

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2
Vorthérapien)

Vom 20. November 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren.....	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	38
5.2	Nachgereichte Stellungnahme Novartis – nach mündlicher Anhörung.....	90

5.3	Stellungnahme des vfa	97
5.4	Stellungnahme der DGHO und Deutsche CML Allianz	101
D.	Anlagen	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	125
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	139

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Asciminib (Scemblix) wurde am 25. August 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Scemblix zur Behandlung der Chronischen myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 16. März 2023 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Asciminib im Anwendungsgebiet „Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 18. Februar 2025 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Januar 2024 bis Dezember 2024 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Juni 2025 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 26. Mai 2025 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Asciminib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Asciminib (Scemblix) gemäß Fachinformation

Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. November 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Asciminib:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Nilotinib,
- Dasatinib,
- Bosutinib und
- Ponatinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die zytotoxischen Chemotherapien Busulfan, Cyclophosphamid, Hydroxycarbamid, Mitoxantron und Vindesin sowie die Tyrosinkinase-Inhibitor Bosutinib, Ponatinib, Dasatinib, Imatinib und Nilotinib zugelassen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit Tyrosinkinase-Inhibitor-Vorbehandlungen die allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird 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.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:
- Asciminib (Beschluss vom 16. März 2023)
 - Ponatinib (Beschluss vom 20. November 2020)
 - Bosutinib (Beschluss vom 21. Februar 2019)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie der AkdÄ vor.

Entsprechend der in der Evidenzsynopse aufgeführten Leitlinien und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Arzneimittel können Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die bereits mit mindestens zwei TKI behandelt wurden, in Abhängigkeit von der Vortherapie, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus der Patientinnen und Patienten mit einem alternativen TKI oder der allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden. Diesbezüglich kommen derzeit die TKI Nilotinib, Dasatinib, Imatinib, Bosutinib und Ponatinib infrage. Nach Erreichen einer Remission kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommen. Da in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass das primäre Therapieziel zunächst darin besteht, eine Remission zu erzielen und auch nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit erzielter Remission eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommt, wird die allogene Stammzelltransplantation nicht als ein Bestandteil für die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Patientinnen und Patienten mit CP-CML, die in der ersten und zweiten Behandlungslinie TKI der 2. Generation erhalten und diese aus Toxizitätsgründen absetzen müssen, können auch auf Imatinib in der dritten Behandlungslinie wechseln.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies nur sehr wenige Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet in der Versorgung betrifft. Daher wird Imatinib in der vorliegenden Behandlungssituation ein untergeordneter Stellenwert eingeräumt und es wird nicht als eine Behandlungsoption in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten gesehen, die mit mindestens zwei TKI vorbehandelt sind.

Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass basierend auf den individuellen Kriterien keine Behandlungsoption ableitbar ist, die für die Gesamtheit der Patientenpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes in Betracht kommt. Die Behandlungsentscheidung wird unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen.

Daher bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie die individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapien, Komorbiditäten und der Mutationsstatus zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Asciminib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

a1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

a2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ASCEMBL vor. Es handelt sich um 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 zwei oder mehr TKIs behandelt worden waren. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war ein Therapieversagen oder eine Intoleranz gegenüber der letzten verabreichten TKI-Therapie.

Zwischen 26. Oktober 2017 und 4. Dezember 2024 wurden insgesamt 233 Patientinnen und Patienten in 87 Zentren in 25 Ländern in Asien, Europa, Nord- und Südamerika und Australien in die Studie ASCEMBL eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Asciminib (N = 157) oder Bosutinib (N = 76) zugeteilt.

Insgesamt liegen fünf Datenschnitte der Studie ASCEMBL vor:

- 25.05.2020: Analyse des primären Endpunkts nach 24 Wochen Behandlung
- 6.01.2021: von EMA angefordert, nach 48 Wochen Behandlung,
- 6.10.2021: nach 96 Wochen Behandlung
- 22.03.2023: 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung
- 4.12.2024: finale Analyse für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben 5 Jahre nachdem die letzte Patientin/der letzte Patient die erste Dosis Studienmedikation erhalten hat

Für die Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum Datenschnitt 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung vom 22. März 2023 sowie zum finalen Datenschnitt vom 4. Dezember 2024 vorgelegt.

Zur Umsetzung der individualisierten Therapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie ASCEMBL vor, in der Asciminib mit Bosutinib verglichen wird.

Da von der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben Bosutinib weitere Therapieoptionen umfasst sind, erlaubt die Studie ASCEMBL keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bosutinib (Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib) die geeignete individualisierte Therapie darstellt.

Der G-BA erachtet es vor diesem Hintergrund als sachgerecht, eine entsprechende Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen und die Aussage zum Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a1), und Patientinnen und Patienten, für die Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a2), vorzunehmen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ASCEMBL als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progression in die Blastenkrise

Die Blastenkrise war in der Studie ASCEMBL operationalisiert als ein Anteil von $\geq 30\%$ Blasten im Blut oder Knochenmark. Für die Endpunkte Progression in die Blastenkrise zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Symptomatik und Gesundheitszustand

Es zeigt sich für die Endpunkte Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome, jeweils erhoben mittels MDASI-CML, statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib.

Beim Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Diesbezüglich liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib nur in der Subgruppe der Frauen vor. Für die Bewertung wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben mittels PGIC, sowie Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CML Frage 6)

Es liegen Ergebnisse zur Frage 6 des Fragebogens WPAI-CML vor. Die Frage 6 des WPAI-CML wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. Durch die hinreichende Abdeckung der Aktivitätsbeeinträchtigung der Patientinnen und Patienten mittels des MDASI-CML (Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome), wird der WPAI-CML jedoch nicht zur Bewertung herangezogen.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für Asciminib gegenüber Bosutinib.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie ASCEMBL trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Asciminib.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den schweren UE zeigen sich im Detail Vorteile für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht.

Bei dem schweren UE Thrombozytopenie zeigt sich im Detail ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Asciminib.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, wurde die RCT ASCEMBL vorgelegt, in welcher Asciminib mit Bosutinib verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet geeignet, für welche Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie dargestellt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Progression in die Blastenkrise, Symptomatik (erhoben mittels PGIC) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich Vorteile in den Endpunkten Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (erhoben mittels MDASI-CML), die als moderat gewertet werden.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich ein Vorteil für Asciminib für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen feststellen. Im Detail zeigen sich Vorteile bei den schweren UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht sowie ein Nachteil für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs). Insgesamt werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine deutliche Verbesserung gewertet.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Asciminib zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, und für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bosutinib vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ASCEMBL.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkte (PGIC, MDASI-CML, EQ-5D VAS) sowie für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird ebenfalls aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Die Ergebnissicherheit für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein vorzeitiger Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als UEs

erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar.

Da die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten zu Nebenwirkungen, aus denen sich zum größten Teil der festgestellte Zusatznutzen ableitet, überwiegend eine hohe Aussagekraft aufweisen, kann trotz der beschriebenen Limitationen auf der vorliegenden Datengrundlage insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

a2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist für Asciminib zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden und für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Asciminib aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Asciminib wurde als Orphan Drug für die Therapie Erwachsener mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus, bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ASCEMBL vor.

Vom G-BA wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens in Abhängigkeit von der geeigneten individualisierten Therapie vorgenommen:

a1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Für Patientinnen und Patienten, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten der Studie ASCEMBL herangezogen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Progression in die Blastenkrise, Symptomatik sowie Gesundheitszustand keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Endpunkte Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (erhoben mittels MDASI-CML) zeigen sich statistisch signifikante

Unterschiede zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib, die als moderat gewertet werden.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich ein Vorteil für Asciminib für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen feststellen. Im Detail zeigen sich Vorteile und ein Nachteil bei spezifischen UE. Insgesamt werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Insgesamt wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

a2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Für Patientinnen und Patienten, für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen aus der Studie ASCEMBL keine Daten vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Unsicherheiten bestehen insbesondere aus den folgenden Gründen:

- Bei der Berechnung der Prävalenz ist nicht auszuschließen, dass einige Patientinnen und Patienten ausschließlich auf Basis von Nebendiagnosen einbezogen wurden.
- Bei der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 TKI-Vorthérapien kommen potenziell weitere Patientinnen und Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Scemblix (Wirkstoff: Asciminib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Asciminib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der

Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Erwachsene die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine KOF von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Asciminib	kontinuierlich 2 x täglich	730	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nilotinib	kontinuierlich 2 x täglich	730	1	365
Dasatinib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Bosutinib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Ponatinib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstag e/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Asciminib	40 mg	80 mg	2 x 40 mg	365	730 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nilotinib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1 460 x 200 mg
Dasatinib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Bosutinib	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
Ponatinib	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365	365 x 45 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Asciminib 40 mg	180 FTA	15 780,78 €	1,77 €	897,95 €	14 881,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bosutinib 500 mg	28 FTA	1 979,55 €	1,77 €	94,08 €	1 883,70 €
Dasatinib 100 mg	30 FTA	822,56 €	1,77 €	38,50 €	782,29 €
Nilotinib 200 mg	112 HKP	3 857,33 €	1,77 €	186,00 €	3 669,56 €
Ponatinib 45 mg	30 FTA	6 694,06 €	1,77 €	379,01 €	6 313,28 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V beziehungsweise § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten

Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV in Verbindung mit den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit

dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Asciminib (Scemblix); Scemblix 20 mg Filmtabletten Scemblix 40 mg Filmtabletten; Stand: 03.09.2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen beziehungsweise geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Asciminib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Mai 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Asciminib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2025 statt.

Mit Schreiben vom 7. Oktober 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Oktober 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. November 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Oktober 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Oktober 2025 5. November 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Asciminib (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 20. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Oktober 2025 (BAnz AT 21.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Asciminib in der Fassung des Beschlusses vom 16. März 2023 durch die folgenden Angaben ersetzt:**

Asciminib

Beschluss vom: 20. November 2025

In Kraft getreten am: 20. November 2025

BAnz AT 15.12.2025 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2022):

Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. November 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Nilotinib,
 - Dasatinib,
 - Bosutinib und
 - Ponatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

- a2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile für die Endpunkte Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (erhoben mittels MDASI-CML)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE. Im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ASCEMBL:

- Abgeschlossene, multizentrische, offene RCT
- Asciminib versus Bosutinib

Datenschnitte:

- 22. März 2023: 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung
- 04. Dezember 2024: finale Analyse für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-70) und dem Addendum (A25-129), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Asciminib vs. Bosutinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt-überleben ^a	157	n. e. ^b 16 (10,2)	76	n. e. [75,72; n. b.] ^b 9 (11,8)	0,79 [0,35; 1,78]; 0,564

Morbidität

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Asciminib vs. Bosutinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert
Progression in die Blastenkrise^a					
	157	– ^c 5 (3,2)	76	– ^c 5 (6,6)	0,37 [0,09; 1,50]; 0,146
Symptomatik^d					
PGIC – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e	157	n. e. 19 (12,1)	76	n. e. 13 (17,1)	0,58 [0,29; 1,19]; 0,138
MDASI-CML^d					
Symptom-schwere (Total Symptom Severity – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)	152	n. e. 19 (12,5)	70	n. e. [22,11; n. b.] 21 (30,0)	0,31 [0,17; 0,59]; < 0,001
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)	152	n. e. 36 (23,7)	70	n. e. [5,95; n. b.] 24 (34,3)	0,56 [0,33; 0,94]; 0,029
Gesundheitszustand					

EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g	150	n. e. 46 (30,7)	69	n. e. [3,68; n. b.] 24 (34,8)	0,77 [0,47; 1,27]; 0,300
---	-----	--------------------	----	----------------------------------	-----------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen^d

Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Asciminib vs. Bosutinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert; Absolute Differenz (AD) ^h
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	156	0,41 [0,26; 0,95] 142 (91,0)	76	0,08 [0,03; 0,20] 74 (97,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	156	n. e. [50,10; n. b.] 34 (21,8)	76	n. e. [25,10; n. b.] 20 (26,3)	0,53 [0,30; 0,94]; 0,027
Schwere unerwünschte Ereignisseⁱ					
	156	9,26 [3,25; 21,19] 93 (59,6)	76	3,48 [1,84; 8,31] 52 (68,4)	0,69 [0,49; 0,98]; 0,033; AD=5,78
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse					
	156	n. e. 13 (8,3)	76	n. e. [25,10; n. b.] 21 (27,6)	0,20 [0,10; 0,41]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ⁱ)	156	n. e. 1 (0,6)	76	n. e. [32,62; n. b.] 5 (6,6)	0,04 [0,00; 0,34]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ⁱ)	156	n. e. 8 (5,1)	76	n. e. 12 (15,8)	0,22 [0,09; 0,55]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ⁱ)	156	n. e. 1 (0,6)	76	n. e. 8 (10,5)	0,06 [0,01; 0,45]; < 0,001

Alaninamino- transferase erhöht (PT, schwere UEs ⁱ)	156	n. e. 1 (0,6)	76	n. e. 11 (14,5)	0,04 [0,01; 0,31]; < 0,001
Aspartatamino- transferase erhöht (PT, schwere UEs ⁱ)	156	n. e. 3 (1,9)	76	n. e. 5 (6,6)	0,23 [0,05; 0,95]; 0,027
Thrombozyto- penie (PT, schwere UEs ⁱ)	156	n. e. 28 (17,9)	76	n. e. 5 (6,6)	2,79 [1,08; 7,23]; 0,027

^a Datenschnitt 4. Dezember 2024

^b Berechnung des IQWiG aus Angaben in Jahren (Jahre x 12)

^c mediane Zeit [95 %-KI] bis zum Ereignis nicht sinnvoll interpretierbar

^d Datenschnitt 22. März 2023

^e Das Erreichen eines Skalenwerts von 5, 6 oder 7 wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 7).

^f Eine Zunahme des Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10 Punkte).

^g Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

^h Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

ⁱ operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

a2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

circa 1 500 bis 1 730 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Scemblix (Wirkstoff: Asciminib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Asciminib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asciminib	60 350,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bosutinib	24 555,38 €
Dasatinib	9 517,86 €
Nilotinib	47 835,34 €
Ponatinib	76 811,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. September 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. November 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 15.12.2025 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Mai 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Asciminib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 31. Oktober 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Neubewertung Orphan > 30 Mio:
Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien)**

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Asciminib
- **Handelsname:** Scemblix
- **Therapeutisches Gebiet:** chronisch myeloische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-06-01-D-1197

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 394,26 kB)

Modul 2

(PDF 335,08 kB)

Modul 3

(PDF 1,30 MB)

Modul 4

(PDF 11,31 MB)

Anhang 1 zu Modul 4

(PDF 13,79 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1225/>

01.09.2025 - Seite 1 von 4

Anhang 2 zu Modul 4

(PDF 11,71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,27 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Asciminib (Scemblix)

Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Asciminib:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Nilotinib,
 - Dasatinib,
 - Bosutinib und
 - Ponatinib

Stand der Information: Februar 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 622,62 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 211,27 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2025
 - Mündliche Anhörung: 06.10.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Asciminib - 2025-06-01-D-1197*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.10.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2022](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Oktober 2025 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Asciminib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	19.09.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2025
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Deutsche CML Allianz	23.09.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Hr. Dr. Wasmuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Klein-Hessling	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Docter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO; Deutsche CML Allianz						
Hr. Prof. Dr. Hochhaus	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Saußeke	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. La Rosée	ja	ja	ja	nein	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	19.09.2025
Stellungnahme zu	Asciminib/Scemblix®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Seit dem 25. August 2022 ist Asciminib mit dem Handelsnamen Scemblix® als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, zugelassen.

Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat am 26. Mai 2025 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze ein Dossier zur Nutzenbewertung von Asciminib für die oben genannte Indikation mit den vollständigen Nachweisen zum Zusatznutzen eingereicht. Am 01. Juni 2025 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 01. September 2025 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Projekt A25-70 als Bericht Nr. 2077 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Novartis nimmt als der für Scemblix® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

1. Grundlegende Anmerkungen zur individualisierten Therapieentscheidung bei der CML

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

1. 1. Zulassungskonforme Anwendung von Bosutinib im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie
1. 2. Eignung von Bosutinib für die individuelle Therapiesituation der Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie (insbes. Vortherapien, Mutationsstatus und Komorbiditäten)
1. 3. Vorrangige Eignung von Bosutinib gegenüber Ponatinib für die individualisierte Therapiesituation der Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie
2. Zusatznutzen von Asciminib auch in einer zusätzlichen Teilpopulation mit gleichgerichteten Effekten zur Gesamtstudie ASCEMBL

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Grundlegende Anmerkungen zur individualisierten Therapieentscheidung bei der CML</p> <p>Bei der vom G-BA für das Anwendungsgebiet von Asciminib festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) handelt es sich um eine „<i>Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib</i>“ (1, 2). Die Therapieentscheidung soll unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen werden. Dabei würde der G-BA eine Umsetzung der individualisierten Therapie über eine Multi-Komparator-Studie, in welcher die Studienärzte unter mehreren Behandlungsoptionen vor Randomisierung auswählen können, präferieren. Für den Fall, dass nur eine Single-Komparator-Studie vorliegt, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen (2).</p> <p>In der Zusatznutzenbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass mit der ASCEMBL-Studie, welche eine Single-Komparator Studie mit einem direkten Vergleich von Asciminib und Bosutinib darstellt, keine geeignete Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zVT vorliege. Ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt.</p> <p>Eine potenziell relevante Teilpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der individualisierten zVT wären laut IQWiG Patienten in der Studie ASCEMBL, die bereits alle drei alternativen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der zVT (Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib)</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhalten haben, und für die daher ausschließlich Bosutinib als Therapieoption verbleibe.</p> <p>Novartis stimmt zu, dass eine Multi-Komparator-Studie grundsätzlich optimal wäre, um die zVT vollständig abzubilden. Angesichts der begrenzten Patientenzahl und fortgeschrittenen Therapiesituation (Orphan Drug) ist eine solche Studienanlage jedoch in der vorliegenden Indikation kaum realisierbar. Mit der ASCEMBL-Studie wurde dennoch frühzeitig eine Head-to-Head-Studie gegen Bosutinib durchgeführt – bis heute die einzige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit direktem TKI-Vergleich in diesem Anwendungsgebiet. Als Orphan Drug wurde Asciminib bereits im Rahmen der Erstbewertung vom G-BA mit einem geringen Zusatznutzen gegenüber Bosutinib bewertet – eine Quantifizierung, die im Orphan-Setting eher selten anzutreffen ist, aber dennoch auf Basis der Evidenz aus der ASCEMBL-Studie erreicht wurde.</p> <p>Novartis stimmt den Ausführungen des IQWiG zu, dass eine Single-Komparator-Studie, wie es die ASCEMBL-Studie ist, in der vorliegenden Fallkonstellation keine ausreichende Evidenz für die gesamte Zielpopulation darstellt. Aus Sicht von Novartis lassen sich anhand der ASCEMBL-Studie dennoch Aussagen zum Zusatznutzen für die Teilpopulation, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, ableiten.</p> <p>Die korrekte Umsetzung der zVT als individualisierte Therapie im Rahmen der Studie ASCEMBL setzt nach dem Verständnis von Novartis voraus, dass die eingeschlossenen Patienten gemäß Fachinformation mit Bosutinib behandelt wurden und dass Bosutinib gemäß den Kriterien zur individualisierten Therapieentscheidung im Rahmen der zVT des G-BA (Vorthérapien, Komorbiditäten und Mutationsstatus) eine geeignete, individualisierte Therapieoption darstellt. Dies trifft auf</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten zu, für die alle anderen Therapieoptionen (Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib) der zVT bereits als Vortherapie ausgeschöpft wurden und somit allein Bosutinib als einzige Therapieoption verbleibt. Allerdings kann auch für eine weitere Patientenpopulation Bosutinib eine geeignete, individualisierte Therapieoption darstellen. So kann noch die Möglichkeit bestehen, dass von den vier Therapieoptionen der zVT mehr als eine Therapieoption für den Patienten grundsätzlich eine individuell geeignete Therapieoption darstellt. Der behandelnde Arzt kann sich dann patientenindividuell auf Basis des Gesamtbildes des Patienten für eine von gegebenenfalls mehreren geeigneten Therapieoptionen entscheiden.</p> <p>In der vorliegenden Therapiesituation wird dabei Bosutinib als geeignet angesehen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 1. Zulassungskonforme Anwendung von Bosutinib im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie 1. 2. Eignung von Bosutinib für die individuelle Therapiesituation der Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie (insbes. Vortherapien, Mutationsstatus und Komorbiditäten) 1. 3. Vorrangige Eignung von Bosutinib gegenüber Ponatinib für die individualisierte Therapiesituation der Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie <p>Die Punkte 1.1 bis 1.3 werden in den folgenden Abschnitten dieser Stellungnahme vertiefend dargestellt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18, Zeile 7	<p>Anmerkung: 1.1. Zulassungskonforme Anwendung von Bosutinib im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie</p> <p>Das IQWiG merkt im Bericht an, dass „(...) eine Behandlung mit Bosutinib gemäß Zulassung voraus[setzt], dass sowohl Dasatinib als auch Nilotinib nicht geeignet sein dürfen [15]. Dies trifft gemäß den Angaben des pU, die wie zuvor beschrieben potenziell überschätzt sind, nur für maximal 87 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu. 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.“ (3)</p> <p>Für die Anwendung von Bosutinib gemäß Zulassung setzt die Fachinformation von Bosutinib voraus, dass die Patienten mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und dass Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden (4). Laut den Einschlusskriterien der Studie ASCEMBL durften nur Patienten an der Studie teilnehmen, die bereits mit mindestens zwei TKIs vorbehandelt waren (5). Somit ist das Kriterium von mindestens einer Vortherapie mit einem TKI gemäß Fachinformation von Bosutinib erfüllt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.7 ff.:</p> <p>[...]</p> <p><i>Zur Umsetzung der individualisierten Therapie</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie ASCEMBL vor, in der Asciminib mit Bosutinib verglichen wird.</p> <p>Da von der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben Bosutinib weitere Therapieoptionen umfasst sind, erlaubt die Studie ASCEMBL keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bosutinib (Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib) die geeignete individualisierte Therapie darstellt.</p> <p>Der G-BA erachtet es vor diesem Hintergrund als sachgerecht, eine entsprechende Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen und die Aussage zum Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a1), und Patientinnen und Patienten, für</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA hat in seiner Beratung vom 13. Februar 2025 „[...] <i>Imatinib in der vorliegenden Behandlungssituation einen untergeordneten Stellenwert eingeräumt und es wird nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten gesehen, die mit mindestens zwei TKI vorbehandelt sind.</i>“ (2). Somit kann Imatinib nicht mehr als geeignete Behandlungsoption für Patienten in der ASCEMBL-Studie angesehen werden, da alle bereits mit mindestens zwei TKI vorbehandelt waren.</p> <p>In Modul 4 des eingereichten Dossiers wird auf Seite 104 die Berechnung des Anteils von 87 % der Patienten im Vergleichsarm beschrieben. Für diese Patienten konnte anhand der erhobenen Baseline-Charakteristika explizit nachgewiesen werden, dass für sie Nilotinib oder Dasatinib nicht mehr als Behandlungsoptionen in Frage kommen. Somit ist für diese Patienten unter der Voraussetzung, dass Imatinib gemäß G-BA nicht mehr als Teil der zVT im Anwendungsgebiet betrachtet wird, Bosutinib die zulassungskonforme Therapieoption.</p> <p>Allerdings ist der Umkehrschluss, dass Bosutinib für die verbleibenden 13 % keine zulassungskonforme Therapieoption darstellt, aus Sicht von Novartis nicht zulässig: Im Gegensatz zur ärztlichen Gesamtbeurteilung im Rahmen der Entscheidung zum Studieneinschluss können die in der Studie dokumentierten Baseline-Charakteristika zwar ein strukturiertes Bild der Patienten</p>	<p>die Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a2), vorzunehmen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, wurde die RCT ASCEMBL vorgelegt, in welcher Asciminib mit Bosutinib verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet geeignet, für welche Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie dargestellt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liefern, jedoch nicht die gesamte klinische Komplexität abbilden, die den Prüfarzten vorlag. Wie in Punkt 1.2 ausführlicher dargestellt wird, können – abgesehen von den darstellbaren Baseline-Charakteristika – andere Gründe vorgelegen haben, weswegen Nilotinib oder Dasatinib nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen einer individualisierten Therapie angesehen wurden und somit Bosutinib im Rahmen der Zulassung für die Patienten aus individuellen Gründen im Vergleichsarm ausgewählt wurde.</p> <p>Die zulassungskonforme Anwendung von Bosutinib in der ASCEMBL-Studie wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung berücksichtigt. Auf Basis dieser Daten hat der G-BA einen quantifizierbaren Zusatznutzen für Asciminib festgestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Behandlung mit Bosutinib erfolgte für alle Patienten aus dem Bosutinib-Arm der Studie ASCEMBL zulassungskonform.</p>	
S. I.17, Zeile 34 – 38 S. I.18, Zeile 1 – 2	<p>Anmerkung: 1.2 Eignung von Bosutinib für die individuelle Therapiesituation der Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie (insbes. Vortherapien, Mutationsstatus und Komorbiditäten)</p> <p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an, dass das Vorgehen von Novartis zur Auswahl der Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren,</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.7 ff.:</p> <p>[...]</p> <p><i>Zur Umsetzung der individualisierten Therapie</i></p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die gegen eine Behandlung mit Nilotinib bzw. Dasatinib sprechen, nicht vollständig nachvollziehbar sei. Es seien in Modul 4 einzelne <i>Preferred Terms</i> (PTs) für Komorbiditäten und Risikofaktoren genannt, wohingegen im Anhang 4-G zu Modul 4 Komorbiditäten und Risikofaktoren nur auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) präsentiert würden (siehe Tabelle 2). Es könne daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Anzahl der Patienten, für die Dasatinib und Nilotinib nicht geeignet sind, überschätzt ist.</p> <p>Für das Dossier hat Novartis Patienten anhand der Kriterien Vortherapien, Mutationen und Komorbiditäten/Risikofaktoren als geeignet bzw. ungeeignet für eine Therapie mit Nilotinib bzw. Dasatinib eingestuft. Falls z. B. ein Patient bereits mit Nilotinib vorbehandelt war, kam er nicht mehr für eine Therapie mit Nilotinib in Frage. Darüber hinaus wurden Patienten außerdem nicht als geeignet für Nilotinib angesehen, wenn sie zwar noch keine Vorbehandlung mit Nilotinib aufwiesen, aber entweder Mutationen oder Komorbiditäten/Risikofaktoren aufwiesen, die gegen eine Behandlung mit Nilotinib sprachen. Das Vorgehen für Dasatinib war analog.</p> <p>Die jeweils berücksichtigten Mutationen und Komorbiditäten/Risikofaktoren wurden in Modul 4 des Dossiers zu Asciminib in Tabelle 4-17 auf Seite 103 berichtet. Die Auswahl der Mutationen am <i>BCR::ABL1</i>-Gen sowie der Risikofaktoren und</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie ASCEMBL vor, in der Asciminib mit Bosutinib verglichen wird.</p> <p>Da von der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben Bosutinib weitere Therapieoptionen umfasst sind, erlaubt die Studie ASCEMBL keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bosutinib (Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib) die geeignete individualisierte Therapie darstellt.</p> <p>Der G-BA erachtet es vor diesem Hintergrund als sachgerecht, eine entsprechende Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen und die Aussage zum Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a1), und Patientinnen und Patienten, für die Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a2), vorzunehmen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Komorbiditäten, die für einen Arzt ausschlaggebend sein können, von einer Therapie mit Nilotinib bzw. Dasatinib abzusehen und stattdessen Bosutinib zu geben, orientierte sich an den jeweiligen Angaben in den Fachinformationen sowie an den Leitlinien.</p> <p>Um die Transparenz zu erhöhen, sind in Tabelle 1 am Ende dieser Stellungnahme die Mutationen, Komorbiditäten und Risikofaktoren, welche zugrunde gelegt wurden, erneut aufgelistet und um den aufgeschlüsselten Bezug zu den jeweiligen Quellen der Aussagen (aktuelle Leitlinien, Fachinformationen) ergänzt.</p> <p>In Anhang 4-G zum Dossier von Asciminib wurden die Häufigkeiten der zu Baseline dokumentierten Komorbiditäten und Risikofaktoren auf SOC-Ebene berichtet. Jedoch wurden dabei auch nur diejenigen PTs gezählt, welche in Modul 4 genannt wurden. Um weitere Transparenz zu schaffen, wurde die Tabelle, welche in Anhang 4-G zu Modul 4 des eingereichten Dossiers präsentiert wurde, auch um die Häufigkeiten der dokumentierten Komorbiditäten und Risikofaktoren auf PT-Ebene ergänzt (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5).</p> <p>Während das IQWiG den Anteil von 87 % der Patienten, die auf Basis von dokumentierten Komorbiditäten und Risikofaktoren nicht für eine Therapie mit Nilotinib bzw. Dasatinib in Frage kamen, als „potenziell überschätzt“ einordnet, geht Novartis eher von einer Unterschätzung des Anteils aus:</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, wurde die RCT ASCEMBL vorgelegt, in welcher Asciminib mit Bosutinib verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet geeignet, für welche Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie dargestellt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beispielsweise werden bei der Berechnung des kardiovaskulären Risiko-Scores gemäß der <i>European Society for Cardiology</i> (ESC) strengere Annahmen getroffen als im Dossier angewendet wurden (6). Laut Onkopedia-Leitlinie ist der ESC-Score geeignet, um das kardiovaskuläre Risiko für die Therapieentscheidung in der CML abzuschätzen (7). Patienten wurden im Dossier zu Asciminib nur dann als Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko gemäß ESC gezählt, wenn der Score-Wert einem sehr hohen Risiko entsprach. Darüber hinaus wurde in den Baseline-Charakteristika der Studie ASCEMBL nur unterschieden zwischen Nichtrauchern und starken Rauchern. Somit wurden Patienten, die rauchten, aber nicht als starke Raucher zählten, als Nichtraucher gewertet. Folglich wurden diese Patienten womöglich als Patienten mit einem niedrigen kardiovaskulären Risiko gemäß ESC gezählt, obwohl sie eigentlich ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen.</p> <p>Des Weiteren fließt in den Risiko-Score gemäß ESC das Land ein (6). Hierfür werden gemäß ESC europäische Länder basierend auf ihrer kardiovaskulären Mortalität in verschiedene Risikoklassen eingestuft. Da die ASCEMBL-Studie auch in Ländern außerhalb Europas rekrutiert hatte (beispielsweise USA), stand für diese Länder keine Risikoklasse gemäß ESC zur Verfügung. Alle Patienten aus diesen Ländern wurden so gewertet, als ob sie aus Ländern mit einer niedrigen Risikoklasse kamen. Dies führt nach Ansicht von</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Novartis zu einer weiteren Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos, da nicht zu erwarten ist, dass alle Länder außerhalb Europas Länder mit niedriger kardiovaskulärer Mortalität sind.</p> <p>Aufgrund der dargelegten Vorgehensweise bei der Berechnung des kardiovaskulären Risikos ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko eher unterschätzt ist und somit auch der Anteil an Patienten, die nicht für Nilotinib bzw. Dasatinib in Frage kommen, unterschätzt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für alle Patienten im Bosutinib-Arm der Studie ASCEMBL stellte Bosutinib eine geeignete individualisierte Therapieoption nach den Kriterien Vortherapien, Mutationen und Komorbiditäten/Risikofaktoren dar. Anhand von Vortherapien, Komorbiditäten und Mutationen, die in den Baseline-Charakteristika der ASCEMBL-Studie festgehalten wurden, konnte für 87 % der Patienten aus dem Bosutinib-Arm konkret nachgewiesen werden, dass sie nicht für eine Therapie mit Nilotinib und Dasatinib in Frage kamen. Aufgrund strengerer Annahmen bei der Berechnung des Anteils an Patienten mit kardiovaskulärem Risiko ist davon auszugehen, dass dieser Anteil eine Unterschätzung darstellt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Siehe Angaben bei den Unterka piteln a) – c)	<p>Anmerkung: 1.3 Vorrangige Eignung von Bosutinib gegenüber Ponatinib für die individualisierte Therapiesituation der Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie</p> <p>a) Eignung von Bosutinib vs. Ponatinib anhand ihres Anwendungsgebiets gemäß Fachinformation für die individualisierte Therapiesituation der Patienten in der Studie ASCEMBL (IQWiG-Bericht S. I.16, Zeile 33 – 36, S. I.17, Zeile 1 – 9).</p> <p>Zu den Therapieoptionen der zVT gemäß G-BA gehören Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib. Wie unter Punkt 1.1 und 1.2 bereits erläutert wurde, kamen sowohl Imatinib als auch Nilotinib und Dasatinib nicht mehr als Therapieoption für die Patienten der ASCEMBL-Studie in Frage. Neben Bosutinib verblieb als weitere potenzielle Therapieoption der zVT für Patienten der Studie ASCEMBL, die noch nicht mit Ponatinib vorbehandelt waren, somit noch Ponatinib. Für die Patienten, die in den Bosutinib-Arm der ASCEMBL-Studie randomisiert wurden, gibt es – wie im Folgenden dargestellt wird – anhand des Anwendungsgebiets gemäß Fachinformation keine Hinweise darauf, dass Ponatinib eine besser geeignete Therapieoption dargestellt hätte. Die Einschlussentscheidung erfolgte durch</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.7 ff.:</p> <p>[...]</p> <p><i>Zur Umsetzung der individualisierten Therapie</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie ASCEMBL vor, in der Asciminib mit Bosutinib verglichen wird.</p> <p>Da von der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben Bosutinib weitere Therapieoptionen umfasst sind, erlaubt die Studie ASCEMBL keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bosutinib (Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib) die geeignete individualisierte Therapie darstellt.</p> <p>Der G-BA erachtet es vor diesem Hintergrund als sachgerecht, eine entsprechende Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen und die Aussage zum Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a1), und Patientinnen und Patienten, für die Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib die geeignete</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Prüfarzte auf Basis einer individuellen klinischen Gesamtbeurteilung.</p> <p>Die Fachinformation von Bosutinib (Bosulif) lautet:</p> <p><i>„Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit: [...] Ph+ CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.“ (4)</i></p> <p>Ponatinib ist ebenfalls Bestandteil der zVT, hingegen wird gemäß der Fachinformation von Bosutinib nicht vorausgesetzt, dass Ponatinib bereits ausgeschöpft wurde oder es anderweitig nicht in Frage kommt.</p> <p>Die Fachinformation von Ponatinib (Iclusig) lautet:</p> <p><i>„Iclusig wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch</i></p>	<p>individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a2), vorzunehmen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, wurde die RCT ASCEMBL vorgelegt, in welcher Asciminib mit Bosutinib verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet geeignet, für welche Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie dargestellt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.“ (8)</i></p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass das Anwendungsgebiet von Ponatinib breiter sei als das von Bosutinib, da bereits eine Intoleranz oder Resistenz gegenüber nur einem der beiden Wirkstoffe Dasatinib oder Nilotinib ausreiche, um Ponatinib einzusetzen. Bosutinib hingegen sei nur indiziert, wenn sowohl Dasatinib als auch Nilotinib nicht geeignet seien.</p> <p>Nach Auffassung von Novartis ist das Anwendungsgebiet von Ponatinib jedoch als restriktiver als das von Bosutinib zu interpretieren. Während bei Bosutinib eine Vorbehandlung mit einem TKI sowie die Einschätzung der klinischen Nicht-Eignung von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib ausreichen, wird bei Ponatinib zusätzlich zur Vortherapie mit Dasatinib oder Nilotinib explizit der Nachweis einer Resistenz oder Intoleranz gefordert. Die Formulierung „<i>nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen</i>“ in der Fachinformation von Bosutinib lässt den behandelnden Ärzten mehr klinischen Spielraum als die strengeren Voraussetzungen bezüglich nachgewiesener Resistenz oder Intoleranz im Anwendungsgebiet von Ponatinib.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher ist Novartis der Auffassung, dass das Anwendungsgebiet von Bosutinib nicht enger, sondern breiter gefasst ist als das von Ponatinib.</p> <p>Darüber hinaus wurde in Abschnitt 1.1 und 1.2 dargelegt, dass die Prüfarzte der ASCEMBL-Studie auf Basis einer umfassenden ärztlichen Einschätzung ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen haben, für die sie Bosutinib aufgrund der Vortherapien, des Mutationsstatus oder der Komorbiditäten einer Therapie mit Nilotinib oder Dasatinib bevorzugten. Somit spielt es nach Ansicht von Novartis für die Patienten in der ASCEMBL-Studie keine Rolle, dass sich die Anwendungsgebiete von Bosutinib und Ponatinib in den Eignungskriterien für Nilotinib und Dasatinib unterscheiden.</p> <p>Betrachtet man ausschließlich die Anwendungsgebiete der jeweiligen Fachinformationen beider TKIs, kamen alle Patienten aus dem Bosutinib-Arm der ASCEMBL-Studie gleichermaßen sowohl für Bosutinib als auch für Ponatinib in Frage. Eine individualisierte Therapieentscheidung des Prüfarztes für Bosutinib im Rahmen der Studie ASCEMBL ist somit basierend auf den jeweiligen Zulassungstexten möglich und korrekt, auch wenn für manche Patienten Ponatinib</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

