

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

(Neues Anwendungsgebiet: Chronische myeloische
Leukämie, Ph+, chronische Phase)

Vom 21. Mai 2026

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	12
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	13
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	13
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	14
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	14
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	79
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	91
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen CML Allianz	95
D.	Anlagen	113

1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	113
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	129

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

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

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 06.07.2026 B2

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 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 2. März 2026 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 30. April 2026 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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische myeloische Leukämie, Philadelphia-Chromosom-+, chronische Phase Ph+ CML-CP)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Asciminib
- **Handelsname:** Scemblix
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische myeloische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-12-01-D-1267

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.03.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.03.2026
- **Beschlussfassung:** Ende Mai 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

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 593,52 kB)

Modul 2

(PDF 337,54 kB)

Modul 3

(PDF 1,45 MB)

Modul 4

(PDF 21,57 MB)

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

02.03.2026 - Seite 1 von 5

Anhang 4-G1 zu Modul 4

(PDF 13,79 MB)

Anhang 4-G2 zu Modul 4

(PDF 11,71 MB)

Anhang 4-G3 zu Modul 4

(PDF 20,67 MB)

Anhang 4-G4 zu Modul 4

(PDF 19,20 MB)

Anhang 4-G5 zu Modul 4

(PDF 33,30 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,98 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)

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

- a. Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Asciminib:

- Imatinib oder
- Nilotinib oder
- Dasatinib oder
- Bosutinib

- b. Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), welche zuvor mit einem TKI behandelt wurden, Zweitlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Asciminib:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Nilotinib,
- Dasatinib,
- Bosutinib und
- Ponatinib

Stand der Information: Dezember 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.

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

02.03.2026 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.03.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,69 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 260,60 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2026
 - Mündliche Anhörung: 07.04.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2026 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 Ärztgesellschaften 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 **23.03.2026** 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 - 2025-12-01-D-1267*). 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 07.04.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2026 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: Ende Mai 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

[Verfahren vom 01.06.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. April 2026 um 11:14 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	23.03.2026
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.03.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.03.2026
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche CML Allianz - <i>verfristet</i>	24.03.2026

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						
Frau Dr. Docter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Dreiseidler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Klebs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Klein-Hessling	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr PD Dr. Held	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wiedemann	ja	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche CML Allianz - <i>verfristet</i>						
Herr Prof. Dr. Dr. Hochhaus	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Frau Prof. Dr. Sauße	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	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	23.03.2026
Stellungnahme zu	Asciminib / Scemblix®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.25, Zeilen 4-6 (a) S. I.51, Zeile 35 - I.52, Zeile 1 (b)	Anmerkung (Punkt 1): Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden: Novartis) legt mit der Stellungnahme einen aktualisierten Analyseband zur Ableitung eines Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei neu diagnostizierten Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) vor. Die Gründe dafür sind wie folgt: a) Änderung der zVT durch den G-BA nach finaler Einreichung des vorliegenden Dossiers (S. I.25) b) EORTC QLQ-CML24 wurde wegen ungeeigneter Responseschwelle nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (S. I.51 – I.52) Zu (a): Nach der finalen Einreichung des vorliegenden Dossiers erfolgte eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet: Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lautete die zweckmäßige Vergleichstherapie für neu diagnostizierte Patienten mit Ph+ CML-CP: Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib.	

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)
	Am 9.12.2025 und somit nach der finalen Einreichung des vorliegenden Dossiers wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA um Bosutinib erweitert. Novartis erlangte mit der Publikation des IQWiG-Berichts am 02.03.2026 Kenntnis hiervon. Novartis hatte bei der Analyse der Studiendaten zum vorliegenden Dossier diejenigen Patienten, die mit Bosutinib im Vergleichsarm behandelt wurden, ausgeschlossen, um die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie korrekt abzubilden. Durch die Veränderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es möglich, die gesamte Studienpopulation der Studie ASC4FIRST zur Nutzenbewertung heranzuziehen. Zu (b): Bei der Analyse des Fragebogens EORTC QLQ-CML24 hatte Novartis eine Responseschwelle von 15 Punkten definiert und nicht die Schwelle von 10 Punkten herangezogen. Deswegen wurden die Ergebnisse des EORTC QLQ-CML24 in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Im beiliegenden aktualisierten Tabellenband wurde dies berücksichtigt und die Ergebnisse des EORTC QLQ-CML24 mit einer Responseschwelle von 10 Punkten dargestellt (siehe Ordner Anhang/Tabellenband). Ergebnisse der aktualisierten Analyse: Der aktualisierte Analyseband enthält alle vom IQWiG im Bericht als relevant hervorgehobenen Endpunkte. Die zuvor zusätzlich von	

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)
	Novartis analysierten Endpunkte, die keine Berücksichtigung gefunden haben, wurden nicht dargestellt. Der Analyseband befindet sich vollständig im Anhang zu dieser Stellungnahme (Ordner Anhang/Tabellenband). Die Ergebnistabellen der Meta-Analyse zur Ableitung eines Zusatznutzens befinden sich im Anhang in diesem Dokument (Anhang zu Punkt 1). Die relevanten Ergebnisse, die zur Ableitung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zVT „Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib“ herangezogen werden, werden im Folgenden kurz zusammengefasst (siehe auch Tabelle 4 im Anhang zu Punkt 1): Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Asciminib zeigten sich in der Meta-Analyse in der Endpunktkategorie <i>Morbidität</i> hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Items „Übelkeit/Erbrechen“, „Fatigue“ und „Verstopfung“ sowie hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 (Responseschwelle 10 Punkte) für das Item „Symptomlast“. Der statistisch signifikante Vorteil zeigte sich jeweils in der Hauptanalyse sowie in den beiden dargestellten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 3 im Anhang zu Punkt 1). Außerdem konnte ein Vorteil unter Asciminib für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS, Responseschwelle 15 Punkte) und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	

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)
	(Responseschwelle 10 Punkte) für die Items „Diarrhö“ und „Appetitverlust“ gezeigt werden. Auch in der Endpunktkategorie <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> zeigten sich in der Meta-Analyse statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Asciminib: Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität war sowohl gemäß EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für das Item „soziale Funktionsfähigkeit“ als auch gemäß EORTC QLQ-CML24 (Responseschwelle 10 Punkte) für das Item „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ statistisch signifikant länger unter Asciminib im Vergleich zur zVT sowohl in der Hauptanalyse als auch in beiden Sensitivitätsanalysen. Zusätzlich fanden sich auch hinsichtlich der Items „körperliche Funktion“ und „emotionale Funktion“ statistisch signifikante Vorteile gemäß EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) zugunsten von Asciminib. In der Endpunktkategorie <i>Nebenwirkungen</i> zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Asciminib hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten schwerer UE (insgesamt sowie bezüglich der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten. Zudem fanden sich ebenfalls Vorteile bezüglich schwerer UE der SOC „Herzkrankheiten“ und „Untersuchungen“ unter Asciminib im Vergleich zur zVT. Einzig bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren Gefäßerkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib. Diesem Nachteil in einer	

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)
	einigen Systemorganklasse steht allerdings auf übergeordneter Ebene ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Gesamtrate aller schweren UE unter Asciminib gegenüber. Unter Abwägung des Schweregrades, der Häufigkeit und der klinischen Relevanz der UE überwiegen somit die positiven Effekte deutlich. Zusammenfassend zeigte sich unter Asciminib gegenüber Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CML24), einer Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CML24) sowie einer relevanten Vermeidung von schweren UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer UE (geringere Gesamtraten schwerer UE, geringere Raten von gastrointestinalen Erkrankungen). Demgegenüber steht eine erhöhte Rate von schweren UE in einer einzelnen Systemorganklasse (Gefäßerkrankungen) unter Asciminib. Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib konnten in den Endpunktkategorien <i>Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i> sowohl in den beiden Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse gezeigt werden. Folglich sind Konsistenz und Aussagekraft der Ergebnisse als hoch einzustufen (Evidenzstufe 1a). Aufgrund der breiten Überlegenheit in drei patientenrelevanten Endpunktkategorien (<i>Morbidität, gesundheitsbezogene</i>	Für die Nutzenbewertung hinsichtlich der Patientengruppe a) legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studien ASC4FIRST und ASC4START vor, welche er auf Basis von individuellen Patientendaten metaanalytisch zusammenfasste. Es handelt sich bei beiden Studien um laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase. In die Studie ASC4FIRST eingeschlossen wurden insgesamt 405 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase mit typischem BCR-ABL1-Transkript und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0-1. Die in den Vergleichsarm randomisierten Patientinnen und

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)
	<i>Lebensqualität und Nebenwirkungen</i>) ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der nachgereichten Analysen für die Ableitung des Zusatznutzens von Asciminib bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP gegenüber den Bestandteilen der im Dezember 2025 neu festgelegten zVT „Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib“.	Patienten erhalten einen vom ärztlichen Prüfpersonal ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib). Da Bosutinib zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers für die Nutzenbewertung noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie war, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen vor, bei denen er diejenigen Patientinnen und Patienten ausschloss, welche vor der Randomisierung einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte er Auswertungen unter Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten vor. Diese Auswertungen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.
S. I.57, Zeile 31f.	Anmerkung (Punkt 2): Das IQWiG bevorzugt in der vorliegenden Nutzenbewertung bezüglich der Analyse der UE-Daten die Berechnung von relativen Risiken gegenüber den von Novartis vorgelegten Ereigniszeitanalysen und bezieht letztere nicht in die Nutzenbewertung ein. Die Beobachtungszeiten seien in den vorgelegten Studien hinreichend ähnlich, um dieses Vorgehen zu rechtfertigen. Aus Sicht von Novartis ist für die unerwünschten Ereignisse jedoch eine Ereigniszeitanalyse vorzuziehen. Die mittlere Beobachtungszeit in der Studie ASC4FIRST liegt bei 24,8 Monaten im Asciminib-Arm gegenüber 21,5 Monaten im Vergleichsarm, also über drei Monate	

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)
	weniger (ASC4START: 16,8 Monate vs. 15,6 Monate). Diese Unterschiede in der Beobachtungszeit führen bei einer rein binären Betrachtung zu Verzerrungen, da Patienten mit kürzerer Beobachtungsdauer ein geringeres Zeitfenster für das Auftreten eines Ereignisses haben. Ereigniszeitanalysen wie das HR berücksichtigen diese unterschiedlichen Beobachtungszeiten explizit und stellen somit den methodisch angemesseneren Ansatz zur Beurteilung der unerwünschten Ereignisse dar. Ungeachtet dessen wird im Sinne der Nachvollziehbarkeit und zur Unterstützung der Bewertungslogik des IQWiG das relative Risiko ergänzend bereitgestellt (siehe Tabelle 2 im Anhang zu Punkt 1). Vorgeschlagene Änderung: Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen sind für die Herleitung des Zusatznutzens geeignet.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.
S. I.79, Zeile 33 – I.80, Zeile 3	Anmerkung (Punkt 3): Novartis reicht mit der Stellungnahme die vollständige Dokumentation einer Recherche nach „weiteren Untersuchungen“ mit Asciminib an Patienten mit Ph+ CML-CP und genau einer Vorbehandlung nach. Die erforderliche Dokumentation der Informationsbeschaffung und Aufbereitung sind im Anhang (Anhang zu Punkt 3a) in diesem Dokument zu finden, die dazu nötigen ris- und	

Volltext-Dateien befinden sich im Anhang zu dieser Stellungnahme (Ordner Anhang/Infobeschaffung). Das Vorliegen von RCT zu dieser Fragestellung wurde bereits im vorliegenden Dossier ausgeschlossen, da hier bereits für das gesamte Anwendungsgebiet selektiert wurde. Die Recherche zeigt, dass abgesehen von der Studie ASC2ESCALATE (siehe Ordner Anhang/Studie_CABL001AUS08), auf die bereits im eingereichten Dossier Bezug genommen wurde, keine weiteren Untersuchungen für die vorliegende Fragestellung identifiziert werden können. Ergänzend zu den Ausführungen im vorliegenden Modul 4 hat Novartis eine Gegenüberstellung der Daten aus Studien zu neu diagnostizierten Patienten, Patienten mit genau einer Vorbehandlung und Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen erstellt. Diese befindet sich ebenfalls im Anhang (siehe Tabellen zum Anhang zu Punkt 3b). Aus der Studie ASC2ESCALATE liegen mittlerweile auch 48-Wochendaten vor; diese wurden in den Tabellen berücksichtigt. Um unterschiedlich lange Beobachtungszeiten in den Studien zu berücksichtigen, wurden die Ergebnisse der Datenschnitte herangezogen, die den 48-Wochendaten ASC2ESCALATE zeitlich am nächsten kommen. Die Tabellen zeigen eindrucksvoll, dass Asciminib über alle Therapielinien hinweg eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit aufweist (siehe Tabelle 13 bis Tabelle 18). Die Kontinuität hinsichtlich der Wirksamkeit wurde anhand des Endpunkts MMR mit prädiktiver Modellierung für die globale Zulassung geprüft und nachgewiesen. In einer aktuellen Veröffentlichung wurden die 48-Wochendaten in das Modell einbezogen und diese konnten ebenfalls die Kontinuität der Wirksamkeit über die Therapielinien hinweg bestätigen (1). Die beigefügte Tabelle 16 zeigt darüber hinaus, dass auch die UE-Raten aus der ASC2ESCALATE zwischen den Raten der Erstlinien- und denen der Drittlinientherapie liegen (siehe auch Tabelle 17 und Tabelle 18). Auch in den Forest Plots, die die	
--	--

	jeweiligen Ereignisraten einschließlich der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson darstellen, zeigt sich in allen Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse sowie in den nach SOC und PT getrennten Auswertungen eine deutliche Überlappung der Konfidenzintervalle (siehe Abbildung 2 bis Abbildung 18). Somit kann auch hinsichtlich der Sicherheit von Asciminib eine Kontinuität der Therapielinien bestätigt werden. Bei neu diagnostizierten Patienten zeigt sich eine Überlegenheit von Asciminib in der Endpunktkategorie <i>Morbidität</i> hinsichtlich der Endpunkte EQ-5D-5L VAS und der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und -CML24 („Übelkeit/Erbrechen“, „Fatigue“, „Verstopfung“, „Diarrhö“, „Appetitverlust“ und „Symptomlast“). Zudem zeigen sich Vorteile hinsichtlich der <i>gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> (EORTC QLQ-C30 und -CML24). In der Kategorie <i>Nebenwirkungen</i> zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib insbesondere hinsichtlich schwerer UE insgesamt, schwerer Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und schwerer Gefäßerkrankungen sowie bezüglich UE, die zum Therapieabbruch führten. Für Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen hat der G-BA einen Zusatznutzen für Patienten, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt, aufgrund der Vorteile hinsichtlich <i>Morbidität</i> (Symptome anhand des MDASI-CML) und <i>Nebenwirkungen</i> (SUE gesamt, schwere UE gesamt, UE, die zum Abbruch führten und schwerer UE der Systemorganklassen Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Gastrointestinaltrakts, Haut und Unterhautgewebe) ausgesprochen. Die Überlegenheit von Asciminib bezüglich der Kategorie <i>Nebenwirkungen</i> zeigt sich konsistent sowohl für Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP als auch bei Patienten mit mindesten zwei Vorbehandlungen, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt: Speziell sind hier die	
--	---	--

Gesamtraten schwerer UE, UE, die zum Abbruch führten und schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu nennen. Zumindest für Patienten mit genau einer Vorbehandlung, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt, ist aus Sicht von Novartis der geringe Zusatznutzen hinsichtlich der <i>Nebenwirkungen</i> übertragbar. Auch die EMA hat auf Basis der vorliegenden Daten (ASC2ESCALATE für Patienten mit genau einer Vorbehandlung) eine Zulassung für das gesamte Anwendungsgebiet der Ph+ CML-CP für Asciminib ausgesprochen und keine Unterschiede bezüglich der Therapielinien getroffen. Dies ist in Einklang mit der aktuellen deutschen Onkopedia-Leitlinie: Hier werden nicht nur therapielinienunabhängige Behandlungsempfehlungen ausgesprochen, sondern explizit wird darauf hingewiesen, dass für die Behandlungsentscheidung nicht die Therapielinie relevant ist, sondern die Mutationen und allgemeinen Patientencharakteristika (2). Aus den Tabellen im Anhang zu Punkt 3b ist ersichtlich, dass die Patientencharakteristika über die Therapielinien hinweg in den präsentierten Asciminib-Studien sehr ähnlich sind. Diese Ähnlichkeit spricht aus Sicht von Novartis ebenfalls dafür, dass der Zusatznutzen aus den Therapielinien 1 und 3 auf Therapielinie 2 übertragbar ist. Vorgeschlagene Änderung: a) Berücksichtigung der nachgereichten systematischen Literaturrecherche nach „weiteren Untersuchungen“ mit Asciminib an Patienten mit Ph+ CML-CP und genau einer Vorbehandlung. b) Berücksichtigung der dargelegten Daten zur Kontinuität der Ergebnisse zwischen den Behandlungslinien.	Für die Nutzenbewertung hinsichtlich der Patientengruppe b) legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier eine Informationsbeschaffung für vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Einschränkung bezüglich der Anzahl der Vortherapien vor und identifizierte keine RCT zu Patientinnen und Patienten mit genau einer Vortherapie. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens führte der pharmazeutische Unternehmer eine weitere systematischen Literaturrecherche für Patientinnen und Patienten mit genau einer Vortherapie durch und identifizierte die einarmige Studie ASC2ESCALATE. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens keine Informationsbeschaffung vorgelegt, um alle potenziell relevanten Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zielpopulation zu identifizieren. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eine deskriptive Gegenüberstellung der Daten aus Studien zu neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten (Erstlinie, Studien ASC4FIRST und ASC4START), Patientinnen und Patienten mit genau einer Vorbehandlung (Zweitlinie, Studie ASC2ESCALATE) und Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen (Studie ASCEMBL) vor, anhand derer er eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die Erstlinie und für Personen mit mindestens zwei Vorbehandlungen auf die Therapiesituation in der Zweitlinie begründet. Diese Gegenüberstellung umfasst Daten zu den Patientencharakteristika, zur Dauer der Exposition gegenüber Asciminib, sowie zu Ergebnissen zu ausgewählten Endpunkten. Eine deskriptive Gegenüberstellung von Daten zu verschiedenen Therapielinien wird als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für Patientinnen und Patienten mit genau einer Vortherapie erachtet.
--	--

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)
	Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ergibt sich daraus basierend auf der vorhandenen Evidenz, der Leitlinie, der Zulassung durch die EMA und der letzten Bewertung für vorthapierte Patienten hier ein geringer Zusatznutzen für die Patienten, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt.	Ein Zusatznutzen von Asciminib für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), welche zuvor mit einem TKI behandelt wurden, ist somit nicht belegt.
S. II.16, Zeile 24 – II.17 Ende	Anmerkung (Punkt 4): Das IQWiG geht von einer Überschätzung der Patientenzahlen für neu diagnostizierte Ph+ CML-CP aus. Zudem merkt es an, dass Novartis keine Zahlen für Patienten mit genau einer Vorbehandlung berechnet hat. Die im Dossier angegebenen Patientenzahlen für neu diagnostizierte Ph+ CML-CP Patienten basieren auf der Datenbank (DADB) und der Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig (3), die im Verfahren zur Bewertung von Asciminib in der Drittlinie verwendet und vom G-BA im Beschluss vom 20.11.2025 herangezogen wurden (4). Für Patienten mit genau einer Vorbehandlung lassen sich die entsprechenden Fallzahlen aus der DADB ableiten. Die Analyse ergibt eine Population von 1.195–1.375 Patienten in der GKV. Die vollständige Herleitung einschließlich der Anteile aus der DADB befindet sich im Anhang zu Punkt 4.	Für die Patientengruppe nach einer TKI-Vorthapie wird dem Beschluss die Berechnung des IQWiG, welche auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, einschließlich derer mit T315I-Mutation und ohne Eingrenzung auf genau eine Vorthapie, beruht, zugrunde gelegt. Es handelt sich um die Differenz aus der Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Die im vorliegenden Dossier dargestellten Patientenzahlen basieren auf der Datenquelle und Hochrechnung, die der G-BA bereits im Verfahren zur Drittlinie [Beschluss vom November 2025 (4)] herangezogen hat. Aus Sicht von Novartis sollten diese Zahlen deshalb bevorzugt berücksichtigt werden, um Inkonsistenzen zwischen den Therapielinien zu vermeiden.	Patienten aus der DADB-Analyse und der in der vorherigen Nutzenbewertung zu Asciminib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden (Beschluss vom 20. November 2025) festgestellten Anzahl der Patientinnen und Patienten. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen für die zweite Therapielinie werden nicht als bessere Schätzung angesehen, da diese um den Anteil vorbehandelter Patientinnen und Patienten mit einer T315I-Mutation verringert wurden.

Literaturverzeichnis

1. Sy SKB, Yoon DY, Yang Y, Darstein C, Dasgupta K, Kapoor S, et al. Leveraging Model-Informed Drug Development to Predict Asciminib Efficacy in Second-Line Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Clinical pharmacokinetics*. 2026. Epub 20260211.
2. Hochhaus A, Brioli A, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Ernst T, et al. Chronische Myeloische Leukämie (CML) (Stand: November 2025). Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2025.
3. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma GmbH. Studienergebnisse - Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML). 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2025 [Abgerufen am 11.03.2026]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7540/2025-11-20_AM-RL-XII_Asciminib_D-1197_BAnz.pdf.
5. A Phase II Multicenter, Open-label, Single-arm Dose Escalation Study of Asciminib Monotherapy in 2nd and 1st Line Chronic Phase - Chronic Myelogenous Leukemia (ASC2ESCALATE) [database on the Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384587>.
6. Novartis. CABL001AUS08 - A Phase II multicenter, open-label, single-arm dose escalation study of Asciminib monotherapy in 2nd and 1st Line Chronic Phase – Chronic Myelogenous Leukemia (ASC2ESCALATE). 6-Month Efficacy Key Outputs for 2L Cohort. 2025.
7. Novartis. CABL001AUS08 - A Phase II multicenter, open-label, single-arm dose escalation study of Asciminib monotherapy in 2nd and 1st Line Chronic Phase – Chronic Myelogenous Leukemia (ASC2ESCALATE). Clinical Study Report-Primary analysis at Week 48 Follow-up for 2L Participants. 2025.
8. Atallah EL, Mauro MJ, Sasaki K, Levy MY, Koller P, Yang D, et al. Dose-escalation of second-line and first-line asciminib in chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC2ESCALATE Phase II trial. *Future Oncol*. 2024;20(38):3065-75. Epub 20241010.

