, die eine Übertragung der Ergebnisse stützen. Der pU verweist lediglich selektiv auf die 1-armige Studie ASC2ESCALATE [36] und stellt in Modul 4 A ausschließlich die Auswertungen zum MMR und zum Abbruch

wegen UEs dar. Eine adäquate Informationsbeschaffung sowie Aufbereitung und Gegenüberstellung der Daten zur Ausgangs- (mehr als 2 Vortherapien) und Zielpopulation (Zweitlinientherapie), erfolgte somit nicht.

Weiterhin geht aus dem Beratungsgespräch vom 15.02.2024 [4] 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. Diesen Aspekt adressiert der pU in seinen Ausführungen zur Übertragung von Evidenz nicht explizit und legt auch keine Daten vor, die die Einschätzung des G-BA entkräften.

Insgesamt ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten, die mit 2 oder mehr TKIs vorbehandelt sind, auf Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie auf Basis der vom pU vorgelegten Daten, somit nicht möglich.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP 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.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU legt in seinem Dossier für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinientherapie keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf dem Evidenztransfer für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinientherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	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.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-70>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie); Addendum zum Projekt A25-70 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-129>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-340 - Asciminib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie. 2024.
5. Novartis. A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; study CABL001J12301; Clinical Study Report; Key secondary endpoint analysis at Week 96 [unveröffentlicht]. 2025.
6. Novartis Pharma. A Phase III, Multi-center, Open-label, Randomized Study of Oral Asciminib Versus Investigator Selected TKI in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase, study ASC4FIRST/CABL001J12301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
7. Novartis Pharma. A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase [online]. [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000678-27.
8. Novartis Pharma. A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508838-33-00>.
9. Novartis Pharmaceuticals. A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226>.

10. Hochhaus A, Wang J, Kim DW et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2024; 391(10): 885-898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400858>.
11. Novartis. A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; study CABL001J12302; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
12. Novartis Pharma. A Phase IIIb, Multi-center, Open-label, Randomized Study of Tolerability and Efficacy of Oral Asciminib Versus Nilotinib in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; study ASC4START/CABL001J12302; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
13. Novartis Pharma. A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase [online]. [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21.
14. Novartis Pharma. A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510947-71-00>.
15. Novartis Pharmaceuticals. A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP) (ASC4START) [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456191>.
16. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 2020; 34(4): 966-984. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
17. Novartis Pharma. Scemblix 20 mg Filmtabletten; Scemblix 40 mg Filmtabletten [online]. 11.2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Novartis Pharma. Tasigna Hartkapseln [online]. 05.2022 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Bristol Myers Squibb. SPRYCEL Filmtabletten [online]. 05.2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Novartis Pharma. Glivec Filmtabletten [online]. 10.2025 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Myeloische Leukämie (CML); Leitlinie [online]. 2025 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@raw/pdf/20260113-125659.pdf?download=1&filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Chronic Myeloid Leukemia; Version 1.2026 [online]. 2025 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: <https://www.nccn.org>.
23. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2025; 39(8): 1797-1813. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02664-w>.
24. Efficace F, Baccarani M, Breccia M et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res* 2014; 23(3): 825-836. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0523-5>.
25. Efficace F, Iurlo A, Patriarca A et al. Validation and reference values of the EORTC QLQ-CML24 questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(3): 669-678. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1838509>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie ist bei der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umzugehen? [online]. [Zugriff: 29.01.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-ist-bei-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umzugehen>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
29. Taarnhoj GA, Lindberg H, Johansen C et al. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

31. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

33. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C 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): 2031-2041. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009984>.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1225/>.

35. European Medicines Agency. Assessment Report Scemblix. Procedure No. EMA/VR/0000265010 [online]. 2025. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/scemblix-vr-0000265010-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

36. Atallah EL, Mauro MJ, Sasaki K et al. Dose-escalation of second-line and first-line asciminib in chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC2ESCALATE Phase II trial. Future Oncol 2024; 20(38): 3065-3075. <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2402680>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
asciminib OR ABL-001 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
asciminib* OR ABL-001 OR ABL001 OR "ABL 001"

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
asciminib, ABL-001, ABL001 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