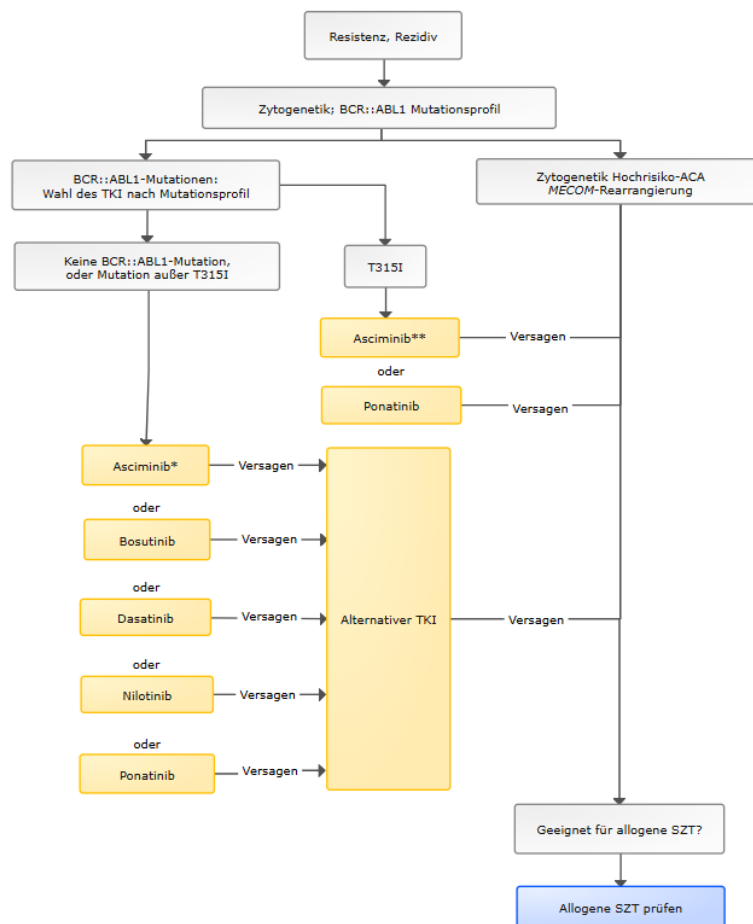
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neben Bosutinib zusätzlich eine zugelassene Therapieoption dargestellt hätte.</p> <p>Fazit zu a):</p> <p>Aufgrund der strengeren Voraussetzungen im Anwendungsgebiet von Ponatinib – insbesondere der geforderten Resistenz oder Intoleranz – ist das Anwendungsgebiet von Bosutinib als breiter zu interpretieren. Für die Patienten im Bosutinib-Arm der ASCEMBL-Studie lagen anhand des Anwendungsgebiets gemäß Fachinformation keine Hinweise vor, dass Ponatinib eine explizit bessere oder vorrangig geeignete Therapieoption dargestellt hätte. Beide Wirkstoffe kamen gemäß Fachinformation grundsätzlich infrage.</p> <p>b) Eignung von Bosutinib vs. Ponatinib anhand der Leitlinien für die individualisierte Therapiesituation der Patienten in der Studie ASCEMBL aufgrund von Resistenz auf die Vortherapie (IQWiG-Bericht S. I.16, Zeile 17 – 32).</p> <p>Das IQWiG verweist in seiner Dossierbewertung auf die geltenden Leitlinien und stellt fest, dass Bosutinib und Ponatinib in diesem Anwendungsgebiet nicht als gleichwertige Therapieoptionen beschrieben werden. In der Onkopedia-Leitlinie werde beispielsweise empfohlen, bei Resistenz nach Erstlinienbehandlung mit einem TKI der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweiten Generation und ohne spezifische BCR::ABL1-Mutationen eine frühzeitige Anwendung von Ponatinib oder Asciminib zu erwägen.</p> <p>Aus Sicht von Novartis bezieht sich diese Empfehlung jedoch auf die Behandlung nach Erstlinientherapie und nicht auf die Behandlung nach mindestens zwei vorangegangenen TKI-Therapien. In der Onkopedia-Leitlinie heißt es: „Nach der Erstlinienbehandlung mit einem 2GTKI und ohne spezifische BCR::ABL1-Mutationen ist die Anwendung eines alternativen 2GTKI in Bezug auf molekulare Ansprechraten selten erfolgreich und die frühe Verwendung von Ponatinib oder Asciminib sollte erwogen werden, obwohl letzteres nicht für die Zweitlinientherapie zugelassen ist.“ (7).</p> <p>Diese Formulierung lässt keine eindeutigen Rückschlüsse auf das vorliegende Anwendungsgebiet zu. Zudem schließt die Empfehlung „sollte erwogen werden“ eine Behandlung mit Bosutinib nicht explizit aus. Da Ponatinib mit kardiovaskulären Risiken verbunden ist, kann ein Arzt – auch bei bestehender Resistenz gegenüber der Vortherapie – im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung weiterhin eine Behandlung mit Bosutinib bevorzugen. Dabei geht aus der Abbildung 1 keine Bevorzugung von</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestimmten Wirkstoffen nach Resistenz hervor, sondern es wird ein „alternativer TKI“ empfohlen.</p> <p>Aus Sicht von Novartis stellt die Resistenz gegenüber der Vortherapie daher keinen Anhaltspunkt für eine Bevorzugung von Ponatinib gegenüber Bosutinib dar (siehe Abbildung 1: die Therapieempfehlung nach Resistenz auf die Vortherapie beinhaltet gleichberechtigt Asciminib, Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib und Ponatinib außer bei T315I-Mutation).</p>	



Legende: — Kurativ intendierte Therapie; — Palliative Therapie
 Therapieoptionen in alphabetischer Reihenfolge
 ACA: Zytogenetische Zusatzaberrationen
 SZT: Stammzelltransplantation
 * Zulassung nach 2 TKI in der EU, in der Schweiz für alle Patienten in chronischer Phase
 ** Zulassung in der Schweiz (2x200 mg/Tag)

Abbildung 1: Therapieempfehlung nach Resistenz auf die Vortherapie gemäß Onkopedia-Leitlinie (7)

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wenn zwei Wirkstoffe zur Behandlung geeignet sind, sind laut neuer Onkopedia-Leitlinie auch wirtschaftliche Aspekte zu berücksichtigen. Gemäß Onkopedia-Leitlinie wird eine Therapie mit Generika unterstützt, um die Kosten zu kontrollieren (7). Bei Patienten, für die aus medizinischer Sicht und gemäß beider Anwendungsgebiete sowohl für Bosutinib als auch Ponatinib in Frage kommen, sollte somit aus Kostengründen Bosutinib verordnet werden, da es generisch ist und nur ca. ein Drittel der Jahrestherapiekosten von Ponatinib ausmacht (26.513,47 € vs. 76.811,57 €) (9).</p> <p>Fazit zu b):</p> <p>Die Leitlinien lassen keine eindeutige Präferenz für Ponatinib gegenüber Bosutinib im betrachteten Anwendungsgebiet erkennen. Aufgrund der kardiovaskulären Risiken von Ponatinib und der Möglichkeit einer individuellen Therapieentscheidung bleibt Bosutinib auch bei Resistenz gegenüber der Vortherapie eine relevante Option. Aus Sicht von Novartis ist die Resistenz auf die Vortherapie daher kein Ausschlussgrund für Bosutinib.</p> <p>c) Eignung von Bosutinib vs. Ponatinib für die individualisierte Therapiesituation der Patienten in der Studie ASCEMBL</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund einer anschließenden Ponatinib-Folgetherapie (IQWiG-Bericht S. I.17, Zeile 23 – 26)</p> <p>In der Dossierbewertung schreibt das IQWiG, dass „(...) ca. 24 % der Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm nach dem Ende der Studienbehandlung Ponatinib als Folgetherapie [erhielten], weswegen zumindest für diese Patientinnen und Patienten von einer Eignung von Ponatinib als Therapieoption ausgegangen werden kann.“ (3)</p> <p>Novartis stimmt dem IQWiG insofern zu, dass Ponatinib für diese Patienten als Folgetherapie im Anschluss an die Behandlung in der Studie ASCEMBL eine geeignete Therapieoption darstellte. Aus Sicht von Novartis ergibt sich hieraus hingegen nicht zwingend, dass Ponatinib in der Therapielinie zuvor anstelle von Bosutinib die geeignetere individualisierte Therapieoption dargestellt hätte. Dass manche Patienten nach dem Absetzen der Studienmedikation eine Therapie mit Ponatinib erhielten, unterstreicht die Tatsache, dass in diesem Indikationsgebiet patientenindividuell nach jedem Versagen eines TKIs erneut eine individualisierte Entscheidung möglich ist und auch getroffen wird. Zudem besteht beispielsweise die Möglichkeit, dass Patienten, die mit einem TKI behandelt werden, Mutationen entwickeln. Aus diesem Grund oder aus</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anderen patientenindividuellen Gründen können die Prüfarzte in der Studie ASCEMBL somit bei manchen Patienten entschieden haben, dass Ponatinib nach Bosutinib eine individualisierte und geeignete Folgetherapie darstellte.</p> <p>Fazit zu c):</p> <p>Ca. 24 % der Patienten im Bosutinib-Arm erhielten nach dem Ende der Studienbehandlung Ponatinib als Folgetherapie. Die patientenindividuellen Gründe für diese Entscheidung können vielfältig gewesen sein. Dies widerspricht nicht der Annahme, dass Bosutinib auch für Patienten mit einer Ponatinib-Folgetherapie während der Studienbehandlung eine geeignete Therapieoption im Sinne der vom G-BA definierten zVT war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Fachinformationen und Leitlinien lassen keine eindeutige Präferenz erkennen. Die Prüfarzte trafen ihre Therapieentscheidungen auf Basis umfassender und individueller klinischer Einschätzungen. Hätten sie Ponatinib als die eindeutig bessere Option angesehen, hätten sie die Patienten nicht in die Studie einschließen können. Auch die spätere Anwendung von Ponatinib als Folgetherapie spricht nicht gegen die Eignung von Bosutinib während der Studienbehandlung.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

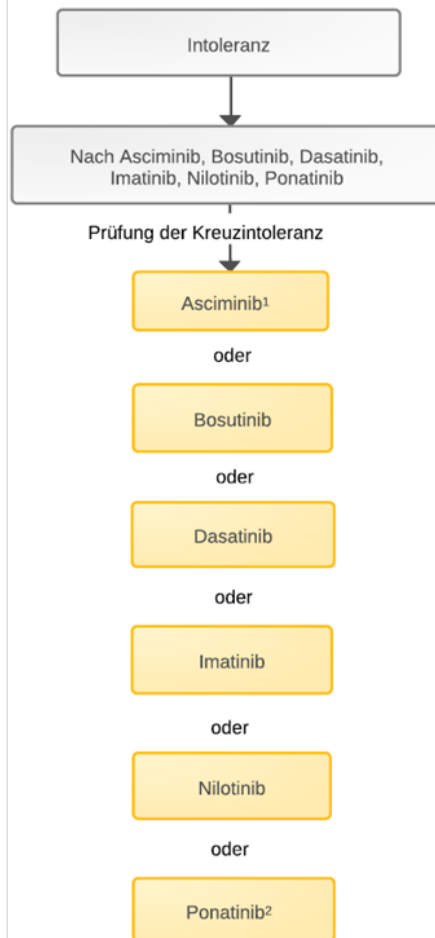
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtfazit zu den Punkten 1.1 bis 1.3:</p> <p>Novartis ist aufgrund der in dieser Stellungnahme dargelegten Ausführungen zu den Punkten 1.1 bis 1.3 der Ansicht, dass für einen Patienten mehr als eine medizinisch geeignete Therapieoption im Sinne der individualisierten zVT bestehen kann. Es ist daher nicht erforderlich, dass alle TKI-Optionen der zVT zuvor vollständig ausgeschöpft wurden, um eine Entscheidung für Bosutinib als individualisiert zu bewerten. Der Einschluss von Patienten in der ASCEMBL-Studie erfolgte auf Basis einer klinischen Gesamtbeurteilung durch die Prüfarzte, die Bosutinib als geeignete Therapieoption bewerteten. Aus Sicht von Novartis lassen sich anhand der ASCEMBL-Studie damit Aussagen zum Zusatznutzen für die Teilpopulation, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, ableiten.</p> <p>Die ASCEMBL-Studie bietet wertvolle direkt vergleichende Evidenz mit hoher Aussagesicherheit (Evidenzstufe 1b) für Patienten mit einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease) in einer fortgeschrittenen Therapiesituation. Weiterhin stellt Novartis eine zusätzliche Analyse der Studiendaten zur Verfügung (siehe auch Anmerkung 2), um die Vorteile gegenüber dem Komparator in der Gesamtstudie durch zusätzliche Evidenz aus einer kleineren restriktiveren Studienpopulation zu unterstreichen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.16 bis I.18	<p>Anmerkung: 2. Zusatznutzen von Asciminib auch in einer zusätzlichen Teilpopulation mit gleichgerichteten Effekten zur Gesamtstudie ASCEMBL</p> <p>Das IQWiG kam in der Dossierbewertung zu Asciminib zu dem Schluss, dass die Studie ASCEMBL für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zVT des G-BA nicht geeignet sei.</p> <p>Eine potenziell relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung könnten laut IQWiG Patienten der Studie ASCEMBL darstellen, die bereits alle drei alternativen TKIs der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben und für die ausschließlich Bosutinib als Therapieoption verbleibe.</p> <p>Sollte der G-BA der Argumentation in Abschnitt 1 nicht folgen, stellt Novartis nachfolgend hilfsweise eine Teilpopulation dar. Diese Teilpopulation umfasst Patienten aus der ASCEMBL-Studie, für die Bosutinib gemäß ihren Vortherapien, ihres Mutationsstatus und ihrer Komorbiditäten und unter sehr eng gefassten Auswahlkriterien (siehe unten) nicht nur eine geeignete, sondern die einzige verbleibende Therapieoption darstellt.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten potenziell ausschlaggebend für eine bevorzugte Wahl von Bosutinib vor Ponatinib seien. Hierbei nennt</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Asciminib wie folgt bewertet:</p> <p>b) <u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden</u></p> <p>a3) <u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das IQWiG konkret kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ II und Adipositas.</p> <p>Ein weiteres Kriterium, welches gemäß Leitlinien die Therapiewahl in späteren Therapielinien beeinflusst, ist der Grund des Absetzens eines vorherigen TKIs. Das IQWiG zitiert in diesem Kontext eine Publikation von Hochhaus et al (10) und die aktuellen Leitlinien des ELN (11), der Onkopedia (7) sowie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) (12). Beispielsweise verweist das IQWiG auf die deutsche Onkopedia-Leitlinie, die bei Resistenz gegenüber einem TKI der 2. Generation und dem Fehlen spezifischer BCR::ABL1-Mutationen die frühe Verwendung von Ponatinib oder Asciminib als mögliche Therapieoption nennt (3).</p> <p>Daran anknüpfend möchte Novartis darauf aufmerksam machen, dass die Onkopedia-Leitlinie auch differenzierte und wesentlich explizitere Empfehlungen für den Fall einer Intoleranz gegenüber einer vorherigen TKI-Therapie enthält. In solchen Fällen wird Ponatinib nur bei fehlenden Alternativen empfohlen, da Ponatinib Kreuzintoleranzen mit allen anderen genannten TKI aufweist. Dies geht aus Fußnote 2 der Abbildung 4 der Onkopedia-Leitlinie hervor (siehe Abbildung 2 (7)).</p> <p>Vor diesem Hintergrund erscheint es aus Sicht von Novartis wichtig, für die individuelle Therapiewahl auch die Intoleranz auf eine Vortherapie als relevanten Faktor zu berücksichtigen –</p>	<p>Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, wurde die RCT ASCEMBL vorgelegt, in welcher Asciminib mit Bosutinib verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet geeignet, für welche Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie dargestellt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Progression in die Blastenkrise, Symptomatik (erhoben mittels PGIC) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich Vorteile in den Endpunkten Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (erhoben mittels MDASI-CML), die als moderat gewertet werden.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich ein Vorteil für Asciminib für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen feststellen. Im Detail zeigen sich</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insbesondere im Kontext der ASCEMBL-Studie, in der Bosutinib grundsätzlich als geeignete Alternative in Frage kommt.	<p>Vorteile bei den schweren UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht sowie ein Nachteil für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs). Insgesamt werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine deutliche Verbesserung gewertet.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Asciminib zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, und für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bosutinib vorliegt.</p> <p>[...]</p>



Legende:

Therapieoptionen in alphabetischer Reihenfolge

¹Zulassung nach 2 TKI in der EU;

In der Schweiz für alle Patienten in chronischer Phase

²Ponatinib bei Intoleranz auf einen 2GTKI und fehlenden Alternativen

Abbildung 2: Therapieempfehlung nach Intoleranz auf die Vortherapie gemäß Onkopedia-Leitlinie (7)

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um einen weiteren Vergleich mit der zVT auf Basis der Daten der ASCEMBL-Studie zu ermöglichen, reicht Novartis mit dieser Stellungnahme eine weitere Auswertung der ASCEMBL-Daten ein.</p> <p>Dafür wurden Patienten der Studie ASCEMBL selektiert, für welche Bosutinib die einzig verbleibende Therapieoption gemäß zVT darstellte. Die Kriterien, welche für den Einschluss von Patienten in die Analysepopulation herangezogen wurden, lauten wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patienten, die Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib bereits als Vorthherapie erhalten haben oder eine Mutation aufweisen, die eindeutig gegen den noch fehlenden TKI spricht. <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutationen, die gegen Nilotinib sprechen: "Y253H", "E255V", "E255K", "F359V", "F359I", "F359C" ○ Mutationen, die gegen Dasatinib sprechen: "F317L", "F317V", "F317I", "F317C", "T315A", "V299L" <p>ODER</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Patienten, die gemäß Kriterium 1) nicht für Nilotinib und Dasatinib in Frage kommen, aber für Ponatinib und die folgenden Komorbiditäten/Risikofaktoren aufweisen: kardiovaskuläre Erkrankungen (SOC) in der Vorgeschichte, Diabetes mellitus (PT) zu Baseline, Adipositas (BMI \geq 30 	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kg/m² (13)) zu Baseline (gemäß IQWiG-Bericht S. I.17, Zeile 17/18)</p> <p>ODER</p> <p>3) Patienten, die gemäß Kriterium 1) nicht für Nilotinib und Dasatinib in Frage kommen, aber für Ponatinib und die intolerant auf eine Vortherapie mit einem TKI der 2. Generation waren.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Auswertung zeigen, dass Asciminib gegenüber Bosutinib in dieser Teilpopulation einen Zusatznutzen bietet – mit statistisch signifikanten Vorteilen gegenüber Bosutinib hinsichtlich der Endpunktkategorien <i>Morbidität</i> (MDASI-CML) und <i>Nebenwirkungen</i> (siehe Tabelle I). Auch in weiteren Endpunkten zeigen sich statistisch signifikante Vorteile – unter anderem in Bezug auf molekulare Ansprechraten, Lebensqualität und Nebenwirkungsprofil (siehe Tabelle 6). Die vollständigen Ergebnisse sind entsprechend den Anforderungen aus Modul 4 als Tabellenband im Anhang dokumentiert (14).</p>	

Tabelle I: Statistisch signifikante patientenrelevante Ergebnisse der Teilpopulation der ASCEMBL-Studie (Studienpopulation und Teilpopulation)

Endpunkt/Operation alisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
	Studienpopulation Asciminib (N=157) vs. Bosutinib (N=76)	Teilpopulation Asciminib (N=65) vs. Bosutinib (N=38)
Morbidität		
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
Item Übelkeit ^a	HR: 0,257 [0,154; 0,430]; < 0,001	HR: 0,224 [0,101; 0,496]; < 0,001
Item Erbrechen ^a	HR: 0,232 [0,116; 0,462]; < 0,001	HR: 0,237 [0,086; 0,651]; 0,005
Item Diarrhö ^a	HR: 0,203 [0,125; 0,329]; < 0,001	HR: 0,218 [0,107; 0,448]; < 0,001
Nebenwirkungen		
UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten		
Jegliche UE	HR: 0,57 [0,43; 0,76]; < 0,001	HR: 0,47 [0,30; 0,74]; < 0,001
Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten		
Jegliche UE	HR: 0,20 [0,10; 0,41]; < 0,001	HR: 0,22 [0,07; 0,69]; 0,005
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Hepatotoxizität ^b)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]; < 0,001	HR: 0,10 [0,02; 0,49]; < 0,001

UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)			
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,22 [0,09; 0,55]; 		