Anhang zu den Punkten 1-4

Zu Punkt 1: Neue Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT vom 9.12.2025

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtüberleben					
ASC4FIRST	201	n. e. 2 (1,0)	204	n. e. 4 (2,0)	0,49 [0,09; 2,67]; 0,398
ASC4START	284	n. e. 2 (0,7)	284	n. e. 1 (0,4)	1,98 [0,18; 21,89]; 0,568
Gesamt					0,79 [0,21; 2,93]; 0,719 ^d
Morbidität					
Progression in die Blastenkrise					
ASC4FIRST	201	n. e. 1 (0,5)	204	n. e. 2 (1,0)	0,44 [0,04; 4,92]; 0,494
ASC4START	284	n. e. 3 (1,1)	284	n. e. 0 (0)	6,99 [0,23; 214,0]; 0,083
Gesamt					1,89 [0,35; 10,37]; 0,455 ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e)					
Fatigue					
ASC4FIRST	201	22,1 [5,5; n. b.] 52 (25,9)	204	2,8 [1,8; 11,1] 65 (31,9)	0,65 [0,45; 0,95]; 0,021
ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 50 (17,6)	284	22,1 [11,8; n. b.] 58 (20,4)	0,74 [0,51; 1,09]; 0,214
Gesamt					0,70 [0,54; 0,91]; 0,012 ^d
Übelkeit und Erbrechen					
ASC4FIRST	201	n. e. 24 (11,9)	204	22,1 [10,9; n. b.] 46 (22,5)	0,41 [0,25; 0,68]; < 0,001
ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 39 (13,7)	284	n. e. [22,0; n. b.] 47 (16,5)	0,75 [0,49; 1,16]; 0,176
Gesamt					0,58 [0,42; 0,80]; <0,001 ^d

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schmerzen					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,1; n. b.] 38 (18,9)	204	5,6 [2,7; n. b.] 59 (28,9)	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001
ASC4START	284	11,1 [5,6; n. b.] 76 (26,8)	284	11,1 [2,8; n. b.] 79 (27,8)	0,90 [0,66; 1,23]; 0,453
Gesamt				Heterogenität:	p-Wert = 0,025
Dyspnoe					
ASC4FIRST	201	22,2 [22,2; n. b.] 26 (12,9)	204	n. e. [22,1; n. b.] 37 (18,1)	0,58 [0,34; 0,97]; 0,033
ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 45 (15,8)	284	n. e. [11,8; n. b.] 50 (17,6)	0,86 [0,57; 1,29]; 0,524
Gesamt					0,74 [0,54; 1,01]; 0,067 ^d
Schlaflosigkeit					
ASC4FIRST	201	n. e. 33 (16,4)	204	n. e. [11,1; n. b.] 43 (21,1)	0,61 [0,39; 0,96]; 0,072
ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 55 (19,4)	284	22,0 [11,1; n. b.] 64 (22,5)	0,74 [0,52; 1,07]; 0,122
Gesamt					0,69 [0,52; 0,92]; 0,020 ^d
Appetitverlust					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,2; n. b.] 20 (10,0)	204	n. e. [22,1; n. b.] 38 (18,6)	0,36 [0,21; 0,64]; <0,001
ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 31 (10,9)	284	n. e. [22,1; n. b.] 39 (13,7)	0,78 [0,48; 1,25]; 0,229
Gesamt					0,56 [0,39; 0,80]; 0,001 ^d
				Heterogenität:	p-Wert = 0,045
Verstopfung					
ASC4FIRST	201	n. e. 36 (17,9)	204	n. e. [11,1; n. b.] 38 (18,6)	0,76 [0,47; 1,22]; 0,396
ASC4START	284	22,1 [11,3; n. b.] 44 (15,5)	284	n. e. [11,1; n. b.] 60 (21,1)	0,63 [0,42; 0,93]; 0,026
Gesamt					0,68 [0,50; 0,92]; 0,024 ^d

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Diarrhö					
ASC4FIRST	201	n. e. 29 (14,4)	204	22,0 [5,6; n. b.] 49 (24,0)	0,44 [0,27; 0,71]; <0,001
ASC4START	284	n. e. [22,0; n. b.] 39 (13,7)	284	n. e. [22,2; n. b.] 53 (18,7)	0,72 [0,48; 1,09]; 0,055
Gesamt					0,57 [0,42; 0,79]; < 0,001 ^d
Symptomatik (EORTC QLQ- CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e)					
Symptomlast					
ASC4FIRST	201	n. e. 24 (11,9)	204	11,0 [5,5; n. b.] 53 (26,0)	0,34 [0,21; 0,56]; <0,001
ASC4START	284	n. e. [22,1; n. b.] 27 (9,5)	284	n. e. 44 (15,5)	0,55 [0,34; 0,89]; 0,023
Gesamt					0,44 [0,31; 0,61]; <0,001 ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,2; n. b.] 20 (10,0)	204	n. e. [22,1; n. b.] 34 (16,7)	0,47 [0,27; 0,83]; 0,007
ASC4START			Endpunkt nicht erhoben		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g					
globaler Gesundheitsstatus					
ASC4FIRST	201	22,2 [22,0; n. b.] 40 (19,9)	204	22,0 [5,4; n. b.] 53 (26,0)	0,67 [0,44; 1,02]; 0,029
ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 59 (20,8)	284	n. e. [11,1; n. b.] 63 (22,2)	0,89 [0,62; 1,27]; 0,529
Gesamt					0,79 [0,60; 1,04]; 0,058 ^d
körperliche Funktion					
ASC4FIRST	201	n. e. 25 (12,4)	204	22,1 [22,1; n. b.] 41 (20,1)	0,50 [0,30; 0,83]; 0,006
ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 49 (17,3)	284	n. e. 50 (17,6)	0,91 [0,61; 1,35]; 0,616
Gesamt					0,72 [0,53; 0,98]; 0,036 ^d

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Rollenfunktion					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,2; n. b.] 35 (17,4)	204	n. e. [6,7; n. b.] 45 (22,1)	0,57 [0,36; 0,90]; 0,018
ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 64 (22,5)	284	22,1 [11,1; n. b.] 59 (20,8)	1,08 [0,76; 1,55]; 0,587
Gesamt			Heterogenität:		p-Wert = 0,029
emotionale Funktion					
ASC4FIRST	201	n. e. 29 (14,4)	204	n. e. [22,1; n. b.] 38 (18,6)	0,71 [0,43; 1,15]; 0,149
ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 47 (16,5)	284	n. e. [11,1; n. b.] 59 (20,8)	0,65 [0,44; 0,96]; 0,120
Gesamt					0,69 [0,51; 0,94]; 0,035 ^d
kognitive Funktion					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,1; n. b.] 42 (20,9)	204	11,1 [10,9; 22,1] 54 (26,5)	0,75 [0,49; 1,13]; 0,151
ASC4START	284	11,1 [11,0; 22,1] 75 (26,4)	284	11,1 [5,6; n. b.] 77 (27,1)	0,92 [0,67; 1,26]; 0,626
Gesamt					0,85 [0,66; 1,09]; 0,205 ^d
soziale Funktion					
ASC4FIRST	201	n. e. 35 (17,4)	204	22,1 [2,9; n. b.] 50 (24,5)	0,62 [0,40; 0,97]; 0,027
ASC4START	284	22,1 [11,2; n. b.] 58 (20,4)	284	n. e. [11,0; n. b.] 64 (22,5)	0,76 [0,53; 1,09]; 0,203
Gesamt					0,71 [0,54; 0,94]; 0,017 ^d
EORTC QLQ- CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g					
Probleme mit dem Körperbild					
ASC4FIRST	201	22,2 [22,2; n. b.] 33 (16,4)	204	n. e. [11,1; n. b.] 42 (20,6)	0,65 [0,41; 1,04]; 0,045
ASC4START	284	n. e. [11,1; n. b.] 62 (21,8)	284	22,1 [11,1; n. b.] 57 (20,1)	1,03 [0,72; 1,48]; 0,874
Gesamt					0,87 [0,65; 1,15]; 0,267 ^d

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Auswirkungen auf das tägliche Leben					
ASC4FIRST	201	n. e. [11,1; n. b.] 41 (20,4)	204	5,6 [2,8; n. b.] 56 (27,5)	0,64 [0,43; 0,97]; 0,021
ASC4START	284	n. e. 42 (14,8)	284	n. e. [11,3; n. b.] 54 (19,0)	0,67 [0,44; 1,00]; 0,106
Gesamt					0,65 [0,49; 0,87]; 0,006 ^d
Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung					
ASC4FIRST	201	22,2 [22,2; n. b.] 28 (13,9)	204	n. e. [22,0; n. b.] 36 (17,6)	0,64 [0,38; 1,06]; 0,087
ASC4START	284	n. e. 45 (15,8)	284	n. e. 44 (15,5)	0,92 [0,60; 1,39]; 0,904
Gesamt					0,79 [0,57; 1,09]; 0,235 ^d
Zufriedenheit mit der Versorgung und Information					
ASC4FIRST	201	11,0 [2,8; n. b.] 54 (26,9)	204	n. e. [11,1; n. b.] 38 (18,6)	1,06 [0,68; 1,65]; 0,079
ASC4START	284	11,1 [8,3; 22,1] 76 (26,8)	284	n. e. [5,7; n. b.] 63 (22,2)	1,07 [0,76; 1,49]; 0,505
Gesamt					1,08 [0,83; 1,41]; 0,105 ^d
Zufriedenheit mit dem sozialen Leben					
ASC4FIRST	201	n. e. [21,9; n. b.] 41 (20,4)	204	25,7 [22,1; n. b.] 36 (17,6)	1,10 [0,68; 1,76]; 0,717
ASC4START	284	11,1 [5,6; n. b.] 79 (27,8)	284	11,3 [3,0; n. b.] 70 (24,6)	1,10 [0,80; 1,52]; 0,599
Gesamt					1,10 [0,84; 1,44]; 0,523 ^d

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Studie		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Bosutinib, Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Für die patientenberichteten Endpunkte: Hauptanalyse, in der Patienten ohne Baselinewert zu Randomisierung an Tag 1 zensiert wurden. c. Studie ASC4FIRST: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Faktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT); Studie ASC4START: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Faktoren ELTS-Score (IRT). Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen / keinen Ereignissen nötig war. d. berechnet aus Metaanalyse: HR+ 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm und Baseline-Score; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival Score; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
ASC4FIRST	200	0,5 [0,4; 0,7] 191 (95,5)	201	0,3 [0,2; 0,3] 197 (98,0)	–
ASC4START	284	0,7 [0,5; 1,0] 249 (87,7)	282	0,5 [0,4; 0,5] 257 (91,1)	–
SUEs					
ASC4FIRST	200	n. e. 29 (14,5)	201	n. e. 41 (20,4)	HR: 0,59 [0,36; 0,95]; 0,030 RR: 0,71 [0,46; 1,10]; 0,127
ASC4START	284	n. e. 47 (16,5)	282	n. e. 42 (14,9)	HR: 1,06 [0,70; 1,61]; 0,773 RR: 1,11 [0,76; 1,63]; 0,683
Gesamt					HR ^d : 0,82 [0,60; 1,13]; 0,224 RR ^e : 0,91 [0,69; 1,22]; 0,536
schwere UEs ^f					
ASC4FIRST	200	n. e. [20,7; n. b.] 89 (44,5)	201	13,9 [7,0; 25,3] 110 (54,7)	HR: 0,68 [0,51; 0,90]; 0,007 RR: 0,81 [0,67; 0,99]; 0,044
ASC4START	284	n. e. [26,2; n. b.] 102 (35,9)	282	n. e. [26,4; n. b.] 114 (40,4)	HR: 0,81 [0,62; 1,07]; 0,136 RR: 0,89 [0,72; 1,10]; 0,289
Gesamt					HR ^d : 0,75 [0,61; 0,91]; 0,003 RR ^e : 0,85 [0,74; 0,98]; 0,030
Abbruch wegen UEs					
ASC4FIRST	200	n. e. 10 (5,0)	201	n. e. 26 (12,9)	HR: 0,36 [0,17; 0,74]; 0,004 RR: 0,39 [0,19; 0,78]; 0,006
ASC4START	284	n. e. 23 (8,1)	282	n. e. 44 (15,6)	HR: 0,48 [0,29; 0,80]; 0,004 RR: 0,52 [0,32; 0,84]; 0,006
Gesamt					HR ^d : 0,44 [0,29; 0,66]; < 0,001 RR ^e : 0,47 [0,32; 0,70]; < 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^{f, g})					
ASC4FIRST	200	n. e. 14 (7,0)	201	n. e. 7 (3,5)	HR: 1,78 [0,71; 4,45]; 0,210 RR: 2,01 [0,83; 4,87]; 0,127
ASC4START	284	n. e. 17 (6,0)	282	n. e. 6 (2,1)	HR: 2,65 [1,04; 6,72]; 0,033 RR: 2,81 [1,13; 7,03]; 0,021
Gesamt					HR ^d : 2,18 [1,14; 4,18]; 0,016 RR ^e : 2,38 [1,26; 4,50]; 0,007
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^{f, g})					
ASC4FIRST	200	n. e. 39 (19,5)	201	n. e. 47 (23,4)	HR: 0,78 [0,51; 1,20]; 0,250 RR: 0,83 [0,57; 1,22]; 0,530
ASC4START	284	n. e. 21 (7,4)	282	n. e. 48 (17,0)	HR: 0,40 [0,24; 0,68]; < 0,001 RR: 0,43 [0,27; 0,71]; < 0,001
Gesamt					HR ^d : 0,59 [0,43; 0,81]; 0,001 Heterogenität: p-Wert = 0,053

					RR ^e : 0,63 [0,47; 0,85]; 0,002 Heterogenität: p-Wert = 0,038
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^{f, g})					
ASC4FIRST	200	k. A. 3 (1,5)	201	k. A. 9 (4,5)	HR: 0,31 [0,08; 1,14]; 0,061 RR: 0,34 [0,09; 1,22]; 0,085
ASC4START	284	k. A. 4 (1,4)	282	k. A. 8 (2,8)	HR: 0,47 [0,14; 1,58]; 0,214 RR: 0,50 [0,15; 1,63]; 0,248
Gesamt					HR ^d : 0,39 [0,16; 0,93]; 0,027 RR ^e : 0,41 [0,17; 0,98]; 0,046
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^{f, g})					
ASC4FIRST	200	k. A. 0	201	k. A. 4 (2,0)	HR: 0,09 [0,00; 2,35]; 0,026 RR: 0,11 [0,01; 2,06]; 0,047
ASC4START	284	k. A. 4 (1,4)	282	k. A. 7 (2,5)	HR: 0,52 [0,15; 1,77]; 0,287 RR: 0,60 [0,19; 1,89]; 0,530
Gesamt					HR ^d : 0,32 [0,10; 1,01]; 0,040 RR ^e : 0,41 [0,15; 1,17]; 0,096
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Bosutinib, Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Studie ASC4FIRST: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Faktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT); Studie ASC4START: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Faktoren ELTS-Score (IRT). Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen / keinen Ereignissen nötig war. c. Ergänzende Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode) d. berechnet aus Metaanalyse: HR+ 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie e. Ergänzende Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 g. Dargestellt werden alle schweren sowie schwerwiegenden UE nach SOC, die bei der Berechnung des HR einen statistisch signifikanten p-Wert ($<0,05$) aufweisen. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 3: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) in der Meta-Analyse zu den Studien ASC4FIRST und ASC4START

Endpunktkategorie Endpunkt	Metaanalyse							
	ASC4FIRST	ASC4START	Hauptanalyse ^b		Sensitivitätsanalyse 1 ^c		Sensitivitätsanalyse 2 ^d	
	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}	p-Wert für Heteroge- nität
Morbidität								
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)								
Fatigue	0,65 [0,45; 0,95]; 0,021	0,74 [0,51; 1,09]; 0,214	0,70 [0,54; 0,91]; 0,012	0,609	0,71 [0,55; 0,90]; 0,009	0,704	0,77 [0,62; 0,95]; 0,049	0,727
Übelkeit und Erbrechen	0,41 [0,25; 0,68]; < 0,001	0,75 [0,49; 1,16]; 0,176	0,58 [0,42; 0,80]; < 0,001	0,067	0,60 [0,45; 0,80]; < 0,001	0,202	0,62 [0,48; 0,79]; < 0,001	0,584
Schmerzen	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001	0,90 [0,66; 1,23]; 0,453	— ^h	0,025	— ^h	0,048	0,79 [0,65; 0,97]; 0,029	0,323
Dyspnoe	0,58 [0,34; 0,97]; 0,033	0,86 [0,57; 1,29]; 0,524	0,74 [0,54; 1,01]; 0,067	0,238	0,68 [0,51; 0,91]; 0,009	0,109	0,79 [0,63; 1,01]; 0,164	0,392
Schlaflosigkeit	0,61 [0,39; 0,96]; 0,072	0,74 [0,52; 1,07]; 0,122	0,69 [0,52; 0,92]; 0,020	0,517	0,76 [0,58; 0,98]; 0,064	0,617	0,79 [0,63; 0,99]; 0,226	0,637
Appetitverlust	0,36 [0,21; 0,64]; < 0,001	0,78 [0,48; 1,25]; 0,229	0,56 [0,39; 0,80]; 0,001	0,045	0,52 [0,37; 0,72]; < 0,001	0,014	0,59 [0,46; 0,78]; < 0,001	0,137
Verstopfung	0,76 [0,47; 1,22]; 0,396	0,63 [0,42; 0,93]; 0,026	0,68 [0,50; 0,92]; 0,024	0,448	0,66 [0,50; 0,87]; 0,005	0,497	0,66 [0,52; 0,84]; 0,007	0,194
Diarrhö	0,44 [0,27; 0,71]; < 0,001	0,72 [0,48; 1,09]; 0,055	0,57 [0,42; 0,79]; < 0,001	0,127	0,63 [0,48; 0,83]; < 0,001	0,386	0,86 [0,69; 1,09]; 0,409	0,227
Symptomatik (EORTC QLQ- CML24 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)								
Symptomlast	0,34 [0,21; 0,56]; < 0,001	0,55 [0,34; 0,89]; 0,023	0,44 [0,31; 0,61]; < 0,001	0,160	0,43 [0,31; 0,59]; < 0,001	0,156	0,54 [0,42; 0,70]; < 0,001	0,800
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ)								
EQ-5D VAS	0,47 [0,27; 0,83]; 0,007	n. b.	n. b.	n. b.	0,55 [0,35; 0,87]; 0,008 ^j	n. b.	0,77 [0,53; 1,13]; 0,343 ^j	n. b.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC-QLQ-C30 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^k								
globaler Gesundheitsstatus	0,67 [0,44; 1,02]; 0,029	0,89 [0,62; 1,27]; 0,529	0,79 [0,60; 1,04]; 0,058	0,322	0,79 [0,61; 1,01]; 0,030	0,250	0,83 [0,66; 1,03]; 0,089	0,620
körperliche Funktion	0,50 [0,30; 0,83]; 0,006	0,91 [0,61; 1,35]; 0,616	0,72 [0,53; 0,98]; 0,036	0,066	0,71 [0,52; 0,95]; 0,018	0,078	0,75 [0,58; 0,96]; 0,053	0,581
Rollenfunktion	0,57 [0,36; 0,90]; 0,018	1,08 [0,76; 1,55]; 0,587	– ^h	0,029	– ^h	0,002	0,77 [0,62; 0,95]; 0,071	0,451
emotionale Funktion	0,71 [0,43; 1,15]; 0,149	0,65 [0,44; 0,96]; 0,120	0,69 [0,51; 0,94]; 0,035	0,881	0,73 [0,55; 0,97]; 0,028	0,956	0,78 [0,62; 0,98]; 0,210	0,824
Kognitive Funktion	0,75 [0,49; 1,13]; 0,151	0,92 [0,67; 1,26]; 0,626	0,85 [0,66; 1,09]; 0,205	0,439	0,81 [0,65; 1,03]; 0,068	0,241	0,82 [0,67; 1,00]; 0,128	0,851
soziale Funktion	0,62 [0,40; 0,97]; 0,027	0,76 [0,53; 1,09]; 0,203	0,71 [0,54; 0,94]; 0,017	0,482	0,67 [0,52; 0,87]; 0,002	0,297	0,69 [0,56; 0,86]; 0,002	0,857
EORTC QLQ- CML24 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^k								
Probleme mit dem Körperbild	0,65 [0,41; 1,04]; 0,045	1,03 [0,72; 1,48]; 0,874	0,87 [0,65; 1,15]; 0,267	0,124	0,94 [0,73; 1,23]; 0,558	0,191	0,84 [0,68; 1,04]; 0,312	0,721
Auswirkungen auf das tägliche Leben	0,64 [0,43; 0,97]; 0,021	0,67 [0,44; 1,00]; 0,106	0,65 [0,49; 0,87]; 0,006	0,905	0,72 [0,55; 0,93]; 0,011	0,964	0,70 [0,55; 0,88]; 0,013	0,843
Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung	0,64 [0,38; 1,06]; 0,087	0,92 [0,60; 1,39]; 0,904	0,79 [0,57; 1,09]; 0,235	0,268	0,82 [0,61; 1,10]; 0,197	0,310	0,79 [0,62; 1,02]; 0,412	0,825
Zufriedenheit mit der Versorgung und Information	1,06 [0,68; 1,65]; 0,079	1,07 [0,76; 1,49]; 0,505	1,08 [0,83; 1,41]; 0,105	0,827	1,12 [0,87; 1,44]; 0,037	0,972	1,04 [0,84; 1,30]; 0,550	0,698
Zufriedenheit mit dem sozialen Leben	1,10 [0,68; 1,76]; 0,717	1,10 [0,80; 1,52]; 0,599	1,10 [0,84; 1,44]; 0,523	0,960	1,16 [0,90; 1,49]; 0,207	0,740	1,02 [0,82; 1,27]; 0,781	0,689

- a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Bosutinib, Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib
 - b. Hauptanalyse: Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden an Tag 1 zensiert.
 - c. Sensitivitätsanalyse mit erweiterter Baselinewertdefinition: Patienten mit einer Erhebung der Baselinewerte vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Patienten ohne erweiterten Baselinewert wurden am Tag 1 zensiert.
 - d. Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: fehlende Baselinewerte zu Randomisierung wurden mittels multipler Imputation ersetzt. Multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by“-Argument, mit weiteren demografischen und klinischen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-PS, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) als Variablen im Modell.
 - e. HR+ 95%-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm und Baselinescore; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
 - f. Die Testergebnisse wurden mittels Wilson-Hilferty Transformation zusammengefasst.
 - g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 - h. keine gemeinsame Effektschätzung aufgrund Heterogenität und dabei keine konkludenten Effekte
 - i. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 - j. Der Endpunkt EQ-5D VAS liegt nur für die Studie ASC4FIRST vor. Die dargestellte Analyse bezieht sich daher auf die Studie ASC4FIRST.
 - k. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Meta-Analyse zu den Studien ASC4FIRST und ASC4START

Endpunkte	Zusatznutzen
Morbidität	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte	(+) ^a
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Items Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, Verstopfung)	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Item Diarrhö)	(+) ^a
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Item Appetitverlust)	(+) ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 10 Punkte (Skala Symptomlast)	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit)	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktion, Emotionale Funktion)	(+) ^c
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 10 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben)	+
Nebenwirkungen	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE nach SOC (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE nach SOC (Herzerkrankungen, Untersuchungen)	(+) ^d
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE nach SOC (Gefäßerkrankungen)	-
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE/schweren UE, die zum Therapieabbruch führten	+
a: In der Meta-Analyse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt, der in der Sensitivitätsanalyse 2 nicht bestätigt wird. b: Aufgrund heterogener Datenlage kann gemäß IQWiG kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund des deutlichen Effektes wird der Endpunkt nichtsdestotrotz ergänzend herangezogen. c: Das jeweilige KI für den Effektschätzer der Hauptanalyse sowie den Sensitivitätsanalysen zeigt einen signifikanten Effekt, der durch den Log-Rank Test der Sensitivitätsanalyse 2 nicht bestätigt werden kann. d: Ein statistisch signifikanter Effekt liegt für das HR vor, der durch das RR nicht bestätigt wird. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis + statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib - statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib	

Zu Punkt 3a: Dokumentation der Recherche zum Thema „weitere Untersuchungen“ für Asciminib bei Patienten mit genau einer Vorbehandlung

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien – weitere Untersuchungen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation (2)	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP mit genau einer Vortherapie	andere Patientenpopulationen
Intervention (3)	Asciminib in einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere Interventionen
Vergleichstherapie (4)	zVT gemäß G-BA	andere Vergleichstherapien
Endpunkte (5)	patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen (6)	: nicht-kontrollierte vergleichende oder einarmige interventionelle klinische Studien	Andere Studientypen, z.B. RCT, Meta-Analysen von RCT, Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Einzelfallberichte (Case Reports), gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen etc.
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
Dokumentationstyp (1)	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News. Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden

Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
CABL001AUS08 ASC2ESCALATE	ja	ja	laufend	Screening und Baseline: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 156 Wochen Follow-Up: 30 Tage Datenschnitt 1: 24 Wochen Datenschnitt 2: 48 Wochen	Asciminib 80 mg q.d. Nach 6 Monaten Behandlung ohne MMR zu erreichen: Asciminib 200 mg q.d.
q.d.: einmal täglich (<i>quaque die</i>)					

Stand der Tabelle ist der 11. März 2026.