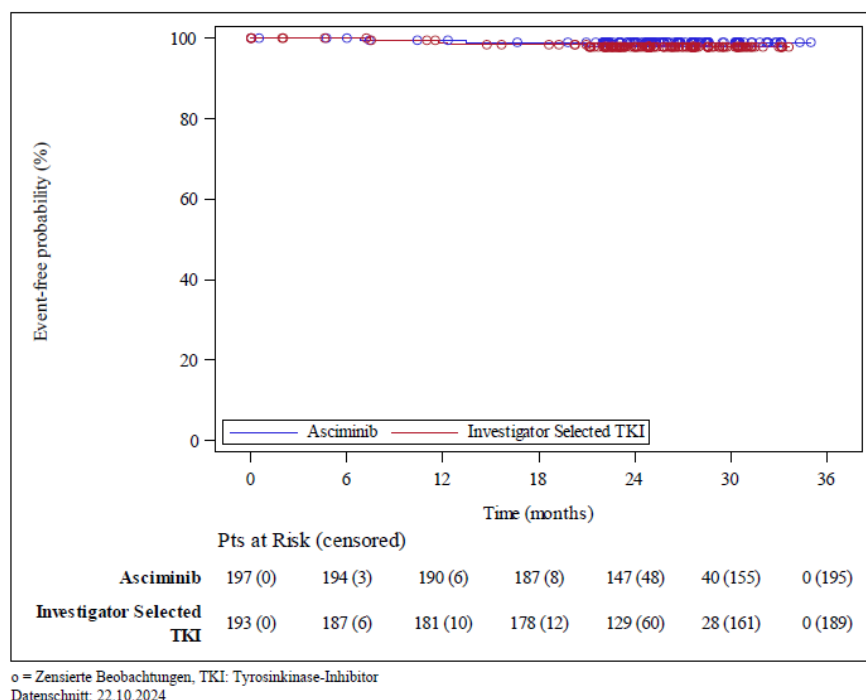


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

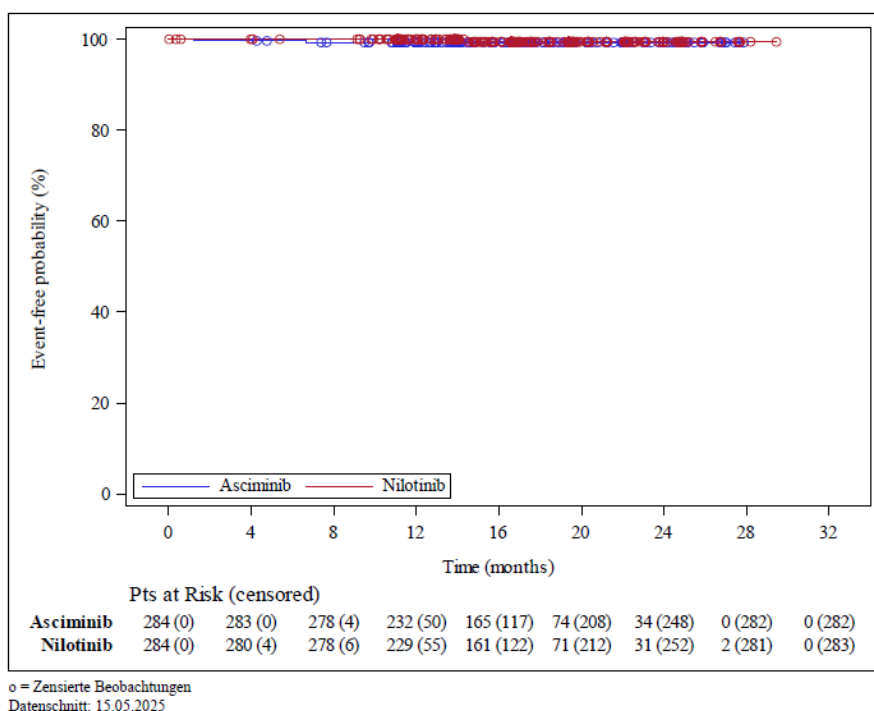


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

I Anhang B.2 Morbidität

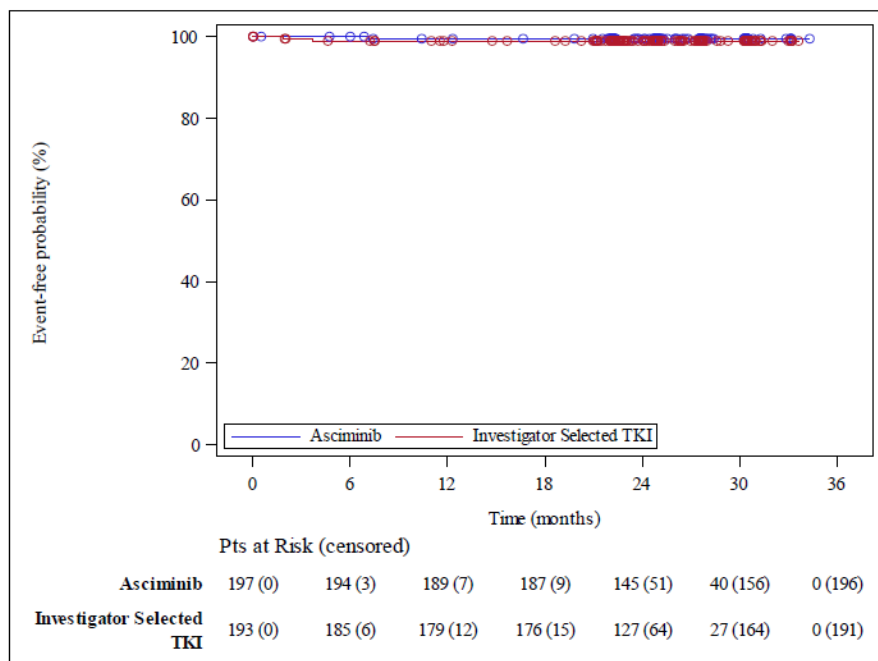


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

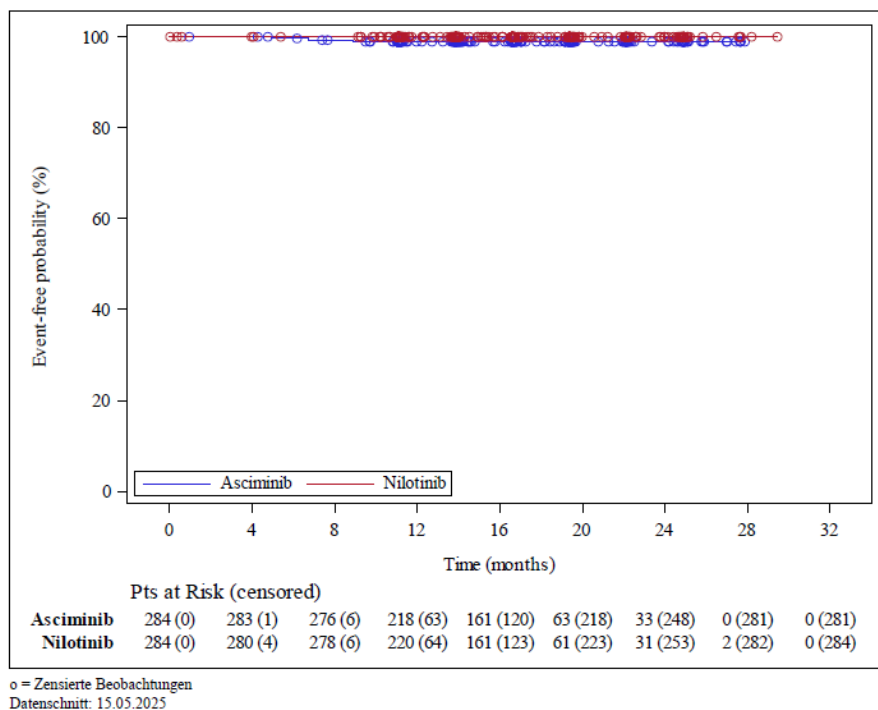


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

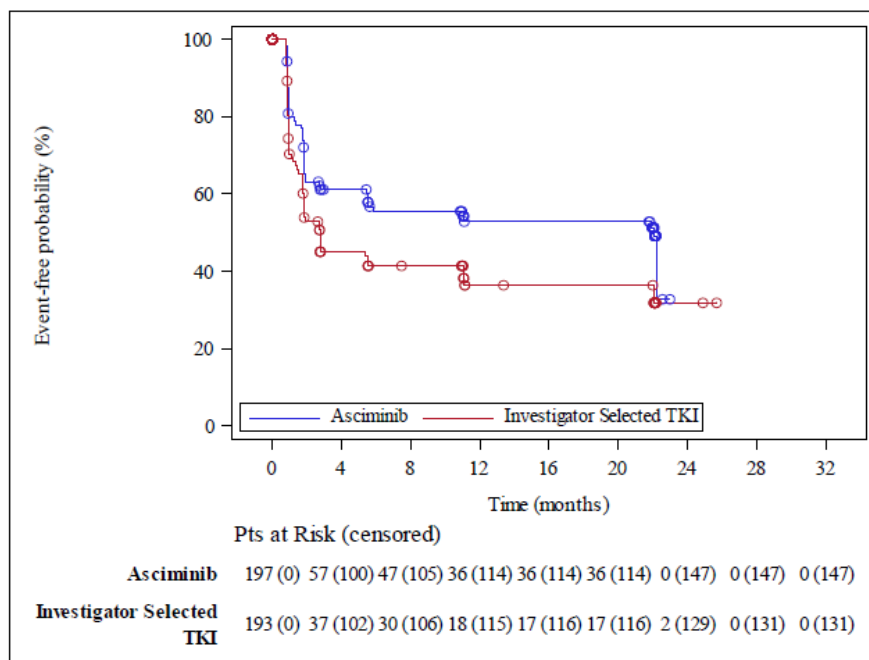


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

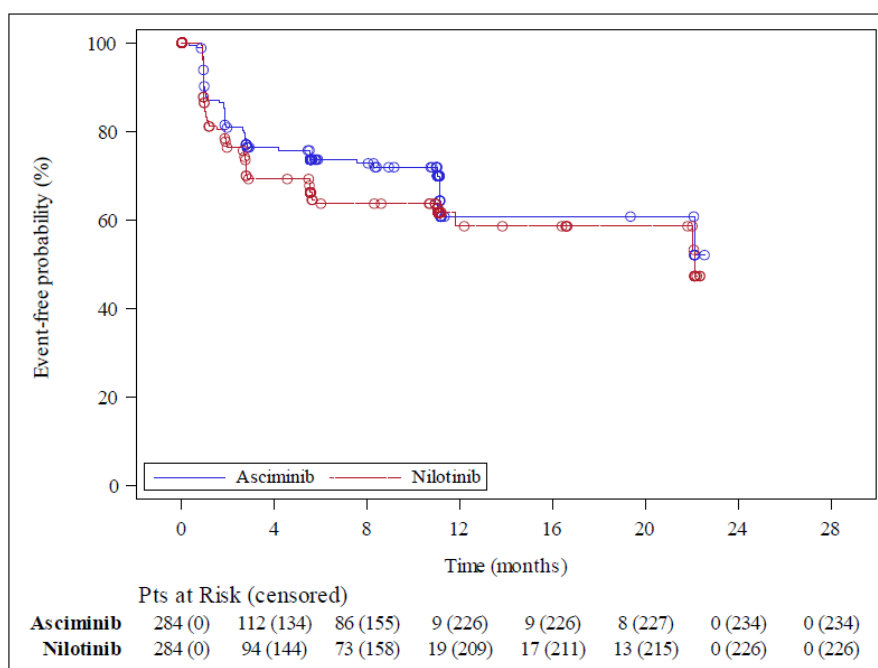


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

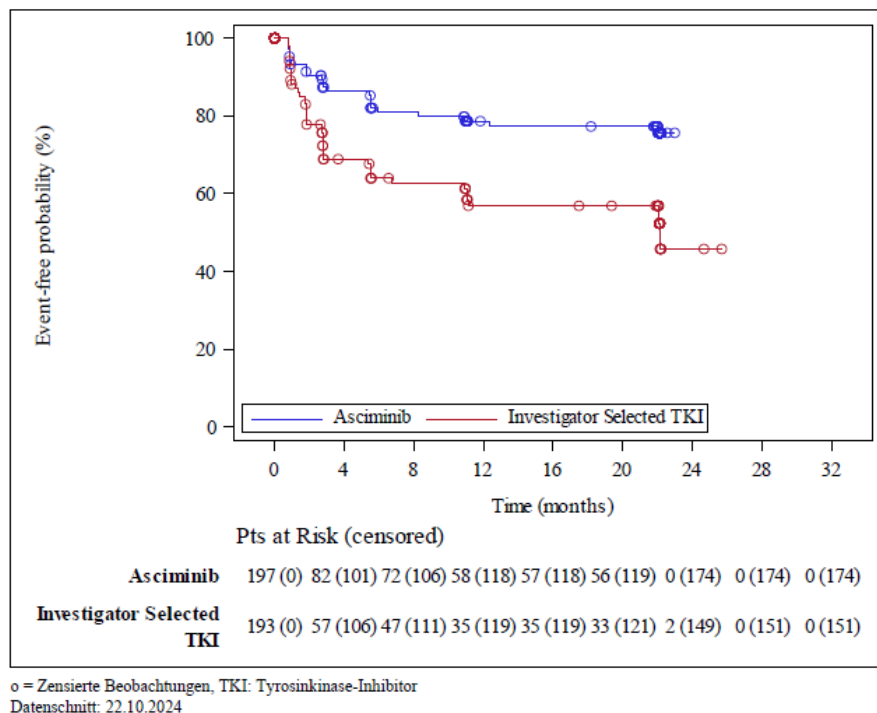


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

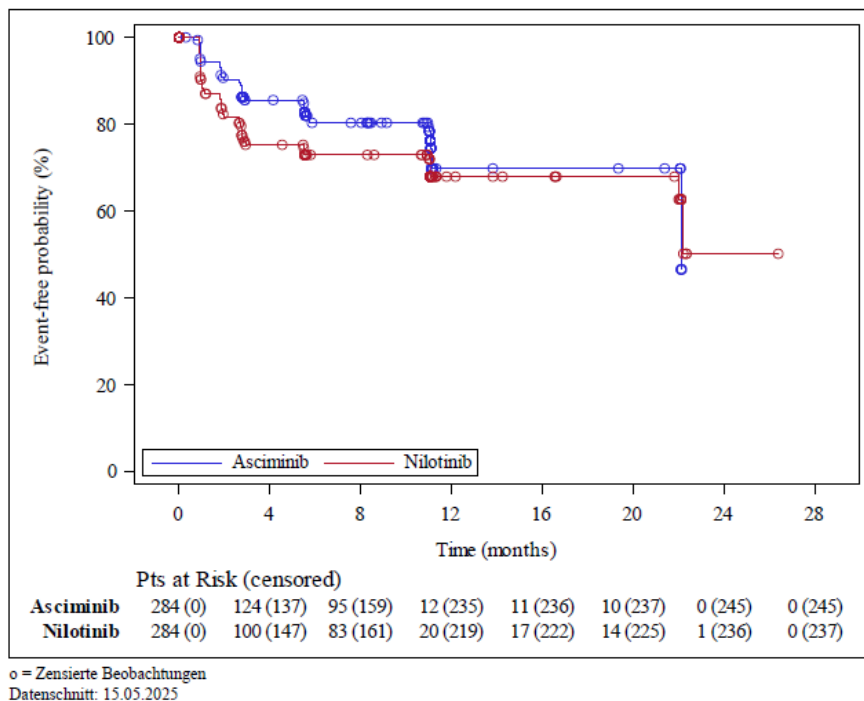


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

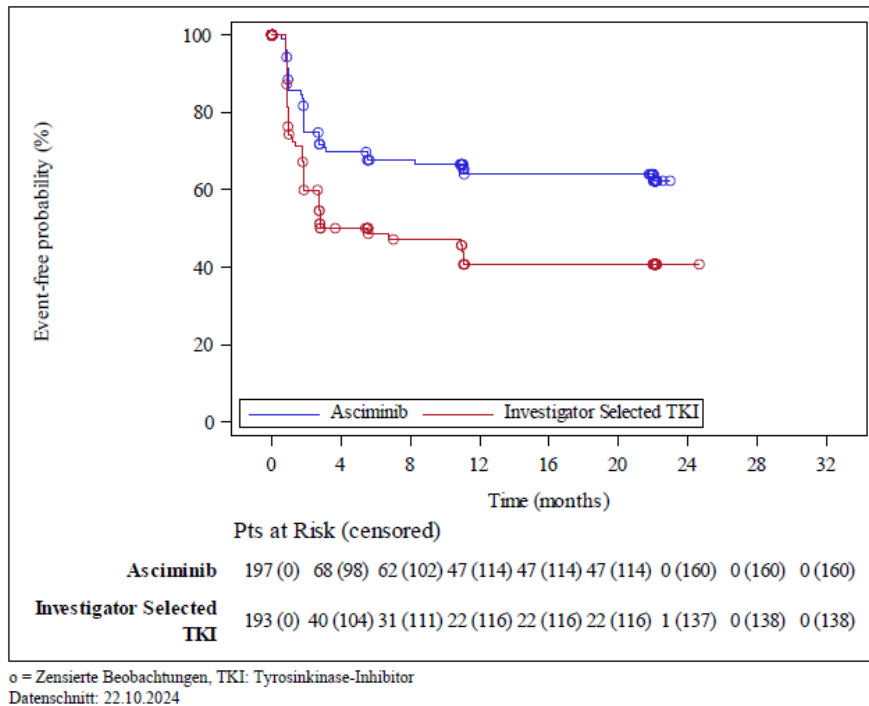


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

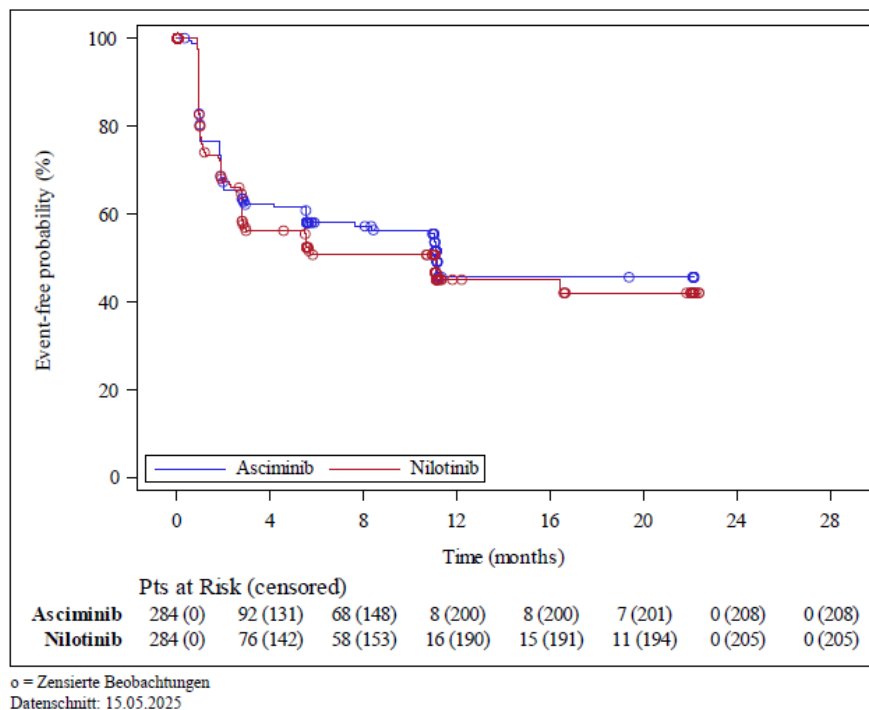


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

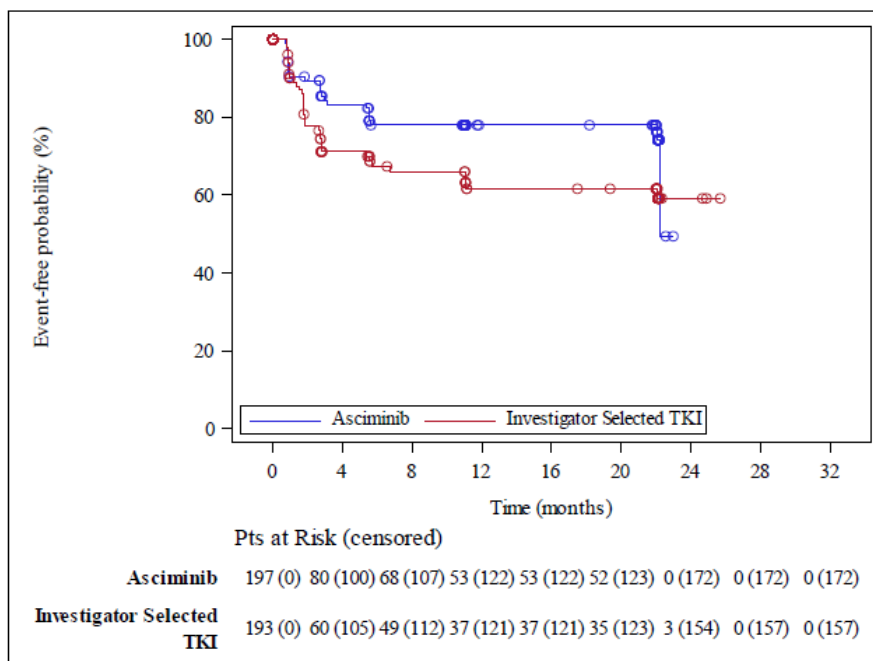


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

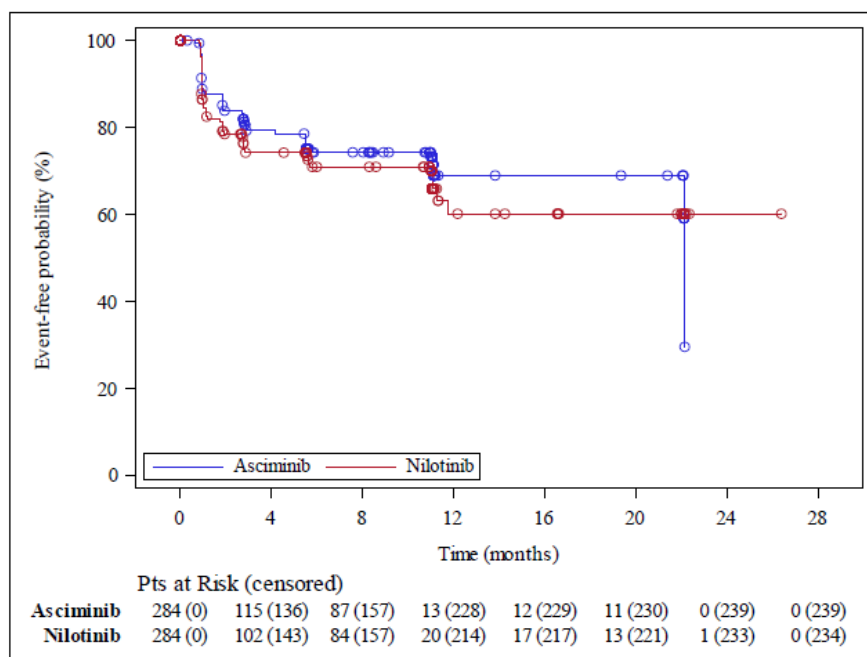
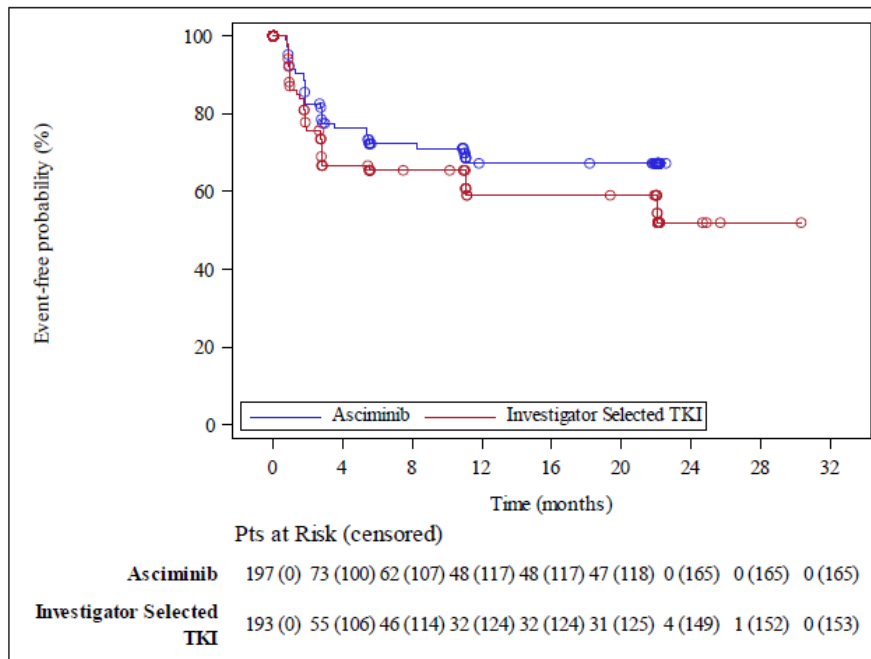
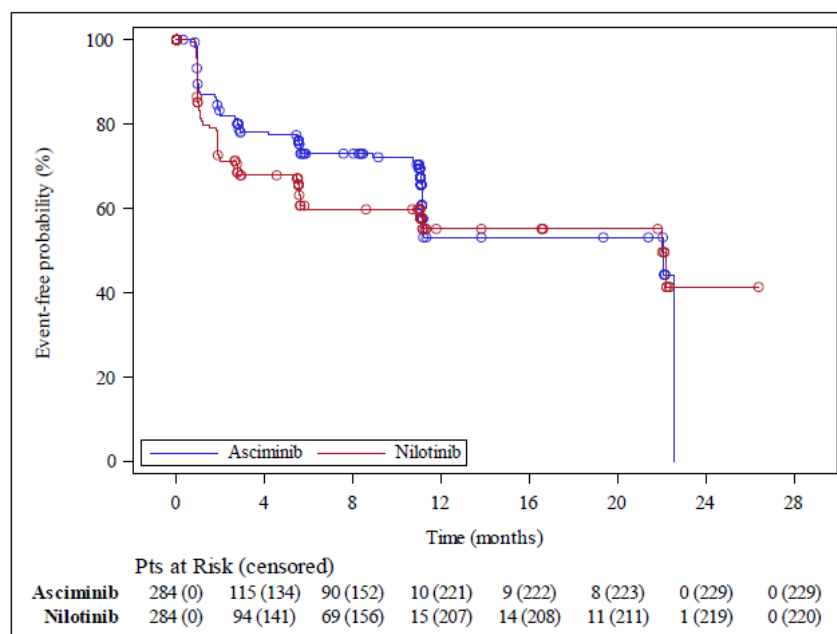


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025



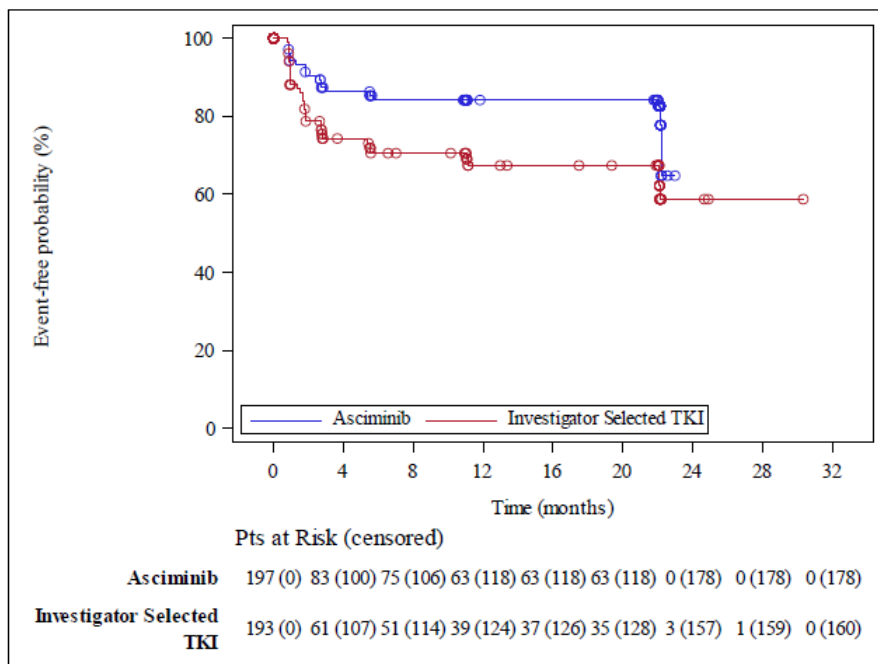
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
 Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



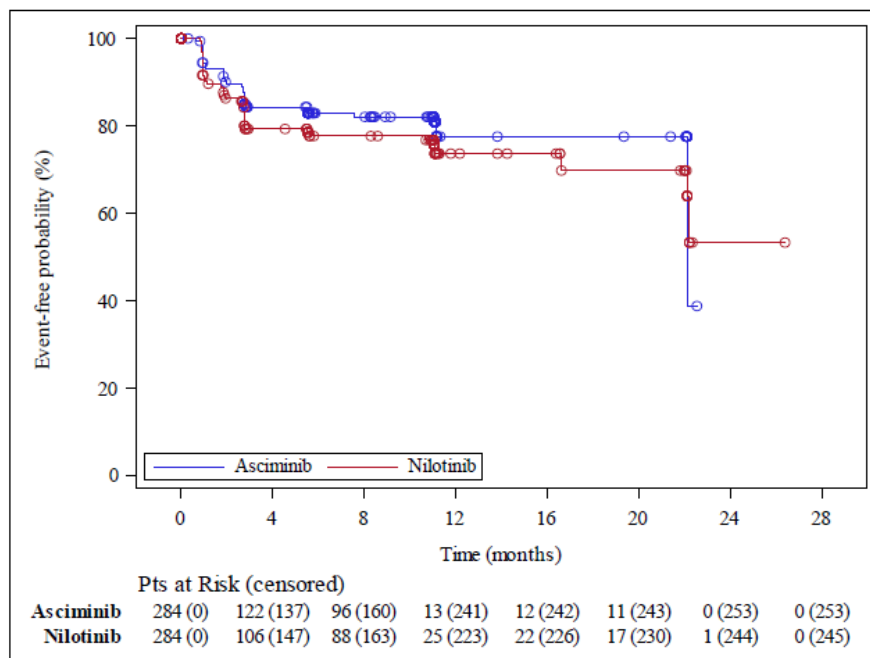
o = Zensierte Beobachtungen
 Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
 Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen
 Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