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Basierend auf den Argumenten der Punkte 1 sowie 1.1 bis 1.3 dieser Stellungnahme stellt Bosutinib eine geeignete und individualisierte Therapieoption für die Patienten der Studie dar.</p> <p>Zur Unterstützung dieser Argumentation wurde eine zusätzliche Auswertung einer Teilpopulation vorgenommen. Auch in dieser kleineren Population zeigt sich ein Zusatznutzen von Asciminib. Die Ergebnisse bestätigen die positiven Effekte aus der Gesamtpopulation. Durch den Ausschluss von über 50 % der Patienten geht die statistische Aussagekraft stark zurück. Die Ergebnisse sind dennoch gleichgerichtet und bestätigen die Aussagen der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens.</p>	

Tabellen-Anhang

Tabelle 1: Kriterien, die für einen Arzt ausschlaggebend sein können, von einer Therapie mit Nilotinib bzw. Dasatinib abzusehen und stattdessen Bosutinib zu geben

TKI	Mutationen/Komorbiditäten/Risikofaktoren	Quellen
Mutationen am BCR::ABL1-Gen, die gegen Nilotinib oder Dasatinib sprechen		
Nilotinib	<ul style="list-style-type: none">Y253HE255V/KF359V/I/C	<ul style="list-style-type: none">European Leukemia Net (ELN)-Leitlinie 2025 (11)Onkopedia Leitlinie 2025 (7)NCCN Leitlinie 2025 (12)
Dasatinib	<ul style="list-style-type: none">F317L/V/I/CT315AV299L	
Komorbiditäten/Risikofaktoren, die gegen Nilotinib oder Dasatinib sprechen		
Nilotinib	<ul style="list-style-type: none">Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko gemäß ESC-Score	<ul style="list-style-type: none">Onkopedia Leitlinie 2025 (7):<ul style="list-style-type: none">„Zur Vermeidung vaskulärer Nebenwirkungen sollte vor Therapiebeginn mit Ponatinib oder Nilotinib neben einer exakten Anamnese ein klinischer Gefäßstatus, Blutdruck an beiden Armen, Pulsstatus, kardiale Auskultation, Echokardiographie mit Carotis-Doppler, ABI-Index („ankle-brachial index“) erfolgen sowie Nüchtern-glucose, HbA1C, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesteroll, Triglyceride, Kreatinin mit glomerulärer Filtrationsrate, Mikroalbumin und quantitatives Eiweiß im Urin bestimmt werden. Der Score der European Society of Cardiology (ESC-Score) kann helfen, das Risiko abzuschätzen [84, 85].“„Unter Nilotinib traten häufiger kardiovaskuläre Ereignisse auf, auch können eine hyperglykämische Stoffwechsellaage sowie der Lipidstoffwechsel durch Nilotinib verschlechtert werden [48, 55, 56, 57, 58].“„Im Langzeitverlauf wurde unter Nilotinib gegenüber Imatinib ein stetig steigendes dosisabhängiges Risiko kardiovaskulärer Ereignisse auch bei Framingham-Niedrigrisiko-Pat. Beobachtet [39]. Deshalb wird bei Nichterreichen einer TFR-Option nach etwa 5 Jahren ein Umsetzen der Therapie empfohlen.“„Nilotinib induziert bei Risikopat. eine Hyperalkämie, deshalb ist Vorsicht
	SOC Herzerkrankungen (alle PTs)	
	PTs unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: <ul style="list-style-type: none">Diabetes mellitus Typ 1/2HyperlipidämieHypercholesterinämieHypertriglyzeridämieDyslipidämieeingeschränkte Glukosetoleranz	
	PTs unter der SOC Erkrankungen des Nervensystems: <ul style="list-style-type: none">apoplektischer Insultischämischer Schlaganfallzerebrovaskuläre Erkrankungtransitorische ischämische Attackevaskuläre Enzephalopathie	
	PTs unter der SOC Gefäßerkrankungen: <ul style="list-style-type: none">periphere arterielle VerschlusskrankheitArterioskleroseThromboseperiphere Ischämie	

TKI	Mutationen/Komorbiditäten/Risikofaktoren	Quellen
		<p><i>geboten bei nicht gut eingestelltem Diabetes mellitus</i></p> <p>○ „Nilotinib wurde mit vasospastischen und gefäßokklusiven Nebenwirkungen, wie koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen und arterielle Verschlusskrankheit assoziiert und sollte bei solchen Begleiterkrankungen nur mit Vorsicht und nach signifikanter Reduktion der Risikofaktoren (Rauchen, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) eingesetzt werden.“</p> <ul style="list-style-type: none"> • ELN-Leitlinie (11): <ul style="list-style-type: none"> ○ „Nilotinib is inadvisable in patients with diabetes mellitus, high or very high cardiovascular risk including a history of vaso-occlusive events (VOEs) or pancreatitis.“ • NCCN-Leitlinie (12): <ul style="list-style-type: none"> ○ “Switching to an alternate TKI should be considered for the following non-hematologic adverse events: (...) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arterial and vascular adverse events (more common with nilotinib and ponatinib) (...) ▪ Hyperglycemia (most common with nilotinib)” ○ “Nilotinib labeling contains a black box warning regarding the risk of QT interval prolongation, and sudden cardiac death has been reported in patients receiving nilotinib. ○ “Nilotinib is associated with an increased risk of ischemic heart disease, ischemic cerebrovascular disease, and peripheral arterial occlusive disease (PAOD).” • Fachinformation Tasigna® (15) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tabelle 3 Nebenwirkungen: Herzerkrankungen z. B. Angina pectoris, Arrhythmien, Palpitationen. QT-Zeit verlängert, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Perikarderguss, Herzinsuffizienz, diastolische Dysfunktion, Linksschenkelblock, Perikarditis ○ Tabelle 3 Nebenwirkungen: Stoffwechselstörungen; z. B. Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie,

TKI	Mutationen/Komorbiditäten/Risikofaktoren	Quellen
		<p>Hypertriglyzeridämie, Dyslipidämie, gesteigerter Appetit</p> <p>○Tabelle 3 Nebenwirkungen:</p> <p>Erkrankungen des Nervensystems z. B. Zerebrovaskuläre Störung, ischämischer Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, zerebraler Infarkt, intrakranielle/zerebrale Blutung</p> <p>○Tabelle 3 Nebenwirkungen:</p> <p>Gefäßerkrankungen z. B. Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, hypertone Krise, periphere arterielle Stenose, Arteriosklerose, Thrombose</p>
	<p>PTs unter der SOC Augenerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Katarakt • Glaskörperblutung • Sehen verschwommen, Blindheit ein Auge • Eales-Krankheit • zystisches Makulaödem • PT Katarakt-Operation 	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Tasigna® (15) <p>○Tabelle 3 Nebenwirkungen:</p> <p>Augenerkrankungen; z. B. verschwommenes Sehen, Sehstörung, Bindehautblutungen, verminderte Sehschärfe, Lidödem, Augenblutungen, Augenschmerzen, Augenschwellung, periorbitales Ödem</p>
Dasatinib	<p>PTs unter der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraum und des Mediastinums:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pleuraerguss • Dyspnoe • Asthma • chronische Bronchitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Onkopedia Leitlinie 2025 (7): <p>○„Für Pat. mit einem Risiko, Pleuraergüsse zu entwickeln (Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, nicht eingestellte arterielle Hypertonie) sollte der Einsatz von Dasatinib vermieden werden. Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene Komplikation von Dasatinib, deshalb sollten Pat. mit vorbestehender PAH alternative TKI erhalten.“</p> <ul style="list-style-type: none"> • ELN-Leitlinie (11): <p>○“Patients with pulmonary disease should avoid dasatinib.“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation SPRYCEL® (16) <p>○Tabelle 5 Nebenwirkungen:</p> <p>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums z. B. Pleuraerguss, Dyspnoe, Lungenödem, pulmonale Hypertonie, Lungeninfiltration, Pneumonitis, Husten, Pulmonale arterielle Hypertonie, Bronchospasmus, Asthma, Chylothorax, Lungenembolie, akutes Atemnotsyndrom</p>
	SOC Herzerkrankungen (alle PTs)	<ul style="list-style-type: none"> • NCCN-Leitlinie (12): <p>○“Patients with prior cardiac history, with hypertension, and receiving dasatinib 70 mg twice daily are at increased risk for developing pleural effusions.“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation SPRYCEL® (16)

TKI	Mutationen/Komorbiditäten/Risikofaktoren	Quellen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Tabelle 5 Nebenwirkungen: Herzerkrankungen z.B. kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion, Perikarderguss, Herzrhythmusstörungen (einschließlich Tachykardie), Palpitationen, Myokardinfarkt (auch mit tödlichem Ausgang), QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm*, Perikarditis, ventrikuläre Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Tachykardie), Angina pectoris, Kardiomegalie, anormale T-Welle im Elektrokardiogramm, erhöhter Troponinwert, Cor pulmonale, Myokarditis, akutes Koronarsyndrom, Herzstillstand, PR-Verlängerung im Elektrokardiogramm, koronare Herzkrankheit, Pleuroperikarditis ○ „Kardiale Nebenwirkungen traten bei Patienten mit Risikofaktoren oder kardialen Vorerkrankungen häufiger auf. Patienten mit Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes) oder kardialen Vorerkrankungen (z. B. früherer perkutaner Eingriff am Herzen, dokumentierte Erkrankung der Herzkranzgefäße), sollten sorgfältig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer kardialen Dysfunktion wie Brustkorbschmerz, Atemnot und Diaphoresis überwacht werden. Falls sich derartige klinische Anzeichen oder Symptome entwickeln, wird den Ärzten empfohlen, die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen und die Notwendigkeit einer alternativen CML-spezifischen Behandlung zu erwägen.“
	<p>PTs unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ ½ • Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie • Hypertriglyzeridämie • Dyslipidämie • eingeschränkte Glukosetoleranz 	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation SPRYCEL® (16) ○ Tabelle 5 Nebenwirkungen: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen z.B. Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie ○ „Kardiale Nebenwirkungen traten bei Patienten mit Risikofaktoren oder kardialen Vorerkrankungen häufiger auf. Patienten mit Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes) oder kardialen Vorerkrankungen (z. B. früherer perkutaner Eingriff am Herzen, dokumentierte Erkrankung der Herzkranzgefäße), sollten sorgfältig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer kardialen Dysfunktion wie Brustkorbschmerz, Atemnot und Diaphoresis überwacht werden. Falls sich derartige klinische Anzeichen oder

TKI	Mutationen/Komorbiditäten/Risikofaktoren	Quellen
		<i>Symptome entwickeln, wird den Ärzten empfohlen, die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen und die Notwendigkeit einer alternativen CML-spezifischen Behandlung zu erwägen.“</i>
	PTs unter der SOC Gefäßerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Thrombose 	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation SPRYCEL® (16) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tabelle 5 Nebenwirkungen: Gefäßerkrankungen z.B. Hypertonie, Thrombophlebitis, Thrombose, tiefe Beinvenenthrombose, Embolie
	PTs unter der SOC Augenerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Katarakt • Glaskörperblutung • Sehen verschwommen • Blindheit ein Auge • Eales-Krankheit • zystisches Makulaödem • PT Katarakt-Operation 	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation SPRYCEL® (16) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tabelle 5 Nebenwirkungen: Augenerkrankungen z.B. Sehstörungen (dazu gehören beeinträchtigtes Sehvermögen, unscharfes Sehen und reduzierte Sehschärfe), Bindehautentzündung, Photophobie

Tabelle 2: Vortherapien, Mutationsstatus und Komorbiditäten/Risikofaktoren gemäß Baseline-Charakteristika der Studie ASCEMBL, die gegen eine Behandlung mit Nilotinib bzw. Dasatinib sprechen (Full Analysis Set)

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Prior antineoplastic therapy with Dasatinib, n(%)		
Yes	131 (83.4)	65 (85.5)
No	26 (16.6)	11 (14.5)
Prior antineoplastic therapy with Nilotinib, n(%)		
Yes	104 (66.2)	56 (73.7)
No	53 (33.8)	20 (26.3)
Prior antineoplastic therapy with Nilotinib and Dasatinib, n(%)		
Yes	80 (51.0)	45 (59.2)
No	77 (49.0)	31 (40.8)
Relevant BCR-ABL1 mutation associated with CML in Disease history, n(%)		
Yes	9 (5.7)	5 (6.6)
No	148 (94.3)	71 (93.4)
BCR-ABL1 mutation, n(%)		
E255K	1 (0.6)	1 (1.3)
E255V	0	1 (1.3)
F317L	1 (0.6)	2 (2.6)
F359I	1 (0.6)	0
F359V	2 (1.3)	1 (1.3)
Y253H	5 (3.2)	2 (2.6)
ESC-Score, n(%)		
Very high risk	24 (15.3)	14 (18.4)

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Low to high risk	133 (84.7)	62 (81.6)
At least one relevant medical history for Nilotinib and/or Dasatinib, n(%)		
Yes	74 (47.1)	40 (52.6)
No	83 (52.9)	36 (47.4)
Relevant Medical History (SOC), n(%)		
Cardiac disorders	31 (19.7)	8 (10.5)
Eye disorders	9 (5.7)	6 (7.9)
Metabolism and nutrition disorders	40 (25.5)	20 (26.3)
Nervous system disorders	7 (4.5)	5 (6.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (14.0)	11 (14.5)
Surgical and medical procedures	2 (1.3)	1 (1.3)
Vascular disorders	9 (5.7)	3 (3.9)
Eligible for treatment with Nilotinib or Dasatinib ¹ , n(%)		
No	119 (75.8)	64 (84.2)
Yes	38 (24.2)	12 (15.8)

Data cut-off: 25MAY2020

All percentages based on Full Analysis Set

¹ Patients are considered not eligible for treatment with Dasatinib or Nilotinib if they have already received Dasatinib or Nilotinib as prior therapy, if they exhibit a mutation in the *BCR::ABL1* gene that excludes the use of Dasatinib or Nilotinib, or if they have at least one relevant comorbidity or risk factor that may lead the physician to favor other treatment options over Dasatinib or Nilotinib, respectively.

Tabelle 3: Vorthherapien in der Studie ASCEMBL gemäß Baseline-Charakteristika (Full Analysis Set)

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Prior antineoplastic therapy with Dasatinib, n(%)		
Yes	131 (83.4)	65 (85.5)
No	26 (16.6)	11 (14.5)
Prior antineoplastic therapy with Nilotinib, n(%)		
Yes	104 (66.2)	56 (73.7)
No	53 (33.8)	20 (26.3)
Prior antineoplastic therapy with Nilotinib and Dasatinib, n(%)		
Yes	80 (51.0)	45 (59.2)
No	77 (49.0)	31 (40.8)

Data cut-off: 25MAY2020

All percentages based on Full Analysis Set

Tabelle 4: Mutationen und Komorbiditäten/Risikofaktoren gemäß Baseline-Charakteristika der Studie ASCEMBL, die gegen eine Behandlung mit Dasatinib sprechen bei Patienten die noch keine Vorthherapie mit Dasatinib aufwiesen (Full Analysis Set)

	Asciminib N=26	Bosutinib N=11
Relevant BCR-ABL1 mutation associated with CML in Disease history, n(%)		
Yes	0	2 (18.2)
No	26 (100.0)	9 (81.8)
BCR-ABL1 mutation, n(%)		
F317L	0	2 (18.2)
At least one relevant medical history for Dasatinib, n(%)		
Yes	10 (38.5)	7 (63.6)
No	16 (61.5)	4 (36.4)
Relevant Medical History (SOC), n(%)		
Cardiac disorders	2 (7.7)	2 (18.2)
Eye disorders	3 (11.5)	1 (9.1)
Metabolism and nutrition disorders	7 (26.9)	4 (36.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (3.8)	2 (18.2)
Vascular disorders	0	1 (9.1)
Relevant Medical History (PT), n(%)		
Aortic valve incompetence	1 (3.8)	0
Asthma	0	1 (9.1)
Atrial fibrillation	1 (3.8)	0
Bronchitis chronic	1 (3.8)	0
Cardiac failure chronic	1 (3.8)	0
Cataract	3 (11.5)	0
Dyslipidaemia	1 (3.8)	1 (9.1)

	Asciminib N=26	Bosutinib N=11
Dyspnoea	0	1 (9.1)
Glucose tolerance impaired	1 (3.8)	0
Hyperlipidaemia	2 (7.7)	2 (18.2)
Left atrial dilatation	1 (3.8)	0
Left ventricular dilatation	1 (3.8)	0
Mitral valve incompetence	1 (3.8)	0
Myocardial infarction	0	1 (9.1)
Myocardial ischaemia	0	1 (9.1)
Pulmonary valve incompetence	1 (3.8)	0
Thrombosis	0	1 (9.1)
Tricuspid valve incompetence	1 (3.8)	0
Type 2 diabetes mellitus	5 (19.2)	1 (9.1)
Vitreous haemorrhage	0	1 (9.1)
Eligible for treatment with Dasatinib ¹ , n(%)		
No	10 (38.5)	7 (63.6)
Yes	16 (61.5)	4 (36.4)

Data cut-off: 25MAY2020

All percentages based on Number of patients with no Dasatinib as prior antineoplastic therapy in the FAS

¹ Patients are considered not eligible for treatment with Dasatinib if they have already received Dasatinib as prior therapy, if they exhibit a mutation in the *BCR::ABL1* gene that excludes the use of Dasatinib, or if they have at least one relevant comorbidity or risk factor that may lead the physician to favor other treatment options over Dasatinib.

Tabelle 5: Mutationen und Komorbiditäten/Risikofaktoren gemäß Baseline-Charakteristika der Studie ASCEMBL, die gegen eine Behandlung mit Nilotinib sprechen bei Patienten die noch keine Vorthherapie mit Nilotinib aufwiesen (Full Analysis Set)

	Asciminib N=53	Bosutinib N=20
Relevant BCR-ABL1 mutation associated with CML in Disease history, n(%)		
Yes	2 (3.8)	1 (5.0)
No	51 (96.2)	19 (95.0)
BCR-ABL1 mutation, n(%)		
E255K	1 (1.9)	1 (5.0)
F359V	0	1 (5.0)
Y253H	1 (1.9)	1 (5.0)
ESC-Score, n(%)		
High risk	11 (20.8)	8 (40.0)
Low risk	42 (79.2)	12 (60.0)
At least one relevant medical history for Nilotinib, n(%)		
Yes	26 (49.1)	8 (40.0)
No	27 (50.9)	12 (60.0)
Relevant Medical History (SOC), n(%)		
Cardiac disorders	11 (20.8)	2 (10.0)
Eye disorders	3 (5.7)	1 (5.0)
Metabolism and nutrition disorders	17 (32.1)	6 (30.0)
Nervous system disorders	3 (5.7)	1 (5.0)
Surgical and medical procedures	1 (1.9)	1 (5.0)
Vascular disorders	4 (7.5)	1 (5.0)
Relevant Medical History (PT), n(%)		
Acute myocardial infarction	1 (1.9)	0

	Asciminib N=53	Bosutinib N=20
Angina unstable	1 (1.9)	0
Arteriosclerosis	1 (1.9)	1 (5.0)
Atrial fibrillation	1 (1.9)	1 (5.0)
Cardiac failure	0	1 (5.0)
Cataract	1 (1.9)	0
Cataract operation	1 (1.9)	1 (5.0)
Cerebrovascular accident	1 (1.9)	1 (5.0)
Cerebrovascular disorder	1 (1.9)	0
Coronary artery disease	4 (7.5)	0
Cystoid macular oedema	1 (1.9)	0
Dyslipidaemia	4 (7.5)	1 (5.0)
Glucose tolerance impaired	0	1 (5.0)
Hypercholesterolaemia	2 (3.8)	1 (5.0)
Hyperlipidaemia	4 (7.5)	0
Hypertriglyceridaemia	1 (1.9)	0
Ischaemic stroke	2 (3.8)	0
Left ventricular hypertrophy	1 (1.9)	0
Mitral valve incompetence	1 (1.9)	0
Myocardial infarction	1 (1.9)	0
Myocardial ischaemia	2 (3.8)	1 (5.0)
Palpitations	1 (1.9)	0
Pericardial effusion	2 (3.8)	0
Pericarditis	1 (1.9)	0
Peripheral arterial occlusive disease	1 (1.9)	0

	Asciminib N=53	Bosutinib N=20
Sinus bradycardia	1 (1.9)	0
Thrombosis	2 (3.8)	0
Tricuspid valve incompetence	1 (1.9)	0
Type 2 diabetes mellitus	9 (17.0)	5 (25.0)
Ventricular tachycardia	1 (1.9)	0
Vision blurred	1 (1.9)	1 (5.0)
Eligible for treatment with Nilotinib ¹ , n(%)		
No	31 (58.5)	12 (60.0)
Yes	22 (41.5)	8 (40.0)

Data cut-off: 25MAY2020

All percentages based on Number of patients with no Nilotinib as prior antineoplastic therapy in the FAS

¹ Patients are considered not eligible for treatment with Nilotinib if they have already received Nilotinib as prior therapy, if they exhibit a mutation in the *BCR::ABL1* gene that excludes the use of Nilotinib, or if they have at least one relevant comorbidity or risk factor that that may lead the physician to favor other treatment options over Nilotinib.

Tabelle 6: Ergebnisse der ASCEMBL-Studie (Studienpopulation und Teilpopulation)

Endpunkt/Operationalisierung	Effektschätzer: [95 %-KI]; p-Wert	
	Studienpopulation Asciminib (N=157) vs. Bosutinib (N=76)	Teilpopulation Asciminib (N=65) vs. Bosutinib (N=38)
Mortalität		
Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23.3 2023)	HR: 1,25 [0,45; 3,47]; 0,671	HR: 0,53 [0,13; 2,17]; 0,368
Gesamtüberleben (Datenschnitt: 4.12.2024)	HR: 0,79 [0,35; 1,78]; 0,564	HR: 0,41 [0,11; 1,55]; 0,175
Morbidität		
PFS (Datenschnitt: 23.3 2023)	HR: 0,64 [0,28; 1,44]; 0,276	HR: 0,41 [0,11; 1,49]; 0,163
PFS (Datenschnitt: 4.12.2024)	HR: 0,79 [0,37; 1,67]; 0,531	HR: 0,53 [0,15; 1,82]; 0,304
Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 23.3 2023)	HR: 0,42 [0,11; 1,61]; 0,193	HR: 0,48 [0,06; 3,61]; 0,466
Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 4.12.2024)	HR: 0,37 [0,09; 1,50]; 0,146	HR: 0,48 [0,06; 3,61]; 0,466
MMR zu Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]; 0,029	RR: 1,73 [0,56; 5,32]; 0,307
MMR zu Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]; 0,007	RR: 2,78 [0,87; 8,87]; 0,047
MMR zu Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]; < 0,001	RR: 2,30 [0,91; 5,83]; 0,042
Zeit bis zum MMR ^a	HR: 2,26 [1,36; 3,76]; 0,0018	HR: 1,73 [0,78; 3,84]; 0,608
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Übelkeit) ^b	HR: 0,257 [0,154; 0,430]; < 0,001	HR: 0,224 [0,101; 0,496]; <0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Appetitlosigkeit) ^b	HR: 0,413 [0,258; 0,660]; < 0,001	HR: 0,505 [0,252; 1,011]; 0,054
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Erbrechen) ^b	HR: 0,232 [0,116; 0,462]; < 0,001	HR: 0,237 [0,086; 0,651]; 0,005
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Diarrhö) ^b	HR: 0,203 [0,125; 0,329]; < 0,001	HR: 0,218 [0,107; 0,448]; <0,001

Endpunkt/Operationalisierung	Effektschätzer: [95 %-KI]; p-Wert	
	Studienpopulation Asciminib (N=157) vs. Bosutinib (N=76)	Teilpopulation Asciminib (N=65) vs. Bosutinib (N=38)
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Gefühl von Unwohlsein) ^b	HR: 0,530 [0,332; 0,847]; 0,008	HR: 0,820 [0,406; 1,654]; 0,579
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“) ^c	HR: 0,313 [0,167; 0,588]; < 0,001	HR: 0,477 [0,173; 1,315]; 0,153
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“) ^c	HR: 0,557 [0,330; 0,941]; 0,029	HR: 0,804 [0,350; 1,849]; 0,608
Nebenwirkungen		
UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,57 [0,43; 0,76]; < 0,001	HR: 0,47 [0,30; 0,74]; <0,001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,69 [0,49; 0,98]; 0,033	HR: 0,65 [0,39; 1,09]; 0,102
SUE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,53 [0,30; 0,94]; 0,027	HR: 0,77 [0,28; 2,11]; 0,600
Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,20 [0,10; 0,41]; < 0,001	HR: 0,22 [0,07; 0,69]; 0,005
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]; < 0,001	HR: 0,10 [0,05; 0,20]; <0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]; < 0,001	HR: 0,10 [0,05; 0,20]; <0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,20 [0,06; 0,61]; 0,002	n.b. 0 (0,0%) vs. 4 (10,5%)
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Hepatotoxizität ^d)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,25 [0,13; 0,46]; < 0,001	HR: 0,24 [0,10; 0,60]; 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,29 [0,15; 0,54]; < 0,001	HR: 0,28 [0,11; 0,73]; 0,006
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]; < 0,001	HR: 0,10 [0,02; 0,49]; <0,001

Endpunkt/Operationalisierung	Effektschätzer: [95 %-KI]; p-Wert	
	Studienpopulation Asciminib (N=157) vs. Bosutinib (N=76)	Teilpopulation Asciminib (N=65) vs. Bosutinib (N=38)
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Überempfindlichkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,43 [0,26; 0,74]; 0,002	HR: 0,52 [0,24; 1,13]; 0,093
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,50 [0,29; 0,87]; 0,012	HR: 0,60 [0,27; 1,31]; 0,194
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]; < 0,001	n.b. 0 (0,0%) vs. 3 (7,9%)
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]; 0,018	HR: 2,03 [0,73; 5,67]; 0,169
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,16; 0,33]; < 0,001	HR: 0,18 [0,10; 0,32]; <0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,22 [0,09; 0,55]; < 0,001	HR: 0,18 [0,03; 1,10]; 0,042
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Untersuchungen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,51 [0,34; 0,77]; 0,001	HR: 0,68 [0,37; 1,24]; 0,208
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,45 [0,26; 0,79]; 0,004	HR: 0,68 [0,31; 1,48]; 0,325
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,00; 0,34]; < 0,001	<5% Ereignisse in beiden Behandlungsarmen
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,45]; < 0,001	n.b. 0 (0,0%) vs. 3 (7,9%)
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,39 [0,18; 0,87]; 0,017	HR: 0,21 [0,05; 0,96]; 0,029
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Alaninaminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,11 [0,05; 0,26]; < 0,001	HR: 0,10 [0,03; 0,35]; <0,001

Endpunkt/Operationalisierung	Effektschätzer: [95 %-KI]; p-Wert	
	Studienpopulation Asciminib (N=157) vs. Bosutinib (N=76)	Teilpopulation Asciminib (N=65) vs. Bosutinib (N=38)
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,01; 0,31]; < 0,001	HR: 0,07 [0,01; 0,54]; <0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Aspartataminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,21 [0,09; 0,47]; < 0,001	HR: 0,27 [0,09; 0,85]; 0,017
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,23 [0,05; 0,95]; 0,027	HR: 0,24 [0,04; 1,37]; 0,084
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Diarrhö)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,09 [0,05; 0,15]; < 0,001	HR: 0,04 [0,02; 0,12]; <0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Übelkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,16 [0,09; 0,29]; < 0,001	HR: 0,18 [0,08; 0,43]; <0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Ausschlag)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,29 [0,14; 0,58]; < 0,001	HR: 0,30 [0,08; 1,04]; 0,045
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erbrechen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,11; 0,46]; < 0,001	HR: 0,10 [0,03; 0,37]; <0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 4,38 [1,02; 18,71]; 0,030	HR: 1,87 [0,39; 8,96]; 0,429
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,79 [1,08; 7,23]; 0,027	HR: 1,75 [0,55; 5,59]; 0,342
<p>HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende UE, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), PT: Preferred Term, vs.: versus</p> <p>a: Unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen.</p> <p>b: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)</p> <p>c: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite)</p> <p>d: Einschließlich Laborparameter</p>		

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2024-B-301 Asciminib. Stand: Februar 2025
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-301. 2025.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Asciminib (chronische myeloische Leukämie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht Nr. 2077. Projekt A25-70. 2025.
4. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Bosulif® 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand: November 2024. 2024.
5. Novartis. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CMLCP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Amended Protocol Version 03. 2018.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021;42(34):3227-337.
7. Hochhaus A, Brioli A, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Ernst T, et al. Onkopedia Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2025.
8. Incyte Biosciences Distribution B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand: März 2022. 2022.
9. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Asciminib (Scemblix®). Modul 3 A. Stand: 22.04.2025. 2025.
10. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leukemia. 2020;34(6):1495-502.
11. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2026 - July 16, 2025. Available at www.nccn.org. 2025.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 34. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-

RL): Änderung der Anlage 2, Ergänzung der Anlage 23 (DMP Adipositas) und der Anlage 24 (Adipositas Dokumentation) vom 16. November 2023. 2022.

14. Novartis Pharma GmbH. Tabellenband - Analyse Teilpopulation Stellungnahme (ASCEMBL-Studie). 2025.
15. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Tasigna® Hartkapseln. Stand: Mai 2022. 2022.
16. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels SPRYCEL Filmtabletten. Stand: Mai 2025. 2025.