Tabelle 7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

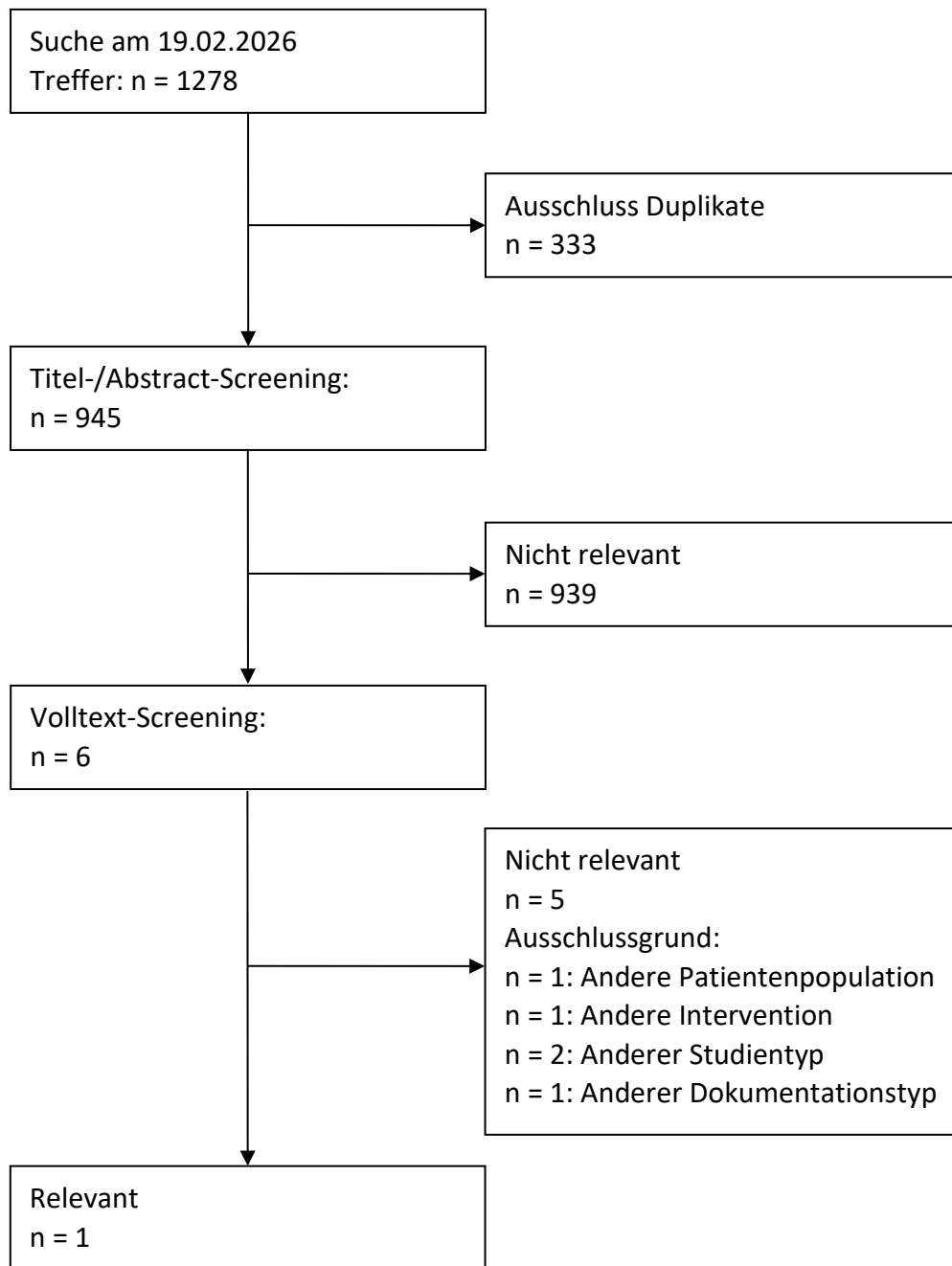


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
ASC2ESCALATE CABL001AUS08	Clinicaltrials.gov: NCT05384587 (5) Suchportal der EMA (6, 7)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Stand der Tabelle ist der 19. Februar 2026. Die Recherche (bibliografische Recherche sowie Suche in Studienregistern/-ergebnisdatenbanken) war Grundlage der Dossievorbereitung für die T315I-Mutation und wurde nach Erscheinen des IQWiG-Berichts (Nr. 2196) auch zur Sichtung der Datenlage für Studien mit Asciminib bei Patienten mit genau einer Vorbehandlung herangezogen.

Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Tabelle 9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Auf der Internetseite des G-BA findet sich neben dem aktuellen Verfahren zu Asciminib (Vorgangsnummer: 2025-06-01-D-1197) noch ein weiteres Verfahren zu Asciminib (Vorgangsnummer: 2025-12-01-D-1267) für Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen. In beiden Verfahren konnte abgesehen von einem Hinweis auf die bereits identifizierte Studie ASC2ESCALATE keine weitere Studie mit Asciminib bei Patienten mit genau einer Vorbehandlung identifiziert werden.

Stand der Tabelle ist der 11. März 2026.

Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 10: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsert e Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ASC2ESCAL ATE CABL001A US08	ja	ja	nein	ja (6, 7)	ja (5)	ja (8)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studien zu Asciminib (bei CML) – 2nd Line

Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.02.2026	
Zeitsegment	1946 to February 18, 2026	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	334
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	22879
3	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	48404
4	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	21270
5	or/2-4	53583
6	and/1,5	275
7	remove duplicates from 6	271

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.02.2026	
Zeitsegment	1974 to 2026 February 17	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp asciminib/	1040
2	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	1156
3	or/1-2	1156
4	exp chronic myeloid leukemia/	58631
5	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	101766
6	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	38161
7	or/4-6	110595
8	and/3,7	926
9	remove duplicates from 8	892

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.02.2026	
Zeitsegment	1991 to January 2026	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	125
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	706
3	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	3042
4	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	1717
5	or/2-4	3485
6	and/1,5	116
7	remove duplicates from 6	115

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Thema: Studien zu Asciminib (bei CML)

ClinicalTrials

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	19.02.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<i>Other terms:</i> Asciminib OR ABL001 OR "ABL 001" OR ABL-001 OR scemblix OR CTX-009 OR "CTX 009" OR CTX009
Treffer	53

CTIS

(Clinical trials in the European Union and European Economic Area since its launch on 31 January 2022)

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	19.02.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Asciminib, ABL001, ABL-001, ABL 001, scemblix, CTX-009, CTX009, CTX 009 [Contain any of these terms]
Treffer	9

EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
	Clinical trials initiated in the European Union and the European Economic Area before 31 January 2022
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.02.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Asciminib OR ABL001 OR "ABL 001" OR ABL-001 OR scemblix OR CTX-009 OR "CTX 009" OR CTX009
Treffer	9

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Asciminib – 2nd Line CML – non-RCT-Suche

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokument mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Suche nach weiteren Untersuchungen

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
1	Fan Z, Xie J, Su P, Tai J, Feng W, et al. The efficacy and safety of asciminib treatment in patients with chronic myeloid leukemia as a second-line or beyond second-line treatment: a systematic review and meta-analysis. Therapeutic Advances in Hematology. 2025;16:20406207251342203	Anderer Dokumentationstyp
2	Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, Hughes TP, Etienne G, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥ 1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. Leukemia. 2024;38(7):1522-1533	Andere Intervention
3	Schollmann C Philadelphia chromosome-positive CML in the chronic phase. Asciminib: high efficacy and good tolerability over the long term. [German] Asciminib: Wirksamkeit & Vertraglichkeit im Langzeitverlauf. Oncology Research and Treatment. 2024;47(6):316-317	Andere Patientenpopulation
4	Haddad FG, Sasaki K, Bidikian A, Issa GC, Kadia T, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre- and post-ponatinib era. American Journal of Hematology. 2023;98(10):1619-1626	Anderer Studientyp
5	Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia following the discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. American Journal of Hematology. 2022;97(7):856-864	Anderer Studientyp

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Suche nach weiteren Untersuchungen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
1	NCT04492033	A Study of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Advanced or Metastatic Solid Tumor Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04492033	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
2	NCT02857868	A Trial to Evaluate the Pharmacokinetics of ABL001 in Healthy and Hepatic Impaired Subjects; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02857868	Andere Patientenpopulation
3	NCT04360005	Managed Access Programs for ABL001, Asciminib; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04360005	Anderer Studientyp
4	NCT02081378	A Phase I Study of Oral Asciminib (ABL001) in Patients With CML or Ph+ ALL; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02081378	Andere Patientenpopulation
5	NCT07392957	Safety and Efficacy of CTX-009 With or Without CTX-471 for Recurrent Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07392957	Andere Patientenpopulation
6	NCT04216563	ABL001 for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Patients Who Are on Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitor; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04216563	Andere Intervention
7	NCT05513742	A Study of CTX-009 in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05513742	Andere Patientenpopulation
8	NCT05506943	A Study of CTX-009 in Combination With Paclitaxel in Adult Patients With Unresectable Advanced, Metastatic or Recurrent Biliary Tract Cancers (COMPANION-002); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05506943	Andere Patientenpopulation
9	NCT03595917	ABL001 + Dasatinib + Prednisone + Blinatumomab in BCR-ABL+ B-ALL or CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03595917	Andere Intervention
10	NCT03292783	This is a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of the Study Drug ABL001, and to Determine the Maximum Tolerated Dose and/or Recommended Phase 2 Study Dose of ABL001; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03292783	Andere Patientenpopulation
11	NCT06548412	CTX-009 With Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab as First-line Therapy in Patients With Unresectable or Metastatic Biliary Tract Cancers; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06548412	Andere Patientenpopulation
12	NCT07354074	Study to Determine the Efficacy and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Ph+ CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07354074	Andere Patientenpopulation
13	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779	Andere Patientenpopulation
14	NCT04948333	Asciminib Treatment Optimization in $\geq$ 3rd Line CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948333	Andere Patientenpopulation
15	NCT06514534	Open-label Study of Asciminib for CML-CP or CML-AP Patients With T315I Mutation Who Are Resistant, Intolerant or Ineligible to Ponatinib.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06514534	Anderer Dokumentationstyp
16	NCT03605277	Pharmacokinetics Study of Asciminib in Subjects With Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03605277	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
17	NCT07387926	Safety and Efficacy of Asciminib in Pediatrics and Young Adults With Relapse/Refractory (r/r) Philadelphia Positive (Ph+) or ABL-class Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://clinicaltrials.gov/study/NCT07387926	Andere Patientenpopulation
18	NCT07040982	Asciminib as Maintenance Treatment After Cellular Therapies for Adults With Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07040982	Andere Patientenpopulation
19	NCT04838041	Protocol Number: HJKC3-0003. Treatment Free Remission After Asciminib Based Therapy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients Who Relapsed After a Prior Attempt at TKI Discontinuation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04838041	Anderer Dokumentationstyp
20	NCT04666259	Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666259	Andere Patientenpopulation
21	NCT04925479	Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925479	Andere Patientenpopulation
22	NCT06236724	Phase II Study Assessing Efficacy and Safety of Asciminib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06236724	Andere Patientenpopulation
23	NCT06308588	Phase I/II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308588	Andere Patientenpopulation
24	NCT05413915	Asciminib Used in Consolidation With Imatinib vs. Imatinib to Achieve TFR in CP-CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05413915	Andere Intervention
25	NCT04795427	Study of Efficacy and Safety of CML-CP Patients Treated With Asciminib Versus Best Available Therapy, Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04795427	Andere Patientenpopulation
26	NCT04877522	Asciminib Roll-over Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04877522	Anderer Dokumentationstyp
27	NCT06427811	Clinical Study of Asciminib in Previously Treated Indian Patients With Ph+ CML-CP Without T315I Mutation and in Patients With Ph+ CML-CP With T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427811	Andere Patientenpopulation
28	NCT03578367	Study of Efficacy and Safety of Asciminib in Combination With Imatinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP); https://clinicaltrials.gov/study/NCT03578367	Andere Intervention
29	NCT05943522	Asciminib RMP Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05943522	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
30	NCT05143840	Asciminib as Initial Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05143840	Andere Patientenpopulation
31	NCT06092879	Asciminib Prospective Non Interventional Study as 3rd Line Therapy or More to Treat Adult Patients With CML- CP in Real World Setting in France; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06092879	Anderer Studientyp
32	NCT05456191	A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456191	Andere Patientenpopulation
33	NCT03874858	A Study of Full Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03874858	Andere Intervention
34	NCT05421091	Special Drug Use-results Surveillance of Scemblix Tablets; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05421091	Anderer Studientyp
35	NCT07375355	Real-world Study of Scemblix in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in China; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07375355	Anderer Studientyp
36	NCT04971226	A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226	Andere Patientenpopulation
37	NCT03906292	Frontline Asciminib Combination in Chronic Phase CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03906292	Andere Patientenpopulation
38	NCT06684964	RWE,NIS,Prospective Study for the Effectiveness, Tolerability and Adherence of Asciminib in Saudi Arabia. (ASC4REAL); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06684964	Anderer Studientyp
39	NCT06629584	Phase II Study of Asciminib for Second-line Treatment of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629584	Anderer Dokumentationstyp
40	NCT06516029	Real-World Evaluation of Patient Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With CML-CP Treated With Asciminib; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06516029	Anderer Studientyp
41	NCT06368414	A Study of Treatment-free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06368414	Anderer Dokumentationstyp
42	NCT06409936	PEARL Study: PotEntial of Asciminib in the eaRly Treatment of CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409936	Andere Patientenpopulation
43	NCT07250087	Asciminib Maintenance Therapy Following alloHCT or CAR T to Prevent Relapse in Adults With Ph+ALL; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07250087	Andere Patientenpopulation
44	NCT07136428	Asciminib in HER2+ Breast Cancer Brain Metastases; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07136428	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
45	NCT07039760	Asciminib With or Without Sildenafil for Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07039760	Andere Patientenpopulation
46	NCT03549897	Bronchoprovocation Study to Evaluate the Pharmacodynamics of Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol, eq 90 mcg Base; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03549897	Andere Patientenpopulation
47	NCT07091019	A Real-world Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Patient Disease Registry to Describe Patient Experience and Clinical Outcomes Among Patients With CML Receiving Approved First or Second Line Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07091019	Anderer Studientyp
48	NCT06211153	Real-world Effectiveness of Asciminib and Treatment Patterns in Patients With Chronic Myeloid Leukemia With T315I Mutation - a Chart Review Study of Patients Treated in the Asciminib Managed Access Program (MAP); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211153	Anderer Studientyp
49	NCT06148493	Real-World Usage of Asciminib Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase in the United States Using a Large Claims Database; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148493	Anderer Studientyp
50	NCT06773936	Adding Asciminib to Usual Treatment for Adults With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06773936	Andere Patientenpopulation
51	NCT07188428	Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) in All Lines of Treatment; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07188428	Anderer Studientyp
52	NCT02643888	Pre-existing Kinase Domain Mutations in Ph-positive Leukemias; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02643888	Anderer Studientyp

Liste der ausgeschlossenen Studien aus Clinical Trials Information System (CTIS)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
1	2024-515040-23-00	A phase 2, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib added to imatinib versus continued imatinib versus switch to nilotinib in patients with CML-CP who have been previously treated with imatinib and have not achieved deep molecular response; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515040-23-00	Andere Intervention
2	2024-516049-38-00	A Phase II, multi-center, prospective, open-label study of Asciminib in patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) or accelerated Phase (CML-AP) with T315I mutation who are resistant, intolerant or ineligible to ponatinib (ASC4TARGET);	Anderer Dokumentationstyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
		https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516049-38-00	
3	2024-512696-12-00	Asciminib as single agent or in combination with nilotinib in the 1st-line treatment of BCR-ABL1+ Chronic Myeloid Leukemia: a GIMEMA-GELMC phase II study. CML1624; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512696-12-00	Andere Patientenpopulation
4	2024-516122-66-00	A phase II, single-arm study of de-escalation and treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia treated with nilotinib in first-line therapy followed by a second attempt after nilotinib and asciminib combination: DANTE study; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516122-66-00	Andere Intervention
5	2024-516212-24-00	Frontline Asciminib combination in chronic phase CML; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516212-24-00	Andere Patientenpopulation
6	2024-510947-71-00	A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510947-71-00	Andere Patientenpopulation
7	2023-508129-28-00	A multi-center, open-label study to determine the dose and safety of oral asciminib in pediatric patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph+ CML-CP), previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitors.; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508129-28-00	Andere Patientenpopulation
8	2024-511381-36-00	A phase IIIb, multi-center, open-label, treatment optimization study of oral asciminib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CMLCP) previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511381-36-00	Andere Patientenpopulation
9	2023-508838-33-00	A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508838-33-00	Andere Patientenpopulation

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
1	2018-002256-33	Frontline Asciminib combination in chronic phase CML; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002256-33	Andere Patientenpopulation
2	2021-001286-20	A multi-center, open-label study to determine the dose and safety of oral asciminib in pediatric patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph+ CML-CP), previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001286-20	Andere Patientenpopulation
3	2018-001594-24	A phase 2, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib added to imatinib versus continued imatinib versus switch to nilotinib in patients with CML-CP who have been previously treated with imatinib and have not achieved deep molecular response; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001594-24	Andere Intervention
4	2021-000602-17	An open label, multi-center asciminib roll-over study to assess long-term safety in patients who have completed a Novartis sponsored asciminib study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000602-17	Anderer Dokumentationstyp
5	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66	Andere Patientenpopulation
6	2021-000678-27	A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000678-27	Andere Patientenpopulation
7	2020-006057-21	A phase 3b, multi-center, open-label, treatment optimization study of oral asciminib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP) previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006057-21	Andere Patientenpopulation
8	2022-000995-21	A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 5)
9	2016-000618-30	Phase 2 Clinical Trial with Ponatinib as a Second Line Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Resistant or Intolerant to prior First Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000618-30	Andere Intervention

Zu Punkt 3b: Kontinuität der Ergebnisse der Asciminib-Therapie über die Therapielinien hinweg

Tabelle 11: Therapielinien - Charakterisierung der Studienpopulationen

	1L		2L	3L+
Patientencharakteristika ^a	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157
Alter (Jahre)				
N	201	284	101	157
Mittelwert (SD)	50,8 (15,38)	48,3 (14,7)	51,2 (16,91)	51,0 (13,49)
Median	52,0	49,0	50,0	52,0
Spanne (Min - Max)	18,0-79,0	19,0-82,0	18 - 89	24-83
Geschlecht (n, %)				
Weiblich	70 (34,8)	107 (37,7)	44 (43,6)	75 (47,8)
Männlich	131 (65,2)	177 (62,3)	57 (56,4)	82 (52,2)
BMI zu Baseline (kg/m²)				
N	200	282	88	152
Mittelwert (SD)	25,7 (5,39)	25,9 (5,2)	30,4 (7,62)	27,9 (6,52)
Median	24,9	25,1	28,5	26,7
Spanne (Min - Max)	13,6-51,2	16,4-45,9	18 - 58	18-74
Abstammung (n, %)				
Indigene Völker Amerikas	0	1 (0,4)	1 (1,0)	1 (0,6)
Asiatisch	90 (44,8)	40 (14,1)	4 (4,0)	22 (14,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (1,0)	12 (4,2)	9 (8,9)	8 (5,1)
Mehrere	0	0	0	0
Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner	0	0	0	0
Keine Angabe	0	2 (0,7)	0	0
Weiß	108 (53,7)	227 (79,9)	83 (82,2)	118 (75,2)
Unbekannt	1 (0,5)	2 (0,7)	4 (4,0)	3 (1,9)
Andere	0	0	0	5 (3,2)
Geografische Region (n, %)				
Amerika	22 (10,9)	20 (7,0)	101 (100,0)	32 (20,4)
Asien	92 (45,8)	45 (15,8)	0	29 (18,5)
Europa	84 (41,8)	210 (73,9)	0	90 (57,3)

	1L		2L	3L+
Patientencharakteristika ^a	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157
Andere	3 (1,5)	9 (3,2)	0	6 (3,8)
ECOG zu Baseline (n, %)				
Fehlender Wert	0	0	0	1 (0,6)
0	170 (84,6)	226 (79,6)	73 (72,3)	126 (80,3)
1	31 (15,4)	57 (20,1)	26 (25,7)	28 (17,8)
2	0	1 (0,4)	2 (2,0)	2 (1,3)
Jegliche extramedulläre Beteiligung (n, %)				
Nein	188 (93,5)	252 (88,7)	98 (97,0)	149 (94,9)
Ja	13 (6,5)	32 (11,3)	2 (2,0)	8 (5,1)
Unbekannt	0	0	1 (1,0)	0
Dauerhafte Abbrüche (n, %)				
Nein	164 (81,6)	234 (82,4)	83 (82,2)	0
Ja	36 (17,9)	50 (17,6)	18 (17,8)	79 (50,3)
Behandlung regulär beendet	0	0	0	77 (49,0)
Gründe für dauerhafte Abbrüche (n, %)				
Unerwünschtes Ereignis	12 (6,0)	20 (7,0)	8 (7,9)	11 (7,0)
Tod	0	2 (0,7)	0	4 (2,5)
Entscheidung des Arztes	1 (0,5)	2 (0,7)	2 (2,0)	13 (8,3)
Schwangerschaft	0	0	0	1 (0,6)
Fortschreiten der Erkrankung	2 (1,0)	3 (1,1)	0	2 (1,3)
Protokollabweichung	1 (0,5)	2 (0,7)	0	1 (0,6)
Entscheidung des Patienten	1 (0,5)	1 (0,4)	4 (4,0)	6 (3,8)
Unzureichender Therapieeffekt	19 (9,5)	19 (6,7)	2 (2,0)	40 (25,5)
Benötigte nicht erlaubte Begleitmedikation	0	0	0	0
Widerruf der Einverständniserklärung	0	1 (0,4)	0	0
Lost to follow-up	0	0	2 (2,0)	1 (0,6)

	1L		2L	3L+
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157
Patientencharakteristika^a				
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. BMI: Body Mass Index; DCO: Datenschnitt (Data cut off); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)				

Tabelle 12: Therapielinien – Dauer der Exposition gegenüber Asciminib

	Studien ^a					
	1L			2L	3L+	
Behandlungsdauer (in Wochen)	ASC4FIRST DCO: 28.11.2023	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024	ASC4START DCO: 15.05.2025	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025	ASCEMBL DCO: 25.05.2020	ASCEMBL DCO: 22.03.2023
N (Safety Set)	200	200	284	101	156	156
Mittelwert (SD)	67,60 (21,064)	107,14 (34,29)	72,42 (26,156)	63,7 (25,72)	49,38 (31,486)	118,82 (83,142)
Median	69,79	115,79	73,21	63,4	43,36	156,00
Spanne (Min - Max)	0,71 - 107,71	0,70 – 154,71	1,4 - 126,1	6 - 139	0,1-129,9	0,1-256,3
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)						

Tabelle 13: Therapielinien – Ergebnisse für die Endpunkte „Mortalität“, „Progression in die Blastenkrise“ und „MMR“

Endpunkt n (%)	Studien ^a					
	1L			2L	3L+	
	ASC4FIRST DCO: 28.11.2023 N=201	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 25.05.2020 N=157	ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157
OS	2 (1,0)	2 (1,0)	2 (0,7)	0	4 (2,5)	14 (8,9)
Progression in die Blastenkrise	k. A. ^b	1 (0,5)	3 (1,1)	0	k. A. ^b	5 (3,2)
MMR zu Woche 24	n. b. ^c	116 (57,7)	144 (50,7)	54 (53,5)	n. b. ^c	40 (25,5)
MMR zu Woche 48	n. b. ^c	136 (67,7)	164 (57,7)	60 (59,4)	n. b. ^c	46 (29,3)
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. b: Die Analyse liegt im Studienbericht nicht vor. c: Da ein späterer Datenschnitt vorliegt, wurde auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)						

Tabelle 14: Therapielinien – Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“

