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 28.05.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Asciminib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Nilotinib▪ Dasatinib▪ Bosutinib und▪ Ponatinib
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA 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.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien 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).</p> <p>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. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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.

Ergebnisse

Die vom pU eingeschlossene Studie ASCEMBL erlaubt keinen Vergleich von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Vergleichsarm keine individualisierte Therapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt wurde. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Asciminib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Im Folgenden wird die Studie ASCEMBL beschrieben und anschließend begründet, warum sie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ASCEMBL

Die Studie ASCEMBL ist eine abgeschlossene multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, die zuvor mit 2 oder mehr Adenosintriphosphat-kompetitiven TKIs behandelt worden waren. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war ein Therapieversagen oder eine Intoleranz gegenüber der letzten verabreichten TKI-Therapie. Die Patientinnen und Patienten durften weder eine T351I- oder V299L-Mutation aufweisen, noch zuvor eine akzelerierte Phase oder Blastenkrise der CML durchgemacht haben.

In die Studie ASCEMBL wurden insgesamt 233 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Asciminib (N = 157) oder Bosutinib (N = 76) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorliegen eines majoren zytogenetischen Ansprechens (MCyR; [komplett oder partiell] vs. kein MCyR [minor, minimal oder kein]).

Die Behandlung mit Asciminib und Bosutinib erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformationen. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Therapieversagen, Auftreten einer T315I- oder V299L-Mutation oder für maximal 96 Wochen nach der 1. Dosis der letzten randomisierten Patientin / des letzten randomisierten Patienten oder bis zu 48 Wochen, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem, was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass eine Weiterbehandlung mit Asciminib bzw. Bosutinib über 96 Wochen hinaus möglich war und auch erfolgt ist (51 % der Patientinnen und Patienten im Asciminib-Arm und 19,7 %

im Bosutinib-Arm). Für Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm war bei Therapieversagen außerdem ein Wechsel zu einer Behandlung mit Asciminib möglich.

Primärer Endpunkt der Studie war das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Studie ASCEMBL für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib festgelegt. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Prüferinnen und Prüfern eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Dabei ist die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. Mit der Studie ASCEMBL legt der pU eine Single-Komparator-Studie vor, in der ausschließlich Bosutinib im Vergleichsarm als Therapie möglich war.

Argumentation des pU zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU argumentiert, dass die Studie ASCEMBL Evidenz für die Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib biete, für die Bosutinib unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus eine individualisierte Therapieoption darstelle. Bei Studieneinschluss waren ca. 24 % der Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm mit Ponatinib vorbehandelt, für diese käme Ponatinib entsprechend nicht mehr als Therapieoption infrage. Für die übrigen Patientinnen und Patienten kämen die beiden Wirkstoffe Bosutinib und Ponatinib gleichermaßen infrage, jedoch sei bekannt, dass unter Ponatinib das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöht sei, weshalb Bosutinib bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren zu bevorzugen sei.

Neben Ponatinib hätten noch die 2 weiteren Optionen der individualisierten Therapie Dasatinib und Nilotinib zur Auswahl stehen können. In Summe kämen Dasatinib und Nilotinib für 86,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm aufgrund von Vortherapien, Mutationsstatus oder Komorbiditäten jedoch nicht infrage und Bosutinib stelle die bevorzugte individualisierte Therapieoption dar.

Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Argumentation des pU, nach der die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie ASCEMBL für die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten umgesetzt sei, für die Bosutinib eine individualisierte Therapie darstellt, ist nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend begründet.

Individualisierte Therapie, Option Ponatinib

Ca. 76 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hatten vor Studienbeginn keine Therapie mit Ponatinib erhalten, sodass Ponatinib für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine Therapieoption dargestellt hätte. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die beiden Wirkstoffe Bosutinib und Ponatinib gleichermaßen als Therapieoption infrage kämen. In den aktuellen Leitlinien werden Bosutinib und Ponatinib jedoch nicht als gleichwertige Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet beschrieben. Vielmehr soll eine Behandlung mit Ponatinib bei Versagen von mindestens 2 anderen TKIs oder Resistenz nach Behandlung mit einem TKI der 2. Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) und ohne spezifische Mutationen im Breakpoint Cluster-Region-Abelson-Gen (BCR::ABL1) zumindest erwogen werden, auch wenn ein alternativer TKI der 2. Generation noch eine Behandlungsoption darstellt. Der pU argumentiert weiterhin, dass gemäß den zugelassenen Anwendungsgebieten von Bosutinib und Ponatinib die Patientenpopulation der ASCEMBL-Studie gleichermaßen für Bosutinib und Ponatinib infrage käme. Laut aktueller Fachinformation kommt Ponatinib allerdings schon bei Patientinnen und Patienten infrage, die behandlungsresistent oder intolerant gegenüber nur einem der beiden Wirkstoffe Dasatinib oder Nilotinib sind, wohingegen zur Behandlung mit Bosutinib gemäß Zulassung sowohl Dasatinib als auch Nilotinib nicht geeignet sein dürfen. Damit ist ein Einsatz von Ponatinib bereits in Therapiesituationen möglich, in denen Bosutinib noch nicht indiziert ist, weil entweder Dasatinib oder Nilotinib noch eine Behandlungsoption darstellen. Da in die Studie ASCEMBL auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nur Dasatinib oder nur Nilotinib in der Vortherapie erhalten haben, ist nicht grundsätzlich davon auszugehen, dass Bosutinib und Ponatinib für alle Patientinnen und Patienten in der Studie gleichermaßen infrage kommt.