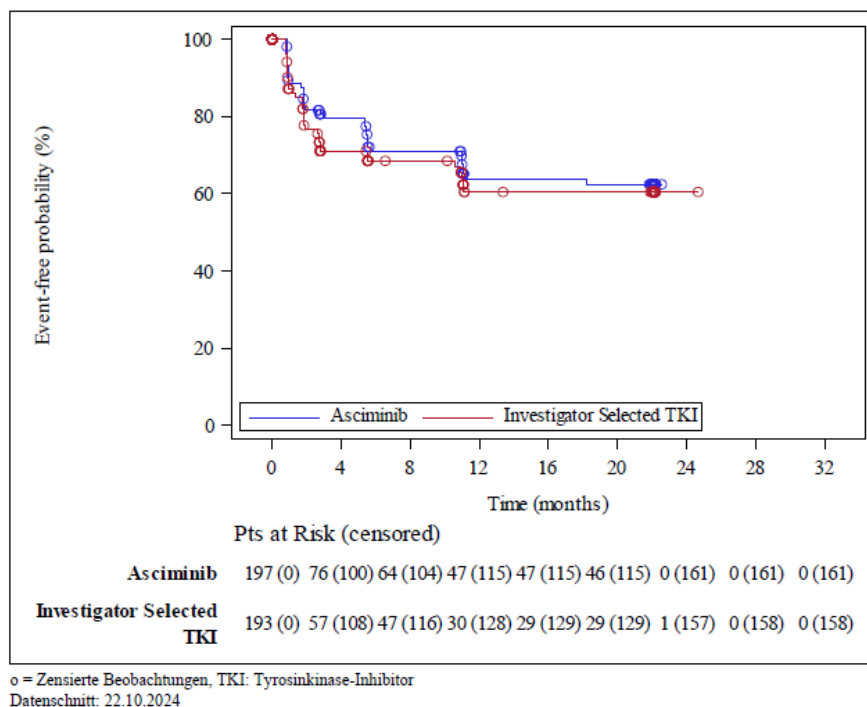


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

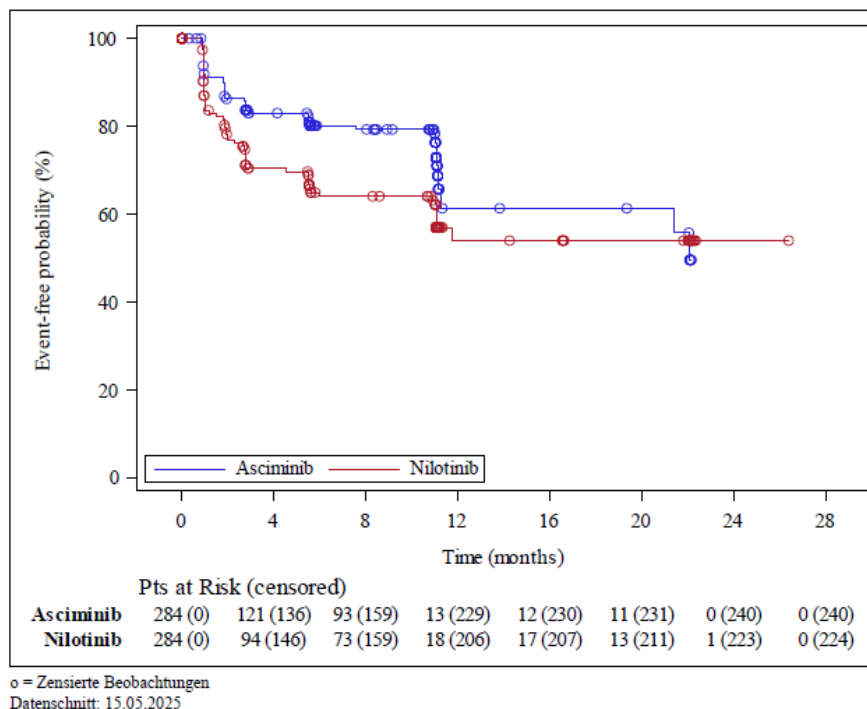
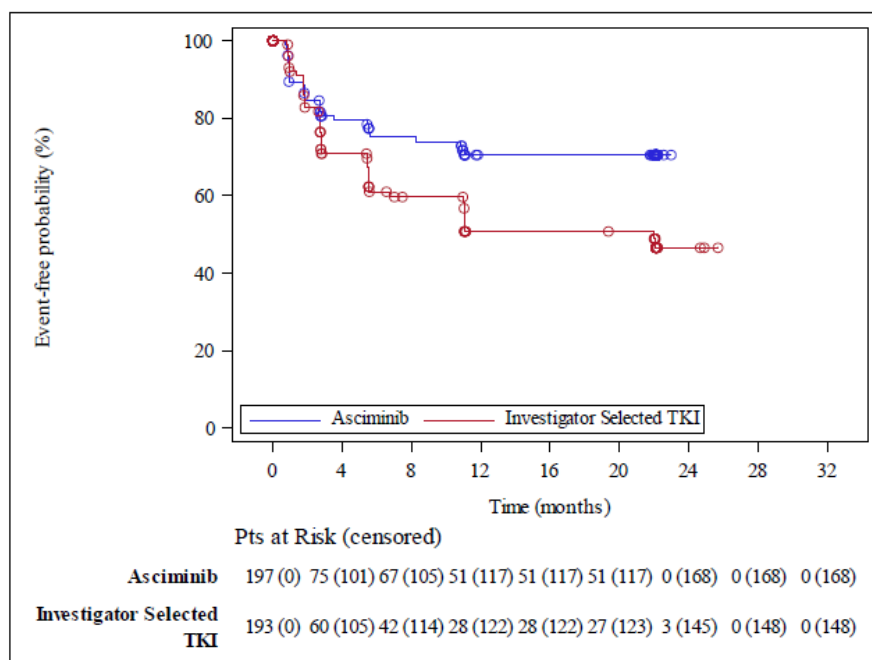
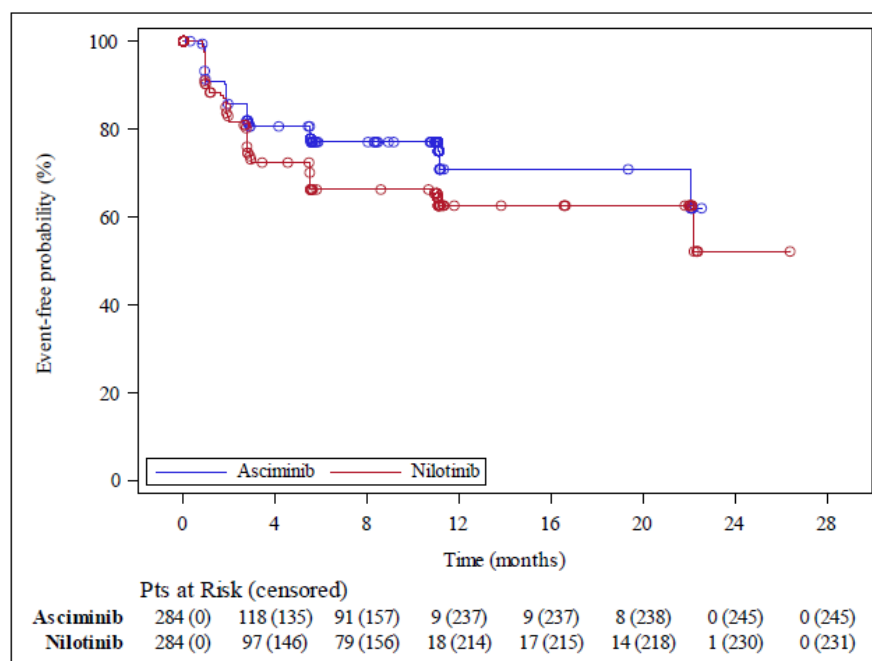


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025



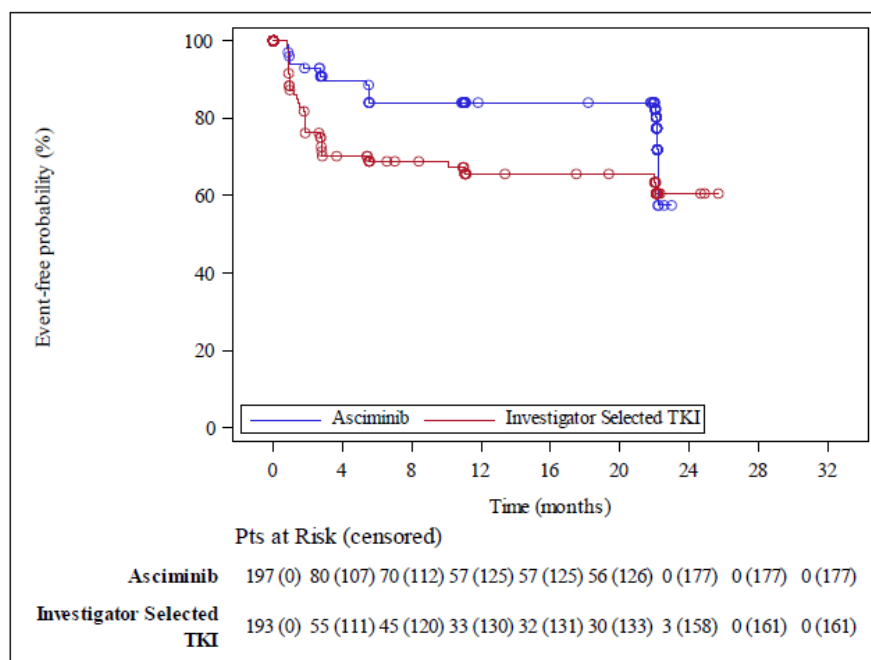
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
 Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen
 Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
 Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