EQ-5D-VAS	1L		2L		3L+	
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201		ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101		ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	
Visite ^a	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline
Baseline						
n	108		99		150	
Mittelwert (SD)	80,3 (17,01)		77,1 (16,48)		71,5 (21,71)	
Median	82,0		80,0		79,0	
Spanne (Min - Max)	0,0 - 100,0		33,0 - 100,0		10,0-100,0	
Woche 12						
n	148	87	89	89	125	124
Mittelwert (SD)	79,3 (19,28)	2,0 (20,36)	82,3 (15,73)	4,7 (13,66)	76,4 (18,69)	6,1 (22,68)
Median	84,5	0,0	85,0	4,0	80,0	2,0
Spanne (Min - Max)	0,0 - 100,0	-95,0 - 82,0	30,0 - 100,0	-42,0 - 44,0	12,0-100,0	-50,0-84,0
Woche 24						
n	140	81	80	80	108	106
Mittelwert (SD)	79,9 (19,71)	2,3 (12,96)	82,1 (17,45)	4,5 (17,03)	77,4 (20,91)	7,5 (23,36)
Median	85,0	1,0	88,0	4,0	82,5	4,5
Spanne (Min - Max)	0,0 - 100,0	-24,0 - 57,0	11,0 - 100,0	-49,0 - 50,0	9,0-100,0	-50,0-84,0
Woche 48						
n	134	76	83	83	89	88
Mittelwert (SD)	79,6 (20,82)	5,1 (13,49)	84,6 (14,22)	7,4 (16,14)	79,0 (18,56)	9,5 (22,49)

EQ-5D-VAS	1L		2L		3L+	
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201		ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101		ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	
Visite ^a	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline
Median	84,5	1,0	87,0	6,0	85,0	7,0
Spanne (Min - Max)	1,0 - 100,0	-21,0 - 79,0	36,0 - 100,0	-54,0 - 41,0	23,0-100,0	-40,0-90,0
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Wert zur Visite, bzw. Anzahl an Patienten mit Wert zu Baseline und zur Visite; SD: Standardabweichung (standard deviation)						

Tabelle 15: Therapielinien – Ergebnisse für den Endpunkt „MDASI-CML“

MDASI-CML Symptom Gesamtscore	2L		3L+	
Visite ^a	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101		ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	
	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline
Baseline				
n	99		152	
Mittelwert (SD)	2,3 (2,24)		2,0 (1,77)	
Median	1,5		1,5	
Spanne (Min - Max)	0,0 - 9,3		0,0-7,5	
Woche 12				
n	87	87	126	125
Mittelwert (SD)	1,8 (1,79)	-0,5 (1,42)	1,6 (1,67)	-0,5 (1,33)
Median	1,2	-0,2	1,0	-0,3
Spanne (Min - Max)	0,0 - 7,7	-4,5 - 3,9	0,0-8,3	-5,6-3,6
Woche 24				
n	80	80	108	106
Mittelwert (SD)	1,8 (1,84)	-0,6 (1,58)	1,5 (1,66)	-0,6 (1,53)
Median	1,3	-0,3	0,9	-0,4
Spanne (Min - Max)	0,0 - 8,3	-5,4 - 3,6	0,0-7,6	-7,5-4,2
Woche 48				
n	83	83	89	88
Mittelwert (SD)	1,6 (1,67)	-0,8 (1,52)	1,4 (1,40)	-0,8 (1,66)
Median	1,0	-0,6	0,9	-0,4
Spanne (Min - Max)	0,0 - 6,6	-5,6 - 2,3	0,0-7,3	-7,5-4,8
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Wert zur Visite, bzw. Anzahl an Patienten mit Wert zu Baseline und zur Visite; SD: Standardabweichung (standard deviation)				

MDASI-CML Beeinträchtigung Gesamtscore	2L		3L+	
Visite ^a	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101		ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	
	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline
Baseline				
n	99		152	
Mittelwert (SD)	2,3 (2,60)		2,2 (2,58)	
Median	1,0		1,2	
Spanne (Min - Max)	0,0 - 10,0		0,0-9,2	
Woche 12				
n	87	87	126	125
Mittelwert (SD)	2,0 (2,52)	-0,2 (2,13)	1,8 (2,37)	-0,5 (1,95)
Median	0,8	0,0	0,8	0,0
Spanne (Min - Max)	0,0 - 9,3	-6,5 - 9,0	0,0-9,2	-6,5-6,5
Woche 24				
n	80	80	108	106
Mittelwert (SD)	1,6 (2,01)	-0,7 (2,00)	1,6 (2,28)	-0,6 (2,06)
Median	0,8	-0,2	0,3	-0,3
Spanne (Min - Max)	0,0 - 9,7	-6,2 - 3,2	0,0-8,8	-7,8-4,5
Woche 48				
n	83	83	89	88
Mittelwert (SD)	1,9 (2,43)	-0,5 (2,52)	1,7 (2,23)	-0,6 (2,44)
Median	0,8	-0,2	0,7	-0,2
Spanne (Min - Max)	0,0 - 9,5	-6,5 - 9,2	0,0-9,3	-7,8-6,8
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Wert zur Visite, bzw. Anzahl an Patienten mit Wert zu Baseline und zur Visite; SD: Standardabweichung (standard deviation)				

Tabelle 16: Therapielinien – Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Gesamtraten“

UE – Gesamtraten n (%)	Studien ^a					
	1L			2L	3L+	
	ASC4FIRST DCO: 28.11.2023 N=200	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=200	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 25.05.2020 N=156	ASCEMBL DCO: 22.03.2022 N=156
Jegliche schwere UE (Schweregrad ≥ 3)	76 (38,0)	89 (44,5)	102 (35,9)	42 (41,6)	79 (50,6)	93 (59,6)
Jegliche SUE	22 (11,0)	29 (14,5)	47 (16,5)	13 (12,9)	21 (13,5)	34 (21,8)
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	9 (4,5)	10 (5,0)	23 (8,1)	8 (7,9)	9 (5,8)	13 (8,3)
a: Dargestellt wird jeweils der Ascminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)						

Tabelle 17: Therapielinien – Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE nach SOC und PT“

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^b n (%)	Studien ^a					
	1L			2L	3L+	
	ASC4FIRST DCO: 28.11.2023 N=200	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=200	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 25.05.2020 N=156	ASCEMBL DCO: 22.03.2022 N=156
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (10,0)	21 (10,5)	35 (12,3)	5 (5,0)	35 (22,4)	36 (23,1)
Thrombozytopenie	16 (8,0)	16 (8,0)	26 (9,2)	4 (4,0)	27 (17,3)	28 (17,9)
Neutropenie	9 (4,5)	9 (4,5)	19 (6,7)	3 (3,0)	23 (14,7)	24 (15,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,5)	3 (1,5)	4 (1,4)	5 (5,0)	4 (2,6)	8 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,0)	2 (1,0)	1 (0,4)	5 (5,0)	3 (1,9)	10 (6,4)
Untersuchungen	35 (17,5)	39 (19,5)	21 (7,4)	12 (11,9)	24 (15,4)	28 (17,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (5,5)	12 (6,0)	3 (1,1)	4 (4,0)	6 (3,8)	7 (4,5)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (5,0)	10 (5,0)	3 (1,1)	3 (3,0)	7 (4,5)	7 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (2,0)	6 (3,0)	2 (0,7)	5 (5,0)	10 (6,4)	11 (7,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (2,0)	10 (5,0)	7 (2,5)	3 (3,0)	3 (1,9)	5 (3,2)

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^b n (%)	Studien ^a					
	1L			2L	3L+	
	ASC4FIRST DCO: 28.11.2023 N=200	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=200	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 25.05.2020 N=156	ASCEMBL DCO: 22.03.2022 N=156
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,0)	6 (3,0)	3 (1,1)	5 (5,0)	5 (3,2)	7 (4,5)
Gefäßerkrankungen	10 (5,0)	14 (7,0)	17 (6,0)	13 (12,9)	12 (7,7)	16 (10,3)
Hypertonie	8 (4,0)	11 (5,5)	14 (4,9)	13 (12,9)	9 (5,8)	12 (7,7)
a: Dargestellt wird jeweils der Ascminib-Behandlungsarm der Studien. b: Darstellt werden alle schweren UE nach SOC und PT, die eine Ereignisrate von mindestens 5% in mindestens einer Studie aufweisen. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)						

Tabelle 18: Therapielinien – Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^b n (%)	Studien ^a					
	1L			2L	3L+	
	ASC4FIRST DCO: 28.11.2023 N=200	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=200	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 25.05.2020 N=156	ASCEMBL DCO: 22.03.2022 N=156
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,5)	5 (2,5)	11 (3,9)	1 (1,0)	5 (3,2)	9 (5,8)
a: Dargestellt wird jeweils der Ascminib-Behandlungsarm der Studien. b: Darstellt werden alle schwerwiegenden UE nach SOC und PT, die eine Ereignisrate von mindestens 5% in mindestens einer Studie aufweisen. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)						

Forest Plots der Ereignisraten inkl. 95%-Konfidenzintervalle (Clopper-Pearson) für unerwünschte Ereignisse der Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

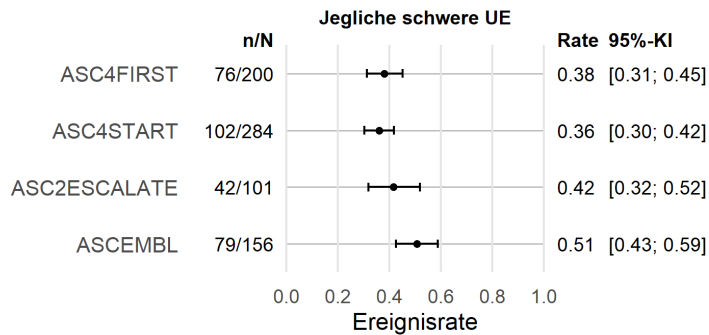


Abbildung 2: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche schwere UE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCSEMBL (DCO: 25.05.2020)

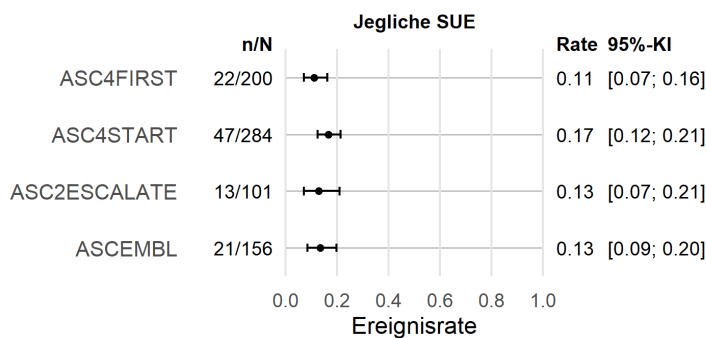


Abbildung 3: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche SUE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCSEMBL (DCO: 25.05.2020)

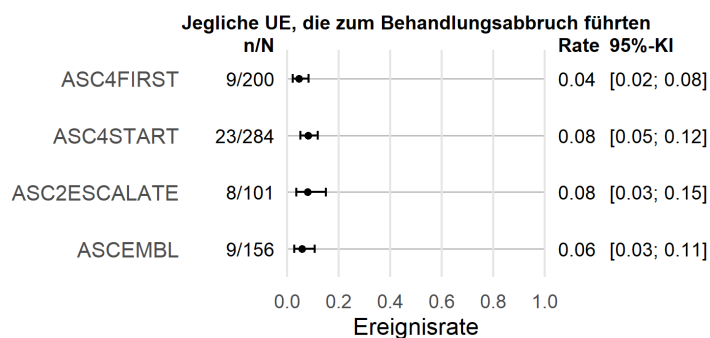


Abbildung 4: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCSEMBL (DCO: 25.05.2020)

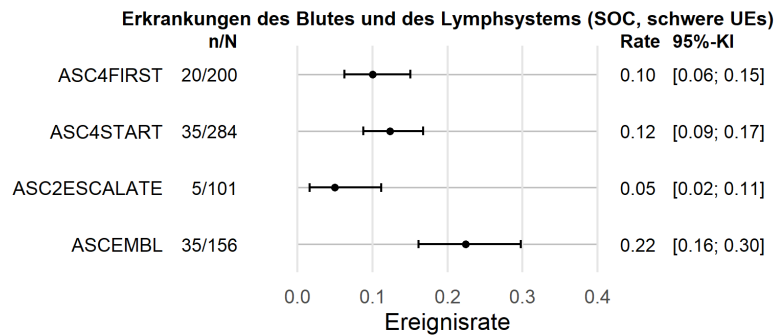


Abbildung 5: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

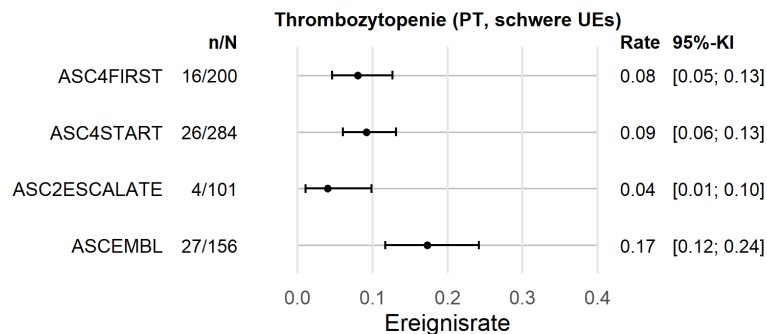


Abbildung 6: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

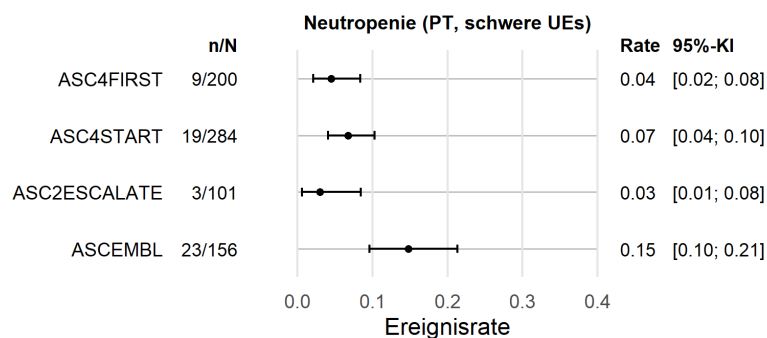


Abbildung 7: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Neutropenie (PT, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

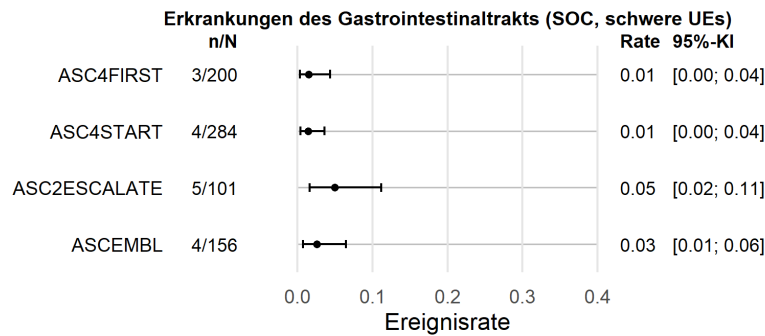


Abbildung 8: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

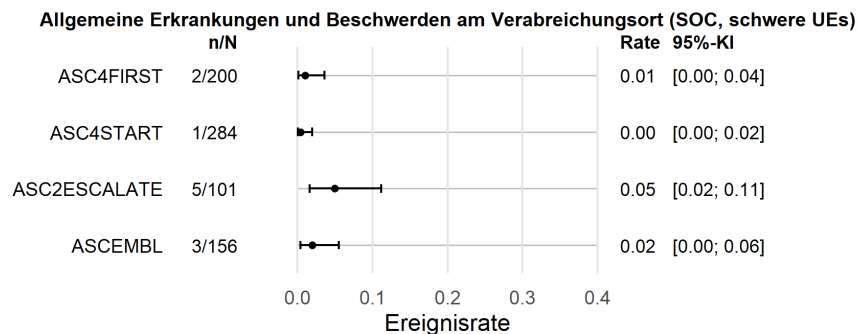


Abbildung 9: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

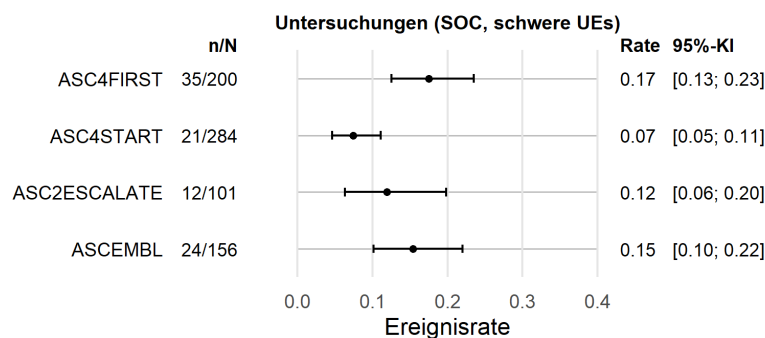


Abbildung 10: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Untersuchungen (SOC, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

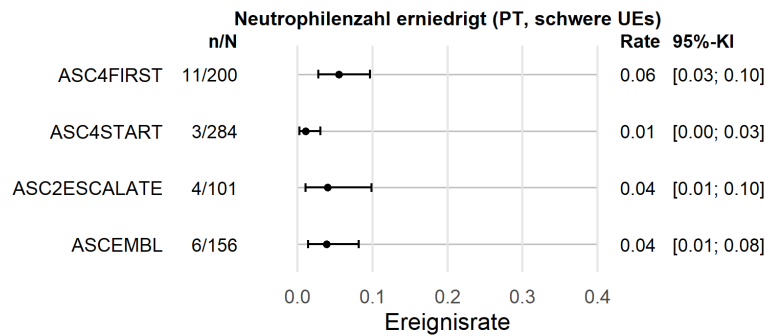


Abbildung 11: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

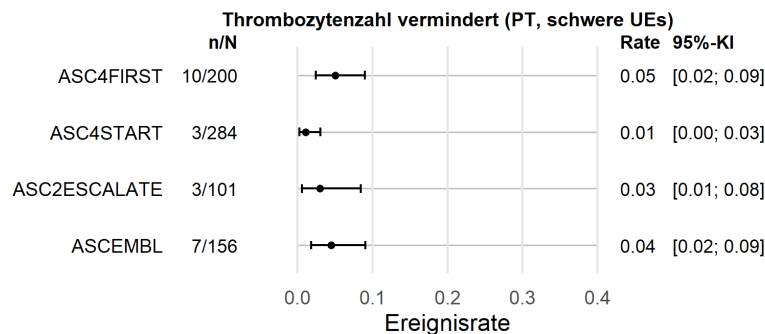


Abbildung 12: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

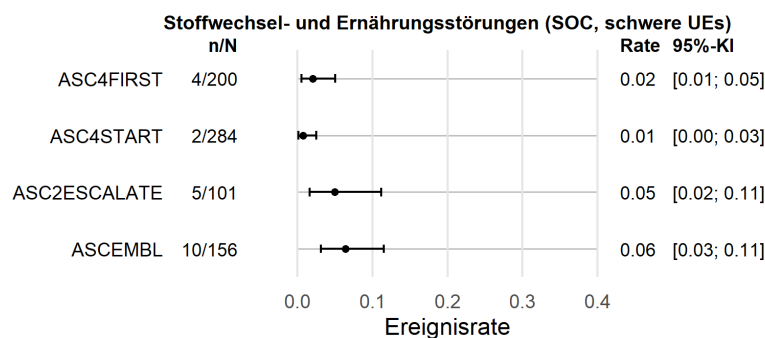


Abbildung 13: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

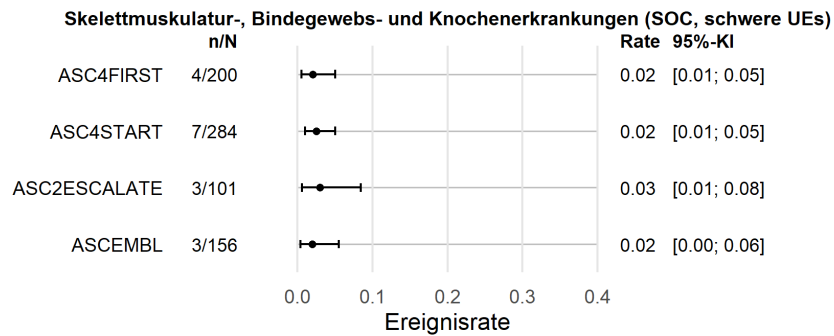


Abbildung 14: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

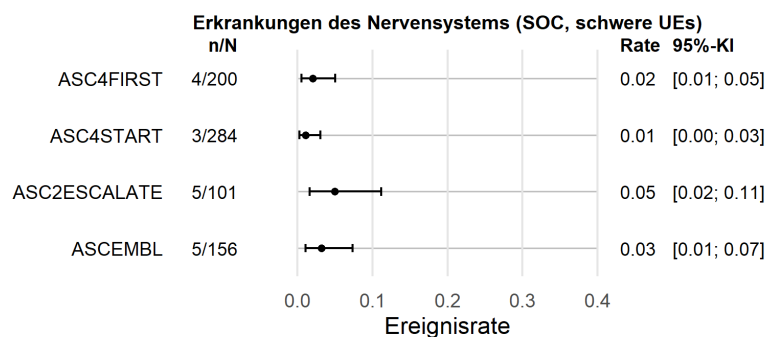


Abbildung 15: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

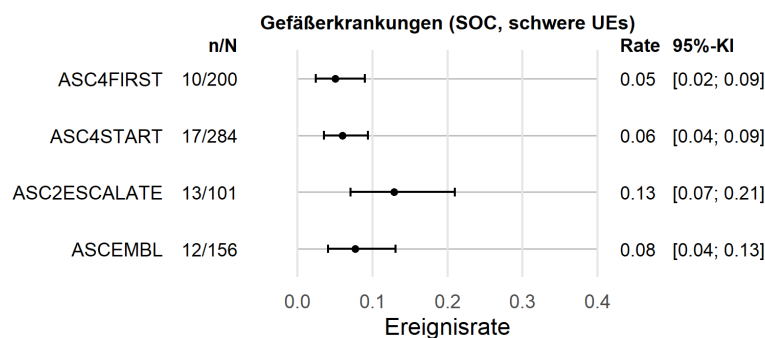


Abbildung 16: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Gefäßkrankungen (SOC, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

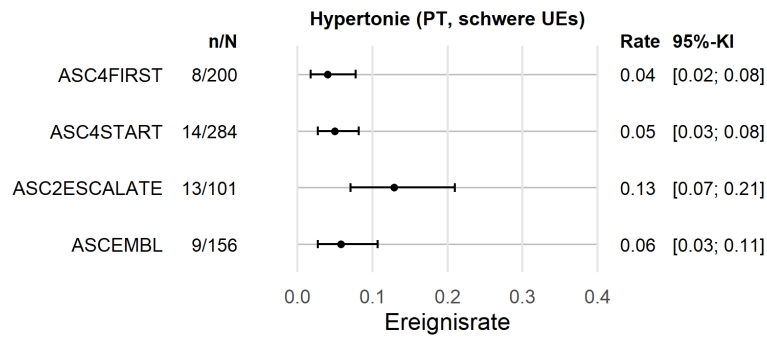


Abbildung 17: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Hypertonie (PT, schwere UEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

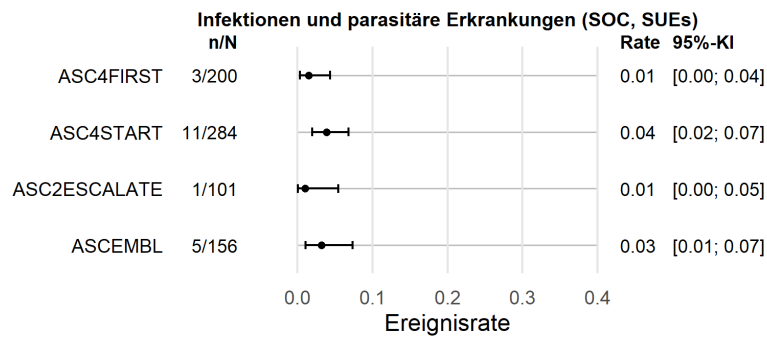


Abbildung 18: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC SUEs)“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 28.11.2023), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025) und ASCEMBL (DCO: 25.05.2020)

Zu Punkt 4: Herleitung der Patientenzahlen

Tabelle 19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	
Asciminib	Subpopulation a: erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP			beträchtlich	5.051 – 5.811	
	Subpopulation b: erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP ^a	Teilpopulation b1: genau eine Vortherapie mit TKI ^a	b1A: für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt	gering	1.195 – 1.375	219 – 253
			b1B: für die Bosutinib keine individualisierte Therapieoption darstellt	nicht belegt		976 – 1.122
		Teilpopulation b2: mindestens zwei Vortherapien mit TKI ^a		gering für Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt (gemäß Beschluss vom 20.11.2025)	1.500 – 1.730 (gemäß Beschluss vom 20.11.2025)	
a: jeweils abzüglich derjenigen Patienten mit T315I-Mutation CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor						

Herleitung der Patientenzahlen für die 2L:

Tabelle 20: Einzelne Schritte des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulationen

Schritt	Beschreibung des Berechnungsschrittes	Anteil in %	Patientenzahl DE	Patientenzahl GKV
			Hochgerechnete absolute Anzahl	
Subpopulation a: Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP				
1	Erwachsene CML-Patienten (Minimum [2023] – Maximum [2025]) die eine TKI-Behandlung benötigen	-	23.015 – 23.478 10.818 – 11.035	20.536 – 20.949 9.639 – 9.833
2	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter CML	65 %	6.966 – 7.106	6.182 – 6.306
3	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML	95 %	6.618 – 6.751	5.873 – 5.991
4	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP	86 % – 97 %	5.691 – 6.548	5.051 – 5.811
Subpopulation b: Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP mit genau einer Vorbehandlung				
1	Erwachsene CML-Patienten (Minimum [2023] – Maximum [2025]) die eine TKI-Behandlung benötigen	-	23.015 – 23.478 10.818 – 11.035	20.536 – 20.949 9.639 – 9.833
2	Erwachsene Patienten mit vorbehandelter CML	35 %	3.852 – 3.929	3.457 – 3.526
3	Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML	95 %	3.659 – 3.733	3.284 – 3.350
4	Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML in der CP	86 % – 97 %	3.147 – 3.621	2.824 – 3.250
5	Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML in der CP abzüglich der Patienten mit T315I-Mutation	96,7 %	3.044 – 3.502	2.731 – 3.143
6	Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML in der CP abzüglich der Patienten mit T315I-Mutation mit genau einer Vorbehandlung	43,75 %	1.332 – 1.532	1.195 – 1.375
Zielpopulation insgesamt				
-	Erwachsene Ph+ CML-Patienten in der CP – neu diagnostiziert oder mit einer Vorbehandlung	Subpopulation a + b	7.032 – 8.080	6.246 – 7.186

CML: Chronische Myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Die Hochrechnung auf das Jahr 2025 erfolgte unter der Annahme, dass die Prävalenzzahlen der CML pro Jahr um 1 % anwachsen.