5.2 Nachgereichte Stellungnahme Novartis – nach mündlicher Anhörung

Datum	09.10.2025
Stellungnahme zu	Asciminib/Scemblix®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 06. Oktober 2025 fand die mündliche Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 (Asciminib zur Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie) statt. Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden: Novartis) hatte am 19. September 2025 fristgegeht eine Stellungnahme eingereicht, in der u. a. weitere Details zur Eignung von Bosutinib für die Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie präsentiert wurden, insbesondere Angaben zu Vortherapie, Mutationsstatus und Komorbiditäten. In diesem Zusammenhang ergab sich in der mündlichen Anhörung eine Frage zur „potenziellen Überschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die auf Basis von dokumentierten Komorbiditäten und Risikofaktoren nicht für Nilotinib bzw. Dasatinib in Frage kamen und Wertung in Risikoklasse gemäß ESC“, zu deren Beurteilung die Nachreichung weiterer Daten erbeten wurde.

Gemäß der Aufforderung des G-BA (siehe E-Mail vom 07. Oktober 2025) werden folgende Studiendaten und weiterführende Informationen zur Stellungnahme vom 19. September 2025 hiermit nachgereicht:

- Anzahl der Patienten, die außerhalb Europas rekrutiert und somit aus diesem Grund mit einer niedrigen Risikoklasse gewertet wurden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten, die außerhalb Europas rekrutiert und somit aus diesem Grund mit einer niedrigen Risikoklasse gewertet wurden <p>In der Stellungnahme vom 19. September 2025 bezeichnete Novartis den Anteil der Patienten (87 %), die auf Basis von dokumentierten Komorbiditäten und Risikofaktoren nicht für eine Therapie mit Nilotinib bzw. Dasatinib in Frage kamen, als „unterschätzt“.</p> <p>Einer der in diesem Zusammenhang relevanten Risikofaktoren war das kardiovaskuläre Risiko des jeweiligen Patienten. Zur Ermittlung dieses Faktors wurde – der Empfehlung der Onkopedia-Leitlinie (1) folgend – der kardiovaskuläre Risiko-Score (SCORE2) gemäß den Vorgaben der <i>European Society for Cardiology</i> (ESC) herangezogen. Hierfür werden neben Merkmalen wie Alter, Blutdruck, HDL- und Gesamtcholesterol der Raucherstatus der Patienten sowie eine länderspezifische Risikobewertung zur Beurteilung des individuellen kardiovaskulären Risikos herangezogen (2).</p> <p>Die eingangs erwähnte mögliche Unterschätzung des Anteils der Patienten (87 %), die auf Basis von dokumentierten Komorbiditäten und Risikofaktoren nicht für eine Therapie mit Nilotinib bzw. Dasatinib in Frage kamen, beruht nach Ansicht von Novartis auf zwei Faktoren: Zum einen wurde in der ASCEMBL-Studie nur zwischen Nichtrauchern und starken Rauchern unterschieden. Somit wurden Patienten, die rauchten, aber nicht als starke Raucher zählten, als Nichtraucher gewertet. Zum anderen beinhaltete die länderspezifische Risikobewertung nach ESC hauptsächlich europäische Länder. Novartis</p>	<p>Die nachgereichten Studiendaten der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>klassifizierte deshalb alle Patienten aus Ländern, für die keine Risikobewertung nach ESC vorlag, mit einem niedrigen länderspezifischen Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität. Aus der untenstehenden Tabelle ist ersichtlich, dass somit 40 % der Patienten aufgrund fehlender Angaben mit niedrigem länderspezifischen Risiko bewertet wurden. Dementsprechend – aufgrund der Risikobewertung durch Raucherstatus und Rekrutierungsland – geht Novartis von einer Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko gemäß ESC-SCORE2 aus.</p> <p>Zur Präzisierung dieser potenziellen Unterschätzung sind in der folgenden Tabelle 1 die Patienten der ASCEMBL-Studie nach Behandlungsarm und Rekrutierungsland aufgeschlüsselt dargestellt. Die Anzahl der Patienten, die in Ländern ohne Risikobewertung nach ESC rekrutiert wurden und deshalb mit einer niedrigen Risikoklasse bewertet wurden, sind jeweils grün hinterlegt.</p> <p>Tabelle 1: Länderspezifisches Risiko nach Ländern (ASCSEMBL-Studie)</p> <table><tr><th>Demografische Patientencharakteristika</th><th>Asciminib (N=157)</th><th>Bosutinib (N=76)</th></tr><tr><td colspan="3">Berücksichtigtes Land im ESC SCORE2 – n (%)</td></tr><tr><td>Ja</td><td>95 (60,5)</td><td>45 (59,2)</td></tr><tr><td>Nein</td><td>62 (39,5)</td><td>31 (40,8)</td></tr><tr><td colspan="3">Berücksichtigte Länder im ESC SCORE2 – n (%)</td></tr><tr><td colspan="3">Länder mit niedrigem Risiko</td></tr><tr><td>Frankreich</td><td>10 (6,4)</td><td>7 (9,2)</td></tr><tr><td>Israel</td><td>2 (1,3)</td><td>0</td></tr></table>	Demografische Patientencharakteristika	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	Berücksichtigtes Land im ESC SCORE2 – n (%)			Ja	95 (60,5)	45 (59,2)	Nein	62 (39,5)	31 (40,8)	Berücksichtigte Länder im ESC SCORE2 – n (%)			Länder mit niedrigem Risiko			Frankreich	10 (6,4)	7 (9,2)	Israel	2 (1,3)	0	
Demografische Patientencharakteristika	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)																							
Berücksichtigtes Land im ESC SCORE2 – n (%)																									
Ja	95 (60,5)	45 (59,2)																							
Nein	62 (39,5)	31 (40,8)																							
Berücksichtigte Länder im ESC SCORE2 – n (%)																									
Länder mit niedrigem Risiko																									
Frankreich	10 (6,4)	7 (9,2)																							
Israel	2 (1,3)	0																							

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Niederlande	6 (3,8)	1 (1,3)	
Spanien	7 (4,5)	4 (5,3)	
Schweiz	1 (0,6)	1 (1,3)	
Großbritannien	11 (7,0)	4 (5,3)	
Länder mit mittlerem Risiko			
Deutschland	11 (7,0)	7 (9,2)	
Italien	3 (1,9)	4 (5,3)	
Länder mit hohem Risiko			
Tschechische Republik	1 (0,6)	1 (1,3)	
Ungarn	3 (1,9)	0	
Türkei	9 (5,7)	1 (1,3)	
Länder mit sehr hohem Risiko			
Bulgarien	2 (1,3)	1 (1,3)	
Libanon	3 (1,9)	0	
Rumänien	3 (1,9)	1 (1,3)	
Russland	20 (12,7)	13 (17,1)	
Serbien	3 (1,9)	0	
Nicht berücksichtigte Länder im ESC SCORE2 – n (%)			
Argentinien	3 (1,9)	4 (5,3)	
Australien	6 (3,8)	1 (1,3)	

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Brasilien	12 (7,6)	7 (9,2)	
Kanada	3 (1,9)	2 (2,6)	
Japan	13 (8,3)	3 (3,9)	
Korea	6 (3,8)	5 (6,6)	
Mexiko	1 (0,6)	0	
Saudi-Arabien	5 (3,2)	0	
USA	13 (8,3)	9 (11,8)	
ESC: European Society of Cardiology, N: Anzahl der Patienten gesamt, n (%): Anzahl und Anteil der Patienten aus dem jeweiligen Land			
Fazit: Novartis geht von einer Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko gemäß ESC-SCORE2 aus, da 40 % der Patienten aufgrund fehlender Angaben mit niedrigem länderspezifischen Risiko bewertet wurden und Patienten, die rauchten, aber nicht als starke Raucher zählten, als Nichtraucher gewertet wurden.			

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A, Brioli A, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Ernst T, et al. Onkopedia Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2025.
2. Score2 working group, E. S. C. Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439-54.

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	22.09.2025
Stellungnahme zu	Asciminib (Scemblix)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2025 eine Nutzenbewertung zu Asciminib (Scemblix) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Asciminib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Es handelt sich um eine Neubewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für Orphan Drugs. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da Bosutinib (auch für keine Teilpopulation) nicht der Umsetzung der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie entspräche. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO:</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Asciminib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der DGHO und Deutsche CML Allianz

Datum	22. September 2025
Stellungnahme zu	Asciminib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche CML Allianz</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

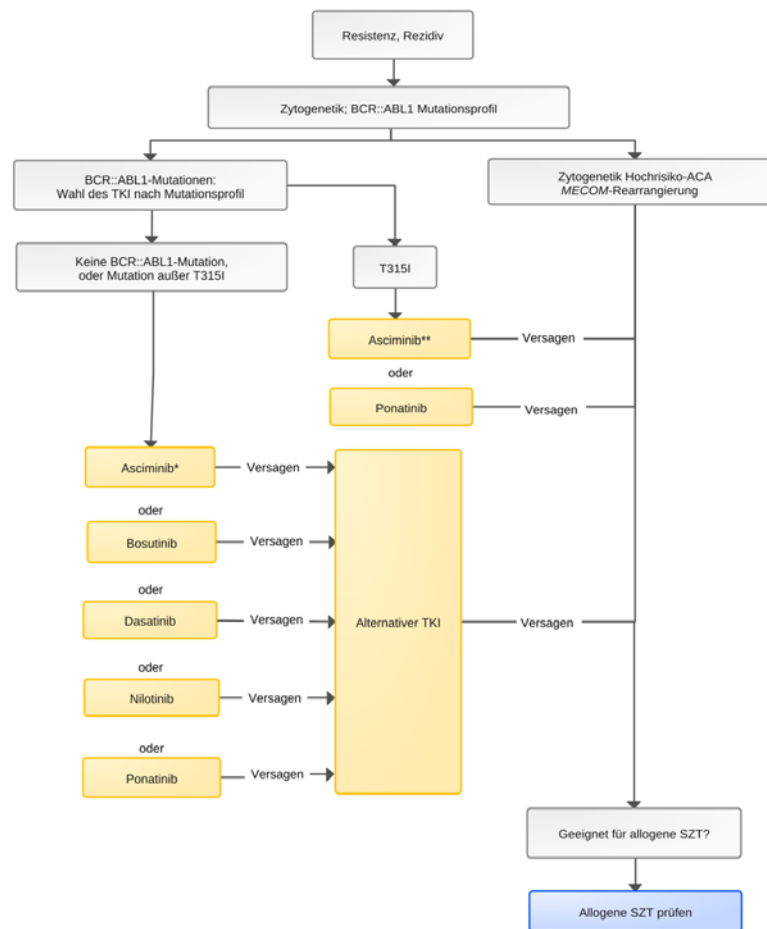
Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Asciminib (Scemblix®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). Asciminib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase (Ph+CML-CP) nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren. Die Bewertungsvorschläge des pharmazeutischen Unternehmers sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Asciminib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">G-BA</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td><td>Individualisierte Therapie: - Bosutinib - Dasatinib - Nilotinib - Ponatinib</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die ZVT entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien. Die Verwendung von Bosutinib als Kontrollarm der Zulassungsstudie reflektiert die Stärke der vorliegenden Evidenz in dieser Indikation und entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Ponatinib hat eine besondere Wirksamkeit bei Pat. mit T315I-Mutation, ist aber mit einem erhöhten 				Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Individualisierte Therapie: - Bosutinib - Dasatinib - Nilotinib - Ponatinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.	
Subgruppe	ZVT	pU				G-BA															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
-	Individualisierte Therapie: - Bosutinib - Dasatinib - Nilotinib - Ponatinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kardiovaskulären Risiko verbunden. Seine Zulassung beruht aber nur auf Daten einer Phase-II-Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist ASCEMBL, eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Asciminib versus Bosutinib. • Asciminib führte zu einer höheren Rate guter molekularer Remissionen (MMR) und kompletter zytogenetischer Remissionen (CCyR, BCR::ABL1 $\leq 1\%$ auf der International Scale). Die Gesamtüberlebensraten waren in beiden Studienarm nicht unterschiedlich. • Parameter der Lebensqualität wurden umfassend erhoben. Sie zeigten in mehreren Skalen für Asciminib ein günstigeres Profil im Vergleich mit Bosutinib, vor allem bedingt durch Unterschiede bei den Nebenwirkungen. • Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Asciminib seltener als unter Bosutinib auf. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war unter Asciminib signifikant niedriger. <p>Mit Asciminib steht ein weiterer TKI zur Therapie der CML-CP mit höherer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit als Bosutinib zur Verfügung. Das Erreichen der molekularen Remission ist ein patientenrelevanter Endpunkt bei der CML.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien [1]. Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.000 bis 1.200. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Heute hat sich die Lebenserwartung von CML-Pat. der der Normalbevölkerung fast angeglichen.</p>	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
<p>3. Stand des Wissens</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Standard der Therapie von Pat. mit Ph+ CML-CP nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr TKI ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe auf der Basis des molekularen Resistenzprofils, von Komorbidität und vorausgegangenen Intoleranzen. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abb. 1 dargestellt [1]:	

Therapieempfehlung nach Resistenz auf die Vorthherapie



Legende:

█ Kurativ intendierte Therapie; █ Palliative Therapie

Therapieoptionen in alphabetischer Reihenfolge

ACA: Zytogenetische Zusatzaberrationen

SZT: Stammzelltransplantation

* Zulassung nach 2 TKI in der EU; in der Schweiz für alle Patienten in chronischer Phase

** Zulassung in der Schweiz (2x200 mg/Tag)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wahl in der späteren Therapielinien erfolgt nach klinischen Kriterien und vorliegenden BCR-ABL1-Mutationen. Die Verfügbarkeit von insgesamt fünf zugelassenen TKI ermöglicht die individualisierte Therapie nach zytogenetischem und molekularbiologischem Ansprechen, nach klinischen Kriterien in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum und nach Mutationsstatus bei Resistenz auf die Primärtherapie. Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib wurden in Phase-II-Studien nach Imatinib-Resistenz und –Intoleranz in allen Phasen der CML erfolgreich eingesetzt. Optionen der Arzneimittel sind nach dem Datum der Zulassung aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nilotinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer empfohlenen Dosierung von 2x400 mg/Tag zugelassen [2]. Im Fall der Imatinib-Intoleranz werden 2x300 mg/Tag empfohlen. - Dasatinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer Dosierung von 100 mg/Tag zugelassen [3]. Die Phase-III-Zulassungsstudie DASISION verglich Dasatinib vs Imatinib. - Bosutinib ist ein weiterer TKI der zweiten Generation. Es ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der chronischen Phase nach Vorbehandlung mit mindestens einem TKI in der Dosis von 500 mg/die zugelassen [4-6]. Relevant für den Einsatz in der Versorgung sind auch die Daten der Phase-IV-Studie zum Vergleich von Bosutinib vs Dasatinib und Nilotinib [7]. - Ponatinib ist zugelassen für die Therapie von Pat., die nicht auf Dasatinib oder Nilotinib ansprechen bzw. diese nicht tolerieren, und für die für eine Therapie mit Imatinib nicht in Frage kommt. Bei Pat. mit T315I-Mutation ist lediglich für Ponatinib eine Wirksamkeit nachgewiesen [8]. - Allogene Stammzelltransplantation: Sie ist eine kurative Option für Pat. nach Versagen der Standardtherapie. Die Durchführung der Transplantation in chronischer Phase ist mit deutlich besseren Ergebnissen als in fortgeschrittenen Stadien der CML verbunden, deshalb sollte die Indikationsstellung möglichst früh erfolgen. 	

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib wurden zu einem späteren Zeitpunkt auch für die Erstlinientherapie der CML in CP zugelassen, teils in niedrigeren Dosierungen. Die entsprechende Studie mit Ponatinib musste wegen der kardiovaskulären Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.</p> <p>Der Einsatz von Hochdosis-Imatinib kann bei Verträglichkeit der Standarddosierung und fehlenden Resistenzmutationen versucht werden. Er zeigt aber nur selten langfristigen Erfolg und ist mit einer höheren Nebenwirkungsrate belastet, deshalb wird es jetzt nicht mehr als Standard empfohlen.</p> <p>Asciminib gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es ist der erste Vertreter der STAMP-Inhibitoren (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket). Über einen allosterischen Mechanismus hemmt es die Aktivität der BCR-ABL1-Tyrosinkinase. Dadurch wird seine Wirkung bei den häufig im Bereich der ATP-Bindungsstelle auftretenden Mutationen nicht unmittelbar beeinträchtigt. Aufgrund des nur bei ABL1/BCR-ABL1 auftretenden allosterischen Mechanismus wurde in den präklinischen Studien eine extrem hohe Selektivität von Asciminib beobachtet, gleichzeitig wurden bisher keine Off-Targets identifiziert. Dies spiegelt sich im günstigeren Nebenwirkungsprofil in den bisherigen klinischen Studien wider und ist eine sehr gute Voraussetzung für die Langzeitverträglichkeit.</p> <p>Daten vergleichender Studien zur Wirksamkeit von Asciminib sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 2: Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bei der CML in chronischer Phase</p> <table><tr><th>Autor</th><th>Pat.</th><th>Kontroll e</th><th>Neue Therapi e</th><th>N¹</th><th>CCyR³</th><th>MMR⁴</th><th>PFÜ⁵</th><th>ÜLR⁶</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Autor	Pat.	Kontroll e	Neue Therapi e	N ¹	CCyR ³	MMR ⁴	PFÜ ⁵	ÜLR ⁶										
Autor	Pat.	Kontroll e	Neue Therapi e	N ¹	CCyR ³	MMR ⁴	PFÜ ⁵	ÜLR ⁶											

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier	CML-CP, Vortherapie mit ≥2 TKI	Bosutini b 500 mg	Ascimini b 40 mg BID	233 (1:2) 2	16,1 vs 39,8 ⁶ p = 0,001	23,7 vs 42,7 p = 0,005	0,65 vs 0,69 n. s. ⁷	0,90 vs 0,89 n. s.	
¹ Anzahl Pat.; ² Randomisierung; ³ CCyR – komplette zytogenetische Remission (BCR-ABL1 ≤1%) bis zu Woche 96, in %; ⁴ MMR – Majore (gute) molekulare Remission bis zu Woche 96, in %; ⁵ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Kaplan-Meier-Schätzer nach 5 Jahren; ⁵ ÜLR – Überlebensrate, Kaplan-Meier-Schätzer nach 5 Jahren; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. s. – nicht signifikant;									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Asciminib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte Therapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von (alphabetische Reihenfolge): Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib oder Ponatinib. Das früher in höherer Dosis empfohlene Imatinib wird kaum noch eingesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für Bosutinib als Kontrollarm der Zulassungsstudie entschieden, die Entscheidung ist nachvollziehbar und entspricht der klinischen Praxis.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Asciminib:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nilotinib, • Dasatinib, • Bosutinib und • Ponatinib <p>[...]</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ASCEMBL, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie wurde mit deutschem Co-Leadership durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Zulassungsdaten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9, 10, 11]. Studienende war am 4. Dezember 2024.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.6: [...]</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ASCEMBL vor. Es handelt sich um eine abgeschlossene multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib.</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, die zuvor mit zwei oder mehr TKIs behandelt worden waren. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war ein Therapieversagen oder eine Intoleranz gegenüber der letzten verabreichten TKI-Therapie.</p> <p>Zwischen 26. Oktober 2017 und 4. Dezember 2024 wurden insgesamt 233 Patientinnen und Patienten in 87 Zentren in 25 Ländern in Asien, Europa, Nord- und Südamerika und Australien in die Studie ASCEMBL eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlung mit Asciminib (N = 157) oder Bosutinib (N = 76) zugeteilt.</p> <p>Insgesamt liegen fünf Datenschnitte der Studie ASCSEMBL vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25.05.2020: Analyse des primären Endpunkts nach 24 Wochen Behandlung • 6.01.2021: von EMA angefordert, nach 48 Wochen Behandlung, • 6.10.2021: nach 96 Wochen Behandlung • 22.03.2023: 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung • 4.12.2024: finale Analyse für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben 5 Jahre nachdem die letzte Patientin/der letzte Patient die erste Dosis Studienmedikation erhalten hat <p>Für die Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum Datenschnitt 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung vom 22. März 2023 sowie zum</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>finalen Datenschnitt vom 4. Dezember 2024 vorgelegt.</p> <p><i>Zur Umsetzung der individualisierten Therapie</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie ASCEMBL vor, in der Asciminib mit Bosutinib verglichen wird.</p> <p>Da von der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben Bosutinib weitere Therapieoptionen umfasst sind, erlaubt die Studie ASCEMBL keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bosutinib (Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib) die geeignete individualisierte Therapie darstellt.</p> <p>Der G-BA erachtet es vor diesem Hintergrund als sachgerecht, eine entsprechende Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen und die Aussage zum Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		a1), und Patientinnen und Patienten, für die Nilotinib, Dasatinib, und Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Patientengruppe a2), vorzunehmen. [...]
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die Leukämie-spezifische Mortalität bei CML-Pat. unter TKI niedrig. In ASCEMBL sind die Überlebensraten nicht unterschiedlich. Die Daten bestätigen, dass durch konsequente Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung möglich ist.</p> <p>CML-Pat. sind heute vor allem durch die Nebenwirkungen der Therapie und den Umgang mit der Leukämie beeinträchtigt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.8: [...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a3) <u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie ASCEMBL als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. [...]
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission, MMR) nach 24 Wochen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach 96 Wochen lag die MMR unter Asciminib signifikant höher als unter Bosutinib.</p> <p>Die Rate von Transformationen in die Blastenphase lag unter Asciminib mit 3,2% etwas niedriger als unter Bosutinib mit 5,3% (HR 0,42; p=0,193).</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.8: [...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a1) <u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Progression in die Blastenkrise</i></p> <p>Die Blastenkrise war in der Studie ASCEMBL operationalisiert als ein Anteil von $\geq 30\%$ Blasten im Blut oder Knochenmark. Für die Endpunkte Progression in die Blastenkrise zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>[...]</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität</p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden der MDASI-CML-Fragebogen, die EQ-5D VAS, der PGIC-Fragebogen (Patient Global Impression of Change) und die WPAI-CML-Scores (Work Productivity and Activity Impairment - CML) eingesetzt. Dabei zeigten sich im MDASI-CML bei Symptomen und bei Beeinträchtigung statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Unwohlsein und beim Gesamtscore. Für die Endpunkte Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) und Patient Global Impression of Change (PGIC) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib. Auch bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des WPAI-CML zeigte sich in allen Elementen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.9:</p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a1) <u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. [...]
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Asciminib mit 59,6% seltener als unter Bosutinib mit 68,4% auf. Häufigste schwere Nebenwirkungen unter Asciminib waren Thrombozytopenie (22,4%) und Neutropenie (18,6%). Die Rate arterieller Verschlüsse war mit 5,1% unter Asciminib höher als unter Bosutinib mit 1,3%. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag mit 8,3% im Asciminib-Arm signifikant niedriger als im Bosutinib-Arm mit 27,6%.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.9: [...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a1) <u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Studie ASCEMBL trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Asciminib.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Bei den schweren UE zeigen sich im Detail Vorteile für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei dem schweren UE Thrombozytopenie zeigt sich im Detail ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Asciminib. [...]
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG fokussiert darauf, dass eine Multi-Komparator-Studie geeignet gewesen wäre. Der Bericht wurde ohne krankheitsspezifische Expertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Asciminib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	5. Kombinationstherapie Asciminib wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Asciminib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die TKI-Therapie bei der CML ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Mit Asciminib wurde jetzt ein TKI mit einem neuen Wirkmechanismus zugelassen. Die Wirksamkeit von Asciminib ist hoch. Die vorliegenden Daten des Dossiers und die aktualisierten Daten der Zulassungsstudie zeigen, dass Asciminib eine höhere Rate insbesondere auch tiefer molekularer Remissionen und eine niedrigere Rate an schweren Nebenwirkungen als Bosutinib erzielt. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Kontrollarm der Zulassungsstudie - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Kritik des IQWiG</u></p> <p>Für diese frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer randomisierten Phase-III-Studie vor. Der Kontrollarm mit Bosutinib gehört zu den empfohlenen Optionen bei Pat. mit CML in chronischer Phase, die mit mindestens 2 TKI vorbehandelt wurden. Auch die Dosierung liegt im Bereich der aktuellen Empfehlungen [1].</p> <p>Die Forderung des IQWiG nach einer Multi-Komparator-Studie ist interessant, aber unrealistisch. Eine solche Forderung würde viele Zulassungsstudien betreffen. Entscheidend im Rahmen der jeweiligen nationalen Nutzenbewertung ist vielmehr, ob der gewählte Kontrollarm der Versorgung in dieser Indikation entspricht. Das trifft auf Bosutinib zu, nicht auf Ponatinib. Ponatinib wird in Deutschland präferentiell bei Pat. mit T315I-Mutation eingesetzt. Wir weisen darauf hin, dass der im IQWiG-Bericht präferierte Ponatinib innerhalb der vom G-BA festgelegten</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.9:</p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a1) <u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, wurde die RCT ASCEMBL vorgelegt, in welcher Asciminib mit</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ZVT der einzige TKI ist, dessen Zulassung nur auf den Daten einer Phase-II- und nicht auf einer Phase-III-Studie beruht. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass Ponatinib im Vergleich mit Bosutinib ein gut charakterisiertes, kardiovaskuläres Risikoprofil hat, welches den restriktiven Einsatz mit Risiko-adaptiertem Dosierungsschema empfiehlt [12].</p> <p>Für alle in die Studie eingeschlossenen Pat. war Bosutinib eine geeignete Option nach Versagen von mindestens 2 Vortherapien und entspricht der klinischen Praxis in Deutschland. Die individuell in Frage kommenden Therapieoptionen wurden mit den Pat. im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung besprochen und einvernehmlich Bosutinib als geeignete Therapieoption in der konkreten Situation aller Pat. definiert.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die MMR ist ein patientenrelevanter Endpunkt [13]. Er reduziert die Gefahr rezidivierender Mutationen und entscheidet über die Möglichkeit einer Therapiepause. Die MMR-Rate unter Asciminib lag schon beim primären Endpunkt nach 24 Wochen signifikant oberhalb von Bosutinib. Die jetzt vorliegenden Daten nach 96 und 156 Wochen bestätigen die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>	<p>Bosutinib verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet geeignet, für welche Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie dargestellt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Progression in die Blastenkrise, Symptomatik (erhoben mittels PGIC) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich Vorteile in den Endpunkten Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (erhoben mittels MDASI-CML), die als moderat gewertet werden.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich ein Vorteil für Asciminib für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Analyse der Lebensqualität ist in dieser Zulassungsstudie umfassend. Verschiedene Aspekte der Symptomatik aber auch der Bereich der Arbeitsfähigkeit wurden erfasst. Das ist besonders relevant bei diesem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 52 Jahren. Bei den Erhebungen der Lebensqualität zeigte sich in verschiedenen Skalen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib. Zu beachten ist, dass diese Unterschiede sich eher auf Nebenwirkungen als auf CML-assoziierte Symptome beziehen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die meisten Nebenwirkungen betreffen hämatologische Parameter und sind ausschließlich in den Laboranalysen erfasst, ohne Auswirkungen auf das Befinden der Pat. Relevant ist die Langzeitbeobachtung der vaskulären Komplikationen, die auch bei Ponatinib intensiv diskutiert wurde. Unter der spezifischen BCR::ABL1-Inhibition mit Asciminib ist die Rate klinisch relevanter Nebenwirkungen deutlich geringer als unter dem Multikinase-Inhibitor Bosutinib.</p> <p>Asciminib ist eine hoch wirksame Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit CML-CP nach Vortherapie mit mindestens 2 TKI. Der neue Wirkmechanismus ermöglicht die erfolgreiche Behandlung nach Resistenz auf eine Therapie mit ATP-kompetitiven TKI. In der Erfahrung der Autoren stellt Asciminib für viele Pat. mit Unverträglichkeit gegenüber 2 TKI die einzige Rescue-Therapie zur</p>	<p>unerwünschte Ereignisse (schwere UEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen feststellen. Im Detail zeigen sich Vorteile bei den schweren UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht sowie ein Nachteil für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs). Insgesamt werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine deutliche Verbesserung gewertet.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Asciminib zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, und für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bosutinib vorliegt.</p> <p>a2) <u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, Deutsche CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Langzeitkontrolle der CML dar. Unterstützt wird dieser klinisch hochrelevante Aspekt der verbesserten Verträglichkeit durch die aktuell vorgestellten Studienergebnisse der ASC4START-Studie, welche im randomisierten Vergleich zwischen Nilotinib und Asciminib in der Erstlinientherapie ein signifikant besseres Verträglichkeitsprofil zeigt [14].	<p><u>der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib vorgelegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist für Asciminib zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden und für die Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2025. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA et al.: Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 35:440-453, 2021. DOI: [10.1038/s41375-020-01111-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2)
3. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 34:2333-2340, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899)
4. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM et al.: Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 119:3403-3412, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-11-390120](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120)
5. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM et al.: Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 91:1206-1212, 2016. DOI: [10.1002/ajh.24536](https://doi.org/10.1002/ajh.24536)
6. Kantarjian HM, Mamolo CM, Gambacorti-Passerini et al.: Long-term patient-reported outcomes from an open-label safety and efficacy study of bosutinib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to prior therapy. *Cancer* 124:587-595, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31082](https://doi.org/10.1002/cncr.31082)
7. Smith BD, Brümmendorf TH, Roboz GJ et al.: Efficacy and safety of bosutinib in patients treated with prior imatinib and/or dasatinib and/or nilotinib: Subgroup analyses from the phase 4 BYOND study. *Leuk Res* 139:107481, 2024. DOI: [10.1016/j.leukres.2024.107481](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2024.107481)
8. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia-chromosome – positive leukemias. *N Engl J Med* 369:1783-1796, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1306494](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306494)
9. 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* 138:2031–2041, 2021. DOI: [10.1182/blood.2020009984](https://doi.org/10.1182/blood.2020009984)
10. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia* 37:617-626, 2023. DOI: [10.1038/s41375-023-01829-9](https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9)
11. Mauro MJ, Minami Y, Hochhaus A et al. Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCEMBL. *Blood Adv.* 2025 Aug 26;9(16):4248-4259. DOI: [10.1182/bloodadvances.2025016042](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016042)

12. Saußebe S, La Rosée P, Kiani A et al.: Addendum to the German Consensus Recommendations on Ponatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Acta Haematol* 147:344-351, 2024. DOI: [10.1159/000533666](https://doi.org/10.1159/000533666)
13. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP et al.: European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia. *Leukemia* 39:1797-1813, 2025. DOI:[10.1038/s41375-025-02664-w](https://doi.org/10.1038/s41375-025-02664-w)
14. Hochhaus A, Mahon FX, Brümmendorf TH et al.: Primary endpoint results of the phase 3b ASC4START trial of asciminib (ASC) vs nilotinib (NIL) in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Time to treatment discontinuation due to adverse events (TTDAE). ASCO Annual Meeting 2025: Abstract 6501. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6501

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Asciminib (D-1197)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2025
von 13:29 Uhr bis 14:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Wasmuth

Frau Dr. Schmidt

Herr Klein-Hessling

Frau Dr. Docter

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen CML Allianz**:

Frau Prof. Dr. Sauße

Herr Prof. Dr. La Rosée

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit den Anhörungen fort und beschäftigen uns jetzt mit Asciminib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie als verkürztes Indikationsgebiet. Wir haben hier eine Bewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze, insofern eine Vollbewertung nach vorangegangener Orphan-Bewertung.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen CML Allianz und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Entsprechend überschaubar ist die Anzahl der heute an der Anhörung teilnehmenden Personen. Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Wasmuth, Frau Dr. Schmidt, Herr Klein-Hessling und Frau Dr. Docter, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Hochhaus, für die Deutsche CML Allianz Frau Professor Dr. Sauße und Herr Professor Dr. La Rosée sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? Ich vermute, das machen Sie wieder, Herr Dr. Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sie vermuten richtig, Herr Hecken. Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen herzlichen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung zu Asciminib. Sie haben gerade die Anwesenheit festgestellt. Lassen Sie mich kurz erwähnen, neben mir steht Frau Doctor, sie ist für das Dossier verantwortlich, daneben Frau Schmidt aus der Medizin und Herr Klein-Hessling, unser Statistiker.