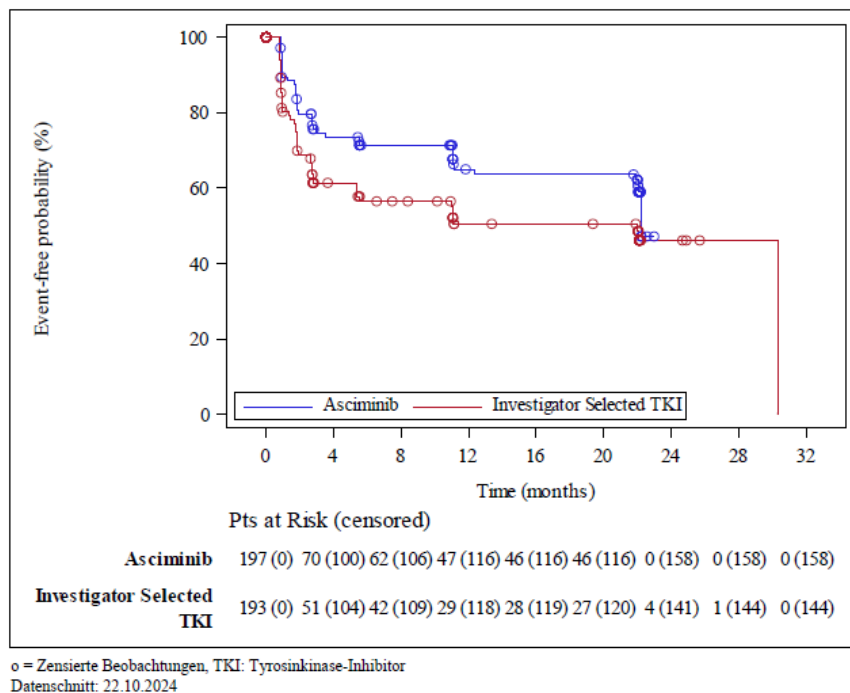


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

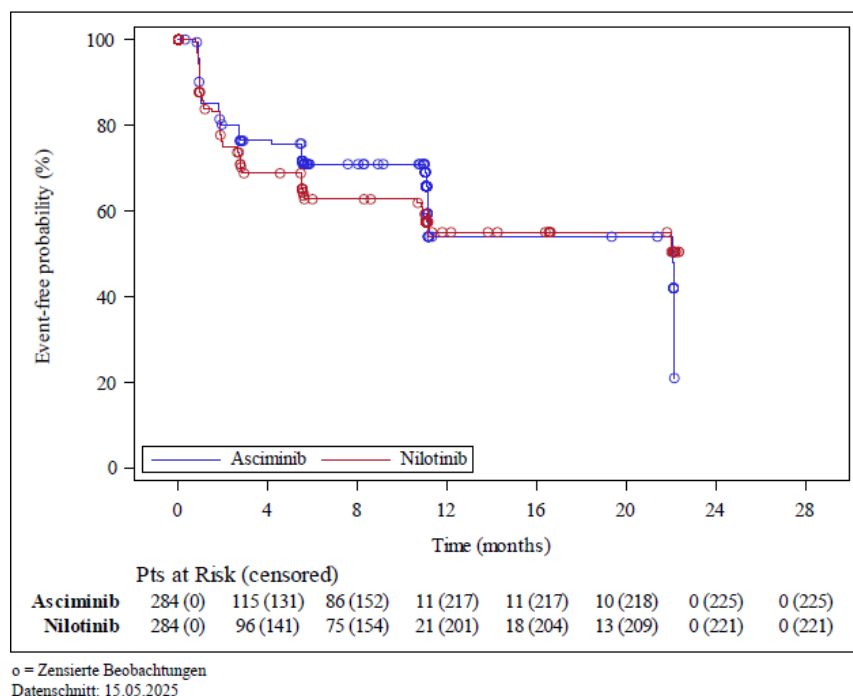


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

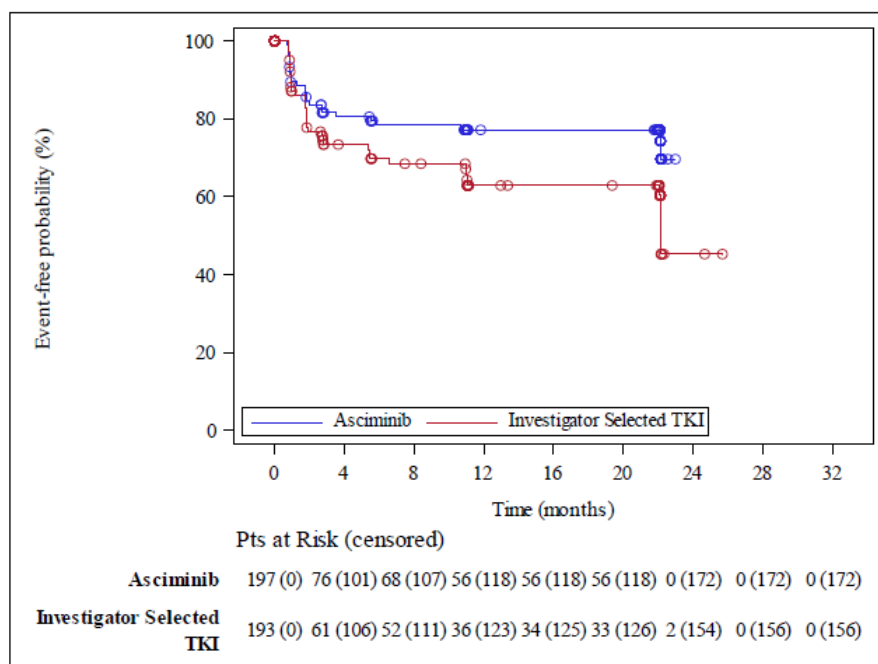


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

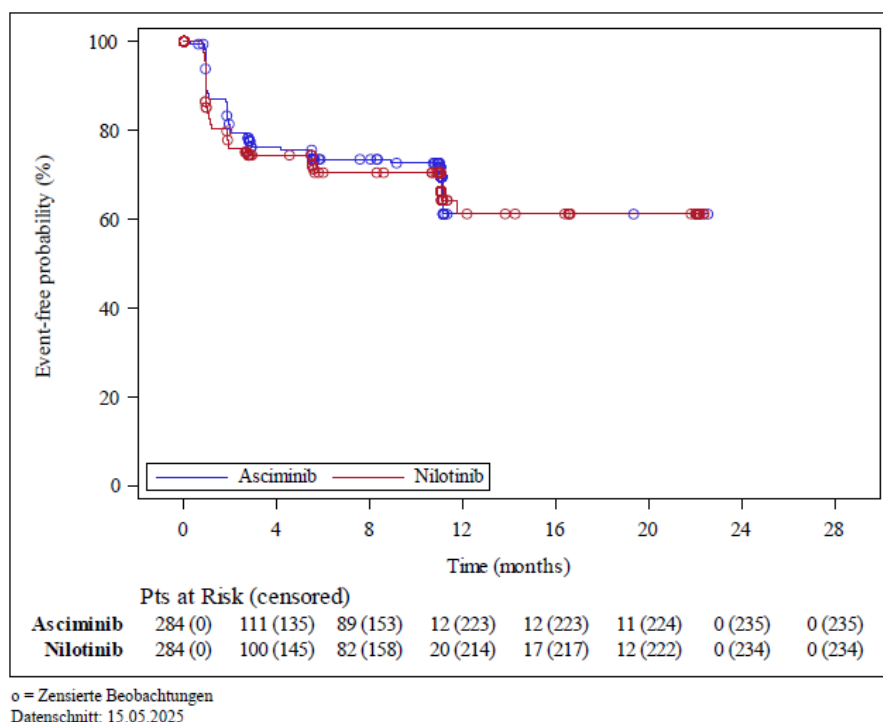


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

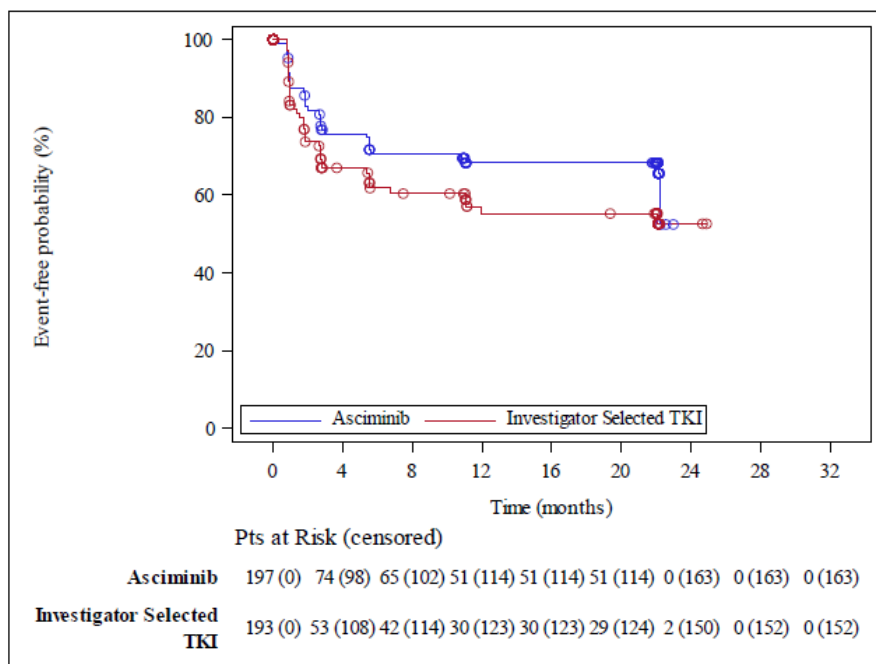


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

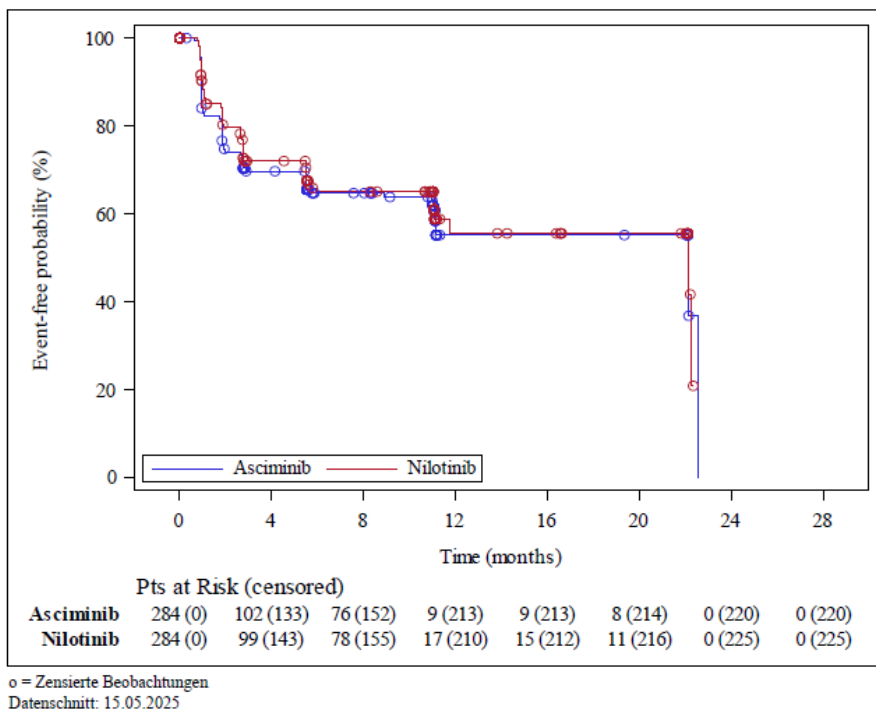


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

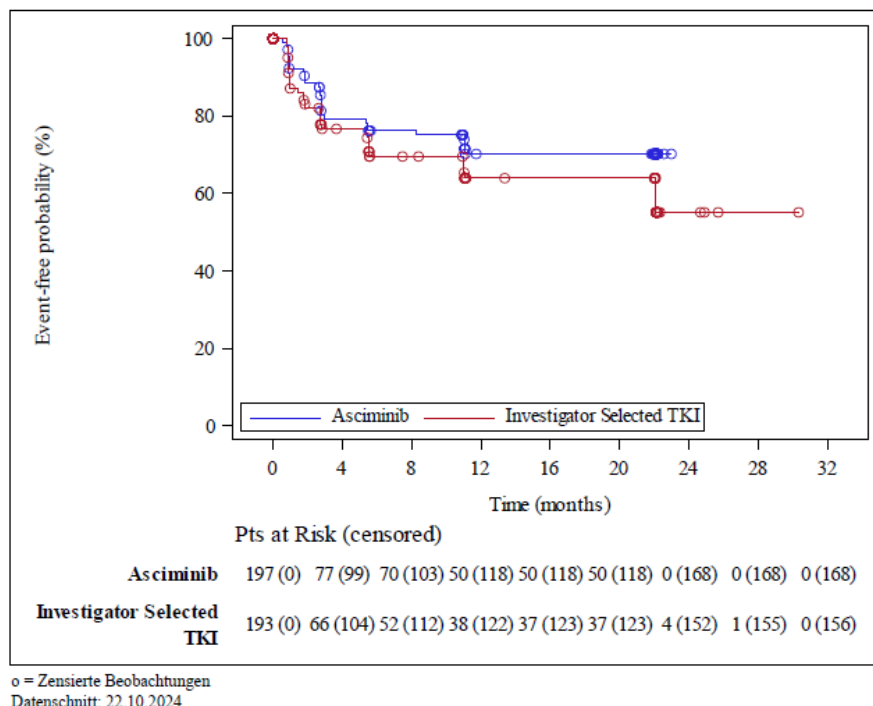


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

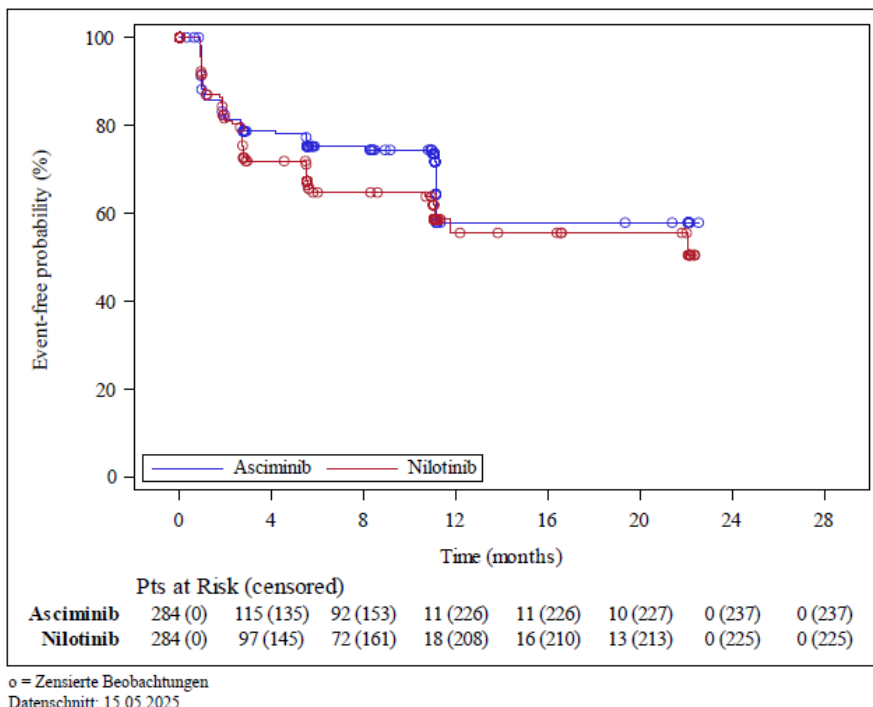


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

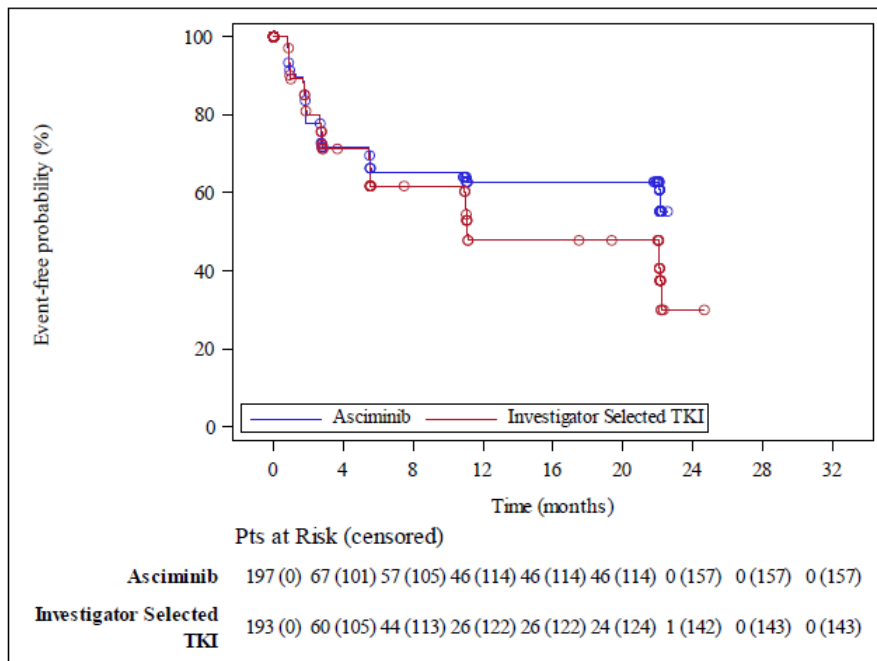


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

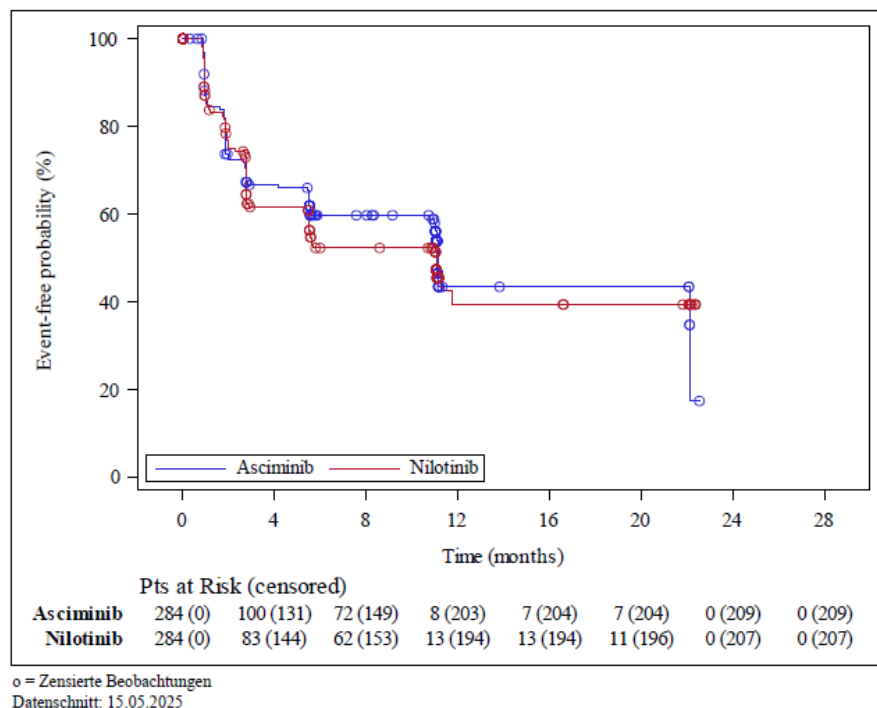


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

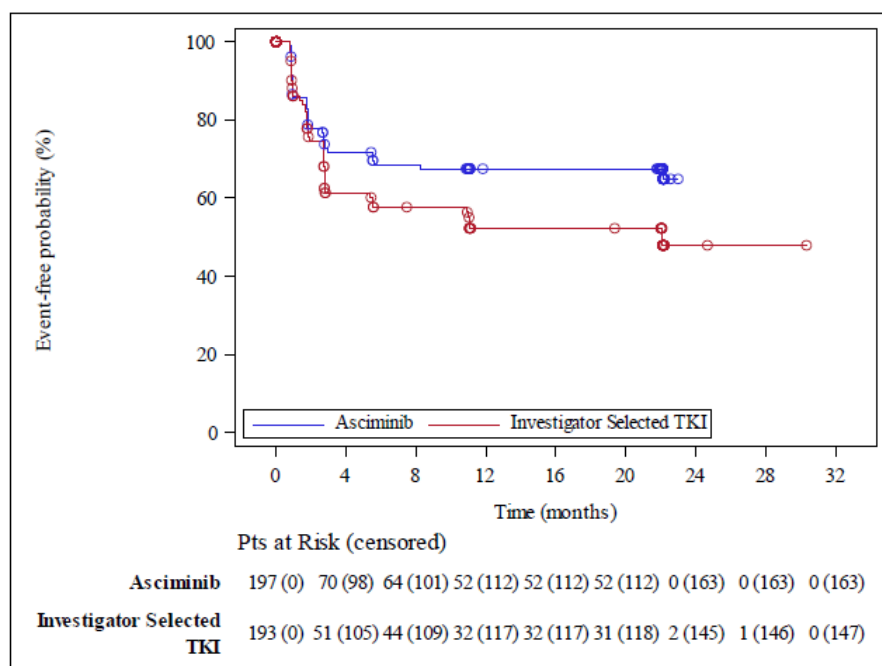


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

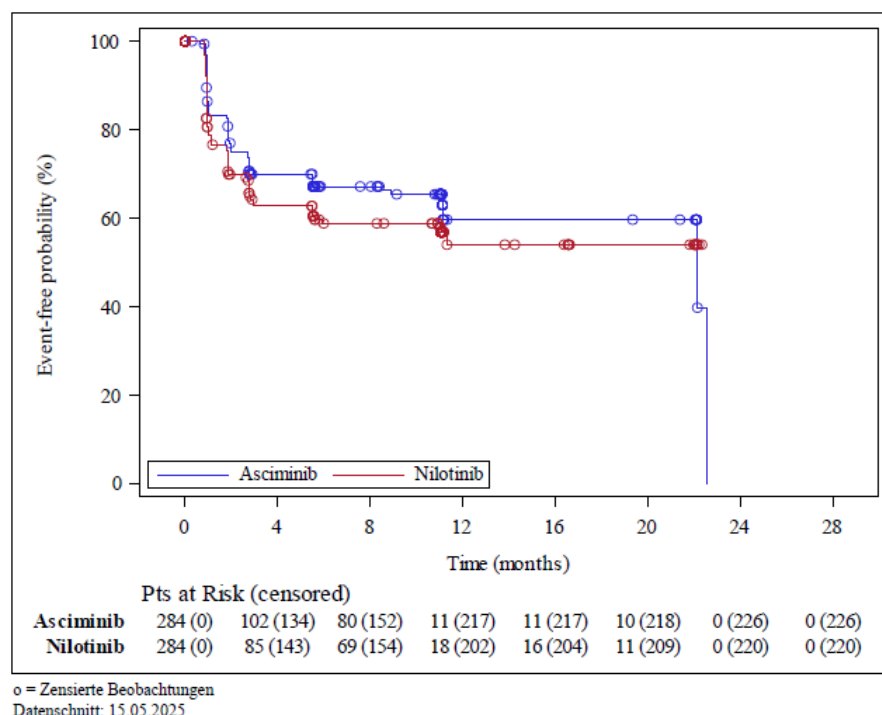


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

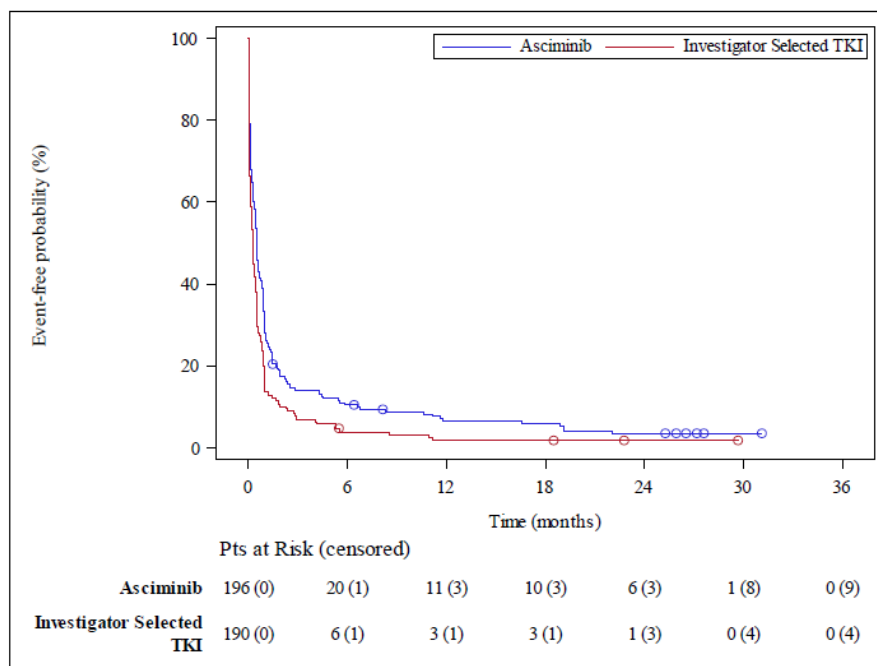


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

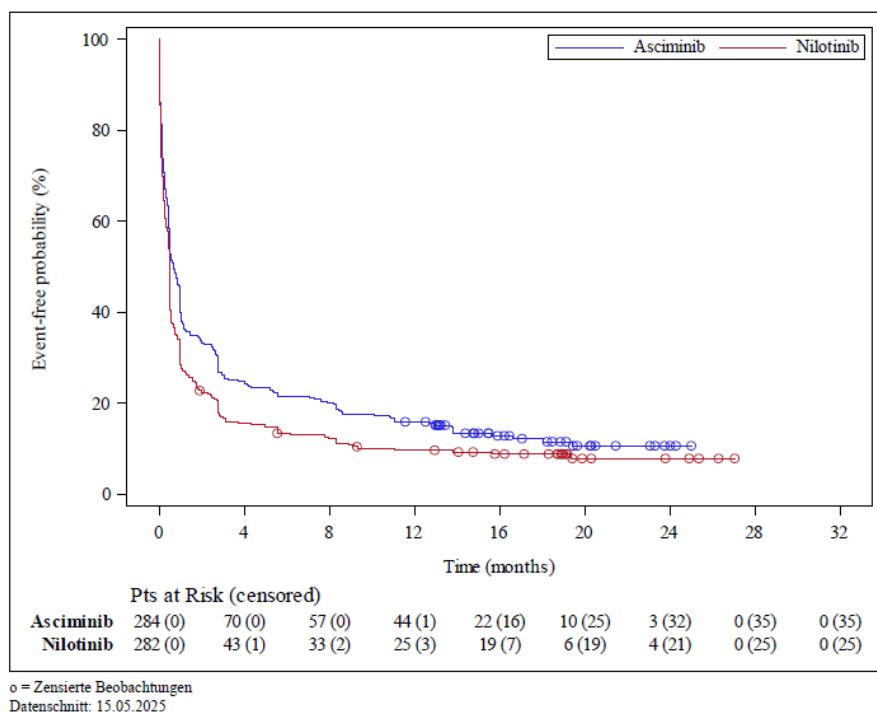


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

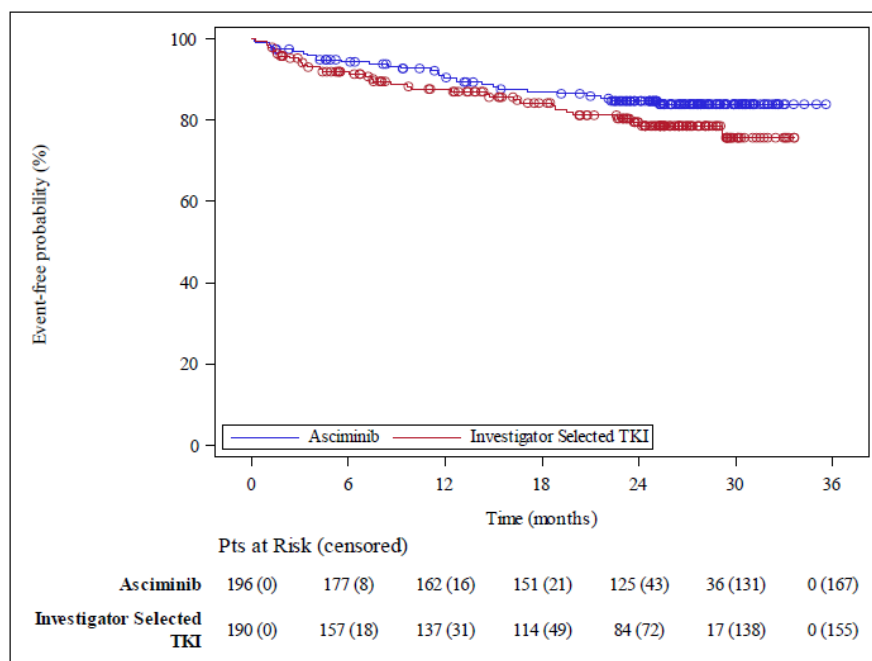


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

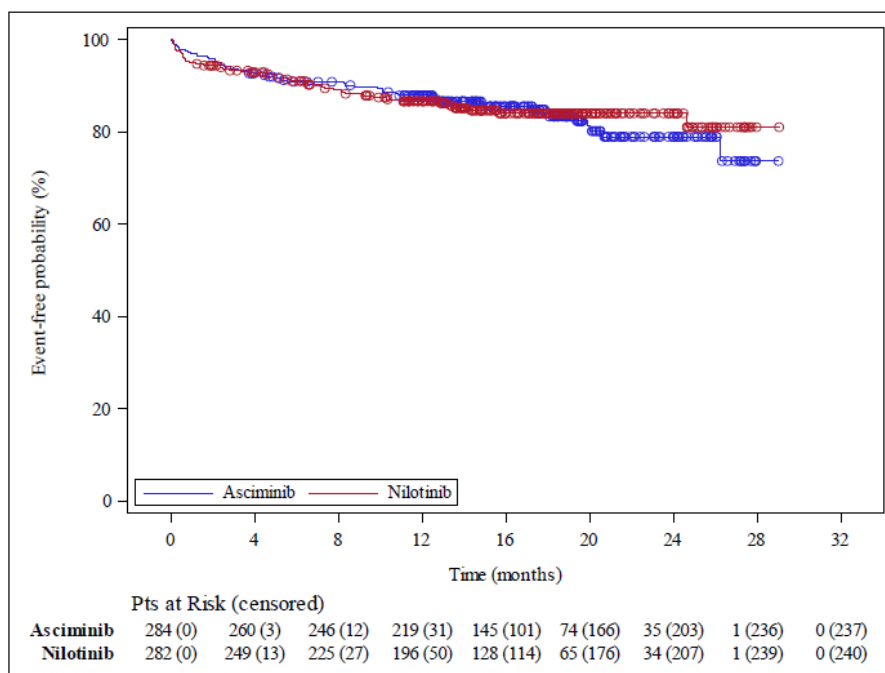


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

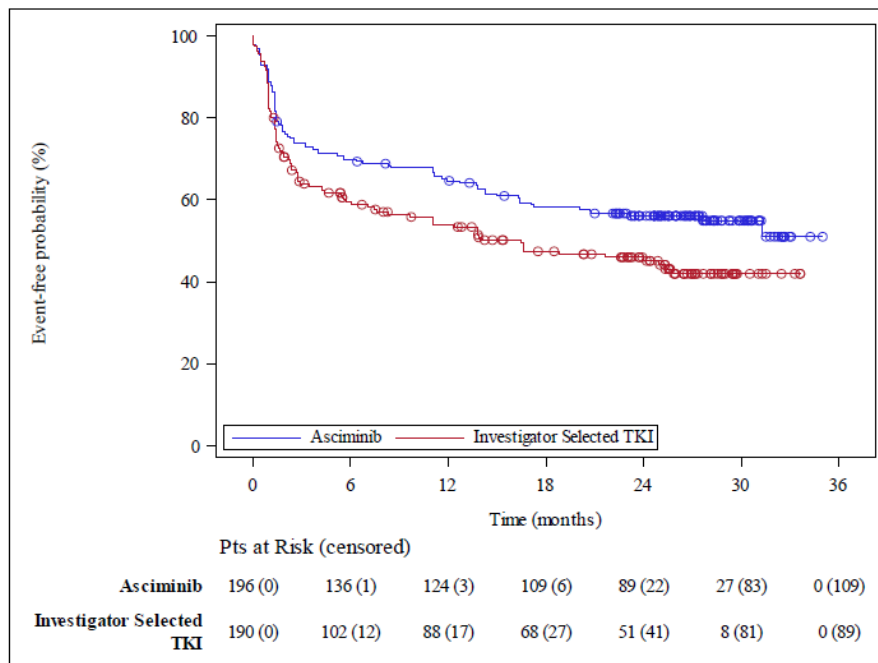


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

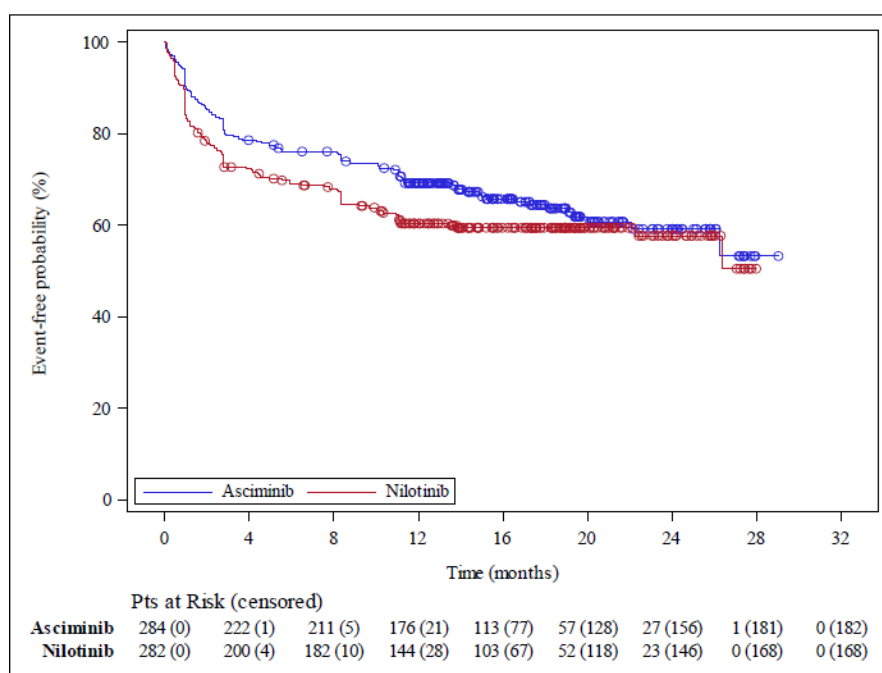


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

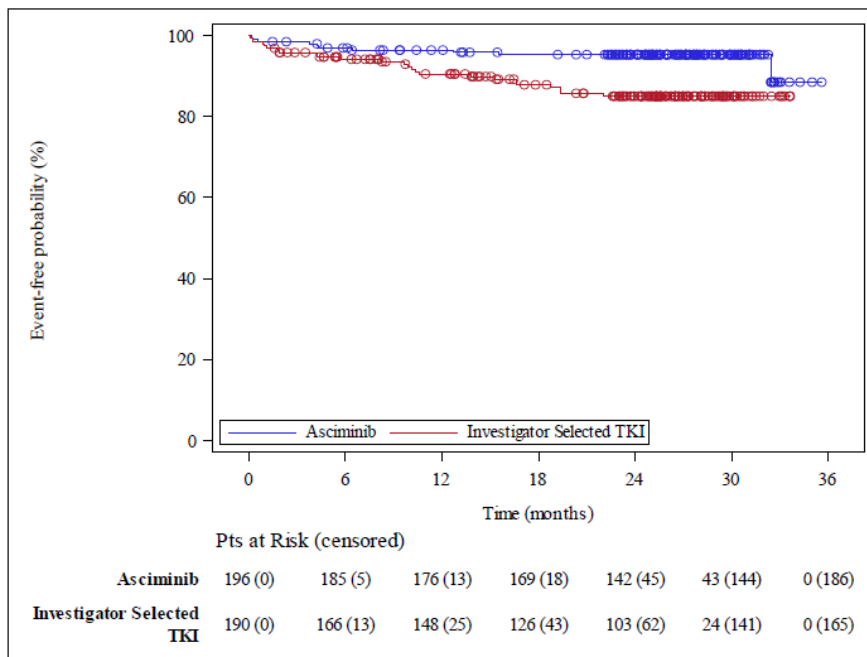


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

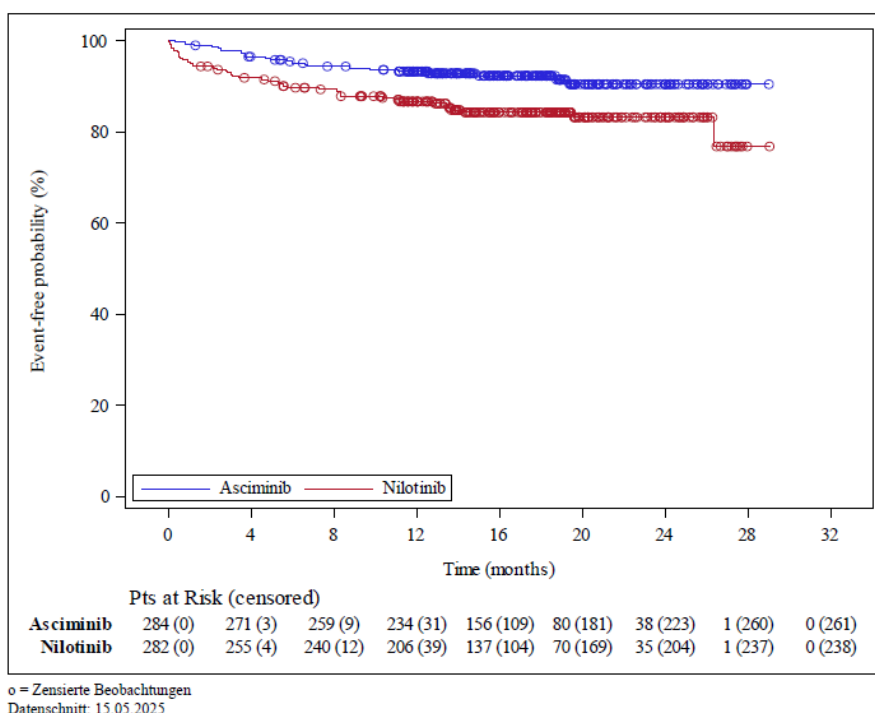


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

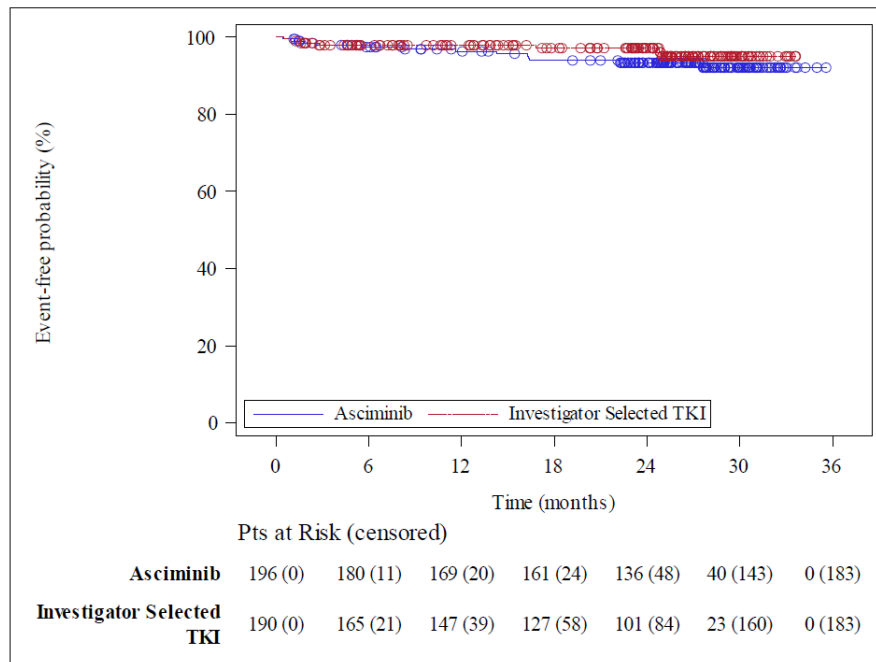


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs), Studie ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

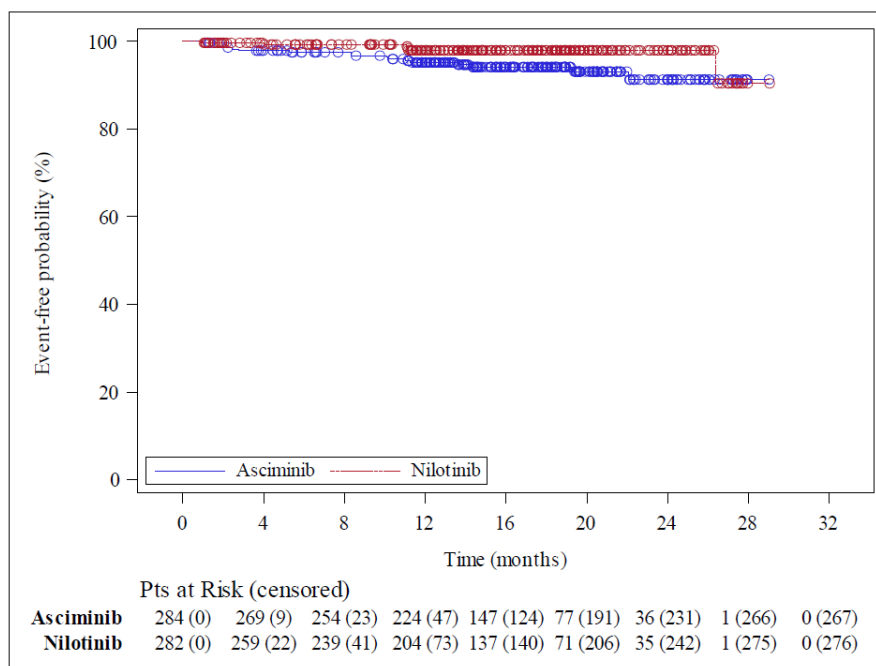


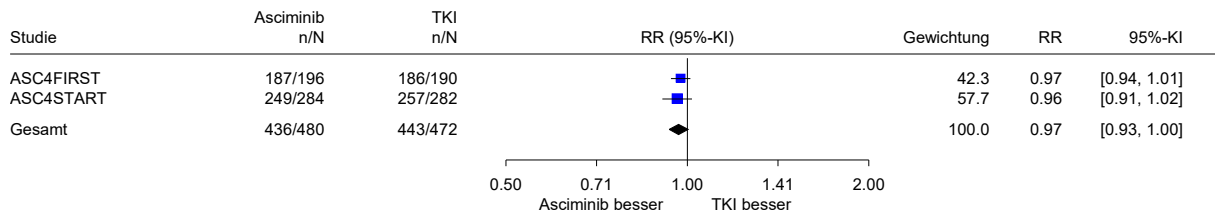
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

I Anhang C Metaanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Asciminib vs. TKI

Gesamtrate UE

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



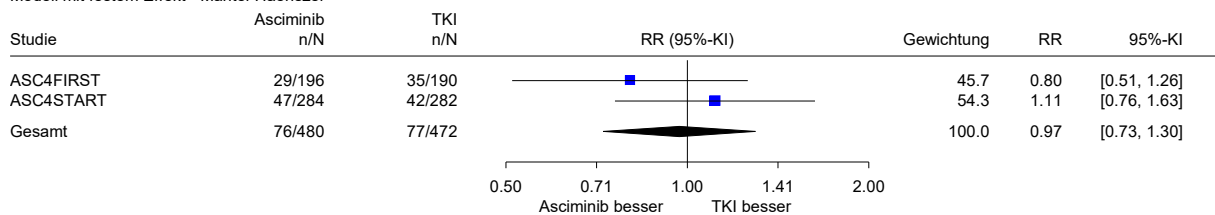
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST eine vom Prüfarzt ausgewählte TKI (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 44: Metaanalyse für den Endpunkt UE (ergänzend dargestellt), Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START

Asciminib vs. TKI

Gesamtrate SUE

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



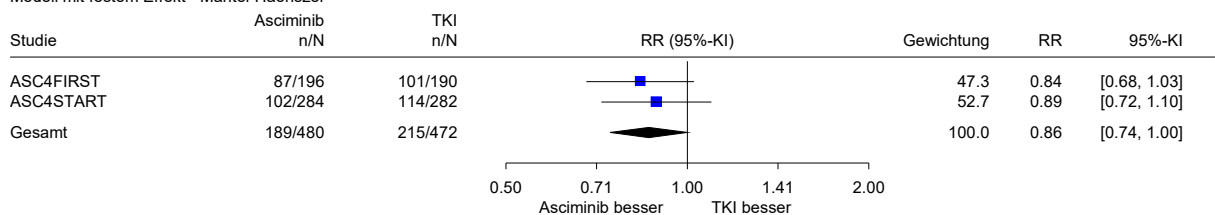
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST eine vom Prüfarzt ausgewählte TKI (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 45: Metaanalyse für den Endpunkt SUE, Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START