Quelle: (3), S. 1-2

Bis Schritt 5 entspricht die dargestellte Herleitung der Ableitung der Subpopulation b im Dossier. In Schritt 6 erfolgt die Beschränkung auf **Patienten mit genau einer Vorbehandlung**:

Erläuterung zu Schritt 6: Aus der Analyse der DADB geht hervor, dass von 112 vorbehandelten CML-Patienten sich 49 in genau der zweiten Therapielinie befinden, während 63 mehr als zwei Vorbehandlungen aufweisen [(3), S. 4]. Wendet man dieses Verhältnis auf alle vorbehandelten Patienten mit Ph+ CML in der CP abzüglich der Patienten mit T315I-Mutation an ergibt sich ein Anteil von 1.195 – 1.375 Patienten in der GKV (siehe Tabelle 20).

Der Anteil an Patienten mit genau einer Vortherapie, für die Bosutinib die geeignete individualisierte Therapie darstellt, ergibt sich aus der DADB mit 18,4 % (4/49 Patienten) [(3), S. 4] und entspricht somit 219 – 253 Patienten in der GKV.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	23. März 2026
Stellungnahme zu	Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie), Nr. 2196, 25-150, Version 1.0, Stand: 26.02.2026
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Asciminib ist ein potenter Inhibitor der ABL/BCR::ABL1-Tyrosinkinase. Asciminib hemmt die ABL1-Kinase-Aktivität des BCR::ABL1-Fusionsproteins, indem der Wirkstoff gezielt an die Myristoyl-Bindungstasche von ABL bindet. Die allosterische Inhibition von ABL durch Asciminib unterscheidet sich somit von der Wirkung der meisten zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), welche an die ATP-Bindungsstelle des Fusionsproteins binden (1, 2). Asciminib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) (1).	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Asciminib <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td colspan="2">erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP),</td></tr> <tr> <td>1</td><td>Erstlinientherapie</td><td>Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib</td></tr> <tr> <td>2</td><td>die zuvor mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden; Zweitlinientherapie</td><td>eine individualisierte Therapie^{b, c, d} unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib</td></tr> </tbody> </table> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit BCR-ABL-TKI behandelt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen (und ist deshalb nicht Bestandteil der ZVT). d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen/-ärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a		erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP),		1	Erstlinientherapie	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib	2	die zuvor mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden; Zweitlinientherapie	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a												
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP),													
1	Erstlinientherapie	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib												
2	die zuvor mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden; Zweitlinientherapie	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Die AkdÄ stimmt dieser ZVT zu.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.
	<u>Eingereichte Daten</u> <u>Fragestellung 1</u> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat eine Metaanalyse aus Daten zweier Phase-III-Studien eingereicht: • Die Studie ASC4FIRST ist eine noch laufende, zulassungsrelevante, multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Asciminib mit einem von der Prüffärztin/dem Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) (3). Es wurden insgesamt 405 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 1:1 auf Asciminib (N = 201) oder einem von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) (N = 204) randomisiert. • Die Studie ASC4START ist eine noch laufende, unveröffentlichte, multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Asciminib mit Nilotinib (4). Es wurden insgesamt 568 Patientinnen und Patienten 1:1 auf Asciminib (N = 284) oder Nilotinib (N = 284) randomisiert. Der primäre Endpunkt war in der Studie ASC4FIRST das gute molekulare Ansprechen (MMR) zu Woche 48 und in der Studie ASC4START der Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.53–I.54	Ereignissen (UE). Darüber hinaus wurden in beiden Studien das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE erhoben. Der pU fasste die Ergebnisse der Studien ASC4FIRST und ASC4START auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) metaanalytisch zusammen. Das Verzerrungspotential der Metaanalyse ist – wie auch in der IQWiG-Nutzenbewertung dargestellt – für die Endpunkte, aus denen ggf. ein Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, hoch, da es sich um heterogene Studien handelt, die zudem ein offenes Studiendesign vorweisen (5). U. a. für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte zu Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten vor, die aufgrund fehlender Baselinewerte zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Das wären entscheidende Daten zur klinischen Relevanz gewesen, wenn sie wissenschaftlich zuverlässig den Studienbeginn und den Studienverlauf abgebildet hätten. Die vom pU vorgelegte Hauptanalyse der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt insgesamt nur 54–59 % der randomisierten Patientinnen und Patienten. Grundsätzlich sind Auswertungen, in die weniger als 70 % der eingeschlossenen	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten eingehen, für die Nutzenbewertung nicht geeignet (IQWiG Dossierbewertung, S. I.53–I.54). Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in beiden Studien bis auf den Endpunkt Progression in die Blastenkrise systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (oder zuzüglich 30 Tage bzw. 12 Wochen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen wünschenswert, dass auch diese Endpunkte, sowie das Überleben, über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Eingeschlossene Ergebnisse <u>Mortalität</u> • Gesamtüberleben (OS) <i>Medianes Überleben in Monaten:</i> Asciminib nicht erreicht (n. e.) vs. TKI n. e. (Hazard Ratio [HR] 0,78; p = 0,713). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien. <u>Morbidität</u> • Progression in die Blastenkrise <i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</i>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Asciminib n. e. vs. TKI n. e. (HR 1,87; p = 0,462). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien. • Symptomatik Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Verstopfung, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START jeweils in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Das Ausmaß des Effektes ist jedoch für diese Endpunkte jeweils nicht mehr als geringfügig. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib. Die Daten zu den Endpunkten Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust und Diarrhö zeigen keinen relevanten Vorteil für Asciminib. Der Gesundheitszustand mittels EQ-5DVAS wurde nur in der ASC4FIRST Studie erhoben, die Ergebnisse zeigten sich nicht schlüssig. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Für den Endpunkt soziale Funktion, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigte sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START in der Hauptanalyse und in den beiden Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib. Für die weiteren Endpunkte konnte kein ähnlicher Vorteil gezeigt werden. <u>UE</u>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad ≥ 3) ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich allerdings ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib. Für den Endpunkt schwere Gefäßerkrankungen ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Asciminib. Da es sich hier aber in erster Linie um Hypertonie als UE handelte, ist der Stellenwert dieses Nachteils nur als mittelgradig zu bewerten. <u>Fragestellung 2</u> Der pU hat zu dieser Fragestellung keine geeigneten Daten eingereicht, so dass kein Zusatznutzen für diese Fragestellung anerkannt werden kann. Der pU verweist auf das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Asciminib in der Drittlinie, diese Daten können jedoch nicht einfach so für die Beantwortung der Fragestellung in der Zweitlinie herangezogen werden. Aus klinischer Sicht ist dies besonders problematisch, da der Bedarf nach neuen, wirksamen Therapien bei Ph+ CML-CP bei Verträglichkeitsproblemen in der Erstlinie in der klinischen Praxis größer ist, als weitere Therapieoptionen bei therapienaiven Patientinnen und Patienten.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> <u>Fragestellung 1</u> Der metaanalytische Ansatz des pU erschwert die Interpretation der Daten und die Bestimmung des Stellenwerts von Asciminib in der Therapie der Ph+ CML-CP. Etwa 50 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der ASC4FIRST-Studie wurden mit	Wesentliche Unsicherheiten ergeben sich aufgrund der fehlenden Verblindung, welche bei den patientenberichteten Endpunkten aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung sowie bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Imatinib behandelt und nicht mit TKI der zweiten Generation, so dass eine Übertragung der Daten auf einen Vergleich mit TKI der zweiten Generation nicht möglich ist. Das offene Studiendesign birgt komplexe Fallstricke. Es ist unklar nach welchen Kriterien ein Abbruch aufgrund von UE folgte. Weiterhin können auch UE niedrigen Grades bei CML relevant sein, da beispielsweise bei jahrelanger Dauertherapie ohne Pause auch geringe Übelkeit belastend ist. Die Zeit bis zum Erreichen einer MMR mit Asciminib war mit 24,3 Wochen knapp halb so lang wie mit der Vergleichstherapie (47,1 Wochen) (Modul 4A, S. 229) in Studie ASC4FIRST. Weil die Schnelligkeit, mit der eine MMR erreicht wird, mit einem potenziellen besseren Outcome (Chance auf therapiefreie Remission) assoziiert ist, ist dieser Endpunkt ebenfalls klinisch relevant (6), wurde aber vom IQWiG nicht berücksichtigt. Insgesamt zeigten sich in der Metaanalyse positive Effekte bei den Endpunkten Symptomatik und UE, welche bei Abwesenheit eines Vorteils beim Gesamtüberleben, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für diese Fragestellung begründen.	der subjektiven Entscheidung zum Therapieabbruch zu einem hohen Verzerrungspotential führt. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte ergeben sich aus einem hohen Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender Baselinewerte zum Zeitpunkt der Randomisierung, sowie aus einem im Studienverlauf sinkenden Rücklauf an Fragebögen. Das gute molekulare Ansprechen zu Woche 48 ist der primäre Endpunkt der Studie ASC4FIRST. Es liegen Auswertungen einer Teilpopulation unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten vor, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden. Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind. In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar. Auf die Bedeutung des Endpunktes MMR für die Therapiesteuerung wurde von den klinischen Sachverständigen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hingewiesen und der Endpunkt wurde in der mündlichen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragestellung 2 Relevante Daten zu Fragestellung 2 müssen in einem weiteren Verfahren eingereicht werden.	Anhörung als geeigneter Surrogatparameter für das Gesamtüberleben eingeschätzt. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt jedoch nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine deskriptive Gegenüberstellung der Daten aus Studien zu neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten, Patientinnen und Patienten mit genau einer Vorbehandlung und Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen vor, anhand derer er eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die Erstlinie und für Personen mit mindestens zwei Vorbehandlungen auf die Therapiesituation in der Zweitlinie begründet. Diese Gegenüberstellung wird als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für Patientinnen und Patienten mit genau einer Vortherapie erachtet.
	Fazit Aus Sicht der AkdÄ besteht bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph+ CML-CP in der Erstlinientherapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Asciminib. Aus Sicht der AkdÄ kann bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit einem TKI behandelt wurden (Zweitlinientherapie) kein Zusatznutzen für Asciminib durch	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechende Daten belegt werden. Es wird vorgeschlagen, den Beschluss zu befristen und eine Einreichung der vorhandenen, relevanten Daten zur Bewertung zu fordern.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.

Literatur

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation "Scemblix® 20 mg/40 mg Filmtabletten"; November 2025.
2. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019; 381(24):2315–26. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
3. Hochhaus A, Wang J, Kim D-W, Kim DDH, Mayer J, Goh Y-T et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2024; 391(10):885–98. doi: 10.1056/NEJMoa2400858.
4. Hochhaus A, Mahon F-X, Brümmendorf TH, Le Coutre PD, Andorsky DJ, Saussele S et al. Primary endpoint results of the phase 3b ASC4START trial of asciminib (ASC) vs nilotinib (NIL) in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Time to treatment discontinuation due to adverse events (TTDAE). *JCO* 2025; 43(16_suppl):6501. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6501.
5. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
6. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014; 123(9):1353–60. doi: 10.1182/blood-2013-06-510396.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.03.2026
Stellungnahme zu	Asciminib (Scemblix)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. März 2026 eine Nutzenbewertung zu Asciminib (Scemblix) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Asciminib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase. Der G-BA unterteilt in 1) Patient:innen mit Erstlinientherapie, sowie 2) Patient:innen, die zuvor mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden; Zweitlinientherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib für 1), und eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib für 2) fest. Das IQWiG sieht auf Grundlage zwei vom Hersteller vorgelegten randomisierten kontrollierten Studien für 1) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Aus den Studien ergäben sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Vor- und Nachteile bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht hier einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für 2) lägen keine geeigneten Daten vor, welche einen Zusatznutzen rechtfertigen würden. Der Hersteller leitet für Patient:innen mit einer TKI-Vortherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Für die Patient:innen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit mindestens zwei TKI-Vorthapien beansprucht der Hersteller einen geringen Zusatznutzen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar 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: „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.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen CML Allianz

Datum	23. März 2026
Stellungnahme zu	Asciminib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche CML Allianz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, CML Allianz

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Asciminib (Scemblix®) umfasst zwei Indikationen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Philadelphia-Chromosom-positiver, chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase: - nicht vorbehandelt (Erstlinientherapie) - vorbehandelt mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Die Bewertungsvorschläge des pharmazeutischen Unternehmers sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Asciminib <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="3">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>weitere Subgruppe</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nicht vorbehandelt</td><td>Bosutinib oder Dasatinib oder Imatinib oder Nilotinib</td><td></td><td>beträchtlich</td><td>Beleg</td><td>gering</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> <tr> <td rowspan="2">vorbehandelt</td><td rowspan="2">Bosutinib oder Dasatinib oder Nilotinib oder</td><td>genau 1 Vortherapie</td><td>gering</td><td>Hinweis</td><td rowspan="2">nicht belegt</td><td rowspan="2">-</td></tr> <tr> <td>≥ 2 Vortherapien</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td></tr> </tbody> </table>					Subgruppe	ZVT	pU			IQWiG		weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	nicht vorbehandelt	Bosutinib oder Dasatinib oder Imatinib oder Nilotinib		beträchtlich	Beleg	gering	Anhaltspunkt	vorbehandelt	Bosutinib oder Dasatinib oder Nilotinib oder	genau 1 Vortherapie	gering	Hinweis	nicht belegt	-	≥ 2 Vortherapien	beträchtlich	Hinweis		
Subgruppe	ZVT	pU					IQWiG																												
		weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																													
nicht vorbehandelt	Bosutinib oder Dasatinib oder Imatinib oder Nilotinib		beträchtlich	Beleg	gering	Anhaltspunkt																													
vorbehandelt	Bosutinib oder Dasatinib oder Nilotinib oder	genau 1 Vortherapie	gering	Hinweis	nicht belegt	-																													
		≥ 2 Vortherapien	beträchtlich	Hinweis																															

Stellungnehmer: DGHO, CML Allianz

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ponatinib	vorbehandelt, Bosutinib nicht als ZVT geeignet	nicht belegt	-		
Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie In dieser Nutzenbewertung werden 2 Indikationen zusammengefasst: - Nach Vorbehandlung mit einem TKI: Zu dieser Indikation liegen keine eigenen Studiendaten vor. Der pU zieht Daten aus der Studie SCEMBLIX heran, die bereits Grundlage der früheren Nutzenbewertungen, zuletzt im Jahr 2025, war. Der pU schlägt eine Unterteilung in drei Subgruppen vor. Aus klinischer Sicht ist erneut darauf hinzuweisen, dass Ponatinib aufgrund der unterschiedlichen Indikation, der besonderen Wirksamkeit bei Pat. mit der Mutation T315I und des eigenen Nebenwirkungsprofils nicht mit den TKI der zweiten Generation (2G-TKI, Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib) gleichzusetzen ist. - Bei nicht vorbehandelten Pat.: Hier liegen Daten aus den beiden randomisierten Phase-III-Studien ASC4First und ASC4Start vor. Die Daten werden metaanalytisch ausgewertet. - Asciminib führte bei nicht vorbehandelten Pat. zu einer Steigerung der Rate majorer molekularer Remissionen (MMR) und zu einer höheren Rate von Pat. mit tiefen molekularen Remissionen. Die Gesamtüberlebensrate lag in beiden Studienarmen bei über 95%. - Asciminib war mit einer niedrigeren Rate schwerer Nebenwirkungen belastet. Dies führte zu einer signifikanten Senkung der Rate an Therapieabbrüchen. - Parameter der Lebensqualität wurden umfassend erhoben. Sie zeigten in einigen Skalen für Asciminib ein günstigeres Profil im Vergleich mit den 2G-TKI. - MCBS:H Asciminib vs Imatinib 4 A. Asciminib vs 2G-TKI 3						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Der Endpunkt der molekularen Remission wird nicht anerkannt. Das ist ein Fehler. Das Erreichen einer nachhaltigen, tiefen molekularen Remission steuert die Therapiedauer bei Pat. mit bisher nicht vorbehandelter CML und ist damit patientenrelevant. - Wir begrüßen die hohe Transparenz der Daten im eingereichten Dossier mit einem Umfang von >9.000 Seiten. Allerdings könnte diese Transparenz auch durch eine stärker fokussierte Präsentation mit der Möglichkeit der Nachreichung erforderlicher Daten gewährleistet werden. Asciminib ist eine hoch wirksame und gut verträgliche Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit nicht vorbehandelter CML-CP und eine Alternative zu den bisher zugelassenen TKI.	Das gute molekulare Ansprechen zu Woche 48 ist der primäre Endpunkt der Studie ASC4FIRST. Es liegen Auswertungen einer Teilpopulation unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten vor, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden. Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind. In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar. Auf die Bedeutung des Endpunktes MMR für die Therapiesteuerung wurde von den klinischen Sachverständigen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hingewiesen und der Endpunkt wurde in der mündlichen Anhörung als geeigneter Surrogatparameter für das Gesamtüberleben eingeschätzt. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt jedoch nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.
2. Einleitung	

Stellungnehmer: DGHO, CML Allianz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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, in der Schweiz und in Österreich jährlich etwa 100-120 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Bei Kindern ist die CML sehr selten. Die CML ist eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen [2]. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der BCR::ABL1-Genfusion definiert diese Leukämie. Die BCR::ABL1-negative, atypische CML ist eine biologisch und klinisch andere Erkrankung. Mit der Einführung von <u>Imatinib</u> wurde die Behandlung der CML revolutioniert [3]. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von <u>Imatinib</u> gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Heute hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen. Offene Fragen sind die Verbesserung der Verträglichkeit der Therapie, das Erreichen einer normalen Lebensqualität und die Steigerung der Rate der stabilen therapiefreien Remission (TFR).	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.
3. Stand des Wissens Standard der Therapie bei unvorbehandelten Pat. mit Ph+ CML in der chronischen Phase (CP) ist die Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor. Bisheriger Standard war der Einsatz von einem der zugelassenen TKI (nach Datum der Zulassung) [1]: - Imatinib - Dasatinib - Nilotinib - Bosutinib.	

Stellungnehmer: DGHO, CML Allianz

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
Standard der Therapie bei Pat. mit Ph+ CML nach Vorbehandlung mit einem TKI ist (nach Datum der Zulassung): - Dasatinib - Nilotinib - Bosutinib - Ponatinib, nach Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib Die Wahl in der späteren Therapielinie erfolgt nach klinischen Kriterien und vorliegenden BCR::ABL1-Mutationen. Die allogene Stammzelltransplantation ist eine kurative Option für Pat. nach Versagen der Standardtherapie. Asciminib gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es ist der erste Vertreter der TKI mit dem allosterischen STAMP(Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) Wirkmechanismus. Dadurch wird seine Wirkung bei den häufig im Bereich der ATP-Bindungsstelle auftretenden Mutationen nicht unmittelbar beeinträchtigt. Bisher wurden aufgrund der hohen Exklusivität für diesen Wirkmechanismus keine Off-Target Effekte identifiziert. Daten vergleichender Studien zur Wirksamkeit von Asciminib sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Tabelle 2: Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bei der CML in chronischer Phase <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>MMR³</th><th>MR4,5⁴</th><th>PFÜ (n)⁵</th><th>Todesfälle ÜLR⁷</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASC4First [4, 5], Dossier</td><td>keine Vortherapie</td><td>Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib</td><td>Asciminib</td><td>390 (1:1)²</td><td>62,7 vs 82,2⁶ p < 0,001</td><td>24,4 vs 43,7 p = 0,009</td><td>2,5 vs 4,1 n. s.⁹</td><td>2,1 vs 1,0⁶ n. s.</td></tr> </tbody> </table>					Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MMR ³	MR4,5 ⁴	PFÜ (n) ⁵	Todesfälle ÜLR ⁷	ASC4First [4, 5], Dossier	keine Vortherapie	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib	Asciminib	390 (1:1) ²	62,7 vs 82,2 ⁶ p < 0,001	24,4 vs 43,7 p = 0,009	2,5 vs 4,1 n. s. ⁹	2,1 vs 1,0 ⁶ n. s.				
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MMR ³	MR4,5 ⁴	PFÜ (n) ⁵	Todesfälle ÜLR ⁷																		
ASC4First [4, 5], Dossier	keine Vortherapie	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib	Asciminib	390 (1:1) ²	62,7 vs 82,2 ⁶ p < 0,001	24,4 vs 43,7 p = 0,009	2,5 vs 4,1 n. s. ⁹	2,1 vs 1,0 ⁶ n. s.																		