Worum geht es heute? Heute geht es um Patienten mit CML in einer fortgeschrittenen Therapiesituation. Mit diesem Anwendungsgebiet verbindet uns als Novartis eine lange Geschichte; denn mit Imatinib haben wir die CML von einer potenziell tödlich verlaufenden Erkrankung in eine chronische Erkrankung verwandelt. Die Patienten haben eine normale Lebenserwartung.

2007 haben wir mit Nilotinib das Therapieangebot für diese Patienten erweitert. Jetzt sind wir mit Asciminib erneut Pionier mit einem neuen Wirkmechanismus. Obwohl wir in einer Orphan-Drug-Situation sind, haben wir eine RCT im Vergleich mit Bosutinib durchgeführt. In der Erstbewertung, der Orphan-Bewertung, haben wir auf der Basis der ASCEMBL-Studie einen geringen Zusatznutzen gegenüber Bosutinib erhalten. Derweil hat sich Asciminib im Verordnungs- und Versorgungsalltag etabliert. Es wurde in die Leitlinien aufgenommen und ist eine relevante Therapieoption für CML-Patienten in der Drittlinie.

Ich möchte heute drei Aspekte ansprechen, zunächst: Woran scheitern die herkömmlichen TKI in der CML-Therapie? Wie wirkt Asciminib in besonderer Weise über die herkömmlichen TKI hinaus? Zum Zweiten: Welche Ergebnisse erzielt Asciminib im Vergleich zu den herkömmlichen TKI? Drittens: Worin sehen wir den Zusatznutzen?

Zunächst zum ersten Punkt: Woran scheitern die herkömmlichen TKI bei der CML-Therapie? Wie wirkt hier Asciminib in besonderer Weise? Das Ziel der bisherigen CML-Therapien war die

krankhafte Tyrosinkinase, die die Grundlage der Erkrankung bildet. Dabei wirken diese TKI kompetitiv an der ATP-Bindestelle. Diese kommt auf vielen Kinasen vor und auch an vielen Stellen im Körper. Dies führt zu unspezifischen Nebenwirkungen.

Jede bisherige TKI folgt dem gleichen Wirkprinzip, setzt also am gleichen Ort an. Das ist auch der Grund, weshalb die Ansprechrate bei jeder weiteren Therapielinie sinkt und sich die Prognose verschlechtert. Diese Abwärtsspirale kann nur ein Präparat mit einem anderen Wirkmechanismus durchbrechen. Hier setzt Asciminib an, es wirkt anders. Es bindet an einer Stelle, die bei keiner anderen Kinase vorkommt. Die Wirkung ist damit zielgenauer. Die bessere Wirksamkeit und die geringeren Nebenwirkungen zeigen sich auch in den Studien.

Welche Ergebnisse zeigen sich in den Studien im Vergleich zu herkömmlichen TKI? Ganz konkret: Unter Asciminib gab es mehr als doppelt so viele Patienten mit gutem molekularem Ansprechen, abgekürzt MMR. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Was bedeutet dieses Erreichen des guten molekularen Ansprechens? Die Leukämiezellen konnten auf weniger als 0,1 Prozent reduziert werden. Die Krankheit kann damit als gestoppt betrachtet werden. Wir konnten dies auch schon bis Woche 96 nachweisen.

Darüber hinaus haben sich statistisch signifikante Vorteile gezeigt, die für die Patienten direkt spürbar sind, nämlich bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen. Die Symptomatik wurde mit dem MDASI-CML gemessen. Hier zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für mehrere Items und für die Gesamtscores Symptom und Beeinträchtigung. Es gab auch Vorteile, die für die Lebensqualität signifikant waren, und insbesondere statistisch signifikante Vorteile bei schweren und schwerwiegenden UE und bei den Therapieabbrüchen. Das betrifft konkret Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, der Atemwege, des Brustraums und der Haut.

Zum letzten Punkt: Woran sehen wir den Zusatznutzen von Asciminib? Ich habe erwähnt, wir waren ursprünglich im Orphan-Verfahren, und hier wurde auf Basis der ASCEMBL-Studie, über die wir heute auch reden werden, ein geringer Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib festgestellt. Dies beruht insbesondere auf den Vorteilen bei den Nebenwirkungen.

Für die heutige Fragestellung, Herr Professor Hecken, Sie haben es erwähnt, nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze hat der G-BA als Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie festgelegt. Hier sind Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib geeignete Komparatoren. Konkret ist die Therapieentscheidung dabei unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus zu treffen.

Die heutige Frage ist: Kann der Zusatznutzen mit der ASCEMBL-Studie auch gegenüber dieser zVT nachgewiesen werden? Die ASCEMBL-Studie hat Asciminib mit Bosutinib verglichen. Das heißt, die Frage ist nun, war Bosutinib für alle Patienten in der Studie die geeignete Therapieoption? Wir haben uns dieser Frage auf zwei Wegen genähert: Zunächst haben wir die ASCEMBL-Studie in Gänze betrachtet und im Dossier gezeigt, dass für mindestens 87 Prozent der Patienten Bosutinib eine geeignete Therapie war. Wir haben in der Stellungnahme hierzu weitere Details dargestellt. Dies betrifft konkret die Mutationen, Komorbiditäten und die Risikofaktoren, die wir zugrunde gelegt haben, und wir haben den Bezug zu den jeweiligen Quellen der Aussage dargestellt, nämlich den Leitlinien und der Fachinformation.

Wir haben uns noch auf einem zweiten Weg der Fragestellung gewidmet. Wir haben eine zusätzliche Teilpopulation der ASCEMBL-Studie ausgewertet und mit der Stellungnahme eingereicht. Diese Teilpopulation umfasst Patienten, für die Bosutinib die einzige geeignete Therapieoption war. Wie haben wir konkret die Patienten in der ASCEMBL-Studie für diese Teilpopulation ausgewertet? Zunächst waren es Patienten, die alle anderen TKI bereits erhalten haben oder eine Mutation aufweisen, die eindeutig gegen den noch fehlenden TKI spricht.

Weiterhin haben wir Patienten ausgewertet, die formal für Ponatinib infrage kommen, aber Komorbiditäten oder Risikofaktoren aufweisen, die dagegen sprechen. Drittens haben wir Patienten ausgewertet, die wiederum formal für Ponatinib infrage kommen, die aber intolerant auf eine Vortherapie mit einem TKI der zweiten Generation waren. In solchen Fällen wird Ponatinib in der Leitlinie nur bei fehlenden Alternativen empfohlen. Auch diese Analyse zeigt trotz reduzierter statistischer Power signifikante patientenrelevante Vorteile und absolut gleichgerichtete Effekte zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Asciminib ist in der Drittlinietherapie der CML, einer seltenen Erkrankung, zugelassen. In der ASCEMBL-Studie wurde Asciminib mit Bosutinib verglichen. Die Kernfrage heute: Ist die Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet? Wir haben dazu die Gesamtstudie betrachtet und hierfür weitere Informationen nachgereicht, die zeigen, dass Bosutinib für die Patienten im Vergleichsarm eine geeignete Therapieoption war. Gleichzeitig haben wir eine Teilpopulation der ASCEMBL-Studie mit restriktiveren Kriterien vorgelegt, die ich gerade vorgestellt habe. Egal, wie man es betrachtet, egal, welche Population man betrachtet, wir sehen statistisch signifikante und patientenrelevante Vorteile.

Insgesamt sehen wir daher einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit CML, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth. – Sie haben einen Teil der Frage schon vorweggenommen, die ich stellen wollte, nämlich nach welchen Kriterien Sie in der zweiten Teilpopulation die Patienten aus der Gesamtstudie extrahiert haben, für die ausschließlich Bosutinib als Therapieoption geeignet ist. Sie haben die drei Gruppen genannt. Vielleicht können Sie für die klinischen Stellungnehmer noch zwei, drei Takte zu den Ergebnissen und den Schlussfolgerungen sagen, die daraus abzuleiten sind, für dieses Extrakt der Gesamtpopulation, damit wir das alle gegenwärtig haben, wenn wir in die Diskussion kommen, unbeschadet des Umstandes, ob man sich die Gesamtstudie anschauen kann oder nur diese extrahierte zweite Teilpopulation. Das wäre vielleicht wichtig.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sehr gerne. Das macht Frau Docter, und eventuell wird Herr Klein-Hessling ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Docter (Novartis): Vielen Dank für die Gelegenheit, Herr Professor Hecken. Wir haben diese Teilpopulation analysiert. Wir haben gerade im Eingangsstatement angesprochen, dass wir die mit sehr restriktiven Kriterien aufgegriffen und damit ungefähr die Hälfte der statistischen Power in der Studie verloren haben.

Dennoch sehen wir patientenrelevante Vorteile. Mein Kollege aus der Statistik kann bei Bedarf noch Effekte nennen. Wir sehen die Vorteile weiterhin bei den Therapieabbrüchen aufgrund von adverse events. Wir sehen sie noch bei einigen schweren und schwerwiegenden UE und in den PRO-Bögen bei einigen Items. Wir sehen vor allem aber, dass die Effekte absolut gleichgerichtet zu den Effekten der Gesamtstudie sind. Damit sehen wir, dass es keinen großen Unterschied macht, ob Bosutinib die einzige oder eine geeignete Therapieoption ist, und gehen daher weiterhin vom Zusatznutzen aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich glaube, das reicht zum Einstieg. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen, Anmerkungen, sonstige Dinge? – Frau Pitura, KBV, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an die Kliniker und betrifft die vorrangige Eignung von Bosutinib gegenüber Ponatinib bei TKI-vorbehandelten Patienten. Das IQWiG hat die Ergebnisse der Studie als nicht geeignet bewertet, weil nur Bosutinib eingesetzt wurde und die Patienten potenziell auch für Ponatinib infrage gekommen wären. Das IQWiG hat begründet, beide TKI werden in den geltenden Leitlinien nicht als gleichwertige Therapieoptionen beschrieben. Deshalb wollte ich fragen, ob Ponatinib zu bevorzugen ist bzw. welche patientenindividuellen Gründe vorliegen können, dass man das eine gegenüber dem

anderen bevorzugt. Können Sie genau erläutern, wovon die Therapieentscheidung speziell bei diesem Kollektiv nach TKI-Vorbehandlung abhängt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pitura. – Herr Professor Wörmann, Sie beginnen, bitte. Sie sind noch stumm, Herr Professor Wörmann. – Nein, wir können Sie nicht hören, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Darf ich beginnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Professor Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Ich kann überbrücken, bis Herr Wörmann sprechen kann. – Bosutinib entspricht dem deutschen Versorgungsalltag in der Drittlinie. Das hat sich deutlich gezeigt. Es wurde nach Nilotinib und Dasatinib zugelassen, deshalb etwas hinterherhinkend, weniger in der Erstlinie und Zweitlinie eingesetzt. Deshalb ist es ein klassisches Medikament für die Drittlinie. Da wird es auch sehr breit eingesetzt. Deshalb haben wir aus klinischer Sicht dem Studiendesign 100 Prozent zugestimmt. Für alle Patienten, alle, ich sage betont: alle, die hier behandelt wurden, war Bosutinib eine geeignete Therapieoption. Sonst hätten wir sie nicht in die Studie einschließen können.

Patienten haben in der Drittlinie ein großes Problem. Sie wollen dauerhaft mit einem TKI behandelt werden. In der Drittlinie ist die therapiefreie Remission deutlich seltener als in der Erstlinie. Insofern brauchen wir eine Therapie, die auf lange Sicht nebenwirkungsarm ist. Wir haben schon in der Phase-I-Studie gezeigt, dass die Therapie mit Asciminib in der Dritt- oder späteren Linie deutlich länger ohne Nebenwirkungen verabreicht werden kann als die Vortherapie. Insofern ist Asciminib eine geeignete Therapie, auf lange Sicht die Patienten hier über Jahre zu behandeln.

Das trifft auf Ponatinib in keiner Weise zu, weil Ponatinib erstens in 20 Prozent der Fälle kardiovaskuläre schwere Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen hervorruft und zweitens die Dosierung von Ponatinib nach den aktuellen Empfehlungen sehr unscharf ist. Das heißt, es wird mit 45 Milligramm begonnen und nach einem Ansprechen reduziert. Das wissen wir aus der von Takeda und Incyte durchgeführten OPTIC-Studie. Aber wir wissen es erst jetzt. Zum Zeitpunkt des Studiendesigns hat man die finale Dosis von Ponatinib noch nicht gekannt. Deshalb ist es keine geeignete Vergleichstherapie für den Großteil der Patienten. Ich gebe zu, dass es für eine Subgruppe sicher eine Vergleichstherapie gewesen wäre, aber Bosutinib ist hier ebenbürtig und insofern klar zu unterstützen, dass Bosutinib hier eingesetzt wurde.

Ich möchte zuletzt noch anfügen, dass den Patienten, wenn sie auf lange Sicht mit TKI behandelt werden können, eine allogene Stammzelltransplantation erspart bleibt. Das ist die Alternative, wenn nach der Drittlinie nicht angesprochen wird. Das geht auch aus unseren Onkopedia-Leitlinien hervor. Hier wäre die allogene Stammzelltransplantation die Alternative mit der entsprechenden Morbidität und Mortalität, die bekannt ist. Insofern ist Asciminib mit dem neuen Wirkmechanismus, mit der guten Verträglichkeit und langfristigen Effektivität hier das Mittel der Wahl, wie es die ASCSEMBL-Studie gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Frau Professor Sauße, habe ich richtig gesehen, dass Sie sich auch gemeldet haben? Sonst kämen Herr Wörmann und Herr La Rosée. – Frau Professor Sauße, bitte.

Frau Prof. Dr. Sauße (Deutsche CML Allianz): Ich habe mich gemeldet, aber Herr Hochhaus hat alles gesagt. Ich kann nur unterstreichen, dass Ponatinib in der Situation für viele Patienten aufgrund der kardiovaskulären Nebenwirkungen ungeeignet ist. Wir haben in den Guidelines formuliert, dass äußerste Vorsicht geboten ist, wenn kardiovaskuläre Erkrankungen als Begleiterkrankungen vorhanden sind. Damals, als die Studie auflegt wurde, gab es die OPTIC-Studie mit der Möglichkeit der Dosisreduktion noch nicht in der Form. Wir sind sehr zurückhaltend bei Patienten. Wenn man in die Population schaut, haben Patienten in dem Alter in der Drittlinie zu über 50, 60 Prozent kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, die ein

Abhalten von Ponatinib als primäre Therapie oder sehr vorsichtig das Handling hier mit Ponatinib ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Sauße. – Jetzt Herr Professor Wörmann und Herr Professor La Rosée. – Herr Wörmann, Sie sind immer noch stumm. Herr Professor La Rosée, bitte.

Herr Prof. Dr. La Rosée (Deutsche CML Allianz): Ich habe den Daten von Herrn Hochhaus und Frau Sauße nicht viel hinzuzufügen, außer letztlich meine klinische Erfahrung, dass ich relativ viele Patienten sehe, bei denen ich weiß und erlebt habe, dass das kardiovaskuläre Risikomanagement sehr komplex und für die Patienten belastend ist. Das ist einer der Hauptgründe für uns, dass wir sehr zurückhaltend sind und Ponatinib als Reservemedikament einsetzen. Dazu kommt, dass das für Nilotinib, bei dem wir eine zeitabhängige Aggravierung der kardiovaskulären Toxizität gerade der PAVK sehen, mittlerweile von uns als problematisch gesehen wird. Deshalb werden diese Patienten, die die Drittlinie brauchen, in der Regel auf Bosutinib und idealerweise auf Asciminib eingestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor La Rosée. – Herr Wörmann ist weg. Er scheint sich neu einzuwählen. Ich habe jetzt Frau Wilden vom GKV-SV und Herrn Kranz vom IQWiG. Bitte schön, Frau Wilden.

Frau Wilden: Unsere Frage geht auch in die Richtung, wie es Frau Pitura von der KBV schon formuliert hat. Sie haben erwähnt, für welche Patientinnen und Patienten diese anderen TKI nicht infrage kommen. Uns interessiert die umgekehrte Frage: Für welche Subpopulation, für welche wenigen Patientinnen und Patienten würden Ponatinib, Nilotinib und Dasatinib infrage kommen? Unter welchen Kriterien konkret? Vielleicht könnten Sie darauf bitte eingehen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): In der ASCSEMBL-Studie wurden die Mutationen 299 und die 315 ausgeschlossen, weil beide Bosutinib-resistent sind. Das ist der einzige Ausschluss für das Bosutinib. Für Nilotinib und Dasatinib trifft Ähnliches zu. Auch hier gibt es spezifische Mutationen, für die diese beiden Medikamente nicht infrage kommen, also immer eine kleine Subgruppe, die man ausschließen muss.

Aber ich möchte auf den Versorgungsalltag fokussieren. Nilotinib und Dasatinib sind in Deutschland in Erst- und Zweitlinie sehr häufig eingesetzt. Hier sind wir in der Drittlinie. Insofern wird hier ein Medikament gebraucht, das in Erst- und Zweitlinie nicht eingesetzt wurde. Das ist in der Mehrheit der Fälle das Bosutinib. Deshalb unterstreicht das die Wahl des Bosutinib, um eine konsistente Vergleichstherapie in dieser Studie zu haben.

Ich möchte zu der Bemerkung im IQWiG-Gutachten ergänzen, dass man eine multifaktorielle Studie hätte planen können, mit mehreren Vergleichstherapien nach Doctor's Choice zu wählen. Das ist interessant, und das haben wir in unserer Stellungnahme so bestätigt, aber logistisch sehr komplex. Ich möchte daran erinnern, dass der G-BA in seiner Empfehlung nach Anhörung des pU für die Erstlinie eine Studie mit einem singulären Vergleichsarm vorgeschlagen hat. Das war Nilotinib für die Erstlinie. Der G-BA forderte einen systematischen Vergleich der Verträglichkeit in dieser Studie. Die Ergebnisse der Studie sind inzwischen präsentiert worden. Die Ergebnisse erfüllen das Erwartete. Aber hier war ausdrücklich der singuläre Vergleichsarm möglich. Ich schlussfolgere, dass das deshalb auch in der Drittlinie eine durchaus akzeptable und mögliche Vergleichstherapie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Frau Müller, bevor ich Sie mit Ihrer Nachfrage zu Wort kommen lasse und dann Frau Wilden noch einmal das Wort gebe, Herr Wörmann in der Hoffnung, dass der Ton jetzt geht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bin ich jetzt verständlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Tut mir leid, ich weiß nicht, woran es lag. – Ich habe nichts zu ergänzen. Die Kolleginnen und Kollegen machen das alles perfekt. Der kurze Punkt methodentechnisch war, dass die Zulassungsstudie für Ponatinib eine Phase-II-Studie war. Das macht methodentechnisch einen Unterschied bei der Auswahl der Vergleichstherapie, weil die Evidenz dafür grundsätzlich schwächer wäre, sowohl in der Erst- als auch in der Zweitbewertung, die Sie durchgeführt haben. Das war der einzige kurze Ansatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, Sie haben eine Nachfrage zu dem, was von Herrn Hochhaus gesagt wurde. Danach frage ich Frau Wilden, ob Ihre Frage beantwortet ist. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Herr Professor Hochhaus, vielen Dank für die Ausführungen. Sie haben klargestellt, dass es nur eine kleine Subgruppe mit spezifischen Mutationen ist, die nicht für Bosutinib infrage kommt, aber auch nicht für Nilotinib und Dasatinib, wenn ich es richtig verstanden habe.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Nein. Frau Müller, Entschuldigung. Das sind andere Mutationen. Das ist nicht kongruent. Zum Glück sind es für jedes dieser Medikamente andere Mutationen, sodass das individuell, so machen wir das in der Klinik, sequenziert und dann entschieden wird, welches Medikament infrage kommt. Aber die Bosutinib-resistenten Mutationen wurden in dieser Studie ausgeschlossen.

Frau Dr. Müller: Okay. Wenn man sagt, in der Studie waren nur die, das haben Sie hervorgehoben, die Bosutinib-geeignet sind. Wie schätzen Sie das größenordnungsmäßig ein? Wie viele Patienten kommen in dieser Situation – wie gesagt, Nilotinib, Dasatinib sind in der Regel in der Drittlinie schon durch – nicht für Bosutinib infrage, nur für Ponatinib?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Wenn man die 299-Mutation anschaut, die Bosutinib-spezifisch ist, sind das 2 bis 3 Prozent der Patienten. Wenn man die 315-Mutationen anschaut, für die auch Asciminib ein spezielles Programm vorhält, weil hier eine höhere Dosis vom Asciminib gebraucht würde, was in Deutschland im Moment zur Zulassung nicht eingereicht ist, dann sind das zweistellige Prozentzahlen. Ich habe die genaue Prozentzahl nicht im Kopf, aber ich schätze, 15 bis 20 Prozent wären das. Aber das ist, wie gesagt, ein spezielles Entwicklungsprogramm, das der pU entsprechend durchführt. Hier ist eine deutlich höhere Asciminib-Dosis nötig, aber diese Mutation kann damit auch durchbrochen werden.

Frau Dr. Müller: Okay, also für dieses Anwendungsgebiet, das wir jetzt hier ansehen, sind es 2 bis 3 Prozent.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Ja.

Frau Dr. Müller: Die andere betrachten wir nicht –

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Genauso ist es.

Frau Dr. Müller: – die höhere Dosis, die das durchbricht.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Das wäre methodisch falsch, weil hier beide, sowohl Bosutinib als auch Asciminib, ein Problem haben oder Asciminib besser gesagt eine höhere Dosis bräuchte. Deshalb ist die Studie klar für Patienten außerhalb dieser T315I-Mutation angelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wilden, haben Sie eine Nachfrage, weitere Fragen?

Frau Wilden: Nein, soweit ist alles geklärt. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Kranz vom IQWiG.

Herr Dr. Kranz: Meine ersten Fragen richten sich an die Kliniker, weil wir in der Stellungnahme einige Diskrepanzen festgestellt haben, die einer Klärung bedürfen. In Ihrer Stellungnahme steht, dass die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien abbildet, aber der ausschließliche Einsatz von Bosutinib in der Studie dem deutschen Versorgungskontext entsprechen würde. Das heißt sich. Eines von beiden kann nicht richtig sein. Entweder die zweckmäßige Vergleichstherapie und dann entsprechend auch die Leitlinienempfehlungen sind nicht korrekt, oder der eingesetzte Komparator in der Studie ist nicht korrekt. Die andere Möglichkeit wäre, dass in der klinischen Praxis regelhaft von den Leitlinienempfehlungen abgewichen wird. Das würde die Leitlinien ebenso infrage stellen.

Zu meiner Frage: Die größte Unsicherheit bei der Umsetzung der individualisierten Therapie in dieser Studie ist die fehlende Therapiemöglichkeit mit Ponatinib im Vergleichsarm. Wir wissen, dass rund 75 Prozent der eingeschlossenen Patienten noch nicht mit Ponatinib behandelt wurden und dass rund 70 Prozent der Patienten im Vergleichsarm eine mangelnde Wirksamkeit unter der vorherigen Therapie hatten, was mit hoher Wahrscheinlichkeit, das haben wir gerade gehört, ein TKI der zweiten Generation gewesen ist.

Die Empfehlungen des European LeukemiaNet und der DGHO, an denen Sie, Herr Hochhaus, federführend beteiligt waren, sind eigentlich sehr klar. Nach einer Resistenz auf einen Zweitgenerations-TKI sollte ein TKI der dritten Generation, in diesem Fall Ponatinib, präferiert eingesetzt werden, sofern es keine Kontraindikationen gibt.

Bezüglich Kontraindikationen in der Studie wissen wir, dass diese nur bei einem kleinen Teil der eingeschlossenen Patienten bestanden haben. Wir müssen uns also fragen, ob die Patienten in der Studie korrekt behandelt wurden. Das mag ein Unterschied zum Versorgungsalltag sein, weil die Patienten in der Studie potenziell die gesünderen Patienten sind und daher eher für Ponatinib infrage kommen. Deshalb ist meine Frage: Setzen Sie in der klinischen Praxis anders, als Sie es in den Leitlinien empfehlen, nach einer Resistenz auf einen Zweitgenerations-TKI kein Ponatinib bei den Patienten ein, sofern sie geeignet sind? Das würde Ihren eigenen Empfehlungen in Ihren Leitlinien widersprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann hat sich als erstes gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Kranz, nehmen Sie erst einmal die Schärfe heraus. Wir sind höflich. Sie hätten auch Experten in Ihre Stellungnahme aufnehmen können. Es ist immer etwas problematisch, wenn Sie weder mit Patienten noch mit Ärzten vorher reden. Damit ist jetzt Schluss mit der Schärfe.

Der Punkt ist das, was wir eben gesagt haben. Ponatinib ist zum einen aufgrund der Evidenz das schwächere Medikament. Wir haben damals im G-BA, das war noch vor Ihrer Zeit, das Problem der vaskulären Komplikationen, die ziemlich kritisch waren, intensiv diskutiert. Dazu haben wir damals die neue Dosis-Findungsstudie gemacht hat. Insofern ist das in der Versorgung deutlich zweigesetzt und ist, wie Herr Hochhaus ausführlich dargestellt hat, insbesondere das Medikament für diese Resistenzmutationen. Da ist es hochwirksam und obendrein sehr hilfreich, dass solche Medikamente weiterhin zur Verfügung stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Sie haben mich eben zitiert, deshalb muss ich direkt antworten. Dieser Satz, den Sie aus den ELN-Recommendations- und den Onkopedia-Leitlinien zitiert haben, stammt aus dem Jahre 2015. Das heißt, er ist aktuell unter Kenntnis der Asciminib-Daten entstanden. Wir würden nicht die Zweitgenerationsinhibitoren bis zu Ende alle drei verwenden wollen, wenn wir Asciminib in Kenntnis der ASCEMBL-Daten zur Verfügung haben. Deshalb ist der Satz – Sie haben ihn nur halb zitiert – auf Ponatinib bezogen. Der ist aber natürlich auf Asciminib bezogen, dass man hier in dieser Situation Asciminib einsetzen sollte.