Asciminib vs. TKI

Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad größer gleich 3)

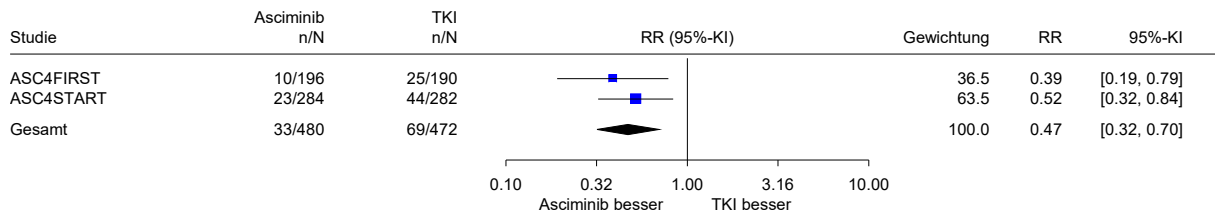
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST eine vom Prüfarzt ausgewählte TKI (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 46: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UE, Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START

Asciminib vs. TKI
 Gesamtrate Abbruch wg UE
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

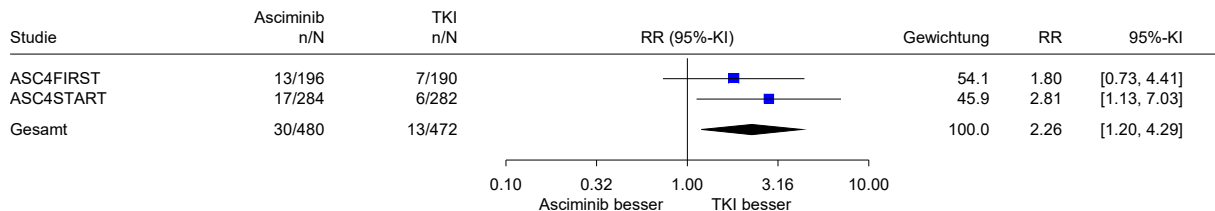


Heterogenität: $Q=0.45$, $df=1$, $p=0.502$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.74$, $p<0.001$

TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST eine vom Prüfarzt ausgewählte TKI (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 47: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE, Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START

Asciminib vs. TKI
 Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.47$, $df=1$, $p=0.494$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.51$, $p=0.012$

TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST eine vom Prüfarzt ausgewählte TKI (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 48: Metaanalyse für den Endpunkt Gefäßerkrankung (SOC, schwere UEs), Studien ASC4FIRST (vom pU vorgelegte Teilpopulation) und ASC4START

I Anhang D Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 20: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Metaanalyse							
	ASC4FIRST	ASC4START	Hauptanalyse ^b		Sensitivitätsanalyse 1 ^c		Sensitivitätsanalyse 2 ^d	
	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}	p-Wert für Heteroge- nität
Morbidität								
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)								
Fatigue	0,62 [0,42; 0,91]; 0,009	0,74 [0,51; 1,09]; 0,214	0,68 [0,52; 0,90]; 0,007	0,501	0,70 [0,55; 0,90]; 0,008	0,690	0,77 [0,62; 0,95]; 0,050	0,729
Übelkeit und Erbrechen	0,42 [0,25; 0,71]; < 0,001	0,75 [0,49; 1,16]; 0,176	0,59 [0,43; 0,82]; 0,001	0,087	0,61 [0,45; 0,82]; < 0,001	0,230	0,63 [0,49; 0,80]; < 0,001	0,714
Schmerzen	0,51 [0,33; 0,78]; < 0,001	0,90 [0,66; 1,23]; 0,453	– ^h	0,040	0,77 [0,60; 0,97]; 0,009	0,074	0,82 [0,67; 1,00]; 0,037	0,373
Dyspnoe	0,55 [0,32; 0,94]; 0,019	0,86 [0,57; 1,29]; 0,524	0,73 [0,53; 1,00]; 0,052	0,188	0,67 [0,50; 0,90]; 0,006	0,091	0,79 [0,63; 1,00]; 0,113	0,299
Schlaflosigkeit	0,61 [0,38; 0,97]; 0,073	0,74 [0,52; 1,07]; 0,122	0,69 [0,52; 0,92]; 0,020	0,510	0,77 [0,59; 1,00]; 0,081	0,709	0,79 [0,63; 1,00]; 0,260	0,571
Appetitverlust	0,40 [0,22; 0,71]; 0,002	0,78 [0,48; 1,25]; 0,229	0,59 [0,41; 0,85]; 0,004	0,081	– ^h	0,028	0,61 [0,46; 0,81]; 0,002	0,254
Verstopfung	0,80 [0,49; 1,29]; 0,496	0,63 [0,42; 0,93]; 0,026	0,69 [0,51; 0,93]; 0,031	0,367	0,67 [0,51; 0,88]; 0,007	0,421	0,68 [0,54; 0,87]; 0,012	0,126
Diarrhö	0,49 [0,30; 0,79]; 0,004	0,72 [0,48; 1,09]; 0,055	0,60 [0,44; 0,83]; < 0,001	0,227	0,66 [0,50; 0,87]; 0,001	0,569	0,91 [0,72; 1,14]; 0,682	0,451