Stellungnehmer: DGHO, CML Allianz

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
ASC4Start, Dossier		Nilotinib	Asciminib	568 (1:1)	69,0 vs 68,0 ⁸ n. s.	19,7 vs 26,4 ⁸ p = 0,075	1,1 vs 2,1 n. s.	0,4 vs 0,7 ⁶ n. s.		Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.	
Metaanalyse, Dossier		TKI	Asciminib	958	66,5 vs 73,8 ⁸ p = 0,003	21,6 vs 33,5 p = 0,002	2,3 vs 2,3 n. s.	1,0 vs 0,8 ⁶ n. s.			
ASCEMBL [6, 7], Dossier	nach einer Vorthherapie	Bosutinib	Asciminib	233 (1:2)	23,7 vs 42,7 p = 0,005	6,6 vs 12,7 p = 0,154	0,65 vs 0,69 n. s.	0,90 vs 0,89 ⁷ n. s.			
¹ Anzahl Pat.; ² Randomisierung; ³ MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; ⁴ MR4,5 – tiefes molekulares Ansprechen, 4,5 Log-Reduktion, in %; ⁵ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in %; ⁵ Todesfälle, in %; ^{7 5} ÜLR – Überlebensrate, Kaplan-Meier-Schätzer nach 5 Jahren; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁹ n. s. – nicht signifikant;											

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, 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)															
	4. Dossier und Bewertung von Asciminib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen dem aktuellen Stand der Versorgung. Zu berücksichtigen bei Ponatinib sind die eingeschränkte Zulassung nach Vortherapie mit Dasatinib und Nilotinib sowie die Empfehlungen der Leitlinien zum präferierten Einsatz bei Nachweis einer T315I-Mutation.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.															
	4. 2. Studien Grundlage dieser Nutzenbewertung sind drei Studien. Schlüsselparameter sind in Tabelle 3 zusammengefasst. <i>Tabelle 3: Randomisierte Studie zu Asciminib bei der CML in chronischer Phase</i> <table><tr><th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>Zentren (n)</th><th>Studienbeginn⁴</th><th>letzter Datenschnitt</th><th>primärer Endpunkt</th></tr><tr><td>ASC4First []</td><td>keine Vortherapie</td><td>stratifiziert nach Imatinib und 2G-TKI²</td><td>Asciminib</td><td>116</td><td>6.10.2021</td><td>22.10.2024</td><td>MMR zu Woche 48</td></tr></table>		Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	Zentren (n)	Studienbeginn ⁴	letzter Datenschnitt	primärer Endpunkt	ASC4First []	keine Vortherapie	stratifiziert nach Imatinib und 2G-TKI ²	Asciminib	116	6.10.2021	22.10.2024
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	Zentren (n)	Studienbeginn ⁴	letzter Datenschnitt	primärer Endpunkt										
ASC4First []	keine Vortherapie	stratifiziert nach Imatinib und 2G-TKI ²	Asciminib	116	6.10.2021	22.10.2024	MMR zu Woche 48										

Stellungnehmer: DGHO, CML Allianz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>								
	ASC4Start [], Dossier		Nilotinib	Asciminib	120	21.11.2022	15.5.2025	Zeit bis zum Behandlungsa bbruch aufgrund von UE ³	
	ASCEMBL [], Dossier	nach einer Vortherapi e	Bosutinib	Asciminib	87	26.10.2017	6.10.2021	MMR zu Woche 24	
¹ Anzahl Pat.; ² 2G-TKI – TKI der 2. Generation; ³ UE – unerwünschte Ereignisse; Die Verteilung der Pat. im Kontrollarm von ASC4First war: - Imatinib 50% - 2G-TKI - Nilotinib24% - Dasatinib 21% - Bosutinib 5% Die Daten von ASC4First wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].									
									Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: DGHO, 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)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die Leukämie-assoziierte Mortalität bei CML-Patienten unter TKI niedrig. Das zeigt sich auch in den aktuellen Zulassungsstudien. Die Anzahl verstorbener Pat. liegt im einstelligen Bereich. Signifikante Unterschiede zeigen sich in ASC4First und ASC4Start nicht. Die Daten bestätigen, dass durch konsequente Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung möglich ist.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Remissionsrate Das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission (MMR)) nach 48 Wochen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie ASC4First. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib ($p = 0,001$), nicht in ASC4Start. Dasselbe Muster setzt sich beim tiefen molekularen Ansprechen fort, mit hier allerdings auch besseren Ergebnissen zugunsten des Asciminib-Arms in ASC4Start. In der Metaanalyse sind die Unterschiede signifikant zugunsten des Asciminib-Arms.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: DGHO, 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)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24, MDASI-CML und EQ-5D VAS eingesetzt. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Asciminib in den Skalen zur emotionalen Funktionsfähigkeit, zur sozialen Funktionsfähigkeit und bei den Auswirkungen auf das tägliche Leben.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 44,5% im Asciminib-, bei 49,5% im Imatinib- und bei 59,8% im 2G-TKI-Arm. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im CTCAE-Grad ≥ 3 unter Asciminib waren initiale und meist transiente Thrombozytopenie und Neutropenie. Arterielle Hypertonie trat bei 5,5% der Pat. auf. Eine graphische Darstellung von schweren unerwünschten Ereignissen, Therapieabbruchraten, Raten von Therapieunterbrechungen sowie Dosisanpassung findet sich in der aktuellen Publikation von ASC4First [5].	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	Efficacy and Safety of Asciminib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (CML) in the ASC4FIRST Trial Context of Research In the primary (week 48) analysis of ASC4FIRST, a phase 3 randomized trial (NCT04971226), asciminib demonstrated superior efficacy and enhanced safety and tolerability vs investigator-selected TKIs (IS-TKIs) in patients with newly diagnosed CML. Aim of This Study Here we report the secondary (week 96) analysis of ASC4FIRST after approximately 2.2 years median follow-up. The aim was to evaluate efficacy, safety, and tolerability of asciminib compared to all IS-TKIs. Findings Major molecular response rates at week 96 <table><tr><th>Stratum</th><th>All asciminib (n=201)</th><th>All IS-TKIs (n=204)</th></tr><tr><td>Overall</td><td>74.1</td><td>52.0</td></tr><tr><td>Imatinib stratum</td><td>76.2</td><td>47.1</td></tr><tr><td>2G TKI stratum</td><td>72.0</td><td>56.9</td></tr></table> Safety and tolerability <table><tr><th>Metric</th><th>All asciminib (n=200)</th><th>Imatinib (n=99)</th><th>2G TKI (n=102)</th></tr><tr><td>Grade ≥3 AEs</td><td>44.5</td><td>49.5</td><td>59.8</td></tr><tr><td>AEs leading to discontinuation</td><td>5.0</td><td>13.1</td><td>12.7</td></tr><tr><td>AEs leading to adjustment/interim discontinuation</td><td>33.0</td><td>41.4</td><td>51.0</td></tr></table> - The hazard ratio for TTDAs with asciminib vs IS-TKIs was 0.46 (95% CI, 0.215-0.997) - The risk of discontinuation due to AEs was 54% lower with asciminib vs 2G TKIs	Stratum	All asciminib (n=201)	All IS-TKIs (n=204)	Overall	74.1	52.0	Imatinib stratum	76.2	47.1	2G TKI stratum	72.0	56.9	Metric	All asciminib (n=200)	Imatinib (n=99)	2G TKI (n=102)	Grade ≥3 AEs	44.5	49.5	59.8	AEs leading to discontinuation	5.0	13.1	12.7	AEs leading to adjustment/interim discontinuation	33.0	41.4	51.0	
Stratum	All asciminib (n=201)	All IS-TKIs (n=204)																												
Overall	74.1	52.0																												
Imatinib stratum	76.2	47.1																												
2G TKI stratum	72.0	56.9																												
Metric	All asciminib (n=200)	Imatinib (n=99)	2G TKI (n=102)																											
Grade ≥3 AEs	44.5	49.5	59.8																											
AEs leading to discontinuation	5.0	13.1	12.7																											
AEs leading to adjustment/interim discontinuation	33.0	41.4	51.0																											

Stellungnehmer: DGHO, 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)
	Im Dossier lagen die Therapieabbruchraten in ASC4First bei 5,1% für Asciminib vs 13,2% im Kontroll-Arm (HR 0,35; p=0,004). In ASC4Start lag das Verhältnis bei 8,1 vs 15,6% (HR 0,48; p<0,004).	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Inhaltlich relevant ist insbesondere die Bewertung des Einsatzes von Asciminib bei nicht vorbehandelten Pat. Im IQWiG-Bericht wird der primäre Studienendpunkt von ASC4First mit dem Erreichen einer molekularen Remission nicht bewertet. Dieses Vorgehen ist nicht angemessen und entspricht nicht der Versorgung. Klinische Voraussetzung für den Einsatz von Asciminib ist eine zumindest gleich hohe Wirksamkeit in Bezug auf die Parameter der molekularen Remission. Darüber hinaus ist der Laborparameter der molekularen Remission bei der CML therapiesteuernd. Eine höhere Rate an Pat. mit früher MMR erhöht die Chance einer tiefen molekularen Remission und damit von später möglichen Therapie-freien Remissionen.	Das gute molekulare Ansprechen zu Woche 48 ist der primäre Endpunkt der Studie ASC4FIRST. Es liegen Auswertungen einer Teilpopulation unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten vor, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden. Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind. In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar. Auf die Bedeutung des Endpunktes MMR für die Therapiesteuerung wurde von den klinischen Sachverständigen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hingewiesen und der Endpunkt wurde in der mündlichen Anhörung als geeigneter Surrogatparameter für das Gesamtüberleben eingeschätzt.

Stellungnehmer: DGHO, 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)						
	In der Zusammenfassung werden die Unterschiede zugunsten von Asciminib bei den Nebenwirkungen und bei der Lebensqualität positiv bewertet. Der Bericht wurde mit Fachexpertise erstellt. In der Zusammenfassung werden die Unterschiede zugunsten von Asciminib bei den Nebenwirkungen und bei der Lebensqualität positiv bewertet.	Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt jedoch nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.						
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Asciminib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor. <table border="0"> <tr> <td>ESMO-MCBS:H für</td> <td>Asciminib (ASC4First) – Vergleich mit Imatinib</td> <td>4 [8]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Asciminib (ASC4First) – Vergleich mit 2G-TKI</td> <td>3 [9]</td> </tr> </table>	ESMO-MCBS:H für	Asciminib (ASC4First) – Vergleich mit Imatinib	4 [8]		Asciminib (ASC4First) – Vergleich mit 2G-TKI	3 [9]	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.
ESMO-MCBS:H für	Asciminib (ASC4First) – Vergleich mit Imatinib	4 [8]						
	Asciminib (ASC4First) – Vergleich mit 2G-TKI	3 [9]						

Stellungnehmer: DGHO, 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)
	6. Kombinationstherapie Die Gabe von Asciminib erfolgt als Monotherapie.	
	7. Diskussion Das jetzt vorgelegte Dossier ist aufgrund des Verfahrensmodus komplex und sehr umfangreich. <u>Vorbehandelte Pat.</u> Im Verfahren zum Einsatz bei vorbehandelten Pat. werden die Daten aus der vorherigen Bewertung von Asciminib aufgegriffen. Die vom pU vorgeschlagene Trennung der Population in Pat. mit 1. genau einer Vortherapie 2. Pat. mit ≥ 2 Vortherapien ist aus klinischer Sicht nur eingeschränkt sinnvoll. Auch in der ersten Subpopulation mischen sich Pat. mit schlechtem Ansprechen und Pat. mit schlechter Verträglichkeit. Wir halten die Bezeichnung der Indikation mit ‚vorbehandelte Pat.‘ und der Empfehlung ‚individualisierte Therapie‘ aufgrund der heterogenen Biologie der Erkrankung nach mindestens einer Vortherapie für angemessen und auch in der Nutzenbewertung für zielführend [1].	

Stellungnehmer: DGHO, 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)
	Daten einer kleinen Pat.-Kohorte nach genau einer Vortherapie wurden im Rahmen der ASC2ESCALATE Phase 2-Studie vorgelegt [10]. Die Verträglichkeitsdaten liegen im Bereich der Erfahrungen bei Patienten ohne und mit ≥ 2 Vortherapien. Die Daten bei vorbehandelten Pat. entsprechen dem vorherigen Verfahren. Wir weisen erneut nachdrücklich daraufhin, dass Ponatinib aufgrund der Zulassungsbestimmung, der besonderen Wirksamkeit bei Pat. mit T315I und des singulären Nebenwirkungsprofils nicht als gleichwertig mit den Zweitgenerations-TKI Bosutinib, Dasatinib und Nilotinib zu bewerten ist. <u>Nicht vorbehandelte Pat.</u> Hier werden die Daten von zwei Studien dargestellt und metaanalytisch ausgewertet. Der Ansatz ist nachvollziehbar, auch wenn die primären Endpunkte in der Studien ASC4First und ASC4Start bewusst nicht identisch waren. In der Zulassungsstudie ASC4First zeigte Asciminib eine signifikant höhere Wirksamkeit als Imatinib und auch im Vergleich zur Gesamtkohorte aller Vergleichs-TKI gemeinsam. Der Vergleich zur Kohorte der 2G-TKI war nicht statistisch signifikant unterschiedlich, allerdings auch kein primärer Endpunkt der Studie - und die Studie deshalb auch dafür nicht entsprechend statistisch gepowert. In ASC4Start war die MMR-Rate bei bisher kürzerem Follow-up Asciminib und Nilotinib gleich hoch, die Rate tiefer molekularer Remissionen war unter Asciminib höher. Die nachhaltige, tiefe molekulare Remission ist einer der ‚optimalen‘ Voraussetzungen für ein Absetzen der Therapie bei den 2G-TKI [1]. Entsprechende Daten liegen bisher nicht für die Therapie	

Stellungnehmer: DGHO, 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)
	mit Asciminib vor, wir gehen aber bisher von einer mindestens ähnlich nachhaltigen Wirkung des STAMP-Inhibitors aus. Der entscheidende Unterschied zugunsten von Asciminib ist die signifikant bessere Verträglichkeit. Insbesondere bei den nicht-hämatologischen und für die Pat. besonders belastenden Nebenwirkungen zeigte sich in den beiden Zulassungsstudien ein signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib. Das führte auch signifikant niedrigeren Abbruchraten in den beiden Zulassungsstudien. Asciminib ist eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit nicht vorbehandelter CML-CP und eine Alternative zu den bisher zugelassenen TKI.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Asciminib nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2025. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. Lancet 370:342-350, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
3. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S et al.: Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia 31:2398-2406, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.253](https://doi.org/10.1038/leu.2017.253)
4. Hochhaus A, Wang J, Kim DW et al.: Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 391(10):885-898, 2024. DOI:[10.1056/NEJMoa2400858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400858)
5. Cortes JE, Hughes TP, Wang J et al.: Asciminib Demonstrates Superior Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in the ASC4FIRST Trial. Blood Dec 15, 2025. DOI: [10.1182/blood.2025029210](https://doi.org/10.1182/blood.2025029210)
6. 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)
7. 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(3):617-626, 2023. DOI:[10.1038/s41375-023-01829-9](https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9)
8. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#) Asciminib/Imatinib
9. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#) Asciminib/2G-TKI
10. Cortes J, Atallah E, Andorsky D et al.: Asciminib (ASC) in chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Efficacy and safety results of the Phase 2 ASC2ESCALATE trial in the cohort of patients (pts) with 1 prior tyrosine kinase inhibitor (TKI). Blood 146 (Supp 1): 906-7, 2025

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Asciminib (D-1267)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2026
von 11:14 Uhr bis 12:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Docter

Herr Dr. Dreiseidler

Herr Klein-Hessling

Herr Dr. Klebs

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen CML-Allianz**:

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Frau Prof. Dr. Saussele

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

Herr Prof. Dr. Brümmendorf

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Herr PD Dr. Held

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:14 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beginnen leider mit einiger Verspätung, für die ich mich entschuldige. Wir beschäftigen uns jetzt mit Asciminib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie. Wir haben es mit einem neuen Anwendungsgebiet zu tun. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf beruhende Dossierbewertung des IQWiG, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen CML-Allianz in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie vom vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Docter, Herr Dr. Dreiseidler, Herr Klein-Hessling und Herr Dr. Klebs, für die Deutsche CML-Allianz Herr Professor Dr. Hochhaus und Frau Professor Dr. Saussele, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Brümmendorf – ich sehe ihn nicht –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Wiedemann und Herr PD Dr. Held sowie für den vfa Herr Herden. 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?

Frau Dr. Docter (Novartis): Das mache ich gerne.

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

Frau Dr. Docter (Novartis): Danke, Herr Professor Hecken. Meine sehr geehrten Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung zu Asciminib. Lassen Sie mich zu Beginn das Team vorstellen, das heute für Novartis an der Anhörung teilnimmt: Ganz rechts sehen Sie Herrn Klein-Hessling, der für die statistischen Analysen zuständig ist. Herr Dr. Dreiseidler vertritt bei uns die medizinische Perspektive. Herr Dr. Klebs und ich sind für das Dossier und den AMNOG-Prozess verantwortlich.

Worum geht es heute? Heute geht es um Asciminib zur Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie in der chronischen Phase. Viele von Ihnen kennen den Wirkstoff Asciminib aus zwei früheren Bewertungsverfahren gut. Dabei hat der G-BA Asciminib in der Therapiesituation nach zwei Vortherapien mit einem Zusatznutzen bewertet. Asciminib hat letzten November eine Indikationserweiterung erfahren und ist nun für alle CML-Patienten zugelassen, unabhängig von der Anzahl der Vortherapien. Konkret geht es heute um zwei Themen: erstens, den Zusatznutzen von Asciminib bei den therapie-naiven Patienten, und zweitens, den Zusatznutzen von Asciminib bei den Patienten mit genau einer Vortherapie.

In jeder Situation, ohne Vorbehandlung oder mit genau einer Vorbehandlung, ist der Bedarf aber der gleiche. Die Patienten brauchen eine Therapie, die die Erkrankung zuverlässig kontrolliert und gleichzeitig gut verträglich ist. Der Wirkmechanismus von Asciminib gewährleistet genau diese beiden Ziele.

Zuerst möchte ich auf die Situation bei den therapie-naiven Patienten eingehen. Dafür stehen uns zwei große, randomisierte, kontrollierte Studien zur Verfügung: die ASC4FIRST, die ASC4START und die Metaanalyse aus beiden. Damit liegen Daten der höchsten Evidenzstufe

vor, und wir können gegenüber sämtlichen für die nicht vorbehandelten Patienten eingesetzten Komparatoren vergleichen. Damit haben wir eine belastbare Grundlage für das Nutzenbewertungsverfahren.

Auf der Basis dieser Daten hat das IQWiG für die therapienaiven Patienten einen Zusatznutzen in mehreren Endpunktkategorien empfohlen. Dieser Zusatznutzen beruht auf Vorteilen in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen. Konkret heißt das, in der Morbidität Vorteile bei Übelkeit und Erbrechen, also ein besseres Wohlbefinden, in der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile bezüglich der sozialen Funktion, also mehr soziale Teilhabe in Beruf und Familie statt Rückzug und Isolierung, und Vorteile bei den Nebenwirkungen. Es gab weniger Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die Patienten können bei der Therapie bleiben und damit von der Therapie profitieren. Damit treffen die Ergebnisse genau den klinischen Bedarf in der CML, zuverlässige Krankheitskontrolle einerseits und gute Verträglichkeit auf der anderen Seite.

Zusätzlich gab es im Verlauf des Verfahrens eine neue Entwicklung. Nach der Dossiereinreichung hat der G-BA die zVT um Bosutinib ergänzt. Vor diesem Hintergrund haben wir in der Stellungnahme unsere Analysen auf die vollständige Studienpopulation der ASC4FIRST ausgeweitet und Bosutinib mit eingeschlossen. Dabei haben wir die Detailkritikpunkte des IQWiG aufgegriffen, zum Beispiel bei der Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-CML24.

Die Ergebnisse dieser Analyseergänzung zeigen jetzt weitere zusätzliche Vorteile über die vom IQWiG bereits anerkannten Ergebnisse hinaus. Wir sehen jetzt weitere Vorteile bei der Symptomlast, den Auswirkungen auf das tägliche Leben und in der Sicherheit, hier speziell eine signifikante Überlegenheit bei den schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und generell bei der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse insgesamt. In der Gesamtschau sehen wir damit die beschriebenen Vorteile von Asciminib gegenüber der zVT deutlich und auf einer noch breiteren Datenbasis bestätigt. Wir gehen daher weiterhin von einem beträchtlichen Zusatznutzen für die neu diagnostizierten, also therapienaiven Patienten aus.

Im zweiten Teil möchte ich kurz auf die Therapiesituation nach genau einer Vortherapie eingehen. Die Therapiesituation liegt genau zwischen der Situation „keine Vorbehandlung“ und „Vorbehandlung mit mindestens zwei Therapien“. In der Situation „keine Vorbehandlung“ umfasst die zVT die TKI, in der Situation „Vorbehandlung mit mindestens zwei Therapien“ umfasst die zVT wieder die TKI und in der Situation „nach genau einer Vortherapie“ umfasst die zVT auch wieder die TKI. In der Situation „keine Vorbehandlung“ empfiehlt das IQWiG einen Zusatznutzen. In der Situation „Vorbehandlung mit mindestens zwei Therapien“ hat der G-BA den Zusatznutzen bereits beschlossen. Beide Male beruht der Zusatznutzen auch auf Endpunkten im Bereich Sicherheit und Verträglichkeit.

Dieses Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zeigen wir auch für die Situation „nach genau einer Vorbehandlung“. Für diese Situation haben wir die Studie ASC2ESCALATE. Für diese Studie haben wir die Ergebnisse mit den vorhandenen RCT-Daten für die beiden anderen Therapiesituationen verglichen. Wir sehen dabei ein vergleichbar günstiges Bild, insbesondere bei der Verträglichkeit und den weniger Therapieabbrüchen.

Diese Ergebnisse spiegeln die Einschätzung der EMA wider. Die EMA hat auf der Basis der gleichen Datengrundlage die Zulassung für therapienaive und explizit für die Patienten mit genau einer Vortherapie erteilt. Die Ergebnisse spiegeln auch die DGHO-Leitlinie wider. Dort wird für Patienten, die vorbehandelt sind, keine weitere Differenzierung nach der genauen Anzahl der Vortherapien vorgesehen. Der bekannte Zusatznutzen von Asciminib ist daher auch für die Patienten, die genau eine Vortherapie erhalten haben, relevant. Daher leiten wir weiterhin auch für diese Teilpopulation der vorbehandelten Patienten einen geringen Zusatznutzen ab. – Vielen herzlichen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion und Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Docter, für diese Einführung. – Beginnen wir mit dem letzten Punkt und einer Frage an die Kliniker. Wir haben gerade gehört, dass für die Patientenpopulation in der zweiten Therapielinie keine vergleichenden Daten vorliegen. Die Zulassung basiert auf einarmigen Daten der laufenden Phase-II-Studie. Deshalb Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit der Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter CML sowie ab der dritten Therapielinie auf die erwähnte Patientenpopulation „mit genau einer Vortherapie“ ein? Frau Docter hat dazu ausgeführt.

Der zweite Punkt, der wichtig ist: In Ihrer Stellungnahme haben Sie auf die klinische Bedeutung des Endpunktes gutes molekulares Ansprechen für die Therapiesteuerung hingewiesen. Sie haben kritisiert, dass dieser Endpunkt in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht herangezogen worden ist. Wir wären dankbar, wenn Sie erläutern könnten, wie konkret die Therapiesteuerung anhand eines guten Ansprechens erfolgt, sowohl bei den therapienaiven Patientinnen und Patienten als auch in der zweiten Therapielinie, und welche Auswirkungen das letztendlich auf die Patientinnen und Patienten hat. Herr Hochhaus hat sich als erster gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Vielen Dank für diese beiden Fragen, die für uns in der Klinik sehr relevant sind. Ich möchte auf den Wirkungsmechanismus von Asciminib eingehen, der sehr spezifisch auf das BCR-ABL-Protein beschränkt ist, dadurch keine Off-Target-Inhibition darstellt. Off-Target-Inhibition macht Nebenwirkungen, das ist bekannt, durch Beeinflussung anderer Stoffwechselwege. Insofern gehen wir davon aus, dass wir bezüglich Verträglichkeit und Lebensqualität keinen Unterschied zwischen den Therapielinien machen müssen. Das heißt, alle Daten, die bereits in der ASCEMBL-Studie für die Drittlinie erhoben wurden und die jetzt in den beiden Erstlinienstudien erhoben wurden, können bezüglich Verträglichkeit selbstverständlich wegen des gleichen Wirkungsmechanismus auch auf Zweitlinientherapien übertragen werden.