Der erste Teil Ihrer Frage bezog sich auf die Linien und die Verwendung von Nilotinib und Dasatinib. Wir gehen in unseren Onkopedia-Leitlinien von der Zählung der Linien weg, sondern

gehen zur Biologie der Erkrankung. Wie mit Frau Müller eben diskutiert, schauen wir uns die Mutationen an und wählen den TKI, der für die spezifische Mutation infrage kommt und gleichzeitig möglichst langfristig vertragen wird. Das ist ein sehr wichtiger Punkt in der späteren Linie, um nicht plötzlich vor der allogenen Stammzelltransplantation zu stehen oder schwere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zu haben. Ich sehe keinen Widerspruch zwischen unserem Versorgungsalltag und den aktuellen Leitlinien aus dem Jahre 2025.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hochhaus. – Frau Professor Saußeles und Herr Professor La Rosée, haben Sie Ergänzungen? – Frau Professor Saußeles, bitte.

Frau Prof. Dr. Saußeles (Deutsche CML Allianz): Ich habe die Punkte von Ihnen, Herrn Kranz vom IQWiG, nicht verstanden, weil wir das vorher alles schon diskutiert und klargestellt haben, dass in der Drittlinie die Patienten mehr als 60, 70 Prozent Probleme mit kardiovaskulären Erkrankungen haben. Deshalb ist Ponatinib nicht die erste Wahl in der Drittlinie. Deshalb habe ich nicht verstanden, warum Sie jetzt noch einmal zurückgehen.

Das andere war, dass Novartis in der Sub-Analyse, die sie nachgereicht haben, exakt auf diese Fragestellung eingegangen ist. Für wie viele wäre Bosutinib das Optimale oder alternativlos gewesen? Das wurde herausgearbeitet. Von daher verstehe ich Ihre Punkte oder Ihre nochmalige Nachfrage in dem Zusammenhang nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Saußeles. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Vielleicht erläutere ich das noch einmal: Wir haben in der Studie potenziell eine Patientenkollekt, die deutlich gesünder ist als das, das Sie im Versorgungsalltag sehen. Das haben Studien nun einmal so an sich. Das zeigt sich auch in den Daten, weil wir hier keinen hohen Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben, sondern es sind relativ wenige Patienten. Diese Patienten kommen laut der Leitlinienempfehlung nach einer Resistenz auf einen Zweitgenerations-TKI durchaus für Ponatinib infrage. So verstehen wir auch die Leitlinienempfehlung. Deshalb ist es ein zentraler Knackpunkt hier in der Bewertung, ob der Einsatz von Ponatinib für einen relevanten Anteil der Patienten nicht die bessere Wahl gewesen wäre. Das ist das, was sich aus den Leitlinien ergibt.

Meine Frage wurde leider noch nicht beantwortet. Wenn Sie einen Patienten haben, der nicht kardiovaskulär vorerkrankt ist und eine Resistenz auf einen Zweitgenerations-TKI gehabt hat, in einer Welt, und in der bewerten wir, in der es Asciminib noch nicht gab, würden Sie dann nicht Ponatinib präferenziell einsetzen? Das ist das, was in den Leitlinien steht. Das war meine Frage. Wenn Sie darauf noch eingehen könnten, wäre ich sehr dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann und Herr Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das war doch die Antwort, die Herr Hochhaus eben mit den Mutationen gegeben hat. Waren Sie da noch nicht drin?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Ich werde jetzt persönlich, ich gebe meine persönliche Meinung hier ab, unabhängig vom deutschen Versorgungskontext, den wir erwähnt haben. Ich persönlich würde in dieser Situation Bosutinib einsetzen, nicht Ponatinib, weil wir eine langfristige Tolerabilität brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Saußeles, bitte.

Frau Prof. Dr. Saußeles (Deutsche CML Allianz): Ich werde das jetzt auch persönlich kommentieren. Die Entscheidung ist ganz individuell. Das hängt nicht nur an den Fakten, die Sie gerade nennen, sondern an den kompletten Begleitumständen. Es gibt auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, die in den Studien nicht so erfasst sind, die einen bei der Entscheidung triggern, was man in der Situation gibt. Dazu gehört auch Hypercholesterinämie. Leider wird das in den Studien oft nicht erwähnt, ebenso wie die Begleitmedikation, Mutationsanalyse und der gesamte Kontext. Wie war der BCR-ABL-Verlauf bis dorthin? War

es wirklich eine komplette Resistenz? Oder ist es eine Resistenz, die so schwankend ist? Ich denke, das ist nicht so pauschal zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Sauße. – Herr Professor La Rosée, bitte.

Herr Prof. Dr. La Rosée (Deutsche CML Allianz): Ich möchte dem noch hinzufügen, weil Sie gezielt gefragt haben: Was würden Sie einsetzen? Wenn der Patient eine definitive Lösung möchte und sagt, ich gehe schnell auf eine Stammzelltransplantation zu, dann ist durchaus zu überlegen, ob man in einem begrenzten Zeitraum als Bridging-Therapie das hochwirksame Ponatinib einsetzt. Das wäre eine Option. Aber das Problem, das wir haben: Wir wollen die Patienten möglichst sanft, nebenwirkungsarm und mit der Option langfristig zu behandeln. Da ist Ponatinib problematisch. Das erlaubt uns keine langfristige Chronifizierung der Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte. Herr Göbel, ich habe Sie auf dem Zettel. Ich will zuerst das IQWiG abarbeiten. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank für die Erläuterung. Ich nehme das zur Kenntnis. Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, Herr Hecken, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich habe eine Frage wegen der Teilpopulation. Erst einmal möchte ich positiv hervorheben, dass diese Teilpopulation vorgelegt wurde und damit unsere Kritikpunkte adressiert wurden. Die Teilpopulation umfasst, wie wir gehört haben, 44 Prozent der Gesamtpopulation und stellt vorbehaltlich unserer abschließenden Prüfung gegebenenfalls eine bessere Annäherung an die Patientinnen und Patienten dar, für die Bosutinib die adäquate individualisierte Therapie darstellt. Uns ist leider noch nicht klar, wie diese Teilpopulation gebildet wurde. Wie viele Patienten wurden über die Kriterien kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Unverträglichkeit der vorangegangenen Therapie bzw. beiden in diese Teilpopulation eingeschlossen? Können Sie das nachreichen? Zudem fehlen uns Angaben zu den Folgetherapien in der Teilpopulation. Wäre es möglich, diese Informationen noch zu erhalten? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Frau Docter wird das übernehmen und eventuell Herr Klein-Hessling ergänzen. Wir hoffen, dass wir schon einen Großteil Ihrer Fragen, Herr Kranz, abarbeiten können.

Frau Dr. Docter (Novartis): Herr Kranz, Sie haben es angesprochen. Wir haben die IQWiG-Kritik sehr aufmerksam aufgenommen und die Teilpopulation nach sehr restriktiven und zum Zweck der Nutzenbewertung getroffenen Kriterien ausgewählt. Ich möchte gerne noch einmal kurz sagen, wie wir die gebildet haben: Wir haben uns dabei ausgehend von der Fachinformation und den Leitlinien an unseren Studiendaten orientiert und Patienten ausgewählt, die entweder Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib bereits erhalten hatten oder eine Mutation aufweisen, die eindeutig gegen den noch nicht erhaltenen TKI spricht. Wir haben Patienten, die Ponatinib zwar noch nicht erhalten haben, aber für die es aufgrund dieser kardiovaskulären Risikofaktoren nicht einsetzbar ist. Da hat das IQWiG in der Nutzenbewertung explizit drei genannt, und zwar die kardiovaskulären Vorerkrankungen, Diabetes und Adipositas. Das haben wir aus den Studiendaten operationalisiert und aufgegriffen. Das dritte Kriterium war anknüpfend an die IQWiG-Bewertung formuliert, und zwar für die Patienten, die nicht aufgrund einer Resistenz, sondern aufgrund einer Intoleranz in die dritte Linie gegangen sind. Gerade aufgrund dieser zu erwartenden Kreuzintoleranzen wird auch hier Ponatinib nur empfohlen, wenn es keine Alternativen gibt. Da das Bosutinib aber eine Alternative war, haben wir die Patienten aufgegriffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war etwas breiter umschrieben, auch die Klassifikation, die Herr Wasmuth am Anfang genannt hatte. – Frau Müller, Sie haben noch eine Nachfrage zu der Teilpopulation.

Frau Dr. Müller: Ich habe das so verstanden – das an den pharmazeutischen Unternehmer, weil die Kriterien sehr eng sind, auch nicht unter Berücksichtigung der zu erwartenden Nebenwirkungen, ich rede jetzt nicht von den Vorerkrankungen –, dass das für Sie eine Art Sensitivitätsanalyse ist, dass die Effekte in die gleiche Richtung gehen. Habe ich das richtig verstanden? Können Sie das noch einmal klarstellen?

Frau Dr. Docter (Novartis): Vielen Dank, Frau Müller, genau. Genauso würden wir es verstehen. Wir verstehen diese Analyse als eine Art Sicherheitsnetz nach unten. Die Effekte sind extrem konservativ, ihnen fehlt die statistische Kraft, und trotzdem sehen wir noch die signifikanten Vorteile und die gleichgerichteten Effekte zur Gesamtstudie. Deshalb schlagen wir vor, die ASCEMBL in ihrer Gesamtheit zu betrachten und haben die Analyse zur besseren Einordnung für die Nutzenbewertung konstruiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das beantwortet Ihre Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja, das wollte ich wissen. So habe ich das verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Meine Frage war etwas spezifischer. Können Sie auch die Prozentangaben nachreichen, wie viele Patienten intolerant waren und wie viele Patienten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung hatten, die gegen einen Einsatz von Ponatinib gewertet wurde? Diese Angaben fehlen uns. Wir wissen zwar, welche Vortherapien die Patienten hatten, wir wissen aber nicht, wie viele eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder wie viele eine Unverträglichkeit hatten. Diese Zahlen fehlen, und die würden wir für die Einschätzung der Teilpopulation brauchen. Auch die Angaben zu Folgetherapien in dieser Teilpopulation liegen uns aktuell nicht vor. Daher die Frage, ob Sie das nachreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müsste gehen.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das wird Herr Klein-Hessling beantworten.

Herr Klein-Hessling (Novartis): Vielen Dank für die Frage. Ich beantworte die Fragen wieder basierend auf den drei Kriterien, die wir herangezogen haben. Das erste Kriterium, wie wir es heute schon öfter gehört haben, war: Wir haben Patienten eingeschlossen, die Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib bereits erhalten haben oder aufgrund einer Mutation nicht geeignet waren. Nur auf der Basis dieses Kriteriums schließen wir 15 bzw. 12 Patienten in die Teilpopulation ein, respektive 23 bzw. 32 Prozent.

Wenn wir das zweite Kriterium hinzunehmen, also Patienten, die mit Nilotinib und Dasatinib bereits vortherapiert waren und aufgrund einer kardiovaskulären Komorbidität nicht für Ponatinib geeignet waren, dann kommen wir durch diese beiden Kriterien auf 46 bzw. 24 Patienten. Wenn wir noch unser letztes Kriterium hinzuziehen, also Patienten, die bereits Nilotinib und Dasatinib erhalten haben und aufgrund von zu erwartenden Kreuzintoleranzen nicht für Ponatinib geeignet waren, kommen wir auf unsere 65 bzw. 38 Patienten, die wir auf einer Teilpopulation sehen. Ich gehe auch gerne auf die zweite Frage von Ihnen ein. Zu den Folgetherapien kann ich ad hoc leider keine Antwort geben, aber das können wir sehr gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Wenn Sie die Angaben, die Sie mündlich genannt haben, und die Folgetherapien nachreichen, wäre das sehr hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Bitte bis Freitag. Die Zahlen haben Sie, das ist kein großes Problem. – Herr Göbel, bitte.

Herr Göbel: Ich adressiere die Frage an die Kliniker, die die meisten Erfahrungen mit den Patienten haben, auch außerhalb der klassischen Studien. Wir haben ein großes, breites Mutationsbild in den anderen TKI. Die sind schon sehr lange auf dem Markt. Mich interessiert, wie die Mutationslage bei Asciminib ist. Gibt es einen Trend? Gibt es welche, die ähnlich wie die 315I massiv herauskommen? Oder merkt man mit mehr Studien und mehr Patienten, die in der Dritttlinie Asciminib bekommen, dass mehr Mutationen auftreten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Hochhaus hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO): Mutationen entstehen vor allen Dingen dann, wenn eine hohe Tumorlast existiert. Das ist klassischerweise in der Erstlinientherapie, weil da alle bei 100 Prozent anfangen. Deshalb möchte ich die Erstlinienstudie, die ASC4FIRST-Studie, zitieren. Hier haben 5 Prozent der Patienten unter Asciminib eine Mutation bekommen. Vordergründig, fast alle von diesen sind Mutationen der Myristyl-Bindungsstelle, also Mutationen, die wir bisher nicht kannten. Alle diese Mutationen können durch die Gabe eines ATP-Competitors überwunden werden. Das ist kein Problem, das neu entstanden ist und uns wieder vor neue Hürden stellt, sondern das gelöst werden kann. In der ASCSEMBL-Studie sind Mutationen deutlich seltener, weil im Schnitt Patienten später, das heißt mit niedrigerer Tumorlast, angefangen haben, weil wir rechtzeitig die Resistenz erkannt haben und deshalb auf Asciminib versus Bosutinib umstellen konnten. Deshalb sind diese Myristyl-Bindungsstellen-Mutationen bei der Erstlinie deutlicher zu sehen. Aber wie gesagt, nach 96 Wochen sind es nur 5 Prozent der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Gibt es dazu Ergänzungen von den anderen Experten, von Frau Sauße, Herrn Wörmann oder Herrn La Rosée? – Ich sehe keine. Herr Göbel, bitte.

Herr Göbel: Danke. Das reicht für mich heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Danke. – Weitere Fragen, bitte. Das sehe ich nicht. Wir haben eine genaue Punktlandung und können pünktlich zum Brustkrebs weitergehen. Herr Wasmuth, ich gebe Ihnen die Gelegenheit, aus Ihrer Sicht die vergangene Dreiviertelstunde zusammenzufassen.

Frau Pitura: Herr Hecken, ich habe noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, bitte schön.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage an den pU. Es geht um den Anteil der Patienten, die für Nilotinib und Dasatinib nicht infrage kommen. Das wurde mit 87 Prozent angegeben. Diesen Anteil hat das IQWiG als potenziell überschätzt eingeordnet. Sie haben sich in der Stellungnahme dazu geäußert und festgestellt, dass der Anteil der Patienten mit dem kardiovaskulären Risiko hier eher unterschätzt ist. Sie haben auch erläutert, dass in diesen Risikoscore gemäß ESC auch das Land einfließt. Hierfür werden gemäß ESC europäische Länder basierend auf ihrer kardiovaskulären Mortalität in verschiedene Risikoklassen eingestuft. In der Studie waren auch Länder außerhalb Europas rekrutiert. Die wurden mit einer niedrigen Risikoklasse eingespeist. Deshalb wollte ich fragen, wie viele Patienten betraf das in der Studie prozentual, die mit einer niedrigeren Risikoklasse eingestuft wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Herr Klein-Hessling wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Klein-Hessling (Novartis): Vielen Dank für die Frage. Prinzipiell haben wir den ESC-SCORE2 verwendet und gesehen, dass wir über die Studienpopulation hinweg bei Bosutinib 18,4 Prozent der Patienten mit einem Hochrisikoscore bedacht haben, während es im Asciminib-Arm 15,3 Prozent waren. Wie gesagt, haben wir dabei Patienten, die in einem Land

eingeschlossen wurden, das nicht Teil der Publikation war, also nicht in die Berechnung des ESC-SCORES einfließen konnte, als Niedrigrisikoland eingeschlossen. Die Patienten hatten prinzipiell, aber auch im Rahmen des Niedrigisiko-Scores die Möglichkeit, einen hohen ESC-SCORE2 zu erreichen, je nachdem, wie deren Alter, Raucherstatus und Blutdruck war. Wie viele Patienten konkret in einem Niedrigrisikoland eingeschlossen wurden, kann ich Ihnen ad hoc nicht sagen. Auch das könnten wir bei Bedarf nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Docter (Novartis): Ich kann kurz ergänzen: Wir haben den ESC-SCORE ebenfalls als einen Anhaltspunkt für das kardiovaskuläre Risiko herangezogen. Wir haben gesagt, tendenziell halten wir den als einen von vielen Faktoren, die wir hier berücksichtigt haben, als unterschätzt, weil wir bei den Ländern diese konservative Annahme getroffen haben, weil wir bei Rauchern eine konservative Annahme getroffen haben, weil wir das anhand der Studiendaten hergeleitet haben. Wir haben in der Teilpopulation zum Beispiel den ESC-SCORE unberücksichtigt gelassen, weil wir uns hier nah an der wortwörtlichen Formulierung des IQWiG orientiert haben. Aber in der Gesamtschau gehen wir davon aus, dass alle Patienten, wie Herr Hochhaus das eingeführt hatte, in der ASCEMBL-Studie für Bosutinib geeignet waren. Wir wollten das anhand der Studiendaten, die uns vorliegen, simulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Docter. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, das nehme ich so zur Kenntnis. Wenn Sie das noch nachschauen könnten, wäre das hilfreich. Es geht darum zu beurteilen, was diese 87 Prozent anbelangt, die vom IQWiG als überschätzt eingestuft wurden. Das wäre hilfreich für die Interpretation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sie müssten schauen – Sie wollten uns ohnehin die Zahlen und die Folgetherapien schicken –, ob Sie hier noch etwas spezifizieren könnten. Jetzt der nächste Versuch, Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich werde versuchen, zusammenzufassen. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben heute viel über die Frage geredet: Ist die ASCEMBL-Studie in Gänze für die Ableitung eines Zusatznutzen geeignet? Darauf zielte auch die Frage eben ab. Wir haben in dem Zusammenhang viel über Ponatinib gehört. Das möchte ich gerne zusammenfassen. Wir haben gehört, dass in der Population irgendetwas zwischen 50 und 70 Prozent der Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Für die ist Ponatinib nicht die geeignete Therapie. Wir haben gleichzeitig von Herrn Professor Wörmann gehört, dass wir hier bei Ponatinib nur Phase-II-Daten haben, also auch eine niedrigere Evidenzklasse. Wir haben gehört, dass Ponatinib eher als Reservemedikament gesehen wird und der eigentliche Versorgungsstandard hier Bosutinib ist. Wenn ich das alles zusammennehme, dann sehe ich, dass die ASCEMBL-Studie sehr wohl für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet ist. Wir sehen hier entsprechende patientenrelevante und statistisch signifikante Effekte, die den Zusatznutzen für Asciminib begründen. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Frau Professor Sauße, Herrn Professor La Rosée, Herrn Professor Hochhaus und Herrn Professor Wörmann, dass Sie uns die vielen Fragen beantwortet haben. Wir werden das zu diskutieren haben. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 14:22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-301 Asciminib

Stand: Februar 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Asciminib [chronisch myeloische Leukämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Asciminib: Beschluss vom 16. März 2023
- Bosutinib: Beschlüsse vom 19. November 2021 und 21. Februar 2019
- Ponatinib: Beschluss vom 20. November 2020
- Bosutinib: Beschluss vom 21. Februar 2019

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asciminib L01EA06 Scemblix®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Scemblix wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden.
zytotoxische Chemotherapien:	
Busulfan L01AB01 Myleran	Chronische myeloische Leukämie (CML): Palliative Behandlung in der chronischen Phase der Erkrankung nach Versagen einer Primärtherapie (üblicherweise mit Hydroxyurea). Konditionierung von einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation Myleran ist zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei Patienten angezeigt, wenn die Kombination aus hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid als die am besten geeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei: Chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan (FI Endoxan)
Hydroxycarbamid L01XX05 (Litalir®, generisch)	Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit.
Mitoxantron L01DB07 Mitoxantron Teva	Mitoxantron ist in Kombinationsregimen indiziert zur Remissionsinduktion in der Blastenkrise der chronischen myeloischen Leukämie. (FI Mitoxantron Teva)
Vindesin L01CA03	Kombinationschemotherapie: Blastenschub bei chronischer myeloischer Leukämie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Eldisine®	(FI Eldisine)
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Bosutinib L01EA04 Bosulif®	<p>Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase</p> <p>Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden</p>
Ponatinib L01EA05 Iclusig®	Iclusig wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt
Dasatinib L01EA02 Sprycel®	<p>SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase. • CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib
Imatinib L01EA01 Glivec®, generisch	<p>Glivec ist angezeigt zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird. • Erwachsenen und Kindern mit Ph+ CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise
Nilotinib L01EA03 Tasigna®	<ul style="list-style-type: none"> • Tasigna ist angezeigt für die Behandlung von: • erwachsenen Patienten, Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase • erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen und akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib. Wirksamkeitsdaten zu Patienten mit CML in der Blastenkrise liegen nicht vor

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-301 (Asciminib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	27
Referenzen	30

Abkürzungsverzeichnis

2GTKI	second generation tyrosine kinase inhibitors
AE	Adverse effect
ALT	Alanine aminotransferase
AP	Accelerated phase
AST	Aspartate aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Blast crisis
BSH	British Society for Haematology
CCyR	Complete cytogenetic response
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MMR	Major molecular response
NG	New-generation
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinase inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronischer myeloischer Leukämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.12.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 298 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Atallah, E et al., 2023 [1].

Treatment-free remission after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The objective of this study was to summarize the available evidence to compare the efficacy and safety of interventions in the treatment of CP-CML patients who had received ≥ 2 prior TKIs.

Methodik

Population:

- treatment of CP-CML patients who had received ≥ 2 prior TKIs.

Intervention:

- omacetaxine, olverembatinib, allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT), hydroxycarbamide, radotinib, and asciminib, as well as TKIs

Komparator:

- Only two randomized trials, ASCEMBL and OPTIC, compared asciminib to bosutinib
- most studies evaluated a single intervention

Endpunkte:

- Complete cytogenetic response, Major molecular response, Overall survival, Progression-free survival

Recherche/Suchzeitraum:

- Comprehensive searches from the date of inception until May 2021
- Studies were identified through the database searches via Ovid platform (Embase, MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations, and Cochrane Central Register of Controlled Trials), the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), bibliographic search of relevant reviews, and proceedings from the previous 3 years of the key conferences in the field of oncology.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 38 relevant studies

- 2 were randomized trials (ASCEMBL and OPTIC), 13 were single-arm clinical trials, and the remaining 23 were observational studies (4 prospective studies, 18 retrospective studies, and 1 prospective and retrospective cohort study).

Charakteristika der Population/Studien:

- CP-CML patients who had received ≥ 2 prior TKIs

Qualität der Studien:

- Based on the Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool for randomized trials, the ASCEMBL study was conducted well and had an overall low risk of bias, while the OPTIC trial had an overall unclear risk of bias as loss to follow-up was not reported and all patients were not evaluable for efficacy (Supplementary Table S6).

Studienergebnisse:

Evidence on efficacy

Complete cytogenetic response:

- The CCyR rate was reported in 31 studies.
- The CCyR rate ranged from 16.1% with omacetaxine to 64.8% with ponatinib at 6 months, and the corresponding values at 12 months were 16.2% to as high as 83.9% with bosutinib.
- Among the included interventions, the CCyR rates ranged from 38.7% at 6 months to 66% at 10.2 months for asciminib, 20,32 16.2% at 12 months to 83.9% at 12 months for bosutinib, 30,31 6% at 15 months to 69.6% at 40.8 months for ponatinib, 4% at 19.1 months to 16.1% at 6 months for omacetaxine, 28,35 36.8% at 12.8 months to 65.9 at 7.9 months for olverembatinib, 24% at 12 months to 31% at 16 months for nilotinib, 19,38 and 11% at 16 months to 46.2% at 12 months for dasatinib. 19,39 The median time to CCyR was reported as 4.8 months in a study of ponatinib-treated patients.

Major molecular response:

- MMR was reported in 35 studies
- The MMR rate ranged from 10.5% with omacetaxine to as high as 66.7% with ponatinib at 6 months of follow-up and was 14–35% with ponatinib at 12 months of follow-up.
Among the included interventions, the MMR rates ranged from 23.3% at 6 months to 41% at 10.2 months for asciminib, 20,32 13.2% at 6 months to 76.4% at 24 months for bosutinib, 14% at 6 months to 66.7% at 6 months for ponatinib, 27,29 10.5–19.2% at 6 months for omacetaxine 14.7% at 12.8 months to 48.8% at 7.9 months for olverembatinib, 13% at 16 months to 33.3% at 12 months for nilotinib and 20.8% at 12 months to 33.3% at 16 months for dasatinib.

Overall survival:

- OS was reported in 18 studies, and an overview of studies reporting 1- to 5-year rates of OS are summarized in Table 2. The 1-year OS rate ranged from 91% with bosutinib to 100% with ponatinib.
- The 5-year OS rate ranged from 65% with mixed TKIs (dasatinib, nilotinib, bosutinib, and ponatinib) to 96% with bosutinib. In the majority of studies, OS was not reached. Among the included interventions, bosutinib reported highest OS at 2 years, ponatinib at 1 year, and dasatinib or nilotinib at 3 years. In the CML-203 study, the median OS in patients treated with omacetaxine was 30.1 months. In the studies where patients treated with asciminib, OS was not reported. Overall, OS rates decreased from 1 to 5 years.

Progression-free survival:

- PFS was reported in eight studies, and the reported 1- to 5-year PFS rates across studies are summarized in Table 2. PFS rates at 1 year ranged from 77% with bosutinib to 87% with ponatinib.
- Only two studies reported the 5-year PFS rate (54% with dasatinib or nilotinib and 53% with ponatinib).
- Among the included interventions, bosutinib reported highest PFS at 2 years, ponatinib at 3 years, and dasatinib or nilotinib at 5 years. In majority of the studies, PFS was not reached, and the median PFS was reported in three studies, ranging from 7 months for omacetaxine to 45 months for ponatinib.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The findings from current SLR demonstrated the lack of data for patients with CML treated with ≥ 2 TKIs. TKIs such as asciminib, ponatinib, and bosutinib are valid options for those patients. Further research is needed to identify the best treatment option for patients with CML receiving later lines of therapy.

Kommentare zum Review

Es wurden vorwiegend einarmige Studien eingeschlossen. Nur zwei randomisierte Studien, ASCEMBL und OPTIC, verglichen Asciminib mit Bosutinib, eingeschlossen. Zulassung der Wirkstoffe beachten.

Yassine F et al., 2022 [8].

Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Chronic Phase CML Resistant or Intolerant to Tyrosine Kinase Inhibitors.

Fragestellung

a systematic review/meta-analysis (SR/MA) of the available literature to assess the totality of evidence regarding the efficacy of allo-HCT in patients with TKI-resistant CP-CML.

Methodik

Population:

- patients who received an allo-HCT for treating CP-CML that was either TKI resistant or intolerant.

Intervention:

- allo-HCT

Komparator:

- other available therapies

Endpunkte:

- OS, progression-free survival [PFS], disease-free survival [DFS], complete remission [CR], and molecular response [MR] and harms (NRM, relapse, and acute [aGVHD] and chronic [cGVHD] graft-versus-host disease

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE and Embase on January 24, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodologic quality of eligible studies was assessed using the Newcastle Ottawa Scale modified for single-arm cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population/Studien:

- Only nine studies (n = 439 patients) met our inclusion criteria [4,12-19]. Stratification by age group yielded three studies (n = 200 patients) in the adult, one study (n = 28 patients) in the pediatric, and five studies (n = 211 patients) in the mixed population.

Qualität der Studien:

Table 2. Risk of bias in included studies.

Study	Representativeness of the patient cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that the outcome of interest was not present at the start of study	Assessment of outcome	Length of follow-up	Adequacy of follow-up
Adults						
Jabbour et al. [12]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Nair et al. [13]	Unclear/high risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Kondo et al. [14]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Pediatric						
Suttorp et al. [15]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Mixed/unclear						
Bornhäuser et al. [16]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear/high risk	Low risk
Perz et al. [17]	Unclear/high risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear/high risk	Low risk
Saussele et al. [4]	Low risk	Unclear/high risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Lee et al. [18]	Unclear/high risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Kruger et al. [19]	Unclear/high risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Studienergebnisse:

- For adult allo-HCT recipients, the pooled OS, DFS, CR and, MR were 84% [95% confidence interval (CI) 59-99%], 66% (95% CI 59-73%), 56% (95% CI 30-80%), and 88% (95% CI 62-98%), respectively.
- Pooled NRM and relapse were 20% (95% CI 15-26%) and 19% (95% CI 10-28%), respectively.

Fazit der Autoren

In conclusion, our results suggest that allo-HCT is an effective treatment strategy for CML patients who are resistant or intolerant to TKIs.

Singh, A. K. et al., 2022 [4].

Impact of imatinib treatment on renal function in chronic myeloid leukaemia patients.

Fragestellung

to summarize the impact of imatinib use on renal function in CML patients.