Tabelle 20: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Metaanalyse							
	ASC4FIRST	ASC4START	Hauptanalyse ^b		Sensitivitätsanalyse 1 ^c		Sensitivitätsanalyse 2 ^d	
	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}	p-Wert für Heteroge- nität
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC-QLQ-C30 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ								
globaler Gesundheitsstatus	0,70 [0,45; 1,09]; 0,052	0,89 [0,62; 1,27]; 0,529	0,81 [0,61; 1,06]; 0,085	0,414	0,80 [0,62; 1,04]; 0,042	0,322	0,86 [0,69; 1,08]; 0,128	0,540
körperliche Funktion	0,54 [0,32; 0,91]; 0,020	0,91 [0,61; 1,35]; 0,616	0,75 [0,55; 1,02]; 0,069	0,126	0,74 [0,55; 0,99]; 0,038	0,139	0,76 [0,59; 0,98]; 0,106	0,921
Rollenfunktion	0,58 [0,36; 0,93]; 0,025	1,08 [0,76; 1,55]; 0,587	– ^h	0,037	– ^h	0,004	0,77 [0,62; 0,95]; 0,103	0,564
emotionale Funktion	0,68 [0,42; 1,12]; 0,128	0,65 [0,44; 0,96]; 0,120	0,68 [0,50; 0,92]; 0,031	0,973	0,72 [0,54; 0,95]; 0,025	0,941	0,75 [0,58; 0,96]; 0,213	0,707
Kognitive Funktion	0,73 [0,47; 1,12]; 0,134	0,92 [0,67; 1,26]; 0,626	0,85 [0,65; 1,09]; 0,196	0,398	0,82 [0,65; 1,03]; 0,075	0,242	0,82 [0,68; 1,00]; 0,157	0,752
soziale Funktion	0,65 [0,41; 1,01]; 0,043	0,76 [0,53; 1,09]; 0,203	0,72 [0,54; 0,95]; 0,024	0,565	0,68 [0,52; 0,88]; 0,003	0,343	0,70 [0,56; 0,87]; 0,004	0,982

Tabelle 20: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Metaanalyse							
	ASC4FIRST	ASC4START	Hauptanalyse ^b		Sensitivitätsanalyse 1 ^c		Sensitivitätsanalyse 2 ^d	
	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}	p-Wert für Heteroge- nität
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Hauptanalyse: Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden an Tag 1 zensiert. c. Sensitivitätsanalyse mit erweiterter Baselinewertdefinition: Patientinnen und Patienten mit einer Erhebung der Baselinewerte vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Patientinnen und Patienten ohne erweiterten Baselinewert wurden am Tag 1 zensiert. d. Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: fehlende Baselinewerte zu Randomisierung wurden mittels multipler Imputation ersetzt. Multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by“-Argument, mit weiteren demografischen und klinischen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-PS, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) als Variablen im Modell. e. HR+ 95%-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm und Baselinescore; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT). f. Die Testergebnisse wurden mittels Wilson-Hilferty Transformation zusammengefasst. g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. keine gemeinsame Effektschätzung aufgrund Heterogenität und dabei keine konkludenten Effekte i. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor								

Tabelle 21: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS – RCT, direkter Vergleich – (Morbidität) Asciminib vs. TKI^a

Endpunktkategorie	Hauptanalyse ^b	Sensitivitätsanalyse 1 ^c	Sensitivitätsanalyse 2 ^d
Endpunkt	HR [95 %-KI];	HR [95 %-KI];	HR [95 %-KI];
Studie	p-Wert ^e	p-Wert ^e	p-Wert ^{e, f}
Morbidität			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)			
ASC4FIRST	0,49 [0,28; 0,86]; 0,011	0,58 [0,36; 0,92]; 0,016	0,81 [0,55; 1,19]; 0,496
ASC4START	Endpunkt nicht erhoben		
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib			
b. Hauptanalyse: Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden an Tag 1 zensiert.			
c. Sensitivitätsanalyse mit erweiterter Baselinewertdefinition: Patientinnen und Patienten mit einer Erhebung der Baselinewerte vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Patientinnen und Patienten ohne erweiterten Baselinewert wurden am Tag 1 zensiert.			
d. Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: fehlende Baselinewerte zu Randomisierung wurden mittels multipler Imputation ersetzt. Multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by“-Argument, mit weiteren demografischen und klinischen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-PS, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) als Variablen im Modell.			
e. HR+ 95%-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm und Baselinescore; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).			
f. Die Testergebnisse wurden mittels Wilson-Hilferty Transformation zusammengefasst.			
g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).			
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; p _H -Wert: RCT: randomisierte kontrollierte Studie TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala			

I Anhang E Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten mit und ohne fehlende Baselinewerte

Table 8. Baseline Participant Characteristics by Missing Baseline Status Overall and by Treatment Arm in the FAS

FAS (N = 405)							
		Missing: No (N = 227)	Missing: Yes (N = 178)	ABL001 Missing: No (N = 112)	ABL001 Missing: Yes (N = 89)	INVTKI Missing: No (N = 115)	INVTKI Missing: Yes (N = 89)
Sex n (%)	Male	146 (64.3%)	110 (61.8%)	74 (66.1%)	57 (64.0%)	72 (62.6%)	53 (59.6%)
	Female	81 (35.7%)	68 (38.2%)	38 (33.9%)	32 (36.0%)	43 (37.4%)	36 (40.4%)
Age (Years)	Mean (SD)p	49.6 (15.74)	52.2 (15.75)	49.0 (15.44)	53.0 (15.11)	50.1 (16.08)	51.4 (16.41)
	Median (Q1, Q3)	50 (38, 64)	52 (40, 65)	49.5 (38, 60.5)	54 (42, 66)	50 (38, 64)	51 (39, 64)
	Min, Max	18, 79	19, 86	18, 79	21, 78	20, 77	19, 86
Race n (%)	White	78 (34.4%)	140 (78.7%)	38 (33.9%)	70 (78.7%)	40 (34.8%)	70 (78.7%)
	Non-White	149 (65.7%)	38 (21.3%)	74 (66.1%)	19 (21.3%)	75 (65.2%)	19 (21.3%)
ECOG-PS n (%)	0- Fully Active	193 (85.0%)	147 (83.1%)	97 (86.6%)	73 (82.0%)	96 (83.5%)	74 (84.1%)
	1- Restricted but Ambulatory	34 (15.0%)	30 (16.9%)	15 (13.4%)	16 (18.0%)	19 (16.5%)	14 (15.9%)
ELTS risk group n (%)	High	23 (10.1%)	22 (12.4%)	12 (10.7%)	11 (12.4%)	11 (9.6%)	11 (12.4%)
	Intermediate	74 (32.6%)	39 (21.9%)	37 (33.0%)	19 (21.3%)	37 (32.2%)	20 (22.5%)
	Low	130 (57.3%)	117 (65.7%)	63 (56.3%)	59 (66.3%)	67 (58.3%)	58 (65.2%)

ABL001 = Asciminib 80 mg QD; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ELTS = European Treatment and Outcome Study Long Term Survival Risk Score; FAS = full analysis set; INVTKI = Investigator selected TKI (imatinib or nilotinib or dasatinib or bosutinib); Max = maximum; Min = minimum; PRO = patient-reported outcomes; Q1 = quartile 1; Q3 = quartile 3, SD = standard deviation; n = number of subjects with non-missing data used as the denominator

Note 1: Categorical variables are described by the frequency and percentage, with missing data being excluded in the calculation of percentage.

Note 2: Continuous variables are described by mean, median, Q1, Q3, minimum, and maximum.

Abbildung 49: Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten mit und ohne fehlende Baselinewerte (gemäß Definition im statistischen Analyseplan), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

I Anhang F Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC's / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)
 (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 196	TKI ^b N = 190
Gesamtrate UEs	187 (95,4)	186 (97,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62 (31,6)	81 (42,6)
Herzerkrankungen	9 (4,6)	16 (8,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (2,6)	15 (7,9)
Augenerkrankungen	31 (15,8)	49 (25,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (45,9)	102 (53,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	67 (34,2)	84 (44,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (7,7)	8 (4,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	104 (53,1)	110 (57,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (10,2)	16 (8,4)
Untersuchungen	94 (48,0)	104 (54,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	56 (28,6)	52 (27,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75 (38,3)	88 (46,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (3,1)	13 (6,8)
Erkrankungen des Nervensystems	55 (28,1)	53 (27,9)
Psychiatrische Erkrankungen	22 (11,2)	17 (8,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (3,6)	12 (6,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (9,7)	16 (8,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (17,9)	44 (23,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	77 (39,3)	78 (41,1)
Gefäßerkrankungen	31 (15,8)	17 (8,9)
Abdominalschmerz	22 (11,2)	13 (6,8)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (8,7)	23 (12,1)
Alopezie	4 (2,0)	13 (6,8)
Amylase erhöht	11 (5,6)	10 (5,3)
Anämie	25 (12,8)	49 (25,8)
Arthralgie	26 (13,3)	19 (10,0)
Aspartataminotransferase erhöht	6 (3,1)	19 (10,0)
Asthenie	8 (4,1)	11 (5,8)
Rückenschmerzen	11 (5,6)	22 (11,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (6,1)	18 (9,5)
Bilirubin im Blut erhöht	8 (4,1)	13 (6,8)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (5,6)	12 (6,3)
COVID-19	41 (20,9)	41 (21,6)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)
 (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 196	TKI ^b N = 190
Obstipation	20 (10,2)	16 (8,4)
Husten	12 (6,1)	19 (10,0)
Diarrhö	34 (17,3)	48 (25,3)
Trockenes Auge	14 (7,1)	9 (4,7)
Trockene Haut	11 (5,6)	8 (4,2)
Dyspepsie	9 (4,6)	11 (5,8)
Gesichtsödem	0 (0)	10 (5,3)
Ermüdung	30 (15,3)	33 (17,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (7,1)	10 (5,3)
Kopfschmerzen	33 (16,8)	30 (15,8)
Hyperlipidämie	11 (5,6)	7 (3,7)
Hypertonie	19 (9,7)	10 (5,3)
Hypertriglyzeridämie	11 (5,6)	3 (1,6)
Hyperurikämie	12 (6,1)	9 (4,7)
Hypokalzämie	6 (3,1)	10 (5,3)
Hypophosphatämie	1 (0,5)	12 (6,3)
Grippeähnliche Erkrankung	5 (2,6)	10 (5,3)
Leukopenie	17 (8,7)	20 (10,5)
Lipase erhöht	27 (13,8)	29 (15,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	10 (5,1)	15 (7,9)
Muskelspasmen	6 (3,1)	23 (12,1)
Myalgie	31 (15,8)	33 (17,4)
Nasopharyngitis	14 (7,1)	13 (6,8)
Übelkeit	19 (9,7)	34 (17,9)
Neutropenie	21 (10,7)	33 (17,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	30 (15,3)	36 (18,9)
Ödem peripher	3 (1,5)	11 (5,8)
Schmerz in einer Extremität	10 (5,1)	11 (5,8)
Periorbitalödem	2 (1,0)	12 (6,3)
Thrombozytenzahl vermindert	29 (14,8)	32 (16,8)
Juckreiz	19 (9,7)	8 (4,2)
Fieber	12 (6,1)	12 (6,3)
Ausschlag	29 (14,8)	31 (16,3)
Thrombozytopenie	26 (13,3)	31 (16,3)
Infektion der oberen Atemwege	17 (8,7)	23 (12,1)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)
 (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 196	TKI ^b N = 190
Erbrechen	14 (7,1)	20 (10,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	22 (11,2)	30 (15,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 196	TKI ^b N = 190
Gesamtrate SUEs	29 (14,8)	35 (18,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,6)	15 (7,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 196	TKI ^b N = 190
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	87 (44,4)	101 (53,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (10,2)	36 (18,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (4,1)	12 (6,3)
Untersuchungen	39 (19,9)	42 (22,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (5,1)	4 (2,1)
Gefäßerkrankungen	13 (6,6)	7 (3,7)
Anämie	4 (2,0)	12 (6,3)
Hypertonie	10 (5,1)	7 (3,7)
Neutropenie	9 (4,6)	21 (11,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	12 (6,1)	15 (7,9)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (5,1)	9 (4,7)
Thrombozytopenie	15 (7,7)	11 (5,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (Studie ASC4FIRST) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 196	TKI ^a N = 190
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	10 (5,1)	25 (13,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,0)	3 (1,6)
Lymphadenopathie	0 (0)	1 (0,5)
Lymphopenie	0 (0)	1 (0,5)
Neutropenie	0 (0)	1 (0,5)
Thrombozytopenie	2 (1,0)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (1,1)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,5)
Perikarderguss	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	5 (2,6)
Kolitis	0 (0)	1 (0,5)
Diarrhö	0 (0)	3 (1,6)
Übelkeit	0 (0)	1 (0,5)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,5)
Pankreatitis akut	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	4 (2,1)
Asthenie	0 (0)	2 (1,1)
Gesichtsödem	0 (0)	1 (0,5)
Fieber	0 (0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Lebertoxizität	1 (0,5)	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (0,5)
Überempfindlichkeit	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	4 (2,0)	4 (2,1)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Elektrokardiogramm QT verlängert	0 (0)	1 (0,5)
Lipase erhöht	3 (1,5)	0 (0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (0,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,5)
Appetit vermindert	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	2 (1,1)
Muskuläre Schwäche	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (Studie ASC4FIRST) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 196	TKI ^a N = 190
Myalgie	0 (0)	1 (0,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	2 (1,1)
Metastasierendes Magenkarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Prostatakarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	0 (0)
Apoplektischer Insult	1 (0,5)	0 (0)
Neuralgie	1 (0,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Delirium	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	3 (1,6)
Pleuraerguss	0 (0)	3 (1,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	0 (0)	2 (1,1)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,5)
Ausschlag makulopapulös	0 (0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Periphere Gefäßerkrankung	1 (0,5)	0 (0)
a. unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib vor der Randomisierung b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 282
Gesamtrate UEs	249 (87,7)	257 (91,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66 (23,2)	60 (21,3)
Herzerkrankungen	14 (4,9)	18 (6,4)
Augenerkrankungen	26 (9,2)	26 (9,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	98 (34,5)	102 (36,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	76 (26,8)	79 (28,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (3,9)	26 (9,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	109 (38,4)	92 (32,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (6,7)	8 (2,8)
Untersuchungen	96 (33,8)	121 (42,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	38 (13,4)	50 (17,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	103 (36,3)	91 (32,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (3,5)	9 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	66 (23,2)	64 (22,7)
Psychiatrische Erkrankungen	24 (8,5)	12 (4,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (3,2)	14 (5,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (5,6)	17 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40 (14,1)	39 (13,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	88 (31,0)	132 (46,8)
Gefäßerkrankungen	40 (14,1)	29 (10,3)
Abdominalschmerz	18 (6,3)	19 (6,7)
Schmerzen Oberbauch	14 (4,9)	9 (3,2)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (5,3)	42 (14,9)
Alopezie	10 (3,5)	30 (10,6)
Amylase erhöht	9 (3,2)	16 (5,7)
Anämie	24 (8,5)	22 (7,8)
Arthralgie	22 (7,7)	32 (11,3)
Aspartataminotransferase erhöht	13 (4,6)	27 (9,6)
Asthenie	21 (7,4)	21 (7,4)
Rückenschmerzen	24 (8,5)	12 (4,3)
Bilirubin im Blut erhöht	6 (2,1)	39 (13,8)
Cholesterin im Blut erhöht	5 (1,8)	11 (3,9)
Knochenschmerzen	11 (3,9)	2 (0,7)
Bronchitis	4 (1,4)	10 (3,5)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 282
COVID-19	19 (6,7)	15 (5,3)
Obstipation	10 (3,5)	21 (7,4)
Husten	19 (6,7)	13 (4,6)
Diarrhö	31 (10,9)	24 (8,5)
Schwindelgefühl	9 (3,2)	15 (5,3)
Trockenes Auge	7 (2,5)	10 (3,5)
Trockene Haut	11 (3,9)	16 (5,7)
Dyspnoe	12 (4,2)	5 (1,8)
Ermüdung	32 (11,3)	35 (12,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13 (4,6)	23 (8,2)
Kopfschmerzen	38 (13,4)	41 (14,5)
Hyperbilirubinämie	2 (0,7)	10 (3,5)
Hypercholesterinämie	4 (1,4)	15 (5,3)
Hypertonie	27 (9,5)	10 (3,5)
Grippeähnliche Erkrankung	10 (3,5)	5 (1,8)
Lipase erhöht	30 (10,6)	28 (9,9)
Low density Lipoprotein erhöht	4 (1,4)	10 (3,5)
Muskelspasmen	10 (3,5)	14 (5,0)
Myalgie	35 (12,3)	26 (9,2)
Nasopharyngitis	15 (5,3)	10 (3,5)
Übelkeit	32 (11,3)	21 (7,4)
Neutropenie	28 (9,9)	24 (8,5)
Schmerz in einer Extremität	10 (3,5)	8 (2,8)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (4,6)	5 (1,8)
Juckreiz	22 (7,7)	30 (10,6)
Fieber	6 (2,1)	10 (3,5)
Ausschlag	33 (11,6)	48 (17,0)
Ausschlag makulo-papulös	3 (1,1)	12 (4,3)
Thrombozytopenie	46 (16,2)	40 (14,2)
Infektion der oberen Atemwege	13 (4,6)	10 (3,5)
Erbrechen	14 (4,9)	14 (5,0)
Gewicht erhöht	14 (4,9)	7 (2,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 282
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 282
Gesamtrate SUEs	47 (16,5)	42 (14,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (3,9)	5 (1,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 282
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	102 (35,9)	114 (40,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35 (12,3)	30 (10,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (4,2)	6 (2,1)
Untersuchungen	21 (7,4)	48 (17,0)
Gefäßerkrankungen	17 (6,0)	6 (2,1)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (2,1)	11 (3,9)
Anämie	11 (3,9)	4 (1,4)
Hypertonie	14 (4,9)	5 (1,8)
Neutropenie	19 (6,7)	17 (6,0)
Thrombozytopenie	26 (9,2)	20 (7,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 282
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	23 (8,1)	44 (15,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,8)	2 (0,7)
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,4)	0 (0)
Thrombozytopenie	5 (1,8)	2 (0,7)
Herzerkrankungen	2 (0,7)	7 (2,5)
Angina pectoris instabil	1 (0,4)	0 (0)
Koronararterienspasmus	0 (0)	1 (0,4)
Vorhofflimmern	0 (0)	2 (0,7)
Herzstillstand	1 (0,4)	1 (0,4)
Koronare Herzerkrankung	1 (0,4)	1 (0,4)
Myokarditis	0 (0)	1 (0,4)
Prinzmetal - Angina	0 (0)	1 (0,4)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Gilbert Syndrom	0 (0)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Ischämische Neuropathie des Nervus opticus	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	6 (2,1)
Diarrhö	0 (0)	1 (0,4)
Übelkeit	0 (0)	1 (0,4)
Pankreatitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Pankreatitis akut	0 (0)	3 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (0,7)
Asthenie	0 (0)	2 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,7)	4 (1,4)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0)	3 (1,1)
Erkrankung der Leber und Gallenblase	1 (0,4)	0 (0)
Hyperbilirubinämie	0 (0)	1 (0,4)
Verdacht auf arzneimittelbedingten Leberschaden	1 (0,4)	0 (0)
Untersuchungen	3 (1,1)	18 (6,4)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	3 (1,1)
Amylase erhöht	0 (0)	3 (1,1)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,4)	1 (0,4)
Bilirubin im Blut erhöht	0 (0)	3 (1,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,4)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 282
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,4)
Auswurfraction verkleinert	0 (0)	1 (0,4)
Lipase erhöht	2 (0,7)	6 (2,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (0,7)
Appetit vermindert	0 (0)	1 (0,4)
Hypercholesterinämie	0 (0)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,7)	2 (0,7)
Muskelspasmen	0 (0)	1 (0,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,4)	0 (0)
Tendonitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0 (0)
Blastenkrise	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,7)	1 (0,4)
Entzündung des Zentralnervensystems	0 (0)	1 (0,4)
Apoplektischer Insult	1 (0,4)	0 (0)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,4)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Vollendeter Suizid	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,4)
Husten	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,4)	1 (0,4)
Ausschlag	1 (0,4)	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen	4 (1,4)	3 (1,1)
Arteriosklerose der Aorta	0 (0)	1 (0,4)
Hypertonie	1 (0,4)	0 (0)
Hypertensive Krise	1 (0,4)	0 (0)
Claudicatio intermittens	0 (0)	1 (0,4)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (0,4)	1 (0,4)
Stenose einer peripheren Arterie	0 (0)	1 (0,4)
Thrombose einer peripheren Arterie	1 (0,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Nilotinib (Studie ASC4START) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 284	Nilotinib N = 282
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im EU-RMP (Risk Management Plan) angegebenen Sicherheitsbedenken ergeben. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Leukämie hat. Die Behandlung mit Asciminib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Angaben zu Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen können der Fachinformation entnommen werden.