Gleichzeitig, und das hat Frau Docter beschrieben, haben wir in unseren Onkopedia-Leitlinien keinen Unterschied mehr zwischen den Therapielinienzahlen gemacht. Wir machen lediglich einen Unterschied zwischen Erstlinie und vorbehandelten Patienten. Das hat biologische Gründe. Wir sehen bei vorbehandelten Patienten welche, die eine Intoleranz auf die Vortherapie haben, egal, wie viele Therapielinien sie hatten, und wir sehen Patienten, die eine Resistenz hatten. Für beide Patientengruppen, das wurde in der ASCEMBL-Studie in der Drittlinie dargestellt, gab es einen Vorteil für Asciminib gegenüber den Vergleichstherapien.

Insofern ist es von der klinischen Seite her völlig logisch, diese Daten auf Zweitlinienpatienten übertragen zu können. Der pU hat das durch diese Modellierung zwischen Erstlinie und Drittlinie sehr eindrücklich dargestellt. Gleichzeitig gibt es dazu Daten aus einer amerikanischen Studie, die Novartis auch als Sponsor vertritt. Die ASC2ESCALATE-Studie hat es bei einer Patientenkohorte in der Zweitlinie auch bewiesen, was ich eben ausgeführt habe.

Bezüglich des molekularen Ansprechens: Über dieses Thema haben wir hier vielfach diskutiert, auch bei anderen Zulassungsverfahren. Das molekulare Ansprechen steht für die Klinik absolut als Effektivitätsparameter im Vordergrund, weil es, und das ist seit 25 Jahren bekannt, in der IRIS-Studie belegt, ein Surrogatparameter für das Überleben ist, und zwar für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben. In dieser Studie wurde der Terminus MMR definiert, den wir bis heute anwenden. Wir wollen eine MMR, das heißt eine 3-Log-Reduktion der Tumormasse innerhalb eines Jahres erreichen. Das wurde mit Asciminib in allen bekannten Studien schneller erreicht als mit den Vergleichstherapien, auch in der Erstlinie.

Damit ist der Patient in einer Sicherheit, weil in der IRIS-Studie 100 Prozent der Patienten, die eine MMR erreicht haben, keinen Todesfall an CML erlitten haben. Insofern ist das für uns, für alle Therapien in der CML, nach wie vor ein wichtiger Parameter. Wir sind aber inzwischen durch die fortschreitende Technologie in der Lage, die Resterkrankung deutlich sensitiver zu

bestimmen. Wir haben jetzt die MMR 4,5, also die 4,5-Log-Reduktion, definiert, die wiederum eine Voraussetzung für das Absetzen der Therapie ist.

Auch bei guter Verträglichkeit einer Therapie mit Asciminib ist das Absetzen für viele Patienten, gerade für junge Frauen, die eine Schwangerschaft beabsichtigen, ein sehr wichtiger Parameter. Therapie mit Absetzen hat die beste Lebensqualität, auch wenn wir davon ausgehen, dass unter Asciminib die Lebensqualität, und das wurde in den beiden hier vorgelegten Studien sehr klar bewiesen, sehr gut ist, deutlich besser als bei der entsprechenden Vergleichstherapie in den Studien.

Insofern, und das geht insbesondere aus der ASC4START-Studie hervor, ist die Verträglichkeit deutlich besser, die Zeit bis zum Absetzen ist deutlich besser als beim Nilotinib in der Vergleichstherapie. Insofern sehen wir für Asciminib in der Erstlinie einen deutlichen Vorteil, einen deutlichen Benefit und übertragen, ohne in unseren Leitlinien Linien zu nennen, diese Daten auf alle anderen Situationen nach Resistenz und Intoleranz. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hochhaus. – Frau Professor Saussele und Herr Professor Wörmann haben sich gemeldet. Frau Saussele, bitte.

Frau Prof. Dr. Saussele (Deutsche CML-Allianz): Den Ausführungen von Herrn Hochhaus ist nur wenig hinzuzufügen. Ich wollte betonen, die Verträglichkeit von Asciminib ist im klinischen Alltag wirklich hervorzuheben. Wir haben sehr viele positive Erfahrungen im klinischen Alltag mit den Patienten unter Asciminib. Ich wollte betonen, dass wir Kliniker eigentlich nicht mehr in Linien denken, insbesondere, wenn es um Unverträglichkeit geht. Es wurden leider von Anfang an in der CML Erst-, Zweit- und Drittlinien definiert. Aber wenn man die Studie genau anschaut, ist es immer ein Gemisch von Verträglichkeit und Resistenz, macht die Studien auch schwer untereinander vergleichbar, weil der Anteil von Patienten unterschiedlich ist, die wegen Verträglichkeit und wegen echter Resistenz wechseln. Im klinischen Alltag rede ich nicht mit den Patienten, sie sind jetzt in der Drittlinie oder in der Zweitlinie, wenn sie wegen Unverträglichkeit wechseln müssen und sollten. Dieses, wir sagen, Linienagnostische ist für uns nicht so relevant.

Die Ausführungen zur molekularen Remission kann ich nur bestätigen. Wir haben in Studien, auch in unserer deutschen CML-Studiengruppe, nachgewiesen, dass Patienten, die eine MMR erreicht haben, im Langzeitüberleben sehr sicher sind und mit der Erkrankung dauerhaft keine Probleme mehr haben. Deshalb ist es das Therapieziel Nummer eins.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Saussele. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte den letzten Punkt noch einmal kurz aufgreifen. Wir versuchen, in der Diskussion mit Ihnen und den Kostenträgern bezüglich dieser molekularen Remission eine einheitliche Linie zu haben. Wir haben es intensiv mit Ihnen beim Multiplen Myelom diskutiert, ein wenig bei der chronisch-lymphatischen Leukämie. Die Differenzierung, die wir für uns fachlich zurzeit machen, ist: Ist es ein Parameter für gutes Ansprechen? Das ist für Patienten sehr wichtig, weil sie sich damit sicher fühlen als Surrogatparameter. Oder darüber hinaus: Ist es therapiesteuernd? In diesem Fall haben wir geschrieben, es ist patientenrelevant, weil es therapiesteuernd ist, weil es die Therapiepause festlegt. Je höher die Chance einer MMR ist, also einer sehr guten molekularen Remission, umso höher die Chance, dass das machbar ist und früh machbar ist und länger anhält. Deshalb haben wir hierin einen direkt patientenrelevanten Endpunkt gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Wiedemann, Sie haben eine Kopfbewegung gemacht, das werde ich als Meldung. Bitte schön, Herr Wiedemann.

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Ich wollte dem nur zustimmen. Was mich wundert: Das gute molekulare Ansprechen scheint bei Asciminib sehr viel schneller erreicht zu werden, als

bei den TKI der zweiten Generation. Mich wundert, dass man das bei den harten klinischen Daten nicht sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wiedemann. – Frau Witt vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Witt (GKV-SV): Ich habe ich eine Frage an die AkdÄ oder an Professor Wiedemann, selbstverständlich auch an die anderen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme bereits ausgeführt, dass die Daten der Erstlinie bzw. Drittlinie nicht so einfach auf die Zweitlinie zu übertragen sind. Könnten Sie das noch einmal begründen oder dazu ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wiedemann als erster, bitte. Danach gebe ich den anderen Experten noch einmal die Möglichkeit.

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Aus Sicht der Arzneimittelkommission besteht bei den erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML, die zuvor mit einem TKI behandelt worden sind, vor allem in der Zweitlinientherapie kein Zusatznutzen für Asciminib nach den vorliegenden Daten, die wir vom IQWiG geprüft bekommen haben. Es wird von unserer Seite vorgeschlagen, den Beschluss zu befristen und eine Einreichung der vorhandenen relevanten Daten zur Bewertung zu fordern. Zwar glaube ich auch, dass Herr Professor Hochhaus mit den vorgetragenen Argumenten wahrscheinlich recht behalten wird, aber momentan ist das, was wir vorgelegt und vom IQWiG wie immer gut geprüft bekommen haben, insgesamt nicht ausreichend, um daraus zu schließen, dass wir einen Nutzen in der Zweitlinie haben.

Es ist nicht direkt eine Antwort auf Ihre Frage, aber es ist für uns wichtig, dass man das noch einmal vorbringt. Theoretisch glaube ich an das, was Herr Professor Hochhaus sagt, aber gezeigt worden ist es nicht. Wir können nur beurteilen, was gezeigt worden ist. Das muss man noch tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wiedemann. – Herr PD Dr. Held zur Ergänzung, bitte.

Herr PD Dr. Held (AkdÄ): Wegen des Zusatznutzens Übelkeit, Erbrechen und der besseren Verträglichkeit ist es für die Kliniker immer relativ gut zum persönlichen Einschätzen, wie hoch die Number needed to treat ist. Die habe ich schlecht aus dem mehr als 1.500 Seiten umfassenden Modul 4 herausfinden können. Vielleicht könnten Sie mir diese Number needed to treat nennen, Asciminib im Vergleich zu den übrigen TKI.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Held. – Frau Docter von Novartis hat sich ohnehin gemeldet. Danach kommen Frau Witt und Herr Jantschak. Frau Docter, bitte.

Frau Dr. Docter (Novartis): Vielen Dank. Wir haben zwei Fragen herausgehört. Ich möchte erst einmal an den Kollegen Klebs übergeben.

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

Herr Dr. Klebs (Novartis): Ich kann zu beiden kurz etwas sagen. Zur Number needed to treat: Diese gehört nicht zum Standardreporting im Rahmen des Dossiers. Von daher versucht unser Statistiker, Herr Klein-Hessling, ob er die Ihnen in Kürze nachliefern kann. Aber die können wir jetzt nicht aus dem Hut zaubern.

Zu den Kommentaren von Herr Professor Wiedemann: Das ist tatsächlich so. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme die IQWiG-Kritik aufgegriffen, noch einmal eine systematische Literaturrecherche gemacht, ob es Evidenz höherer Evidenzgrade gibt, und festgestellt, dass es keine weiteren Studien gibt, die wir heranziehen könnten. Im Rahmen der Stellungnahme haben wir die Ergebnisse der ASC2ESCALATE umfassend nach den Nutzenbewertungskriterien dargestellt. Es ist da so, dass wir insbesondere für die Verträglichkeit, wie Herr Professor Hochhaus das erwähnt hat, zeigen konnten, dass gerade bei den verschiedenen Safety-Parametern, insbesondere beim Endpunkt Abbrüche aufgrund von unerwünschten

Ereignissen, eine konsistente Vergleichbarkeit zur Erstlinientherapie und zur Drittlinientherapie besteht. Wir haben es entsprechend grafisch dargestellt, aber das können Sie nicht sehen. Das haben nur das IQWiG und der G-BA bekommen. Wir haben dazu Daten nachgeliefert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klebs. – Ich schaue zurück in Richtung Frau Witt. Haben Sie eine Nachfrage oder weitere Fragen?

Frau Dr. Witt (GKV-SV): Ich habe noch andere Fragen, wenn die nächsten Meldungen sich zu diesem Thema äußern wollen – Ich habe später Fragen zum Therapieziel und zur Prognose.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehme ich zuerst die anderen und schreibe Sie wieder dahinter auf die Rednerliste, Frau Witt. Herr Jantschak und Herr Kranz, und danach ist Frau Witt wieder an der Reihe. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe eine bewertungstechnische Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben eine neue Metaanalyse unter Berücksichtigung der round about 16 fehlenden Patienten, die mit Bosutinib behandelt wurden, vorgelegt. Zeigen sich in den patientenrelevanten Endpunkten Unterschiede? Gibt es jetzt zusätzliche Endpunkte, die die statistische Signifikanz erreichen, oder sind das eher Unterschiede in den Zahlenwerten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

Frau Dr. Docter (Novartis): Das macht Herr Klein-Hessling.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Klein-Hessling (Novartis): Wie Sie schon gesagt haben, haben wir auf der Basis der Anmerkungen des IQWiG für die Stellungnahme neue zusätzliche Analysen gerechnet, nun einschließlich mit Bosutinib in der zVT. Den Punkt haben Sie nicht angesprochen, aber den halte ich auch für wichtig. Wir haben auch den EORTC QLQ-CML24 mit der korrekten Responseschwelle von zehn statt 15 Punkten neu berechnet.

Maßgebliche Unterschiede bei der Bewertung der Endpunkte gegenüber der IQWiG-Nutzenbewertung ergeben sich jetzt für den EORTC QLQ-CML24, die Symptomlast und die Auswirkungen auf das tägliche Leben, wo wir Vorteile sehen. Bei den unerwünschten Ereignissen sehen wir nun zusätzlich einen Vorteil bei der Gesamtheit der schweren UE, auch bei der Berechnung des relativen Risikos und zudem bei den schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wo wir zuvor keinen signifikanten Vorteil gesehen haben. Hier sehen wir nun auch einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Asciminib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klein-Hessling. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Im EORTC QLQ-C30 keine zusätzlichen signifikanten Ergebnisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klein-Hessling, bitte.

Herr Klein-Hessling (Novartis): Nein, hier haben sich im Vergleich zur Nutzenbewertung des IQWiG keine Änderungen ergeben.

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

Herr Dr. Jantschak (KBV): Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kranz vom IQWiG und danach wieder Frau Witt. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Ich möchte noch einmal auf den Punkt zurückkommen, den Frau Witt angesprochen hat. Es wurde seitens der Kliniker betont, dass Therapielinien eher keine Rolle mehr spielen. De facto wurden aber zwei Studien in der ersten Therapielinie und eine Studie ab der dritten Therapielinie durchgeführt. Hier beziehe ich mich auf RCTs. Zurück bleibt die

Evidenzlücke für die zweite Therapielinie, für die laut AkdÄ der Bedarf nach neuen Therapieoptionen aufgrund potenzieller Verträglichkeitsprobleme deutlich größer ist als in der ersten Therapielinie. Daher meine Frage an den pU: Wieso wurden keine RCTs in der zweiten Therapielinie durchgeführt bzw. solche Patienten in die durchgeführten Studien eingeschlossen? Das wäre grundsätzlich möglich gewesen, und wir müssten jetzt nicht darüber spekulieren, ob die vorhandenen Daten auf die Zweitlinie übertragbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet für den pU?

Frau Dr. Docter (Novartis): Das macht Herr Dr. Klebs.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Letztendlich sind die Zulassungsstudien in der Verantwortung des Mutterkonzerns. Wir haben nur ein begrenztes Recht, mitzureden und zu steuern. Man hat sich in Absprache mit EMA und FDA dazu entschieden, weil man in der dritten Linie plus Daten hatte und auch für die Erstlinie ein sehr großes Evidenzpaket hatte, für die Zweitlinie diese Lücke nur noch über eine einarmige Studie zu schließen.

Letztendlich sieht man, dass die EMA diesen Daten gefolgt ist und eine umfassende Zulassung basierend auf dem Gesamtdatenpaket ausgesprochen hat. Von daher können wir hier leider für die zweite Linie keinerlei RCT liefern, sondern nur das, was an bestverfügbarer Evidenz da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klebs. – Jetzt habe ich Frau Witt und Herrn Jantschak. Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt (GKV-SV): Ich möchte gerne auf Therapieziele und Prognose zu sprechen kommen. Sie haben sich dazu schon eingehend geäußert. Ich habe hier aber noch Nachfragen. Es ist so, dass Asciminib im Gegensatz zu den anderen TKI speziell nur für die chronische Phase zugelassen ist. Ein Therapieziel ist, diese akzelerierte Phase oder Blastenkrise zu verhindern. Wie müssen wir uns das vorstellen? Gibt es Unterschiede im therapeutischen Vorgehen – weil Sie hier nach Label sehr eingeschränkt sind – im Gegensatz zu den anderen TKI, die auch speziell für die akzelerierte und Blastenkrise zugelassen sind? Daraus habe ich eine Anschlussfrage: Ist es möglich, dass man es therapeutisch erreichen kann, wenn der Patient bereits in einer Blastenkrise ist, dass man ihn zurück in die chronische Phase bekommen kann? Ist das therapeutisch möglich?

Ich habe noch eine Frage: Zum Therapieziel haben Sie gesagt, es ist die therapiefreie Remission, sodass man hier ein Absetzen des TKI für einen bestimmten Zeitraum erlangen kann. Nach unserem Verständnis ändert sich aber die Chance darauf, eine tiefe freie Remission zu erreichen, auch mit der Anzahl der zuvor eingesetzten TKI. Ändert sich auch die Dauer dieses Zeitraumes, oder wie verändert sich die Prognose über die Anzahl der Therapielinien, was letztendlich doch Linien sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Als erstes hat sich Herr Professor Hochhaus gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Das sind wichtige Fragen, die den Wirkungsmechanismus von Asciminib und die genetische Evolution während des Beginns der Blastenphase betreffen. Asciminib ist für die chronische Phase zugelassen. Das hat den guten Grund, weil es BCR-ABL-spezifisch ist. Die Blastenphase ist durch genetische Zusatzaberrationen gekennzeichnet, häufig mit Relevanz für die Signalübertragung in den Blasten. Insofern gehen wir nicht davon aus, dass Asciminib allein in der Blastenphase ein wirksames und sinnvolles Medikament sein wird.

Es sind Studien im Gange, die es mit Chemotherapie kombinieren, gerade bei der akuten lymphatischen Leukämie, die mit der Blastenphase vergleichbar ist. Das ist sicher sinnvoll, aber als Monotherapie würde ich es hier nicht einsetzen. Die akzelerierte Phase, die Sie ansprechen, ist von der WHO abgeschafft worden. Das hat einen guten Grund, weil die

Definition der akzelerierten Phase aus der Zeit vom Interferon und vom Hydroxyurea stammte, in der wir diese langsame, schrittweise Progression gesehen haben. Das sehen wir heute nicht mehr.

Heute sehen wir auch bei Diagnose die chronische Phase, die durch Risikoparameter bestimmt ist. Wir haben diesen ELTS-Score und genetische Risikofaktoren, die zusätzlich dazukommen. Aber alles das fassen wir unter chronischer Phase zusammen. Alle diese Patienten sind in die beiden genannten Studien eingeschlossen worden. Eine separate Zulassung für die akzelerierte Phase, die vonseiten der WHO schon nicht mehr existiert, würde ich nicht anstreben und nicht befürworten.

Diese Argumente zeigen aber, dass ein möglichst früherer Einsatz eines BCR-ABL-spezifischen Medikamentes sehr sinnvoll ist. Wir haben positive Drittliniendaten, aber ich sehe die Erstliniendaten, die jetzt vorliegen, noch deutlich vorteilhafter, weil es hier um die Spezifität der Inhibition geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hochhaus. – Frau Saussele oder Herr Wörmann, haben Sie noch Anmerkungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht die Ergänzung noch: Es ist heute ganz selten, dass Patienten in der Blastenkrise noch diagnostiziert werden. Wir diskutieren sogar etwas kurios, ob das Alter der Patienten jünger geworden ist, weil das manchmal so aussieht. Der Grund ist, dass in unserem Gesundheitssystem durch die Checks, in denen die Blutbilder heute enthalten sind, viele Patienten sehr früh diagnostiziert werden. Deshalb ist das dominierende Krankheitsbild die chronische Phase.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Witt, sind Ihre Fragen beantwortet?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Ich habe die Antwort zur therapiefreien Remission vergessen.

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

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Therapiefreie Remission ist nach wie vor unser Ziel. Sie fragten nach der Anzahl der Vortherapien, die negativ für die therapiefreie Remission ist. Das ist nicht die Anzahl der Therapien, sondern die genetische Evolution, die dahinter steht. Das heißt, wir sehen Resistenzen immer wieder mit neuen Mutationen. Das triggert eine neue Therapie. Die Zahl der Vortherapien ist nur ein Surrogat für die tatsächliche genetische Evolution.

Dass in dieser Situation ein BCR-ABL-spezifischer Inhibitor nicht zu bevorzugen ist, ist, glaube ich, logisch und dass wir deshalb auch die therapiefreie Remission in dieser Situation schwerer erreichen können. Wir hatten ursprünglich in den Leitlinien definiert, dass nach Resistenz eine therapiefreie Remission nicht angestrebt werden sollte. Das haben wir inzwischen mit höherer Datenlage etwas relativiert. Aber die Chance, nach dem Absetzen eine Stabilität zu erreichen, ist tatsächlich schlechter.

Deshalb ist unser Therapieziel, in der Erstlinie, spätestens in der Zweitlinie oder nach Intoleranz zu jeder Zeit möglichst rasch eine tiefe molekulare Remission zu erreichen, um die therapiefreie Remission früh anzustreben. Dass das retrospektiv, insbesondere in der EURO-SKI-Studie, auch zum späteren Zeitpunkt erreichbar ist, ist klar, aber, wie Sie richtig sagen, zu einem geringeren Stabilitätsanteil.

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

Frau Dr. Witt (GKV-SV): Ich muss noch einmal nachfragen, damit ich es verstehe. Wie definiert sich der Progress? Wenn Sie anfangen, in der chronischen Phase zu behandeln, was genau ist der Progress? Ist es der Übergang in die Blastenphase? Kommt man aus der Blastenphase wieder zurück in die chronische Phase? Ist das therapeutisch machbar?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Wir nennen in der Klinik mit „Progress“ tatsächlich den Beginn der Blastenphase. Wir haben aber auch die Definition einer Resistenz. Das heißt, dass nach einem ursprünglichen Ansprechen ein Anstieg der PCR erfolgt, des BCR-ABL-Levels. Wir haben den Begriff „Refraktärität“, das heißt, dass wir gleich zu Beginn der Therapie kein Ansprechen in der PCR erreichen. Das heißt, wir verlegen die Definitionen eher in die PCR-Kategorie, außer bei Beginn der Blastenphase.

Deshalb trennen wir den Begriff „Progress“ von diesem Begriff „Resistenz“, der nur einen Anstieg der PCR darstellt, aber einen Trigger für eine Therapieänderung impliziert. Aber das ist kein Progress im eigentlichen Sinne, weil wir, wenn wir eine Stufe zurückgehen, das hämatologische Rezidiv, das heißt, nach ursprünglicher hämatologischer Remission Wiederanstieg der Leukozyten ohne Blasten, nicht mehr beobachten, weil wir schon relativ früh mit der PCR-Kontrolle, deshalb ist die uns so wichtig, agieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hochhaus. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt (GKV-SV): Ich bedanke mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe Herrn Jantschak und Herrn Kranz. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften zum Stellenwert von Ponatinib bei den vorbehandelten Patienten. Es wurde kritisiert, dass wir das hier in der individualisierten Therapie mit aufgenommen haben. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie die Patienten mit dieser spezifischen T315I-Mutation als eigene Gruppe sehen würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Ich kann dazu gerne etwas sagen. Aus dem Studiendesign von der ursprünglichen ASCEMBL-Studie, darauf beziehen Sie sich, also Drittlinie, wissen wir aus der Phase I, dass Asciminib eine höhere Dosis für die T315I-Mutation braucht. Da die ASCEMBL-Studie mit 80 Milligramm pro Tag durchgeführt wurde, wurden diese Patienten ausgeschlossen. Deshalb sind auch die Patienten mit T315I-Mutation, die mit Ponatinib behandelt wurden, im Vergleich ausgeschlossen. Insofern sehen wir hier, weil eine unterschiedliche Dosis von Asciminib gebraucht wurde, eine spezielle Kategorie.

Aber es gibt auch Ponatinib-Therapien außerhalb der T315I-Mutation. Auch da ist es wirksam. Hier gibt es eine sehr ausführliche Auswertung, wie die Asciminib-Wirksamkeit aus der Phase-I-Studie bei diesen Patienten ist. Asciminib ist wirksam nach Ponatinib-Vorthherapie, ist aber besser wirksam ohne diese Ponatinib-Vorthherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hochhaus. – Ergänzungen Frau Saussele, Herr Wörmann?

Frau Prof. Dr. Saussele (Deutsche CML-Allianz): Dem ist nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Im Rahmen unserer zVT - patientenindividuelle Therapie - wäre es nicht falsch. So habe ich das jetzt verstanden.

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

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Ich habe die Frage inhaltlich nicht verstanden. Frau Docter will, glaube ich, etwas dazu sagen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben in der letzten Anhörung schon dazu diskutiert. Der Punkt war, dass Ponatinib ein sehr eigenes Nebenwirkungsspektrum hat. Das waren diese Gefäßverschlüsse. Das haben wir damals diskutiert. Nebengedanke: Es ist dreieinhalbmal

teurer wie die Vergleichspräparate. Insofern dürfen Sie es in den Korb hineintun. Da freut sich der Unternehmer. Von unserer Seite haben wir uns etwas zurückgehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Danke schön. – Frau Docter, Sie bringen Ihre Freude zum Ausdruck.