Methodik

Population:

- CML patients

Intervention:

- imatinib

Komparator:

- non-imatinib/other TKIs

Endpunkte:

- renal dysfunction risk (characterized by a decline in eGFR)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and Embase from inception to 20 August 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa scale (NOS) / GRADE

Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:**

- 9 studies

Charakteristika der Population/Studien:

- All included studies were retrospective cohort in nature except the study, which was prospective in nature. Studies were conducted between 2011 and 2020. Three studies were conducted in Japan, two in the US, one in each Brazil, China, and Italy. The current study was based on 1680 patients exposed to imatinib, and the mean follow-up period of the patients was 6.64 years. The median duration of imatinib treatment varies from 42 to 108 months. Imatinib was given in the dose of 400 mg/day in majority of the included studies. At the baseline, patients in all the included studies were in stage-II CKD (eGFR between 60 and 89 ml/min/1.73 m²) except in the study by Cortes et al. (stage-III CKD).

Qualität der Studien:

- The majority of the included studies were found to be of moderate risk of bias.
- GRADE criteria revealed low certainty of evidence

Studienergebnisse:

- Majority of the studies (n = 6) reported significantly ($p < .05$) decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) after imatinib treatment.
- The risk of developing renal dysfunction (chronic kidney disease or acute kidney injury) was found to be significantly higher in imatinib users as compared to other tyrosine kinase inhibitor (TKI) users with a pooled relative risk of 2.70 (95% CI: 1.49–4.91).
- Sensitivity analysis also revealed a consistently high risk of renal dysfunction with imatinib use.

Fazit der Autoren

This meta-analysis found a significantly increased risk of renal dysfunction (CKD or AKI) in imatinib users compared to other TKI users. Observed risk was of low certainty as per the GRADE methodology. We recommend judicious use of imatinib in CML patients with comorbidities or at risk of renal function decline. We also recommend close monitoring of renal function in CML patients with pre-existing renal impairment and to avoid use of other nephrotoxic drugs.

Mulas O et al., 2021 [2].

Arterial Hypertension and Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

to evaluate with a systematic review and meta-analysis the real incidence of hypertension in CML patients treated with second- or third-generation TKI.

MethodikPopulation:

- CML patients treated with new-generation TKI (NGTKI)

Intervention:

- secondor third-generation TKI

Komparator:

- imatinib

Endpunkte:

- Cardiovascular, Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine kinases inhibitor, and Hypertension

Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed database, Web of Science, Scopus, and ClinicalTrials.gov were systematically searched for studies published between January 1, 2000, and January 30, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality rating of randomized clinical trials and observational studies was performed using the NIH Study Quality Assessment Tools

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 29 articles were included in the qualitative analysis, with a total sample of 5,533 patients examined. Overall, 29 studies were considered for the quantitative analysis, 28 in the pooled analysis, and 10 in the meta-analysis

Charakteristika der Population/Studien:

- A pooled analysis of hypertension incidence was 10% for all new-generation TKI, with an even higher prevalence with ponatinib (17%).

Qualität der Studien:

Study	Treatment	Quality assessment
Bfore²¹	Bosutinib	Fair
García-Gutiérrez 2018²⁶	Bosutinib	Poor
Hino 2020²²	Bosutinib	Fair
Gambacorti-Passerini 2018²⁴	Bosutinib	Good
Bela²³	Bosutinib	Fair
Caocci 2019²⁵	Bosutinib	Fair
Maiti 2020²⁷	Dasatinib	Good
Dasision²⁸	Dasatinib	Fair
S0325³⁰	Dasatinib	Poor
Suh 2017³²	Dasatinib	Poor
START Rollover²⁹	Dasatinib	Fair
Star-R³¹	Dasatinib	Fair
ENESTnd³³	Nilotinib	Good
Lasor³⁴	Nilotinib	Fair
Saydam 2018³⁵	Nilotinib	Fair
ENESTcmr³⁶	Nilotinib	Fair
NCT00129740³⁸	Nilotinib	Fair
ENEST1st³⁷	Nilotinib	Good
Caocci 2019³⁹	Ponatinib	Fair
Devos 2019⁴⁰	Ponatinib	Poor
Fava 2019⁴¹	Ponatinib	Poor
Epic⁴⁷	Ponatinib	Fair
Binotto 2018⁴⁴	Ponatinib	Fair
Heiblig 2018⁴²	Ponatinib	Fair
Pace⁶	Ponatinib	Fair
Breccia 2018⁴³	Ponatinib	Fair
NCT01570868⁴⁶	Ponatinib	Fair
Iurlo 2020⁴⁵	Ponatinib	Fair
NCT01746836⁴⁷	Ponatinib	Good

Studienergebnisse:

- The comparison with the first generation imatinib confirmed that nilotinib was associated with a significantly increased risk of hypertension (RR 2; 95% CI; 1.39-2.88, I²=0%, z=3.73, p=0.0002).
- The greatest risk was found with ponatinib (RR 9.21; 95% CI; 2.86-29.66, z=3.72, p=0.0002).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, NGTKIs are associated with higher incidence of hypertension. Timely recognition and treatment would allow a reduced risk of developing cardiovascular events.

Wang Z et al., 2021 [7].

Comparison of Hepatotoxicity Associated with New BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors vs Imatinib Among Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

The aim of this study was to compare the risk of all grades and high grades (grades 3 and 4) hepatotoxicity associated with 4 new-generation BCR-ABL TKIs (bosutinib, dasatinib, nilotinib, and ponatinib) vs the first generation BCR-ABL TKI imatinib in patients with CML.

MethodikPopulation:

- patients with the chronic phase of CML (CP CML)

Intervention:

- new generation of BCR-ABL TKI (bosutinib, dasatinib, nilotinib, or ponatinib)

Komparator:

- imatinib

Endpunkte:

- primary outcome: hepatotoxicity, including all grades and grades 3 and 4 of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) elevation
- Adverse events, OS and the MMR reported at 12 months

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 2000 to April 2020: PubMed, Embase, and Cochrane library databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- a total of 9 studies with 3475 patients were included for statistical analysis

Charakteristika der Population:

- The studies included in the meta-analysis were published between 2010 and 2018. TKIs included in the analysis were bosutinib (n = 2), dasatinib (n = 3), nilotinib (n = 3), and ponatinib (n = 1). As per inclusion criteria, all included studies were randomized, imatinib-controlled trials. Only one study was conducted in a single country (China), and 6 of 9 studies (67%) were conducted in the US or Canada in partnership with other countries. All 3475 patients included in this meta-analysis were diagnosed with the chronic phase of CML (CP CML); 2059 (59.2%) were male patients; and the median (range) patient age was 49 (18 to 91) years.

eTable 2: Characteristics of included studies and quality assessment.

Authors (year)	Trial register	Trial desig	Countr y	Treatme nt arm	Numbe r of	Populatio n	Media n age	Male,n (%)	Jada d
Gambacorti-Passerini et al. ²³	NCT00574873	Phase III; RCT	30 countries	bosutinib	250	chronic	48(19-	149(59.	2
				imatinib	252	phase	47(18-	135(53.	
				400		CML	89)	6)	
Cortes et al. ²⁴ 2018	NCT02130557	Phase III;	27 countries	bosutinib	268	chronic	53(18-	156(58.	2
				imatinib	268	phase	53(19-	155(57.	
Hjorth-Hansen et al. ²⁵ 2014	NCT00852566	Phase II; RCT	Finland, Norway	dasatinib	22	chronic	53(29-	7(31.8)	2
				imatinib	24	phase	58(38-	15(62.5)	
				400		CML	78)		
Kantarjian et al. ²⁶	NCT00481247	Phase III;	28 countries	dasatinib	259	chronic	46(18-	144(56)	3
				imatinib	260	phase	49(18-	163(63)	
Radich et al. ²⁷ 2012	NCT00070499	Phase II;	Canada, United	dasatinib	123	chronic	47(18-	75(61)	3
				imatinib	123	phase	50(19-	72(58.5)	
Hughes et al. ²⁸ 2014	NCT00760877	Phase III;	6 countries	nilotinib	104	chronic	46 (23-	71(68.3)	2
				imatinib	103	phase	52 (19-	65(63.1)	
Saglio et al. ²⁹ 2010	NCT00471497	Phase III;	36 countries	nilotinib	563	chronic	47(18-	333(59.	3
				imatinib	283	phase	46(18-	158(56)	
Wang et al. ³⁰ 2015	NCT01275196	Phase III;	China	nilotinib	134	chronic	41(18-	91(67.9)	3
				imatinib	133	phase	39(19-	81(60.9)	
Lipton et al. ³¹ 2016	NCT01650805	Phase III;	25 countries	ponatinib	154	chronic	55 (18-	97(63)	3
				imatinib	152	phase	52 (18-	92(61)	

Qualität der Studien:

- Since most of the trials were not blinded, all included studies had low to moderate quality with a Jadad score of 2 or 3 (the Jadad score scale ranges from 0 to 5, with higher scores indicating higher study quality).
- Siehe oben, eTable2

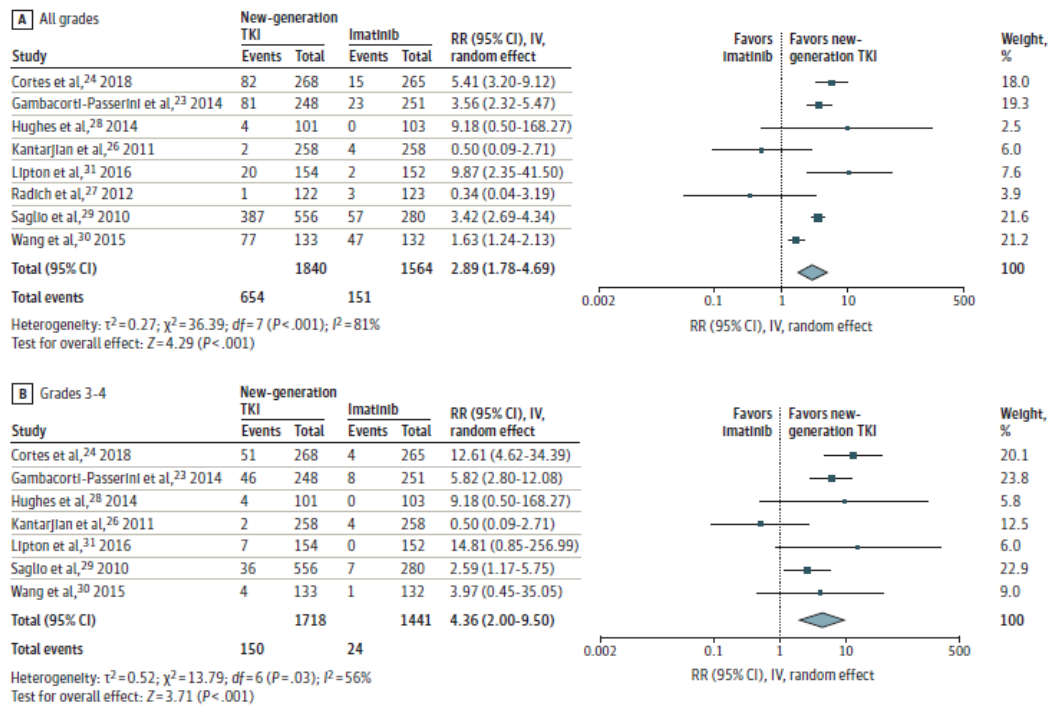
Studienergebnisse:

ALT Elevation

- All grades of ALT elevation occurred in 654 of 1840 patients (35.5%) treated with new-generation TKIs vs 151 of 1564 patients (9.7%) treated with imatinib. The use of new-generation TKIs was associated with a statistically significant overall increase in the risk of developing all grades of ALT elevation compared with imatinib (RR, 2.89; 95%CI, 1.78-4.69; $P < .001$). When stratified by type of drug, bosutinib (RR, 4.27; 95%CI, 2.85-6.39; $P < .001$), nilotinib (RR, 2.54; 95%CI, 1.26-5.11; $P = .009$), and ponatinib (RR, 9.87; 95%CI, 2.35-41.50; $P = .002$) were associated with an increased risk of all grades of ALT elevation, but dasatinib was not associated with an increased risk of all grades of ALT elevation (RR, 0.43; 95%CI, 0.11-1.67; $P = .22$).
- Grades 3 and 4 ALT elevation was observed in 150 of 1718 patients (8.73%) treated with new-generation TKIs compared with 24 of 1440 patients (1.67%) treated with imatinib. Patients who received new-generation TKIs were more likely to develop grades 3 and 4 elevation of ALT levels (RR, 4.36; 95%CI, 2.00-9.50; $P < .001$) compared with controls.

Subgroup analysis indicated that bosutinib (RR, 7.91; 95%CI, 3.77-16.60; $P < .001$) and nilotinib (RR, 2.94; 95%CI, 1.42-6.06; $P < .001$) were associated with an increased risk of grades 3 and 4 ALT elevation, whereas dasatinib (RR, 0.50; 95%CI, 0.09-2.71; $P = .42$) and ponatinib (RR, 14.81; 95%CI, 0.85-256.99; $P = .06$) were not.

Figure 1. Pooled Analysis of All-Grade and Grades 3-4 Alanine Aminotransferase Elevation

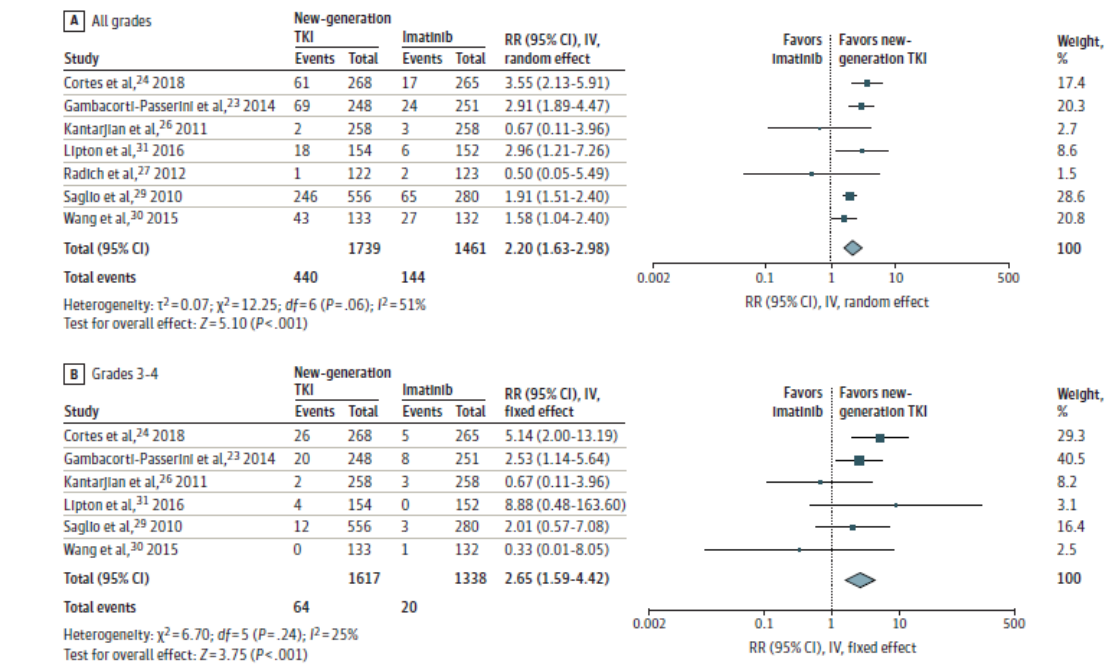


IV indicates inverse variance method; RR, relative risk; TKI, tyrosine kinase inhibitors.

AST Elevation

- All grades of AST elevation occurred in 440 of 1739 patients (25.3%) treated with new-generation TKIs vs 144 of 1461 patients (9.9%) treated with imatinib. New-generation TKIs were also associated with a significantly increased risk of all grades of AST elevation compared with imatinib (RR, 2.20; 95%CI, 1.63-2.98; $P < .001$). Subgroup analysis indicated that the difference was statistically significant for bosutinib (RR, 3.16; 95%CI, 2.27-4.39; $P < .001$), nilotinib (RR, 1.82; 95%CI, 1.49-2.23; $P < .001$), and ponatinib (RR, 2.96; 95%CI, 1.21-7.26; $P = .02$), whereas no difference was found for dasatinib (RR, 0.60; 95%CI, 0.14-2.51; $P = .49$).
- Grades 3 and 4 AST elevation was observed in 64 of 1617 patients (3.9%) treated with new-generation TKIs vs 20 of 1338 patients (1.5%) treated with imatinib. Compared with imatinib, new-generation TKIs were associated with a significantly increased risk of high-grade AST elevation (RR, 2.65; 95%CI, 1.59-4.42; $P < .001$). Significantly increased risks were observed for bosutinib (RR, 3.41; 95%CI, 1.85-6.27; $P < .001$) but not the other TKIs (dasatinib: RR, 0.67; 95%CI, 0.11-3.96; $P = .66$; nilotinib: RR, 1.58; 95%CI, 0.49-5.09; $P = .44$; and ponatinib: RR, 8.88; 95%CI, 0.48-163.6; $P = .14$).

Figure 2. Pooled Analysis of All-Grade and Grades 3-4 Aspartate Aminotransferase Elevation



IV indicates inverse variance method; RR, relative risk; TKI, tyrosine kinase inhibitors.

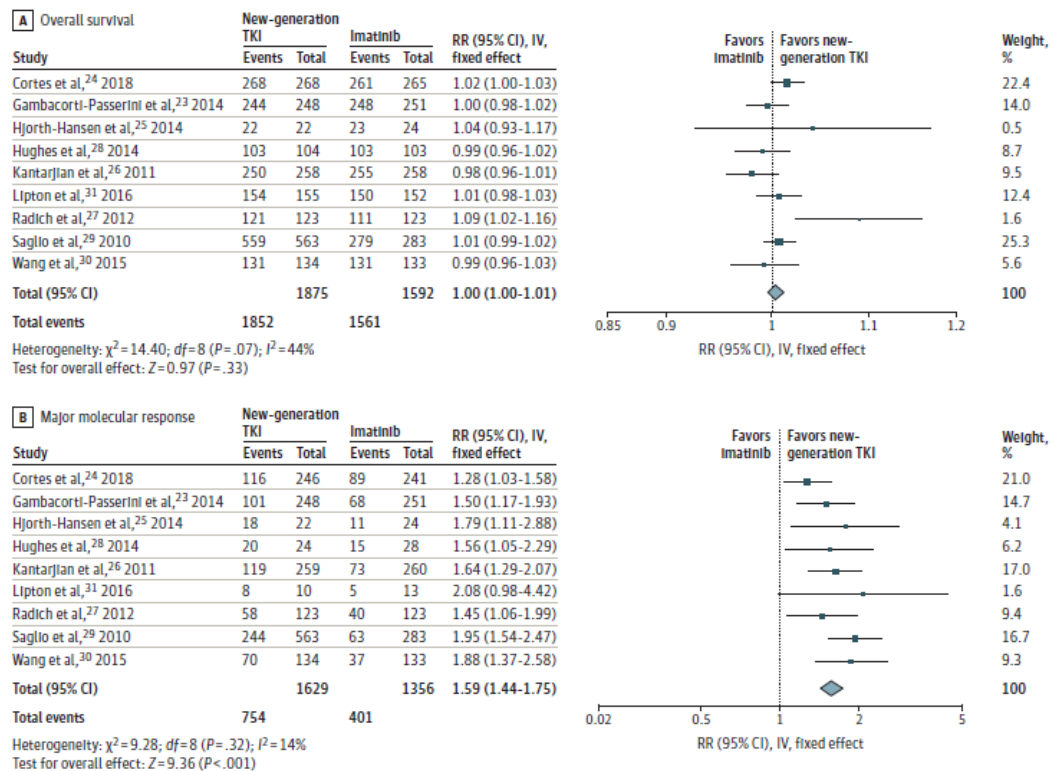
Overall Survival

- As shown in Figure 3A, death during the first year occurred in 23 of 1875 patients (1.23%) treated with new-generation TKIs compared with 31 of 1592 patients (1.95%) treated with imatinib. There was no statistical difference in mortality rate at 1 year between new-generation TKIs and imatinib (RR, 1.00; 95%CI, 1.00-1.01; $P = .33$). Stratification by treatment did not change the results (bosutinib: RR, 1.01; 95%CI, 0.99-1.02; $P = .25$; dasatinib, RR, 1.00; 95%CI, 0.97-1.02; $P = .81$; nilotinib: RR, 1.00; 95%CI, 0.99-1.01; $P = .83$; and ponatinib: RR, 1.01; 95%CI, 0.98-1.03; $P = .55$).

MMR

- As shown in Figure 3B, 754 of 1629 patients (46.3%) treated with new-generation TKIs achieved an MMR at 1 year compared with 401 of 1356 patients (29.6%) treated with imatinib. Pooled data showed that new-generation TKIs were associated with a higher rate of MMR at 1 year compared with imatinib (RR, 1.59; 95%CI, 1.44-1.75; $P < .001$). Similar results were observed for each TKI, although the increase of MMR rate for ponatinib did not achieve statistical significance (bosutinib: RR, 1.37; 95%CI, 1.16-1.61; $P < .001$; dasatinib: RR, 1.60; 95%CI, 1.34-1.90; $P < .001$; nilotinib: RR, 1.84; 95%CI, 1.56-2.19; $P < .001$; and ponatinib: RR, 2.08; 95%CI, 0.98-4.42; $P = .06$).

Figure 3. Pooled Analysis of Overall Survival and Major Molecular Response



IV indicates inverse variance method; RR, relative risk; TKI, tyrosine kinase inhibitors.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis found a significant increase in the risk of hepatotoxicity associated with the use of bosutinib, nilotinib, and ponatinib compared with imatinib. Treatment with these TKIs should be considered with frequent hepatic function monitoring. As the risk of hepatotoxicity of nilotinib seems to be associated with the dose administered, further studies are needed to clearly define the dose regimen of each BCR-ABL TKI, which will provide the best clinically relevant benefit risk profile.

Kommentare zum Review

- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.
- Untersuchte Interventionen umfassen auch Ponatinib, welches keine Zulassung im AWG hat

Vener C et al., 2020 [6].

First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to provide comprehensive, updated, and precise information regarding the comparative efficacy and safety of TKIs (imatinib vs dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib), with particular emphasis on drug-related AEs.

Methodik

Population:

- adults with newly diagnosed Ph1 CP CML

Intervention:

- imatinib

Komparator:

- second-generation (dasatinib, nilotinib, bosutinib) and third generation (ponatinib) TKIs

Endpunkte:

- OS, progression-free survival (PFS), response, and safety (hematological and nonhematological AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and ClinicalTrials.Gov databases
- RCTs or quasi-RCTs conducted between 1990 and 28 May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs published between 1990 and 2019 (involving 3262 participants)

Qualität der Studien:

- All of the articles were at low risk except for the risk-of-performance bias (although it must be remembered that blinding trial participants and study personnel may not be ethical in an oncological setting) and the risk of “other bias” (6 of the 7 trials [85.7%] were sponsored by a pharmaceutical company).
- GRADE showed that the certainty of the evidence ranged from high to moderate.

Studienergebnisse:

- Two RCTs (imatinib vs nilotinib and imatinib vs dasatinib) found no difference in 5-year OS or PFS.
- Second- and third-generation TKIs improved 3-month major molecular responses (relative risk [RR], 4.28; 95% confidence interval [CI], 2.20-8.32) and other efficacy outcomes, decreased accelerated/blastic-phase transformations (RR, 0.44; 95% CI, 0.26-0.74), but were associated with more cases of thrombocytopenia (RR, 1.57; 95% CI, 1.20-2.05), cardiovascular events (RR, 2.54; 95% CI, 1.49-4.33), and pancreatic (RR, 2.29; 95% CI, 1.32-3.96) and hepatic effects (RR, 3.51; 95% CI 1.55-7.92).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, on the basis of secondary efficacy outcomes, the findings of our meta-analysis, supported by GRADE-assessed quality evidence,²⁸ suggest that patients with newly diagnosed CP CML without comorbidities should receive second- or third-generation TKIs; however, on the basis of toxicity outcomes, patients with comorbidities should preferably be treated with imatinib. The use of imatinib is further supported by the current availability of a cheaper generic imatinib. Our data could be used to implement a health

technology assessment, and the updated RCT FU data may be useful for making a meta-analysis of primary efficacy outcomes such as OS and PFS after 60 months or more.

We cannot recommend a specific newer TKI because there are no head-to-head RCTs: a network meta-analysis is required. The definition of the optimal TKI for patients with newly CP CML should consider AEs and comorbidities as well as molecular/cytogenetic responses and transformation rates.

3.3 Leitlinien

Smith G et al., 2020 [5].

British Society for Haematology (BSH)

A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide healthcare professionals with clear guidance on the investigation and management of CML in adults and children.

Methodik

This guideline was compiled according to the British Society for Haematology (BSH) process described at <http://www.b-sh.org.uk/guidelines>.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des LL-Gremiums unklar; Patientenvertretung im Reviewprozess involviert (This guideline has also been reviewed by patient representatives from CML Support (<http://www.cmlsupport.org>). These organisations do not necessarily endorse the contents.)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit: The BSH paid expenses incurred during the writing of this guidance. All authors have made a declaration of interests to the BSH and task force Chairs which may be reviewed upon request.
- Systematische Suche der Literatur ausführlich dargelegt
- Keine Informationen zur systematischen Auswahl und Bewertung der Literatur
- Keine Angaben zum Konsensusprozess
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig.
- Verbindung zwischen Empfehlung und zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- In MEDLINE and EMBASE up to January 2018.

LoE/GoR

- The Grading of Recommendations Assessment (GRADE) nomenclature was used to evaluate levels of evidence and to assess the strength of recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

- *Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

Recommendation for primary therapy for patients in chronic phase

- Imatinib is the recommended first-line treatment for the majority of adults and children with CML presenting in CP. Grade IA

- All patients should have baseline assessment with an electrocardiogram (ECG), lipid profile, fasting glucose or HbA1c, cardiovascular disease risk assessment, and hepatitis B and C screening. Grade 2B
- Consider a 2GTKI for:
 - patients with a high or intermediate ELTS or Sokal score. Grade 2B
 - patients who wish to explore treatment discontinuation at an early stage, e.g. female patients who wish to become pregnant. Grade 2B
- Co-morbidities should be assessed to help in the choice of 2GTKI. Grade 2B

Background:

- Four TKIs— imatinib, and the second generation (2G) TKIs bosutinib, dasatinib and nilotinib — are now licensed for use in newly diagnosed patients, of which all but bosutinib are NICE-approved. The 2GTKIs have been trialled directly against imatinib in large phase III randomised studies with remarkably similar results to each other (Appendix 1).
- The majority of patients diagnosed in 2019 have a realistic prospect of a life expectancy similar to that of the normal population.¹¹ For many patients there is no reason to choose a 2GTKI over imatinib which has a well-established safety profile with no life-threatening long-term side effects identified to date.⁶³ More patients are likely to die of causes other than their leukaemia, and co-morbidities are more predictive of death.¹³⁶ Furthermore the German CML IV study showed that 88% of imatinib-treated patients (some receiving higher doses of 800 mg) achieved a major molecular response (MMR) by 10 years suggesting efficacy similar to that seen with 2GTKIs.⁵⁸ In children, first-line imatinib therapy achieves 60–70% complete cytogenetic response (CCyR) rates and 45% MMR rates at 12 months.¹⁵⁰
- However, there are some groups in CP that might benefit from 2GTKIs upfront:
 - 1. Patients with high or intermediate ELTS or Sokal scores in whom a reduction in disease progression has been demonstrated with a first-line 2GTKI.^{30,79,96,158}
 - 2. Women who wish to have children, where the more rapid molecular response achieved with a 2GTKI is desirable (see the section ‘CML and parenting’).
 - 3. ‘Younger’ patients, nominally the under 30s, and children, who are excellent candidates for stem cell transplantation if the need arises, and in whom concerns have been raised regarding more aggressive disease at presentation.¹⁷ In a Phase II study as first-line therapy in children, dasatinib achieved a 92% CCyR and 52% MMR at 12 months in CP CML leading to a licence for its use.⁵¹
- The early use of a more potent TKI should be balanced against the risk of inducing and/or exacerbating concomitant illnesses (Table II). This is particularly pertinent in older patients as the number of co-morbidities increases with advancing age.¹³⁶ Although there is no evidence that older patients respond less well to TKI^{10,15,28} older subjects may handle drugs differently and/or be receiving other medications affecting the CYP450 pathway (which decrease TKI metabolism and enhance their complications) and hence often require more frequent dose reductions or treatment interruptions than younger patients.⁹⁷
- All patients should have assessment of cardiac risk using a cardiovascular disease (CVD) risk assessment algorithm (QRisk3) -or equivalent, electrocardiogram (ECG), baseline estimates of lipid profiles, and fasting glucose and/or HbA1c levels.¹⁵⁴ Given recent data suggesting the use of TKIs may be associated with reactivation of hepatitis viruses, all patients should have pre-treatment hepatitis B and C serology assessments.⁷⁴

Table II. Guidelines for first-line TKI choice by pre-existing medical condition (adapted from Michael Deininger, personal communication).