Weiter argumentiert der pU, dass Bosutinib gegenüber Ponatinib die bevorzugte Option bei Bestehen kardiovaskulärer Risikofaktoren darstelle. Allerdings waren schwere kardiovaskuläre Komorbiditäten in der Studie ASCEMBL ein Ausschlusskriterium und kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren zeigten sich nur bei wenigen Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm der Studie. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten sind zwar potenziell ausschlaggebend für eine bevorzugte Wahl von Bosutinib vor Ponatinib. In der vorliegenden Nutzenbewertung begründen die Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten für die große Mehrheit der Studienpopulation jedoch keine Bevorzugung von Bosutinib gegenüber Ponatinib. Ponatinib stellt zumindest für einen relevanten Teil der Patientenpopulation eine individualisierte Therapieoption dar. Zudem erhielten ca. 24 % der

Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm nach dem Ende der Studienbehandlung Ponatinib als Folgetherapie, weswegen zumindest für diese Patientinnen und Patienten von einer Eignung von Ponatinib als Therapieoption ausgegangen werden kann.

Individualisierte Therapie, Optionen Dasatinib und Nilotinib

Der pU argumentiert, dass für ca. 87 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Bosutinib vor Dasatinib und Nilotinib die bevorzugte individualisierte Therapieoption darstelle. Gesichert ist dies jedoch nur für die 63 % der Patientinnen und Patienten, die sowohl mit Dasatinib als auch mit Nilotinib vorbehandelt sind, bzw. die eine Mutation aufweisen, die eine Kontraindikation gegenüber Dasatinib oder Nilotinib darstellt. Für weitere 24 % argumentiert der pU, dass Dasatinib und Nilotinib aufgrund von potenziellen Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren nicht geeignet seien. Das Vorgehen des pU zur Auswahl dieser Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren ist dabei jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Dasatinib und Nilotinib nicht geeignet sind, überschätzt.

Wie bereits weiter oben beschrieben, setzt eine Behandlung mit Bosutinib gemäß Zulassung voraus, dass sowohl Dasatinib als auch Nilotinib nicht geeignet sein dürfen. Dies ist gemäß den Angaben des pU, die wie zuvor beschrieben potenziell überschätzt sind, nur für maximal 87 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sichergestellt. Die Behandlung mit Bosutinib erfolgte somit für mindestens 13 % der Patientinnen und Patienten nicht zulassungskonform, da für diese Patientinnen und Patienten zumindest einer der beiden Wirkstoffe noch eine geeignete Behandlungsoption dargestellt hätte.

Zusammenfassung und Konsequenzen für die Bewertung

Für ca. 76 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASCEMBL ist Ponatinib eine weitere individuelle Behandlungsoption, die in der Studie jedoch nicht zur Verfügung stand. Zudem ist für mindestens 13 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein zulassungskonformer Einsatz von Bosutinib nicht gegeben. In der Gesamtschau ist Bosutinib daher für mehr als 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASCEMBL nicht die individuell am besten geeignete Therapieoption, die vorgelegte Studie ist daher nicht für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Patientinnen und Patienten in der Studie ASCEMBL, die bereits alle 3 alternativen TKIs der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib) erhalten haben, und für die daher ausschließlich Bosutinib als Therapieoption verbleibt, könnten potenziell eine relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung darstellen. Angaben dazu, ob die Studie ASCEMBL eine solche Teilpopulation enthält und wie viele Patientinnen und Patienten sie umfasst, liegen jedoch nicht vor. Die Studie ASCEMBL ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, 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

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

Tabelle 3: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nilotinib ▪ Dasatinib ▪ Bosutinib und ▪ Ponatinib 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird seitens des G-BA 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.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien 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).</p> <p>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. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Asciminib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.