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Asciminib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Als Gegenanzeigen bestehen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung hinsichtlich Myelosuppression, Pankreastoxizität, QT-Verlängerung, Hypertonie, Hepatitis-B-Reaktivierung, Möglichkeit einer geringeren Wirksamkeit bei einer Dosierung von 80 mg einmal täglich im Vergleich zu einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich sowie hinsichtlich Lactose und Natrium sind in der Fachinformation beschrieben.

Die Anwendung von Asciminib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Neugeborenen/Kind sollte während der Behandlung und für mindestens 3 Tage nach dem Ende der Behandlung mit Asciminib nicht gestillt werden. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Asciminib auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

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

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aus dem European Public Assessment Report – Product Information – Annex II ergeben sich regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte als Bedingung für das Inverkehrbringen. Die im Risikomanagement-Plan beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sind Bedingung für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.18
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.18
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.18
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.19	II.19
II 2.1 Behandlungsdauer	II.19
II 2.2 Verbrauch.....	II.20
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.20
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.20
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.20
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.23
II 4 Literatur	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ATC-Codes und OPS für die Identifikation der Behandlung mit TKI.....	II.10
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.18
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGG	Alters- und Geschlechtsgruppe
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
CML	chronische myeloische Leukämie
CP	chronische Phase
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
T315I	Punktmutation des BCR::ABL-Proteins an Position 315 mit Austausch Threonin (T) gegen Isoleucin (I)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Asciminib wird gemäß Fachinformation [1] zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) CML in der chronischen Phase (CP) angewendet. Dies entspricht auch der Charakterisierung der Zielpopulation durch den pU.

Die Anwendung von Asciminib bei Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP nach ≥ 2 Vorthapien mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) wurde bereits in den Jahren 2022 [2] (Erstbewertung) sowie 2025 [3] (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) bewertet. Vor dem Hintergrund der bereits erfolgten Bewertungen mit Bezug auf Patientinnen und Patienten, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden, beschränkt sich die vorliegende Bewertung auf die restlichen vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten. Dies beinhaltet die beiden folgenden Patientengruppen, für die unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien benannt wurden.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML-CP; Erstlinientherapie (Fragestellung 1) und
- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, welche zuvor mit einem TKI behandelt wurden; Zweitlinientherapie (Fragestellung 2).

Davon abweichend unterteilt der pU die Zielpopulation wie folgt:

- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML-CP; Erstlinientherapie (Population A; entspricht Fragestellung 1) und
- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter Ph⁺ CML-CP (Population B; siehe Fragestellung 2, jedoch ohne Eingrenzung auf die Zweitlinientherapie).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

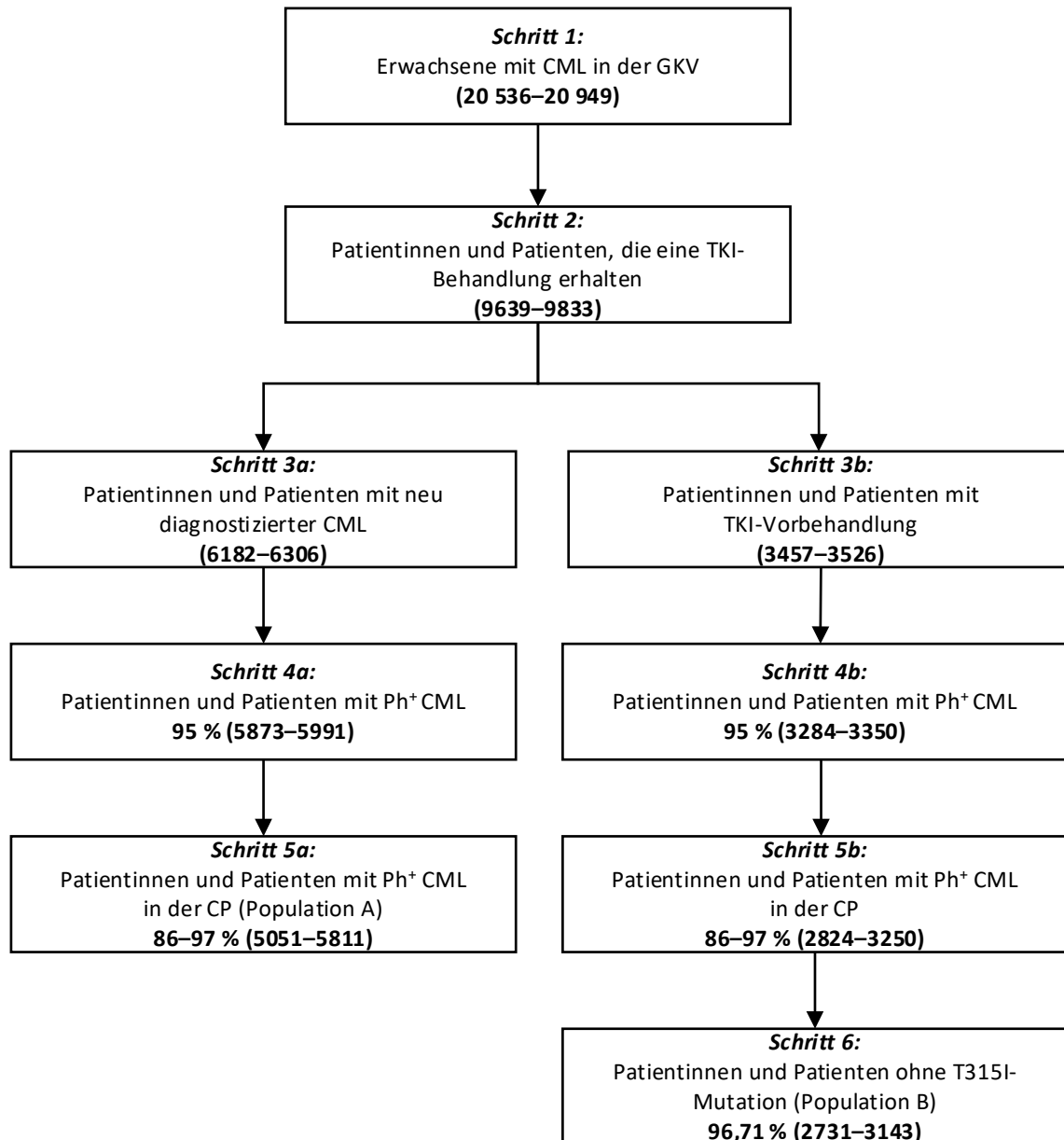
Der pU beschreibt, dass grundlegend ein Bedarf an einer sicheren und gut verträglichen Behandlungsalternative und einem alternativen Wirkmechanismus besteht. Er weist

insbesondere darauf hin, dass bei vielen Patientinnen und Patienten mit CML Resistenzen und Intoleranzen gegen TKI einen Therapiewechsel erfordern. Mit jeder Therapielinie sinke die TKI-Ansprechrage und verschlechtere sich die Prognose.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; T315I: Punktmutation des BCR::ABL-Proteins an Position 315 mit Austausch Threonin gegen Isoleucin

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Herleitung der Patientenzahlen basiert für die Schritte 1, 2, 3a und 3b auf einer vom pU beauftragten Analyse der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig, welche bereits im vorangegangenen Verfahren im Jahr 2025 (Erwachsene, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden) herangezogen wurde [3-5]. In der DADB sind dem pU zufolge Abrechnungsdaten von 15 Krankenkassen mit ca. 4,4 Millionen gesetzlich Versicherten für die Jahre 2013 bis 2023

enthalten. Für die vorliegende Analyse wurde der Zeitraum von 2014 bis 2023 analysiert. Patientinnen und Patienten mussten im Berichtsjahr 2023 in der Analysedatenbank sowie mindestens in den letzten 5 (maximal in den letzten 10) Jahren [4,5] vollständig beobachtbar sein, wobei die im Berichtsjahr Verstorbenen nicht ausgeschlossen wurden [5]. Für das Berichtsjahr 2023, auf das sich die nachfolgenden Ergebnisse beziehen, sind Angaben zu insgesamt 2 495 716 volljährigen Versicherten verfügbar [4]. Dem pU zufolge handelt es sich bei der DADB um eine repräsentative Stichprobe der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Ergebnisse der DADB wurden auf die gesamte volljährige GKV-Population hochgerechnet. Die Hochrechnung erfolgte dabei auf Jahresbasis und wurde nach Alters- und Geschlechtsgruppen (AGG) stratifiziert. Die Anzahl der Personen in der GKV pro AGG basiert auf Datenzusammenstellungen und Auswertungen des Bundesamts für Soziale Sicherung [4].

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit CML in der GKV

Für die Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML in der GKV wurde mehrschrittig vorgegangen. Die Untergrenze basiert dabei auf Angaben aus der DADB-Analyse aus dem Berichtsjahr 2023 [4,5], während für die Obergrenze eine Extrapolation der Untergrenze auf das Jahr 2025 erfolgt.

Untergrenze

Aus der DADB wurde eine Anzahl von 691 Patientinnen und Patienten mit CML [5] anhand des Codes C92.1 (Chronische myeloische Leukämie [CML], BCR/ABL-positiv) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) identifiziert. Der Code musste entweder als

- Kriterium 1:
 - ≥ 1 gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose (vom pU als M1Q bezeichnet) im Berichtsjahr 2023 sowie
 - eine zusätzliche M1Q-Diagnose in ≥ 1 der 5 Vorjahre (2018 bis 2022) oder als
- Kriterium 2 (vom pU als M2Q bezeichnet):
 - ≥ 2 gesicherte ambulante Diagnosen oder stationäre Nebendiagnosen in verschiedenen Quartalen des Berichtsjahres 2023 oder
 - eine ambulante Operation in Zusammenhang mit einer CML-Diagnose [4] oder eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose im Berichtsjahr [5]

vorliegen.

Hochgerechnet auf die GKV-Population weist der pU eine Anzahl von 20 536 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML aus.

Obergrenze

Der pU beschreibt, dass er von einem leichten Anstieg der Prävalenz aufgrund der Verlängerung des Überlebens durch die TKI [6] ausgeht. Er nimmt, ohne Bezug auf eine bestimmte Datenquelle, aber mit Verweis auf die bisherige generelle Entwicklung der Prävalenz eine jährliche Steigerungsrate ab dem Jahr 2023 in Höhe von 1 % an. Durch Anwendung der Steigerungsrate auf die Patientenzahl aus dem Jahr 2023 berechnet der pU eine Anzahl von 20 949 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML in der GKV für das Jahr 2025.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die eine TKI-Behandlung benötigen

Untergrenze

Zunächst grenzt der pU die Population auf diejenigen ein, denen im Berichtsjahr 2023 ein TKI verordnet wurde (n = 328) [5]. Für diese Patientengruppe kommt dem pU zufolge grundsätzlich eine Therapie mit TKI infrage. Andere Patientinnen und Patienten befänden sich möglicherweise in einer Phase der therapiefreien Remission.

Die Identifikation der TKI erfolgte dabei über die Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) der in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe:

Tabelle 1: ATC-Codes und OPS für die Identifikation der Behandlung mit TKI

Bezeichnung	ATC-Code	OPS
Bosutinib	L01EA04, L01XE14	6-007.4
Dasatinib	L01EA02, L01XE06	6-004.3
Imatinib	L01EA01, L01XE01	6-001.g
Nilotinib	L01EA03, L01XE08	6-004.6
Ponatinib	L01EA05, L01XE24	6-007.b
Asciminib	L01EA06	6-00e.2
ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisch; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Aus der DADB werden zum einen diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen im Vorbeobachtungszeitraum

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Versionen 2021 [7] und 2023 [8]) sowie des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) (Version 2019 [9]).

- kein Therapiewechsel stattfand und die sich somit zum Zeitpunkt der letzten Verordnung im Jahr 2023 entweder
 - in 1. Therapielinie (Zeitpunkt des Therapiestarts ist bekannt [Patientinnen und Patienten haben ein verordnungsfreies Vorjahr]) oder
 - in 1+ Therapielinie (Zeitpunkt des Therapiestarts ist unbekannt [Patientinnen und Patienten haben kein verordnungsfreies Vorjahr]) [4,5]

befanden. Zum anderen wurden diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen im Vorbeobachtungszeitraum

- ≥ 1 Therapiewechsel stattfand und die sich somit zum Zeitpunkt der letzten Verordnung im Jahr 2023 entweder
 - in 2. oder ≥ 3 Therapielinie (Zeitpunkt des Therapiestarts ist bekannt [Patientinnen und Patienten haben ein verordnungsfreies Vorjahr]) oder
 - in 2+ oder $\geq 3+$ Therapielinie (Zeitpunkt des Therapiestarts ist unbekannt [Patientinnen und Patienten haben kein verordnungsfreies Vorjahr]) [4,5]

befanden. Einmalige Verordnungen wurden als Therapielinie gewertet [4,5].

Insgesamt ergibt sich aus der Analyse der DADB hochgerechnet auf die GKV-Population eine Anzahl von 9639 Patientinnen und Patienten in der Untergrenze, die im Jahr 2023 mindestens 1 Verordnung mit TKI erhalten haben.

Obergrenze

Der pU berechnet – analog zum Vorgehen in Schritt 1 – eine mit einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % extrapolierte Anzahl von 9833 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2025, die mindestens 1 Verordnung mit TKI erhalten haben.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CML

Untergrenze

Der pU entnimmt der DADB eine Anzahl therapienaiver Patientinnen und Patienten und setzt diese mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CML gleich. Der DADB lässt sich eine Anzahl von 212 therapienaiven Patientinnen und Patienten entnehmen, die 2023 eine TKI-Verordnung erhalten haben [5]. Hochgerechnet auf die GKV-Population gibt der pU eine Anzahl von 6182 neu erkrankten Patientinnen und Patienten, für die eine TKI-Behandlung infrage kommt, an.

Obergrenze

Unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % ermittelt der pU eine Anzahl von 6306 neu erkrankten Patientinnen und Patienten, für die im Jahr 2025 eine TKI-Behandlung infrage kommt.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit TKI-Vorbehandlung

Untergrenze

Analog zum Vorgehen in Schritt 3a entnimmt der pU der DADB eine Anzahl von 116 therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten, die mit ≥ 1 TKI vorbehandelt wurden und 2023 eine Verordnung eines TKI erhalten haben [5]. Hochgerechnet auf die GKV-Population ergibt sich eine Anzahl von 3457 vorbehandelten Patientinnen und Patienten, für die eine TKI-Behandlung infrage kommt.

Obergrenze

Unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % ermittelt der pU eine Anzahl von 3526 vorbehandelten Patientinnen und Patienten, für die im Jahr 2025 eine TKI-Behandlung infrage kommt.

Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML

Auf Basis von 4 Publikationen [6,10-12] gibt der pU an, dass bei 95 % aller erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML ein Ph⁺ vorliegt.

Durch Übertragung des Anteilswertes von 95 % auf die zuvor ermittelten Spannen aus den Schritten 3a und 3b berechnet der pU

- 5873 bis 5991 erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der GKV (Schritt 4a) bzw.
- 3284 bis 3350 erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter Ph⁺ CML in der GKV (Schritt 4b).

Schritt 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP

Anschließend zieht der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Diagnose in der chronischen Phase befinden, aus 5 Publikationen [10,13-16] heran. Er geht von einer Anteilsspanne von 86 % bis 97 % aus.

Die untere Grenze entnimmt er der Publikation von Beinortas et al. [13] zu Registerdaten aus 5 landesweiten hämato-onkologischen Zentren im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2013 zu 601 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten in Litauen. Von den ab 2010 diagnostizierten Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Daten vorlagen, befanden sich bei Vorstellung 86 % in der chronischen Phase. Die obere Grenze entstammt den Empfehlungen

der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. aus dem Jahr 2025 [10], entsprechend derer bei mehr als 97 % der neu diagnostizierten Erwachsenen eine CML in der chronischen Phase vorliegt.

Durch Übertragung der unteren und oberen Grenze des Anteils auf das Ergebnis aus den Schritten 3a und 3b berechnet der pU folgende Spannen:

- 5051 bis 5811 erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML-CP in der GKV (Schritt 5a; entspricht Population A des pU)
- 2824 bis 3250 erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter Ph⁺ CML-CP in der GKV (Schritt 5b)

Schritt 6: Patientinnen und Patienten ohne T315I-Mutation

Der pU trifft die Annahme, dass ein geringer Anteil der vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus Schritt 5b, eine Punktmutation des BCR::ABL-Proteins an Position 315 mit Austausch Threonin (T) gegen Isoleucin (I) (T315I) entwickelt hat. Er geht davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten nicht explizit vom Anwendungsgebiet von Asciminib umfasst sind.

Auf Basis von überwiegend europäischen Daten aus 9 Publikationen [17-25] zu Patientinnen und Patienten mit CML, die im Therapieverlauf eine T315I-Mutation entwickelt haben, berechnet der pU, gewichtet anhand der Größe der Studienpopulationen über die Publikationen hinweg, insgesamt einen Anteilswert von 3,29 % Patientinnen und Patienten bei denen nach Vorbehandlung mit einem TKI eine T315I-Mutation vorliegt. Im Umkehrschluss geht er davon aus, dass bei 96,71 % der Patientinnen und Patienten keine T315I-Mutation vorliegt. Durch Übertragung des Anteilswerts auf das Ergebnis aus Schritt 5b berechnet der pU eine Spanne von 2731 bis 3143 Patientinnen und Patienten in der GKV mit Ph⁺ CML-CP, die eine Vorbehandlung mit einem TKI erhalten und keine T315I-Mutation entwickelt haben (Population B des pU).

GKV-Zielpopulation

Insgesamt berechnet der pU für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 7782 bis 8954 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, welche er wie folgt unterteilt:

- 5051 bis 5811 neudiagnostizierte Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 5a) und
- 2731 bis 3143 vorbehandelte Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 6)

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU bzw. in der von ihm vorgelegten GKV-Routinedatenanalyse ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Der pU folgt in seiner Aufteilung der Zielpopulation in Teilpopulationen nur bedingt der Unterteilung, die sich aufgrund der vom G-BA benannten

zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Die Population A kann dabei der Patientengruppe für die Fragestellungen 1 des G-BA zugeordnet werden. Die Population B entspricht jedoch nicht der Fragestellung 2 des G-BA bzw. geht über diese hinaus, da der pU alle mit TKI vorbehandelten Patientinnen und Patienten (ab Zweitlinientherapie) ausweist und nicht auf die Patientinnen und Patienten eingrenzt, die zuvor ausschließlich 1 Therapie mit TKI erhalten haben und für die demnach eine Zweitlinientherapie infrage kommt. Hinweise für eine Annäherung an die zugehörigen Patientenzahlen zu Fragestellung 2 lassen sich allerdings aus der vom pU vorgelegten DADB-Auswertung entnehmen (siehe Eingrenzung der Patientenzahlen auf Fragestellung 2 im Anschluss an die Gesamtbewertung und vor Einordnung in vorherige Verfahren).