Co-morbidity	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib
Hypertension	■			■
Ischaemic heart disease				■
Cerebrovascular thrombosis				■
Peripheral arterial occlusive disease				■
Prolonged QT interval*				■
Congestive cardiac failure	■	■	■	■
Diabetes mellitus	■	■	■	■
Gastrointestinal bleeding†	■	■	■	■
Pulmonary hypertension	■	■	■	■
Chronic pulmonary disease	■	■	■	■
Pancreatitis	■	■	■	■
Abnormal liver function	■	■	■	■

■ no contra-indication; ■ low risk of exacerbation of pre-existing condition; ■ intermediate risk of exacerbation of pre-existing condition; ■ avoid if possible.

*Some evidence that all 2GTKI prolong QT.

†Imatinib has been associated with the development of gastric antral vascular ectasia (GAVE).

Appendix 1

First-line TKI therapy.

- Studies of imatinib versus 2GTKIs show that, with a maximum of five years follow-up, there are no differences in OS,^{30,32,66,79,85,88,90,96,133} although differences are beginning to emerge with respect to a lower incidence of CML-related deaths in the 2GTKI arms, particularly with nilotinib.⁶⁶
- This is supported by a reduction in the number of patients experiencing disease progression on 2GTKI. It is also clear that the 2GTKIs not only induce deeper molecular responses in a higher proportion of patients, but also achieve these responses more rapidly (Table AI).

Table AI. Outcome of first-line therapy with TKIs, derived from Phase II randomised commercial studies* and TIDEL-II reflecting early switch of imatinib to nilotinib.

	Imatinib vs. bosutinib ¹	Imatinib vs. dasatinib	Imatinib vs. nilotinib ²	TIDEL-II Single arm
5-yr overall survival (%)	NA	90 vs. 91	91.7 vs. 93.7	96
PFS (%)	NA	86 vs. 85	91 vs. 92.2	95
5-yr freedom from CML-related death(%)	NA	NG	93.8 vs. 97.7	NG
No. of progressions				
12 months	6 vs. 4	9 vs. 5	11 vs. 2	NG
36 months	NA	13 vs. 8	12 vs. 2	7
60 months	NA	19 vs. 12	21 vs. 10	NA
No. of patients dying of CML by five years		17 vs. 9	16 vs. 6	5
CCyR (%)				
12 months	66.4 vs. 77.2	72 vs. 83	65 vs. 80	87
24 months	NA	82 vs. 86	77 vs. 87	83
36 months	NA	83 vs. 87	NG	NG
MR3 (MMR) (%)				
12 months	36.9 vs. 47.2	28 vs. 46	27 vs. 55	62
24 months	NA	46 vs. 64	44 vs. 67	70
60 months	NA	64 vs. 76	60.4 vs. 77	NG
MR4 (%)				
24 months	NA	22 vs. 44	18 vs. 33	33
60 months	NA	NG	41.7 vs. 65.6	NG
MR4.5 (%)				
24 months	NA	8 vs. 19	9 vs. 25	32
60 months	NA	33 vs. 42	31.4 vs. 53.5	NG
MR3 (MMR) at three years (%) Hasford ^d /Sokal ⁿ				
Low	46.3 vs. 58.1**	65 vs. 83	62.5 vs. 76.7	79 ³
Intermediate	39.1 vs. 44.9**	57 vs. 65	54.5 vs. 75.2	
High	16.7 vs. 34**	42 vs. 61	38.5 vs. 66.7	72

1 = 12 months follow-up data only available at the FDA approved starting dose of 400 mg daily.

2 = Nilotinib results given for 300 mg bd as this is the dose licensed for use in newly diagnosed patients

3 = results at 24 months.

^d = dasatinib, ⁿ = nilotinib, NA = not applicable, NG = not given, ** = results at 12 months.

*The following studies are included: 30,32,66,79,85,88,90,96,133. Direct comparison of the individual trials is not possible because of differences between studies including eligibility/ineligibility criteria, definitions of response evaluations and methodology of analysis.

Management of patients who are resistant to or intolerant of first-line therapy

Recommendations

- Change to an alternative TKI should be considered if treatment failure on first-line therapy is documented. Grade 1A
- The choice of second-line therapy in resistant patients is initially guided by BCR-ABL1 KD mutational analysis. Grade 1B
- Dose escalation to 600 mg of imatinib per day is reasonable for patients with a suboptimal response meeting the ELN 'warning' criteria and with good tolerance of the standard dose. Grade 2B
- In the absence of specific mutations the patients preexisting co-morbidities and the known side effect profiles of the 2GTKIs should inform the treatment choice. Grade 2B

Management of patients with advanced-phase disease — accelerated phase and blast crisis

Recommendations

- Patients in de novo AP CML should ideally be treated with a 2GTKI or with consideration of alloSCT if suboptimal response. Grade 1B
- All responding, transplant-eligible patients in BC CML should proceed to alloSCT. Grade 1B

Allogeneic stem cell transplantation in CML

Recommendations

- AlloSCT should be considered for CP CML patients who are resistant to at least one 2GTKI, though a trial of a 3GTKI is reasonable prior to committing to transplantation. Some patients with intolerance to multiple TKIs may justifiably proceed to fourth-line therapy. Grade 2B
- Use of TKIs post-transplant may be needed in selected patients previously in AP or BC CML, especially following a RIC transplant. Grade 2B
- AlloSCT is recommended for the majority of eligible patients progressing to AP CML, but not those presenting in AP and achieving an optimal cytogenetic and MR to TKI therapy. Grade 2A
- Achievement of CP2 using chemotherapy/alternative TKIs prior to allograft is recommended. Grade 2A
- Three-monthly molecular monitoring post-transplant and intervention with DLI and/or TKI (if there is a drug available to which the patient is not resistant) is advised to treat MRD and/or molecular relapse. Grade 2A

Referenzen aus Leitlinien

30. Cortes JE et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:231–7.
32. Cortes JE et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016b;34:2333–40.
66. Hochhaus A et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016;30:1044–54.
79. Jabbour E et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014;123:494–500.
85. Kantarjian H et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2260–70.
88. Kantarjian HM et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011b;12:841–51.
90. Kantarjian HM et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012;119:1123–9.
96. Larson RA et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012;26:2197–203
133. Saglio G et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010b;362:2251–9.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [3].

Chronic myeloid leukemia; version 3.2025 - November 27, 2024

Zielsetzung/Fragestellung

Management of CML.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- unklar

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

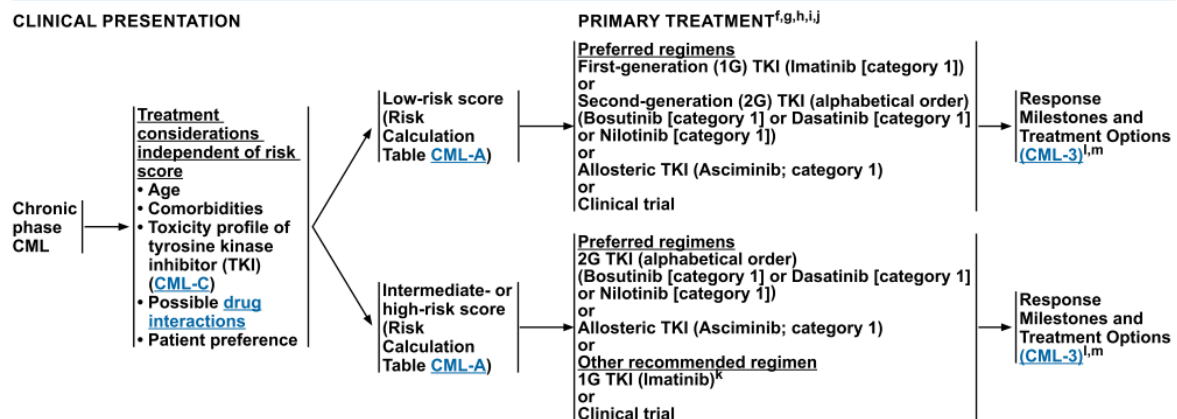
NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen



^f If treatment is needed during pregnancy, it is preferable to initiate treatment with interferon alfa-2a; in the United States, peginterferon alfa-2a is the only interferon available for clinical use. TKI therapy, particularly during the first trimester, should be avoided because of teratogenic risk. See [Management of CML During Pregnancy \(CML-E\)](#).

^g Based on follow-up data from the BFORE, DASISION, ENESTnd, and ASC4FIRST trials, 2G TKIs (bosutinib, dasatinib, or nilotinib) and allosteric TKIs (asciminib) are preferred for patients with an intermediate- or high-risk score. 2G and allosteric TKIs should also be considered for specific subgroups (based on the assessment of treatment goals and benefit/risks), for example, younger patients who are interested in ultimately discontinuing treatment and especially young patients assigned female at birth whose goal is to achieve a deep and rapid molecular response and eventual discontinuation of TKI therapy for family planning purposes.

^h Limited available evidence from small cohort studies suggests that initiation of first-line TKIs (bosutinib, dasatinib, or nilotinib) at lower doses (to minimize treatment-related adverse events) and dose reduction (with close monitoring) in patients who achieve optimal responses are appropriate strategies to reduce the risk of long-term toxicities. However, the minimum effective dose or optimal de-escalation of TKI (bosutinib, dasatinib, or nilotinib) has not yet been established in prospective randomized clinical trials. See the [Discussion](#) section for [Dose Modifications of TKI Therapy](#).

ⁱ TKIs (e.g., nilotinib) are available in different formulations, dosage forms, and strengths that are subject to different administration instructions. These products are not interchangeable. Refer to package insert for full prescribing information for specific TKIs: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

^j Innovator and generic drugs approved by the regulatory authorities based on pharmacokinetic equivalence can be used interchangeably. FDA-approved generic versions are appropriate substitutes for innovator drugs (Kantarjian H, et al. *Lancet Haematol* 2022;9:e854-e861; Haddad FG, Kantarjian H. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22:e237116).

^k Imatinib may be preferred for patients who are older with comorbidities such as cardiovascular disease.

^l [Criteria for Response and Relapse \(CML-F\)](#).

^m [Monitoring Response to TKI Therapy and Mutational Analysis \(CML-G\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

EARLY TREATMENT RESPONSE MILESTONES CRITERIA FOR RESPONSE AND RELAPSE

BCR::ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months ⁿ
>10% ^o	YELLOW	RED	
>1%–10% ^p	GREEN		ORANGE
>0.1%–1%	GREEN		LIGHT GREEN
≤0.1%	GREEN		

COLOR	CONCERN	CLINICAL CONSIDERATIONS ^r	RECOMMENDATIONS ^{r,i}
RED	TKI-resistant disease ^q	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient adherence and drug interactions Consider BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis^s Consider bone marrow cytogenetic analysis to assess additional chromosomal abnormalities (ACAs) 	Switch to alternate TKI (CML-5) (other than imatinib) and evaluate for allogeneic HCT
YELLOW	Possible TKI resistance ^q	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient adherence and drug interactions Consider BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis^s 	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI ^p
ORANGE **NEW**	Possible TKI resistance ^q	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient adherence and drug interactions Consider BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis^s Consider bone marrow cytogenetic analysis to assess for CCyR at 12 mo 	Consider switch to alternate TKI ^p (CML-5) or Continue the same TKI if CCyR is achieved
LIGHT GREEN	TKI-sensitive disease	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient adherence and drug interactions If treatment goal is long-term survival: ≤1% optimal If treatment goal is treatment-free remission: ≤0.1% optimal 	<ul style="list-style-type: none"> If optimal: continue same TKI If not optimal: shared decision-making with patient^{q,t}
GREEN	TKI-sensitive disease	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient adherence and drug interactions Monitor response (CML-G) 	Continue same TKI ^u

Footnotes on CML-3A

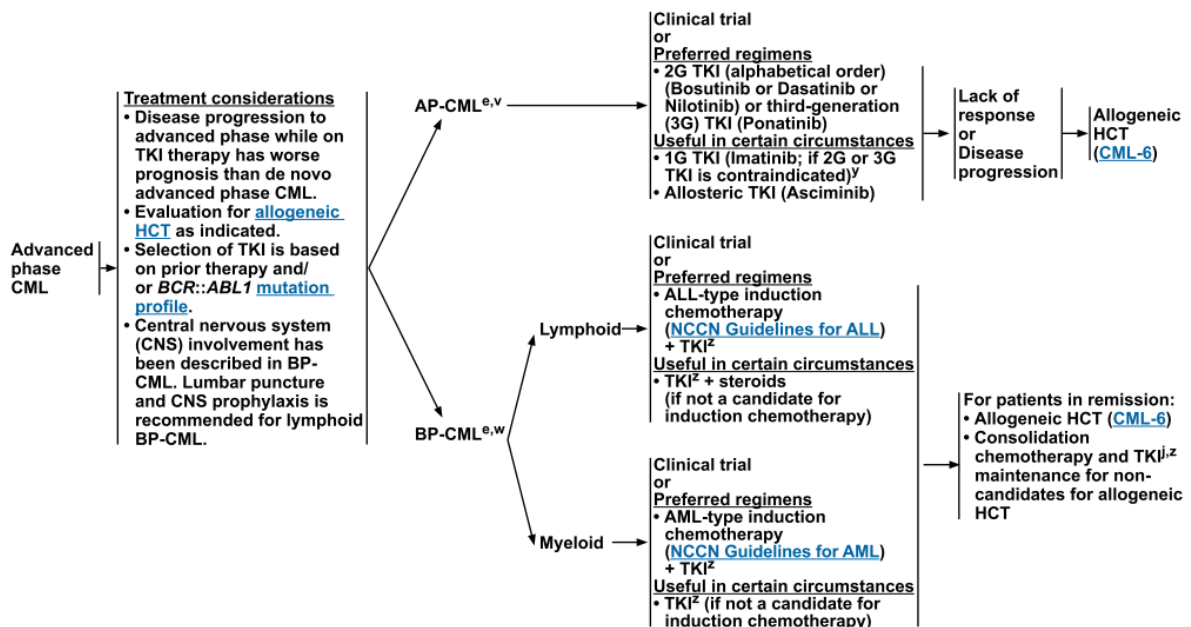
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2025, 11/27/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CML-3

CLINICAL PRESENTATION

TREATMENT^{f,j,x}



Footnotes on CML-4A

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2025, 11/27/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CML-4

FOOTNOTES FOR ADVANCED PHASE CML

^e Definitions of Advanced Phase CML (CML-B).

^f If treatment is needed during pregnancy, it is preferable to initiate treatment with interferon alfa-2a; in the United States, this is the only interferon available for clinical use. TKI therapy, particularly during the first trimester, should be avoided because of teratogenic risk. See [Management of CML During Pregnancy \(CML-E\)](#).

^j Innovator and generic drugs approved by the regulatory authorities based on pharmacokinetic equivalence can be used interchangeably. FDA-approved generic versions are appropriate substitutes for innovator drugs (Kantarjian H, et al. *Lancet Haematol* 2022;9:e854-e861; Haddad FG, Kantarjian H. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22:e237116).

^v The presence of major route ACAs in Ph-positive cells (trisomy 8, isochromosome 17q, second Ph, trisomy 19, and chromosome 3 abnormalities) may have a negative prognostic impact on survival. Patients who present with accelerated phase at diagnosis should be treated with a TKI at the FDA-approved dose for accelerated phase, followed by evaluation for allogeneic HCT, based on response to therapy. Consider evaluation for allogeneic HCT if response milestones are not achieved at 3, 6, and 12 months as outlined on [CML-3](#).

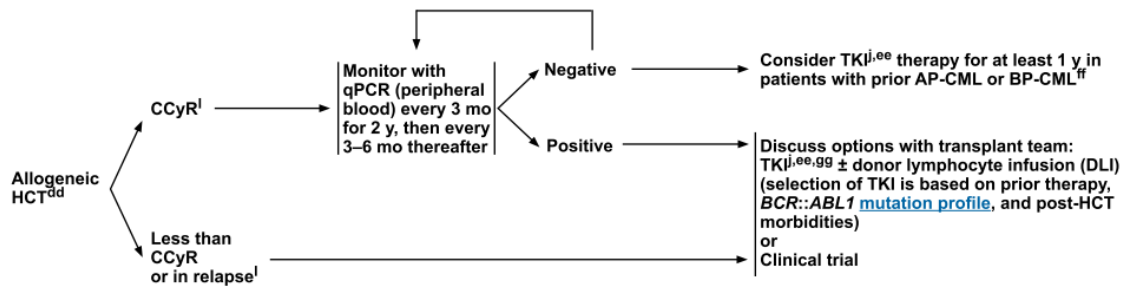
^w TKI (alone or in combination with minimal chemotherapy or steroids) is less effective in BP-CML compared to Ph-positive ALL. Interphase FISH for the detection of *BCR::ABL1* transcript on blood granulocytes is recommended to differentiate between de novo BP-CML and de novo Ph-positive ALL.

^x TKI dose for advanced phase CML may differ from CP-CML. TKIs (e.g. nilotinib) are available in different formulations, dosage forms, and strengths that are subject to different administration instructions. These products are not interchangeable. Refer to package insert for full prescribing information for specific TKIs: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

^y Imatinib is not recommended for patients with disease progression on prior TKI therapy.

^z 2G or 3G TKI is preferred. Consider imatinib for patients with contraindications to 2G or 3G TKI.

ADDITIONAL THERAPYⁱ



ⁱ TKIs (e.g. nilotinib) are available in different formulations, dosage forms, and strengths that are subject to different administration instructions. These products are not interchangeable. Refer to package insert for full prescribing information for specific TKIs: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

^j Innovator and generic drugs approved by the regulatory authorities based on pharmacokinetic equivalence can be used interchangeably. FDA-approved generic versions are appropriate substitutes for innovator drugs (Kantarjian H, et al. *Lancet Haematol* 2022;9:e854-e861; Haddad FG, Kantarjian H. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22:e237116).

^l Criteria for Response and Relapse (CML-F).

^{dd} Indications for allogeneic HCT: CP-CML with resistance and/or intolerance to all available TKIs; advanced phase CML at presentation or disease progression to BP-CML. Outcomes of allogeneic HCT are dependent on age, comorbidities, donor type, and transplant center.

^{ee} Ponatinib is a treatment option for patients with a T315I mutation in any phase (preferred for AP-CML or BP-CML). It is also a treatment option for CP-CML with resistance or intolerance to at least two prior TKIs or for patients with AP-CML or BP-CML for whom no other TKI is indicated. There are compound mutations (defined as harboring ≥2 mutations in the same *BCR::ABL* allele) that can cause resistance to ponatinib, but those are uncommon following treatment with bosutinib, dasatinib, or nilotinib.

^{ff} Carpenter PA, et al. *Blood* 2007;109:2791-2793; Olavarria E, et al. *Blood* 2007;110:4614-4617; DeFilipp Z, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:466-471.

^{gg} Asciminib is a treatment option for patients with CP-CML having the T315I mutation and/or previously treated CP-CML.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2025, 11/27/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CML-6

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library – Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2024) am 11.12.2024

#	Suchschritt
1	[mh "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"]
2	Chronic:ti,ab,kw OR ("Philadelphia+" OR "Ph1 Positive" OR "Ph Positive" OR "ph+" OR "Philadelphia Positive" OR "Philadelphia+" OR "BCR-ABL Positive" OR "BCR-ABL+" OR "chromosome positive" OR "chromosome +"):ti,ab,kw
3	(myeloid OR myelogenous OR myelocytic or myelos?s OR granulocytic):ti,ab,kw
4	(leu?em* OR leu?*m* OR "cancer of blood" OR "malignant neoplastic disease"):ti,ab,kw
5	#2 AND #3 AND #4
6	(CML OR CGL):ti,ab,kw
7	#1 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Dec 2019 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematic Reviews in PubMed am 11.12.2024

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchschritt
Leitlinien	
1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[mh]
2	chronic[tiab] OR Ph1 Positive[tiab] OR Ph Positive[tiab] OR Ph1+[tiab] OR Ph+[tiab] OR Philadelphia Positive[tiab] OR Philadelphia+[tiab] OR BCR-ABL Positive[tiab] OR "BCR-ABL +"[tiab] OR "chromosome positive"[tiab] OR "chromosome +"[tiab]
3	(myeloid [tiab] OR myelogenous[tiab] OR myelocytic[tiab] OR myelosis[tiab] OR myeloses[tiab] OR granulocytic[tiab])
4	(leukem*[tiab] OR leucem*[tiab] OR leukaem*[tiab] OR leucaem*[tiab])
5	#2 AND #3 AND #4
6	CML[tiab] OR CGL[tiab] OR "chronic myelosis"[tiab]
7	Leukemia, Myeloid[mh:noexp]
8	Myeloproliferative Disorders[mh:noexp]
9	(myeloid [ti] OR myelogenous[ti] OR myelocytic[ti] OR myelosis[ti] OR myeloses[ti] OR granulocytic[ti])
10	(leukem*[ti] OR leucem*[ti] OR leukaem*[ti] OR leucaem*[ti])
11	#9 AND #10
12	myeloproliferative[ti]
13	#1 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #11 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
systematische Reviews	
17	#1 OR #5 OR #6
18	(#17) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence

#	Suchschritt
	review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence syntheses*[tiab]) AND review[pt]) OR (((“evidence based” [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR “risk of bias”[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR 29ochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR “web of science” [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
19	(#18) AND (“2019/12/01”[PDAT] : “3000”[PDAT])
20	(#19) NOT “The Cochrane database of systematic reviews”[Journal]
21	(#20) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
22	(#21) NOT (#16)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.12.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Atallah E, Saini L, Maegawa R, Rajput T, Corbin R, Viana R.** Therapy for patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors: a systematic literature review. *Ther Adv Hematol* 2023;14:20406207221150305.
 2. **Mulas O, Caocci G, Mola B, La Nasa G.** Arterial hypertension and tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:674748.
 3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic myeloid leukemia; version 3.2025 [online]. Stand: 27.11.2024. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 11.12.2024]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
 4. **Singh AK, Hussain S, Ahmed R, Agrawal N, Bhurani D, Klugar M, et al.** Impact of imatinib treatment on renal function in chronic myeloid leukaemia patients. *Nephrology (Carlton)* 2022;27(4):318-326.
 5. **Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, et al.** A British Society for Haematology guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2020;191(2):171-193.
 6. **Vener C, Banzi R, Ambrogi F, Ferrero A, Saglio G, Pravettoni G, et al.** First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2020;4(12):2723-2735.
 7. **Wang Z, Wang X, Wang Z, Feng Y, Jia Y, Jiang L, et al.** Comparison of hepatotoxicity associated with new BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors vs imatinib among patients with chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4(7):e2120165.
 8. **Yassine F, Reljic T, Moustafa MA, Iqbal M, Murthy HS, Kumar A, et al.** Efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase CML resistant or intolerant to tyrosine kinase inhibitors. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2022;15(1):36-43.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-301

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	3. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Es wird vorausgesetzt, dass die o. g. Behandlungsindikation zusätzlich beinhaltet, dass die Patientinnen und Patienten auf die laufende Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht ausreichend gut vertragen und deshalb eine weitere Therapieoption gesucht werden muss.</p> <p>Für die Auswahl der weiteren Therapiestrategie sollten die folgenden Fragen geklärt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Welche Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden mit welchem Therapieergebnis in den vorangegangenen Linien verwendet?• Ist der Patient aufgrund von Allgemeinzustand, Alter und Begleiterkrankungen für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet? Wie hoch wäre das transplantationsbedingte Risiko von Tod oder schweren Komplikationen einzuschätzen?• Besteht die Indikation zum Wechsel der Therapie in einer Intoleranz oder in einer unzureichenden Wirksamkeit der letzten Therapie? Für die Definition einer unzureichenden Wirksamkeit erfolgt meist eine Orientierung an den Empfehlungen des European LeukemiaNet (1).• Falls eine unzureichende Wirksamkeit vorliegt: Konnte eine BCR::ABL-Mutation gefunden werden, die das fehlende Ansprechen erklärt? <p>Für Patienten, bei denen keine BCR::ABL-Mutation gefunden wird, die ein unzureichendes Ansprechen erwarten lässt (insbesondere T315I), war in der randomisierten ASCEMBL-Studie Asciminib Bosutinib überlegen und ist nach derzeitigem Stand Therapie der Wahl (2). In der</p>

genannten Studie wurde auch diese wirksame Therapie mit Asciminib jedoch nur bei gut der Hälfte der Patientinnen und Patienten langfristig erfolgreich fortgeführt. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Therapie versagte (im Unterschied zu einer Unverträglichkeit) – als Indikation für die Drittlinientherapie –, sollte deshalb eine allogene Stammzelltransplantation unter Beachtung der transplantationsbedingten Risiken zur Konsolidierung oder auch als Reserveoption bei ungenügendem Ansprechen erwogen werden.

Für Patientinnen und Patienten, die Asciminib bereits in der 1. oder 2. Therapielinie erhalten haben (in dieser Indikation in Deutschland aber bisher nicht zugelassen), sollte unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils und möglicherweise nachgewiesener Resistenzmutationen ein anderer zugelassener Tyrosinkinase-Inhibitor gewählt werden. Eine eindeutig zu bevorzugende Substanz ist in dieser Konstellation nicht definiert. In dieser Konstellation ist eine allogene Stammzelltransplantation zur Konsolidierung zu empfehlen, wenn machbar.

Bei Patienten mit BCR::ABL-Mutation T315I wird bei Beachtung entsprechender Kontraindikationen (insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen oder erhöhtes kardiovaskuläres Risiko) Ponatinib empfohlen, das bei dieser Mutation wirksamer ist als andere Tyrosinkinase-Inhibitoren (3, 4). Auch hier ist konsolidierend eine allogene Stammzelltransplantation indiziert, wenn der Zustand des Patienten dies zulässt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Kriterien für die Auswahl der Therapieoptionen siehe oben.

Referenzliste:

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4):966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
2. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia* 2023; 37(3):617–26. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9.
3. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013; 369(19):1783–96. doi: 10.1056/NEJMoa1306494.
4. Negrin RS, Schiffer CA, Atallah E. Treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase after failure of initial therapy. UpToDate; 17.2.2022. Verfügbar unter (Zugangsdaten erforderlich): https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-chronic-phase-after-failure-of-initial-therapy?search=cml&source=search_result&selectedTitle=5%7E143&usage_type=default&display_rank=5#H3.
5. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E et al. Chronic Myeloid Leukemia. NCCN Guidelines Version 3.2025; 27.11.2024. Verfügbar unter: (Zugangsdaten erforderlich): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-301

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO
Sachverständige	
Datum	8. Januar 2025

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Standard in der Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Vortherapie, Mutationsstatus, Komorbidität und Kapazität der normalen Hämatopoese. Spezifisch für diese Situation stehen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none">- Asciminib- Ponatinib- Allogene Stammzelltransplantation
Stand des Wissens
<p>Die Auswahl der Therapie in den späteren Therapielinien erfolgt nach klinischen Kriterien und vorliegenden BCR::ABL1-Mutationen. Grundsätzlich können TKI eingesetzt werden, die in der sog. Erst- und Zweitlinientherapie bereits zugelassen sind. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Bosutinib, Dasatinib, Imatinib und Nilotinib.</p> <p>Nach Vortherapie mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren wird eine individualisierte Therapie nach zytogenetischem und molekularem Ansprechen, nach klinischen Kriterien in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum und nach Mutationsstatus bei Resistenz auf die Primärtherapie empfohlen. Zugelassen und empfohlen für diese Situation sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Asciminib <p>Asciminib ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase (Ph+CML-CP) nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren. Asciminib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit einem neuen Wirkmechanismus. In der Zulassungsstudie ASCEMBL führte Asciminib gegenüber Bosutinib</p>

zu einer höheren Rate guter molekularer Remissionen (MMR) und kompletter zytogenetischer Remissionen (CCyR) [1, 2]. Für die Behandlung von Pat. mit T315I-Mutation sind höhere, in der EU bisher nicht zugelassene Dosierungen erforderlich.

- Ponatinib

Ponatinib ist zugelassen für die Therapie von Pat., die nicht auf Dasatinib oder Nilotinib ansprechen bzw. nicht tolerieren, und für die für eine Therapie mit Imatinib nicht in Frage kommt. Bei Patienten mit T315I-Mutation ist in Standarddosierung lediglich für Ponatinib eine Wirksamkeit nachweisbar [3]. Ponatinib ist nur eingeschränkt indiziert für Patienten mit vaskulären Komorbiditäten.

- Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine kurative Option für Patienten nach Versagen der Standardtherapie oder bei Vorliegen schwerer biologischer Befunde, die den raschen Übergang in eine Blastenphase befürchten lassen (zytogenetische Hochrisiko-Aberrationen, rezidivierende schwere Zytopenien). Die Durchführung der Transplantation in chronischer Phase ist mit deutlich besseren Ergebnissen als in fortgeschrittenen Stadien der CML verbunden, deshalb sollte die Indikationsstellung möglichst früh erfolgen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. 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 138:2031–2041, 2021. DOI: [10.1182/blood.2020009984](https://doi.org/10.1182/blood.2020009984)
2. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia 37:617-626, 2023. DOI: [10.1038/s41375-023-01829-9](https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9)
3. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia-chromosome – positive leukemias. N Engl J Med 369:1783-1796, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494