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt als Überschätzung einzuordnen. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit CML in der GKV

Untergrenze

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse der Routinedatenanalyse (aus der Kombination der Kriterien 1 und 2 resultierende Fallzahlen) nicht nach Alters- und Geschlechtsgruppen dargestellt werden [5]. Vor diesem Hintergrund lässt sich die Hochrechnung auf die gesamte GKV-Population nicht genau reproduzieren. Hinsichtlich einer groben Plausibilisierung (ohne Beachtung von AGGs) besteht außerdem die Schwierigkeit, dass auf Basis der Dokumente zur Routinedatenanalyse [4,5] unklar bleibt, wie viele der 2 495 716 Versicherten das Kriterium der Beobachtbarkeit im Berichtsjahr sowie mindestens in den 5 Vorjahren erfüllt haben. Diese Unsicherheit hinsichtlich der Hochrechnung ist auch für die Untergrenze des nachfolgenden Schritt 2 zu beachten.

Im Vergleich zu der im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2021 bis 2023 des Robert Koch-Instituts (RKI) und des Deutschen Krebsregister e. V. [26] enthaltenen Gesamtangabe zur 10-Jahres-Prävalenz, ermittelt über den ICD-Code C92.1, liegt die Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit CML gemäß der DADB-Auswertung deutlich höher (20 536 DADB-Auswertung vs. ca. 7000 RKI-Bericht). Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die Angabe des RKI-Berichts nicht explizit nur Erwachsene einschließt, dies ist jedoch aufgrund eines höheren Erkrankungsalters vernachlässigbar [26]. Im Hinblick auf diese deutliche Differenz ist zu beachten, dass beide herangezogenen Datenquellen nicht frei von Unsicherheiten sind. Bei der GKV-Routinedatenanalyse ist z. B. nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten ausschließlich auf Basis von Nebendiagnosen einbezogen wurden [4,5]. Hinsichtlich der herangezogenen 10-Jahres-Prävalenz des RKI-Berichts auf Basis der Krebsregisterdaten ist z. B. darauf hinzuweisen, dass nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, bei denen innerhalb der letzten 10 Jahre eine Krebserkrankung

diagnostiziert wurde. Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum davor diagnostiziert wurden, sind somit nicht in den Daten abgebildet [26]. Ohne weitere Daten lässt sich die bestehende Diskrepanz nicht abschließend beurteilen.

Obergrenze

Für die Extrapolation der Patientenzahl auf das Jahr 2025 geht der pU nach eigenen Angaben, basierend auf der bisherigen Entwicklung der Prävalenzzahlen, von einem jährlichen Anstieg von 1 % aus. Es bleibt unklar auf Grundlage welcher Daten der pU die jährliche Steigerungsrate in Höhe von 1 % ermittelt hat. Es ist darauf hinzuweisen, dass auf Grundlage der Angaben der GKV-Routinedatenanalyse zu den Prävalenzraten erwachsener Patientinnen und Patienten mit CML der Jahre 2014 und 2023 [5] nach Anwendung von Kriterium 1 bzw. 2 sich insgesamt auch höhere mittlere Steigerungsraten (nach eigener Berechnung ca. 3,29 % bzw. ca. 3,45 %) ableiten lassen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit TKI infrage kommen

Grundsätzlich erscheint das Vorgehen des pU, Patientinnen und Patienten mit Verordnung eines TKI im Jahr 2023 heranzuziehen, nachvollziehbar, da auf diese Weise vorbehandelte Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, die sich im Betrachtungsjahr in einer Phase der therapiefreien Remission befinden. Allerdings sind verschiedene methodische Aspekte zu den Schritten 3a und 3b zu beachten, welche in den folgenden Abschnitten erläutert werden.

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CML

Im Vergleich mit der im RKI-Bericht [26] beschriebenen Gesamtanzahl an Neuerkrankten an CML im Jahr 2023 liegt die Anzahl der laut DADB-Auswertung therapienaiven Patientinnen und Patienten deutlich höher (6966 [davon 6182 in der GKV] DADB Auswertung vs. ca. 990 [im Jahr 2023] bis 1160 [im Jahr 2021] RKI-Bericht). Darüber hinaus sind die Angaben zu den Anzahlen der therapienaiven bzw. therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten auf Basis der vom pU eingereichten Dokumente [4,5] nicht nachvollziehbar (z. B. aus den Angaben zu den Patientinnen und Patienten in den verschiedenen Therapielinien).

In der GKV-Routinedatenanalyse sind ebenfalls Angaben zur Inzidenz enthalten, welche auf Basis der prävalenten Erkrankten, jeweils nach Kriterium 1 oder 2 (siehe Abschnitt II 1.3.1, „Schritt 1“), je Berichtsjahr ermittelt wurden. Die Erkrankten mussten mindestens 1 Jahr vorbeobachtbar sein und durften im Vorjahr keine CML-Diagnose erhalten haben. Für das Berichtsjahr 2023 lässt sich der DADB-Auswertung für Kriterium 2 hochgerechnet eine Anzahl von 2411 erwachsenen Erkrankten in Deutschland bzw. 2154 Neudiagnosen in der GKV entnehmen [5], welche weiterhin deutlich höher liegen, als die Angaben des RKI-Berichts [26].

Insgesamt ist daher von einer Überschätzung der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie auszugehen.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit TKI-Vorbehandlung

Da er in diesem Schritt keine weitere Eingrenzung auf die Patientinnen und Patienten vornimmt, die nur eine Vortherapie mit 1 TKI erhalten haben (und für die somit gemäß Fragestellung 2 eine Zweitlinientherapie infrage kommt), führt dieser Schritt maßgeblich zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Zu Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML

Der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML (95 %) lässt sich anhand der vom pU zitierten Publikationen [6,10-12] zwar überwiegend nachvollziehen. Es ist jedoch zu beachten, dass in vorangegangenen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [27-29] eine Spanne von 90 % bis 95 % angesetzt wurde und in der vom pU vorgelegten Publikation von Onida et al. [12] auch die Aussage enthalten ist, dass der Anteilswert bei mehr als 90 % liegt.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten ohne T315I-Mutation

Abweichend zu seinem Vorgehen im kürzlich bewerteten Verfahren zu Asciminib für Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 TKI-Vorbehandlungen [3] beschreibt der pU, dass er davon ausgeht, dass ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten im Therapieverlauf mit TKI eine T315I-Mutation entwickelt, welcher von der Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten abzuziehen sei. Es ist fraglich, ob diese Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne T315I-Mutation gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Asciminib vorzunehmen ist. Aufgrund des niedrigen angesetzten Anteils der Patientinnen und Patienten mit T315I-Mutation, wird jedoch nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten ausgeschlossen.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere wegen der im Abgleich mit dem aktuellen RKI-Bericht deutlich höheren Anzahl an neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) sowie der fehlenden Eingrenzung der Population B auf Patientinnen und Patienten, für die im Betrachtungsjahr eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2) von einer Überschätzung auszugehen.

Vor dem Hintergrund der fehlenden Eingrenzung der Population B des pU auf Patientinnen und Patienten, für die im Betrachtungsjahr eine Zweitlinientherapie infrage kommt, ist darauf hinzuweisen, dass die Berechnung der Anzahl in der für die Fragestellung 2 relevanten Population auf Basis der DADB-Auswertung grundsätzlich rechnerisch möglich ist (Differenz aus den Anzahlen der vorbehandelten Patientinnen und Patienten [$n = 2824-3250$, siehe

Schritt 5b] und der Patientinnen und Patienten, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden [n = 1503–1730] aus der vorherigen Bewertung zu Asciminib [3]; Ergebnis: 1321 bis 1520 Patientinnen und Patienten).

Mit Bezug auf das Heranziehen der DADB-Analyse ist jedoch festzustellen, dass die darin identifizierte Patientenzahl in der Erstlinientherapie (Population A) im Abgleich mit der Inzidenz des RKI (siehe oben zu Schritt 3a) und dem früheren Beschluss zu Bosutinib (siehe unten „Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren“) deutlich überschätzt erscheint. Generell ist die Differenzierung nach Therapielinien in der DADB-Analyse mit Unsicherheit behaftet. Für einen nicht quantifizierten Teil der identifizierten Patientinnen und Patienten ist z. B. der Zeitpunkt des Therapiestarts unbekannt (diejenigen in 1+, 2+ oder $\geq 3+$ Therapielinie) [4,5], sodass sie sich auch in einer späteren Therapielinie befinden könnten als angenommen wurde.

Vor diesem Hintergrund und unter Beachtung weiterer Aspekte (z. B. mögliche Identifikation von Patientinnen und Patienten ausschließlich auf Basis von Nebendiagnosen, siehe zu Schritt 1) ist die oben durch die Differenzbildung berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie unsicher.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Eine Einordnung der Patientenzahlen wird lediglich für die Population der Fragestellung 1 vorgenommen. Für die Population der Fragestellung 2 liegen keine geeigneten Verfahren für einen Vergleich vor.

Für den Vergleich von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML-CP (Erstlinientherapie) eignet sich das Verfahren zu Bosutinib aus dem Jahr 2021 [29]. Die vom pU im aktuellen Verfahren vorgelegten Patientenzahlen (5051 bis 5811 Patientinnen und Patienten) liegen deutlich höher als die im letztmaligen Verfahren zu Bosutinib beschlossenen Patientenzahlen von ca. 760 bis 890 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML-CP [30]. Diese Diskrepanz ist insbesondere auf die unterschiedlichen Datenquellen zur Herleitung der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten zurückzuführen (GKV-Routinedatenanalyse vs. Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI). Im Hinblick auf die vermutlich überschätzte Anzahl therapienaiver bzw. neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a (siehe Bewertung weiter oben) sind die Angaben des aktuellen Verfahrens nicht den Angaben des vorherigen Verfahrens zu Bosutinib vorzuziehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht auf Grundlage der bisherigen Entwicklungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse [5] für die nächsten 5 Jahre von einer gleichbleibenden Inzidenz und aufgrund der die Überlebenszeit verlängernden TKI leicht steigenden Prävalenz [6] aus. Für die Prävalenz geht der pU – ebenso wie in seiner Berechnung der Zielpopulation (siehe Abschnitt II 1.3.1) – von einer jährlichen Steigerungsrate in Höhe von 1 % aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Asciminib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph ⁺ CML-CP, davon	7782–8954	Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere wegen der im Abgleich mit dem aktuellen RKI-Bericht deutlich höheren Anzahl an neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) sowie der fehlenden Eingrenzung der Population B auf Patientinnen und Patienten, für die im Betrachtungsjahr eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2), von einer Überschätzung auszugehen.
	mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML-CP; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	5051–5811	
	mit Ph ⁺ CML-CP, die zuvor mit einem TKI behandelt wurden; Zweitlinientherapie (Fragestellung 2)	2731–3143 ^b	
a. Angaben des pU b. Der pU weist nicht die GKV-Zielpopulation der Fragestellung 2 aus, sondern sämtliche Patientinnen und Patienten mit einer TKI-Vorbehandlung. CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; T315I: Punktmutation des BCR::ABL-Proteins an Position 315 mit Austausch Threonin gegen Isoleucin			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Asciminib benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML-CP; Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
 - Imatinib oder
 - Nilotinib oder
 - Dasatinib oder
 - Bosutinib
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, die zuvor mit einem TKI behandelt wurden; Zweitlinientherapie (Fragestellung 2):
 - eine individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Nilotinib,
 - Dasatinib,
 - Bosutinib und
 - Ponatinib

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nach Einreichung des Dossiers benannt. Vor diesem Hintergrund legt der pU im Dossier für Fragestellung 1 keine Kostenangaben für Bosutinib vor.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Asciminib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie beider Fragestellungen entsprechen den Fachinformationen [1,31-35].

Da in den Fachinformationen [1,31-35] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Asciminib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie beider Fragestellungen entsprechen den Fachinformationen [1,31-35].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Asciminib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Gemäß den Fachinformationen können bei allen Wirkstoffen [1,31-35] zusätzliche notwendige GKV-Leistungen anfallen, darunter z. B. die Überwachung der Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie bei Asciminib, Bosutinib und Nilotinib.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Asciminib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 60 350,97 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, welche plausibel sind. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten einschließlich der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die Arzneimittelkosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beider Fragestellungen sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Asciminib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph ⁺ CML-CP; Erst- und Zweitlinientherapie	60 350,97	0	0	60 350,97	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1:						
Imatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML-CP; Erstlinientherapie	2007,01	0	0	2007,01	Die Arzneimittelkosten sind plausibel.
Nilotinib		36 134,61	0	0	36 134,61	Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
Dasatinib		9517,86	0	0	9517,86	
Bosutinib		Keine Angaben				Der pU macht keine Angaben für Bosutinib bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2: Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von						
Nilotinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph ⁺ CML-CP, die zuvor mit einem TKI behandelt wurden; Zweitlinientherapie	46 771,62	0	0	46 771,62	Die Arzneimittelkosten sind plausibel.
Dasatinib		9517,86	0	0	9517,86	Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
Bosutinib		24 555,38	0	0	24 555,38	
Ponatinib		76 811,57	0	0	76 811,57	
a. Angaben des pU b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; T315I: Punktmutation des BCR::ABL-Proteins an Position 315 mit Austausch Threonin gegen Isoleucin						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Asciminib.

Der pU weist darauf hin, dass für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit mehrere Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die Wahl der Therapie hänge dabei von mehreren möglichen Faktoren ab, zu deren Ausmaß keine belastbaren Daten vorlägen. Allerdings sei anzunehmen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Asciminib tatsächlich im Versorgungsalltag erhalten werden, geringer sein wird als die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt II 1.3).

Weiterhin macht der pU Angaben zu Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Asciminib [1], geht diesbezüglich jedoch nicht von einem relevanten Einfluss auf den Versorgungsanteil aus.

Die Therapie mit Asciminib erfolgt laut pU ausschließlich im ambulanten Versorgungsbereich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Pharma. Scemblix 20 mg Filmtabletten; Scemblix 40 mg Filmtabletten [online]. 11.2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V: Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-32_asciminib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-70>.
4. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma. Studienprotokoll - Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML). 2025.
5. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma. Studienergebnisse - Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML). 2025.
6. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl_4): iv41-iv51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021 [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html?nn=468782&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=952372.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 [online]. 2022 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.html?nn=468782&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=1395830.
9. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt; ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. 2019 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_atc_gkv-ai_2019.pdf.

10. Hochhaus A, Brioli A, Brümmendorf TH et al. Chronische Myeloische Leukämie (CML) (Stand: November 2025). Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2025. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@pdf-latest?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>.
11. Hochhaus A, Mahon FX, le Coutre P et al. Nilotinib first-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-negative/BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st sub-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2017; 143(7): 1225-1233. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2359-9>.
12. Onida F, Ball G, Kantarjian HM et al. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. Cancer 2002; 95(8): 1673-1684. <https://doi.org/10.1002/cncr.10832>.
13. Beinortas T, Tavorienė I, Žvirblis T et al. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. BMC Cancer 2016; 16: 198. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2238-9>.
14. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J et al. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. J Clin Invest 2010; 120(7): 2254-2264. <https://doi.org/10.1172/JCI41246>.
15. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia 2015; 29(6): 1336-1343. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.73>.
16. Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2017; 102(11): 1842-1849. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.174953>.
17. Breccia M, Olimpieri PP, Celant S et al. P697 Ponatinib in a Real-Life Setting: A Retrospective Analysis from the Monitoring Registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). HemaSphere 2022; 6(Supplement 3): 1135-1136.
18. Nicolini FE, Etienne G, Huguet F et al. P705 Multi-Center Chart Review Study examining treatment patterns and clinical outcomes among patients with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) treated in third-line (3L) or later in France. HemaSphere 2022; 6(Supplement 3): 1151-1152.
19. Perez-Lamas L, Luna A, Boque C et al. Toxicity of Asciminib in Real Clinical Practice: Analysis of Side Effects and Cross-Toxicity with Tyrosine Kinase Inhibitors. Cancers (Basel) 2023; 15(4). <https://doi.org/10.3390/cancers15041045>.
20. Innes AJ, Hayden C, Orovboni V et al. Real-World Experience of Asciminib: Factors Associated with Response. Blood 2022; 140(Supplement 1): 6796-6797.

21. Breccia M, Rossi AVR, Martino B et al. HemaSphere. Congress of the European Hematology Association, EHA 2022; 6(Supplement 3): 1163-1164.
22. Etienne G, Dulucq S, Huguet F et al. Incidence and outcome of BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia patients who failed to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med* 2019; 8(11): 5173-5182. <https://doi.org/10.1002/cam4.2410>.
23. Luciano L, Specchia G, Martino B et al. A real life evaluation of efficacy and safety of ponatinib therapy in CML patients. *Blood* 2017; 130(Supplement 1): 2905. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.2905.2905.
24. Ursan ID, Jiang R, Pickard EM et al. Emergence of BCR-ABL Kinase Domain Mutations Associated with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis of Clinical Trials of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2023; 21(2): 114-122b.
25. Deininger MWN, Mauro MJ, Matloub Y et al. Prevalence of T315I, Dasatinib-Specific Resistant Mutations (F317L, V299L, and T315A), and Nilotinib-Specific Resistant Mutations (P-loop and F359) at the Time of Imatinib Resistance in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML). *Blood* 2008; 112(11): 3236-3236. <https://doi.org/10.1182/blood.V112.11.3236.3236>.
26. Robert Koch-Institut, Deutsche Krebsregister. Krebs in Deutschland für 2021-2023 [online]. 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://doi.org/10.25646/13129>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (vorbehandelte chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-54_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-33_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-79_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bosutinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5130/2021-11-19_AM-RL-XII_Bosutinib_D-692_BAnz.pdf.
31. ratiopharm. Fachinformation Imatinib-ratiopharm Filmtabletten (Stand: 10/2024). 10.2024.
32. Zentiva Pharma. Nilotinib Zentiva 50 mg Hartkapseln; Nilotinib Zentiva 150 mg Hartkapseln; Nilotinib Zentiva 200 mg Hartkapseln [online]. 07.2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/nilotinib-zentiva/fi_nilotinib-zentiva.pdf.
33. Vivanta Generics. Dasatinib Vivanta 20 mg Filmtabletten; Dasatinib Vivanta 50 mg Filmtabletten; Dasatinib Vivanta 70 mg Filmtabletten; Dasatinib Vivanta 80 mg Filmtabletten; Dasatinib Vivanta 100 mg Filmtabletten; Dasatinib Vivanta 140 mg Filmtabletten [online]. 05.2024 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
34. Zentiva Pharma. Fachinformation Bosutinib Zentiva Filmtabletten (Stand: 07/2024). 07.2024.
35. Incyte Biosciences Distribution. Fachinformation Iclusig Filmtabletten (Stand: 03/2022). 03.2022.