Frau Dr. Docter (Novartis): Herr Klebs hat noch eine Ergänzung.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Zur Frage von Herrn Jantschak: Die T315I-Mutation ist in dem Flussdiagramm der DGHO-Leitlinie separat dargestellt, weil sie eine besondere Bedeutung hat. Ich verrate nichts Geheimes, wenn ich sage, dass das regulatorisch eine eigene Entität ist. Wie manche von Ihnen verfolgt haben, gab es eine positive Opinion der EMA zu Asciminib zur Behandlung von T315I-Mutationen. Von daher können wir klar sagen, dass die T315I-Mutation bisher nicht Teil unserer Zulassung war, sondern jetzt mit einer positive Opinion versehen wurde und damit zukünftig, wenn die Europäische Kommission das übernimmt, Teil der Zulassung wird. Aber momentan ist es definitiv nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klebs. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, haben Sie eine Frage dazu oder zu einem anderen Thema, sonst würde ich Herrn Kranz das Wort geben, weil er schon länger auf der Rednerliste steht?

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe eine Nachfrage zu einem anderen Thema.

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

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Ich möchte gerne auf einen anderen Themenkomplex zu sprechen kommen. TKI sind grundsätzlich eine Erfolgsgeschichte bei der CML. Die Lebenserwartung hat sich durch diese Therapien für viele Patienten weitgehend normalisiert. Das bedeutet auch, dass neue Arzneimittel in dieser Indikation keine Vorteile mehr im Gesamtüberleben zeigen können, sondern dass der Fokus auf der Verbesserung der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verringerung etwaiger Nebenwirkungen liegt. Das zeigt sich auch in den Studien zu Asciminib. In der Studie ASC4FIRST war der Behandlungsabbruch aufgrund von UE sogar der primäre Endpunkt.

Die genannten Endpunkte sind bekanntermaßen subjektiv beeinflussbar. Daher ist hier ein verblindetes Studiendesign besonders wichtig, um das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse gering zu halten. In beiden Studien wurde allerdings gänzlich auf eine Verblindung verzichtet, obwohl eine Verblindung bei den in den Studien eingesetzten oralen Therapieoptionen relativ einfach umzusetzen gewesen wäre. Vielleicht können der pU und Herr Hochhaus, der PI der Studie ASC4FIRST war, die Rationale für diese Entscheidung einmal darlegen.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Der pU sollte beginnen.

Frau Dr. Docter (Novartis): Herr Klebs beginnt.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Auch hier kann ich Ihnen leider nur antworten, dass die Zulassungsstudien im Mutterkonzern aufgesetzt werden. Ich stimme Ihnen zu, dass es grundsätzlich möglich ist, die TKI zu verblinden. Weil wir aber zum Beispiel eine Therapie im Grunde mit allen TKI in der ersten Linie zugelassen haben, bedeutet das, dass Sie für die meisten der Patienten alle TKI oder zumindest einen relativ großen Überhang vorrätig haben müssen, weil Sie bei der Studienmedikationszuteilung nicht genau wissen, in welchem Land letztendlich welche Präferenz gewählt wird, sodass am Ende für alle Patienten verblindete Studienmedikation zur Verfügung steht.

Man hat sich wieder mit der EMA abgestimmt und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass selbst wenn es ein größeres Verzerrungspotenzial gibt, ein offenes Studiendesign regulatorisch akzeptabel ist. Wir haben auch eine umfassende Sensitivitätsanalyse vorgelegt, der Sie dankenswerterweise gefolgt sind. Über die verschiedenen Analysetypen hinweg konnte man konsistent sehen, dass wir zumindest für einige Endpunkte Signifikanzen erreichen konnten. Von daher, ja, es ist ein Verzerrungspotenzial gegeben, aber ich denke, gerade weil wir sowohl über den CML24 als auch den QLQ als auch in den anderen Endpunkten Vorteile sehen, dass das robust ist.

Um noch einmal auf spezielle Endpunkte zu gehen: Wenn man sagt, das Verzerrungspotenzial ist bei den PRO vielleicht ein wenig größer, dann haben wir noch zusätzlich die positiven Daten im Bereich der Sicherheit und zum Beispiel die Beurteilung, ob es erforderlich ist, die Medikation zwingend abzubrechen und damit die Therapie nicht mehr fortsetzen zu können. Da ist die Schwelle vielleicht ein wenig höher, dass man sich diese Entscheidung nicht so leicht und von der Kenntnis des Produktes komplett abhängig macht, genauso wie die berichteten schweren unerwünschten Ereignisse, die aus unserer Sicht eine relativ gute Robustheit liefern.

In der Gesamtschau haben wir ein relativ umfassendes Paket an verschiedenen Endpunkten und nicht nur einen einzelnen Ausreißer, sodass wir der Meinung sind, dass wir damit einen beträchtlichen Zusatznutzen über diese zahlreichen Endpunkte ableiten können.

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

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Herr Kranz, Sie haben von der Theorie her völlig recht, aber in der Praxis lässt sich das nicht immer so umsetzen, um alle Fragen, die man an so eine Studie stellen will, zu beantworten. Ich muss einschränkend sagen, ich war PI in Deutschland für die ASC4FIRST-Studie, aber nicht global. Insofern war mein Einfluss etwas beschränkt. Aber die Studie hat den besonderen Charme, dass die Vergleichsgruppe Stratifikationsmerkmal war. Das heißt, wir haben aus der klinischen Sicht gemeinsam mit den Patienten festgelegt, welches die Standardtherapie wäre – Imatinib oder einer der Zweitgenerationsinhibitoren. Insofern ist die Studie für alle Standardtherapien zu diesem Zeitpunkt geöffnet worden. Das ist meines Erachtens ein großer Vorteil.

In dieser Situation, es wurde angesprochen, ist aus Sicherheitsgründen die Kenntnis des gegebenen Arzneimittels extrem wichtig. Es steht im Studienprotokoll, dass man Dosisreduktionen bzw. Absetzen der Therapie nach dem entsprechenden Label der gegebenen Therapie machen soll. Insofern wäre das nur möglich, wenn man einen einzelnen Vergleich hätte und nicht das gesamte Spektrum der damals verfügbaren Therapien für die Erstlinientherapie der CML. Ich halte diesen Vorteil, wirklich gegen alles getestet zu haben, für dominierend gegenüber Ihrem Argument, eine verblindete Therapie durchgeführt zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hochhaus. – Herr Kranz, möchten Sie darauf reagieren?

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Ja, ich bin nur so mäßig überzeugt, weil man zumindest die Patienten hätte verblinden können. Die Behandler hätten die Zuteilung durchaus kennen können, um auf diese Nebenwirkungen reagieren zu können. – Ich habe eine Anschlussfrage, Herr Hecken, wenn ich darf.

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

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Wir haben angesprochen, dass die Verbesserung von Symptomen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant ist. Das lässt sich hier nur über patientenberichtete Endpunkte sinnvoll erheben. Den Endpunkten kommt dadurch eine besondere Bedeutung hier in der Therapiesituation zu. Bei der Erhebung dieser Endpunkte ist es in beiden Studien, ich kann es leider nicht anders sagen, zu schwerwiegenden Fehlern gekommen. Nur rund 50 Prozent der Patienten hatten einen adäquaten Baselinewert und können so in den Analysen berücksichtigt werden. Zudem brechen die Rücklaufquoten frühzeitig und differenziell ein. Das schränkt die Aussagesicherheit dieser Endpunkte massiv

ein. Man muss sagen, die Daten befinden sich hier an der absoluten Unterkante dessen, was überhaupt noch interpretierbar ist. Uns ist schleierhaft, wie so etwas in zwei zeitlich versetzten und voneinander unabhängig laufenden Studien gleichermaßen passieren konnte, insbesondere, warum diese Probleme maßgeblich in westlichen Studienzentren aufgetreten sind. Vielleicht kann der pU hierzu noch einmal ausführen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Wer kann dazu etwas sagen?

Frau Dr. Docter (Novartis): Herr Klebs.

Herr Dr. Klebs (Novartis): PRO sind uns wichtig. Sie sind ein wichtiges Element im Bewertungsprozess. Wir leiten von diesen regelmäßig einen Zusatznutzen ab, hier zum Beispiel im QLQ-30 und im CML24, aber auch in anderen Indikationen. Wir haben einen unglücklichen Verlauf, den wir versucht haben, mit einem sehr hohen Aufwand über den Missing at Random-Ansatz zu kompensieren. Wir begrüßen ausdrücklich, dass das IQWiG dem Ansatz in der Bewertung gefolgt ist. Ein Grund war zum Beispiel, warum es bei den Studien ein Problem gab, dass es unterschiedliche Definitionen im Studienprotokoll gab. Da war definiert, dass bis zur ersten Einnahme der Medikation Baseline möglich ist. Im statistischen Analyseplan stand, Baseline gilt bei Randomisierung. Das ist einfach menschliches Versagen. Das ist nicht gut gelaufen.

Das hat aber dazu geführt, dass die Zentren, die nur das Studienprotokoll kannten, die Visiten teilweise bis First Drug Intake gemacht haben, und das vollkommen angemessen anhand des Studienprotokolls. Es war aber am Ende die Diskrepanz in unserem statistischen Analyseplan. Am Ende ist das der größte Teil der Werte, der durch diese Diskrepanz zwischen der Definition im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll entsteht. Das haben wir versucht, in den Sensitivitätsanalysen nach der Belegung des Missing at Random umzusetzen, und sehen, wie gesagt, für mehrere Endpunkte Vorteile.

Warum ist das in zwei Studien passiert, obwohl diese zeitlich beieinander lagen? Es gab tatsächlich eine gewisse zeitliche Überlappung der Studien. Wir sehen einen Umstieg von papierbasierten Fragebögen auf elektronische Fragebögen. Es ist in beiden Studien der gleiche Vendor mit seinen entsprechenden Devices und seiner Plattform, die dahinter liegt, genutzt worden, sodass man die gleichen Probleme in beiden Studien hatte. Hätte man dagegen steuern können? Ja, man hat es im Grunde zu spät versucht. Es gab eine umfassende Diskussion mit dem Mutterkonzern, wie man in Zukunft damit umgeht. Man hat auch entsprechende Konsequenzen gezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, haben sie eine Nachfrage, eine weitere Frage oder Anmerkung?

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe noch Frau Müller mit einer Frage.

Frau Dr. Müller (KBV): Es ist schon ungewöhnlich, unterschiedliche Definitionen im SAP und im Studienprotokoll. – Ich habe eine Frage zu den nachgereichten Daten, inklusive der wenigen Bosutinib-Patienten im Vergleichsarm oder die dazu zugeteilt wurden, und unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des IQWiG: Sie haben darauf hingewiesen, dass sich neben dem vorher schon bestehenden Vorteil bei Therapieabbruch wegen UE jetzt auch in der Gesamtrate der schweren UE ein Vorteil zeigen würde, wenn ich das richtig verstanden habe. Bitte korrigieren Sie mich. Die liegt nun den ganzen Stellungnehmern nicht vor. Jetzt bitte ich Sie, können Sie sagen, wie die Hazard Ratio, oberes KI, p-Wert aussieht? Wir konnten das so nicht verifizieren.

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

Frau Dr. Docter (Novartis): Das macht Herr Klein-Hessling.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Klein-Hessling (Novartis): Es ist so, dass wir in der Metaanalyse primär weiterhin die Hazard Ratio darstellen. Hier sehen wir einen Effektschätzer von 0,75 mit einem oberen Konfidenzintervall von 0,91. Hier sei dazu gesagt, dass wir bei der Berechnung der Ereigniszeitanalyse bereits im Dossier einen statistisch signifikanten Vorteil gezeigt haben. Nun zeigen wir allerdings auch bei der Berechnung des relativen Risikos, wie es das IQWiG in seiner Nutzenbewertung gemacht hat, einen statistisch signifikanten Vorteil. Hier sehen wir einen Effektschätzer von 0,85 mit einem oberen Konfidenzintervall von 0,98 zugunsten von Asciminib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klein-Hessling. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Danke schön. – Neu ist jetzt beim relativen Risiko gekommen, was die ähnlich langen Beobachtungszeiten entsprechend adressiert, dass es hier auch einen Vorteil gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Ich habe eine Frage zu dem Therapieziel der therapiefreien Remission. Asciminib ist noch ganz neu, das heißt, Langzeitdaten gibt es noch nicht. Aber meine Frage ist: Gibt es schon erste Erkenntnisse oder laufende Studien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Holtkamp. – Wer möchte dazu antworten? Herr Professor Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (Deutsche CML-Allianz): Frau Holtkamp, beide Studien haben in Form von Amendments die therapiefreie Remission in verschiedener Weise implementiert, in der ASC4FIRST-Studie nach fünf Jahren Therapieminimum und entsprechend einem Jahr tiefer molekularer Remission, in der ASC4START-Studie drei Jahre Therapie und ein Jahr tief. Es ist sehr sinnvoll, hier unterschiedliche Zeiten zu adressieren, um zu lernen, ob mit Asciminib die Stabilität der Remission so viel besser ist, dass man eine kürzere Therapiedauer veranschlagen kann. In beiden Studien ist es vorgesehen. Die ersten Patienten in der ASC4START-Studie sind jetzt so weit, dass sie absetzen können. Über Ergebnisse kann ich noch nicht berichten.

Wenn ich noch ein kleines Wort zur Frage der PRO, zu Herrn Kranz sagen darf: Die 50 Prozent haben wir im Steering Board der Studie nicht akzeptiert. Wir haben den Sponsor der Studie intensiv befragt, wie das gekommen ist. Hier kam dann dieses Ergebnis, welches berichtet wurde. Wir gehen jetzt von 80 Prozent validen Baseline-Daten aus, weil es für uns als Kliniker völlig logisch ist, dass man bis zum Therapiebeginn die Baseline ausdehnen kann. Dass das nicht im statistischen Plan stand, haben wir zu dem Zeitpunkt nicht gewusst. Insofern gehe ich davon aus, dass hier tatsächlich valide Daten von 80 Prozent der Patienten vorliegen.

Rein technische Frage, und das sage ich aus der Sicht der Universitätskliniker, die hier in Deutschland teilgenommen haben: Wir haben nach wie vor in unseren WLAN- und elektronischen Systemen erhebliche Lücken. Wenn man mit elektronischen Systemen arbeiten will, was für jede PRO-Analyse die Zukunft ist, braucht man einen validen Zugang. Hier ist es gerade bei Baseline häufig passiert, dass der Patient mit dem iPad nichts anfangen konnte. Hier haben wir Lücken auf der Studienteilnehmerseite, die wir gerade in Deutschland, Sie kennen die IT-Situation in Deutschland, dringend beheben müssen, weil PRO für uns extrem wichtig sind, auch für zukünftige Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hochhaus. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Docter, ich gebe Ihnen, die Möglichkeit, ein kurzes Fazit über die letzte Stunde zu ziehen. Bitte schön.

Frau Dr. Docter (Novartis): Vielen Dank, Herr Hecken, für die Stunde. Ich fange dort an, wo wir auch heute angefangen haben. In der Therapiesituation „nach genau einer Vorthherapie“ liefert die ASC2ESCALATE die bestverfügbare Evidenz. Sie zeigt uns aber, das haben wir mit der Stellungnahme nachgereicht, wir haben die umfassenden Dossieranalysen nachgereicht, genau dieses vorteilhafte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das wir von Asciminib kennen. Wir sehen daher im Zusatznutzen keinen Unterschied.

Wir haben danach deutlich länger über die Situation der therapienaiven Patienten gesprochen. Wir haben gerade intensiv diskutiert, dass wir zu Beginn Analysen der PRO mit einem Problem hatten. Wir haben aber auch gesehen, dass die Studien so designt sind, dass sie trotzdem robuste Ergebnisse und Schlüsse erlauben. Die Daten zeigen deutlich, wie sicher und verträglich die Therapie ist. Sie zeigen die Vorteile in der Lebensqualität und in der Morbidität.

Wir haben außerdem besprochen, dass die MMR ein therapiesteuernder und damit per se patientenrelevanter Endpunkt ist und dass Asciminib auch da den Vorteil bietet. Damit sehen wir das, womit ich am Anfang eingeleitet habe. Asciminib ermöglicht den Patienten die optimale Krankheitskontrolle auf der einen Seite und gleichzeitig eine verträgliche Therapie bei einer angemessenen Lebensqualität. Für den Alltag der Patienten macht das einen beträchtlichen Unterschied. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Docter, an Sie und ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren. Ich beende diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und sage bis zum nächsten Mal. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:15 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: 2025-B-290-z Asciminib

Stand: Dezember 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 20. November 2025 (3. Linie) • Bosutinib: Beschluss vom 19. November 2021 (neu diagnostizierte CML) • Ponatinib: Beschluss vom 20. November 2020 (2. Linie) • Bosutinib: Beschluss vom 21. Februar 2019 (2. Linie)
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>Anwendungsgebiet nach Positive Opinion:</u> Scemblix ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP).
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:	
Asciminib L01EA06 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
Bosutinib L01EA04 Bosulif®	Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase 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
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®	SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit • 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	Glivec ist angezeigt zur Behandlung von: • 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®	• 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- 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

Immunmodulatoren:

Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A ¹	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: • Philadelphia-Chromosom-positive, chronische-myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die eine HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A keine Alternative dar. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potential für diese Indikation angesehen werden kann.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Chronische myeloische Leukämie: Monotherapie: Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokations-positiver, chronischer myeloischer Leukämie. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch < 34 % Ph+ Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch ≥ 3,4 %, jedoch < 90 % Ph+ Zellen im Knochenmark. Kombinationstherapie Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ derzeit außer Vertrieb

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-290z (Beratung nach § 35a SGB V)

Asciminib

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 26. November 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.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	33

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

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronisch myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronisch myeloische 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), 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 der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 31.10.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 317 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Zhang JJ et al., 2024 [3].

Comparative efficacy and safety of first-line tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

to compare the safety and efficacy of different TKIs as first-line treatments for CML

Methodik

Population:

- adult CML patients with ≥ 18 years of age (CML diagnosis was confirmed by typical clinical presentations and the presence of the Ph+ and/or BCR-ABL fusion gene in cytogenetic or molecular biology tests)

Intervention / Komparator:

- imatinib, nilotinib, dasatinib, radotinib, bosutinib, and flumatinib

Endpunkte:

- major molecular response (MMR) at 3, 6, 12 months,
- complete cytogenetic response (CCyR) rate at 6, 12 months,
- progression-free survival (PFS),
- overall survival (OS),
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, Chinese Science and Technology Periodical Databases (VIP), SinoMed, and ClinicalTrials.gov from inception to 21 July 2023.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 RCTs encompassing 6,823 patients

Charakteristika der Population/Studien:

Author, year	Country	Intervention		Sample size		Gender (male/ female)		Age (years)		Outcomes
		Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	
Han, 2022 (15)	China	NIL 300 mg BID	IM 400 mg QD	34	34	20/14	19/15	20–55 ^a	18–66 ^a	① ② ③ ④ ⑤
Brümmendorf, 2022 (16); Cortes, 2018 (17)	Global, multicenter	BOS 400 mg QD	IM 400 mg QD	268	268	156/112	155/113	52 [18–84] ^b	53 [19–84] ^b	① ② ③ ⑤ ⑦ (5 years) ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬
NCT00481247 (18); Jabbour, 2014 (19); Kantarjian, 2012 (20); Kantarjian, 2010 (21)	Global, multicenter	DAS 100 mg QD	IM 400 mg QD	259	260	141/115	163/97	46 [18–84] ^b	49 [18–78] ^b	③ ⑤ ⑥ (2, 3, 5 years) ⑦ (2, 3, 5 years) ⑨ ⑩ ⑪
Li, 2021 (22)	China	NIL 300–400 mg BID	IM 400 mg QD	39	39	22/17	23/16	48.25±6.71 ^c	47.03±6.42 ^c	⑤ ⑥ (3 years) ⑦ (3 years)
Yu, 2021 (23)	China	DAS 70 mg QD	DAS 100 mg QD	29	22	13/16	15/7	47.13±15.15 ^c	43.59±14.36 ^c	② ③ ④ ⑤ ⑫
Wang, 2020 (24)	China	NIL 400 mg BID	DAS 100 mg QD	12	13	7/5	7/6	35–65 ^a	35–65 ^a	③ ⑤ ⑧
Cortes, 2020 (25)	Global, multicenter	IM ≥400 mg OD or BID	DAS 100mg QD	86	174	70/16	133/41	40 [18–73] ^b	35 [18–82] ^b	③ ⑥ (2 years) ⑦ (2 years) ⑧ ⑨ ⑩ ⑪
Zhang, 2021 (11)	China	FLU 600 mg QD	IM 400 mg QD	196	197	126/70	119/78	45 [20–70] ^b	45 [18–73] ^b	② ③ ④ ⑤ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬
Geng, 2018 (26)	China	DAS 100 mg QD	IM 400 mg QD	44	43	28/16	26/17	42.8±6.5 ^c	43.1±6.8 ^c	⑤ ⑧ ⑫
Wang, 2017 (27)	China	DAS 100 mg QD	IM 400 mg QD	10	10	7/3	6/4	40.25±10.13 ^c	41.15±10.21 ^c	⑤ ⑧ ⑫
Kwak, 2017 (28)	Global, multicenter	IM 400 mg QD; RAD 400 mg BID	RAD 300 mg BID	81; 81	79	50/31; 47/34	52/27	45 [18–83] ^b ; 43 [18–84] ^b	45 [20–75] ^b	① ② ③ ④ ⑤ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬
Hehlmann, 2017 (29)	Germany, Switzerland	IM 800 mg QD	IM 400 mg QD	420	400	248/172	244/156	51 [18–85] ^b	53 [16–88] ^b	③
Lu, 2016 (30)	China	DAS 100 mg QD	IM 400 mg QD	20	20	11/9	10/10	20–61 ^a	20–60 ^a	⑤ ⑧ ⑫
Liu, 2016 (31)	China	FLU 400 mg QD; FLU 600 mg QD	IM 400 mg QD	8; 9	7	15/9		38 ^a		③
Wang, 2016 (32)	China	NIL 300 mg BID; DAS 100 mg QD	IM 400 mg QD	32; 32	32	17/15; 18/14	16/16	41.53±3.81 ^c ; 40.14±4.23 ^c	39.81±3.25 ^c	① ② ③ ④ ⑤ ⑧
Hjorth-Hansen, 2015 (33)	Finland, Norway, Sweden	DAS 100 mg QD	IM 400 mg QD	22	24	7/15	15/9	53 [29–71] ^b	58 [38–78] ^b	④ ⑤ ⑨ ⑩ ⑪
Zheng, 2013 (34)	China	DAS 100mg QD	IM 400 mg QD	13	12	NR	NR	NR	NR	⑤
Radich, 2012 (35)	United States, Canada	IM 400 mg QD	DAS 100 mg QD	123	123	72/51	74/49	50 [19–89] ^b	47 [18–90] ^b	⑤ ⑪
Cortes, 2012 (36)	Global, multicenter	BOS 500 mg QD	IM 400 mg QD	250	252	149/101	135/117	48 [19–91] ^b	47 [18–89] ^b	⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬
Hehlmann, 2011 (37)	Global, multicenter	IM 800 mg QD	IM 400 mg QD	338	325	199/139	195/130	52 [18–86] ^b	54 [16–88] ^b	② ③ ④ ⑤ ⑨ ⑩ ⑪

Author, year	Country	Intervention		Sample size		Gender (male/female)		Age (years)		Outcomes
		Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	
Saglio, 2010 (38)	Global, multicenter	IM 400 mg QD; NIL 400 mg BID	NIL 300 mg BID	283; 281	282	158/125; 175/106	158/124	46 [18–80] ^b ; 47 [18–81] ^b	47 [18–85] ^b	① ② ③ ④ ⑤ ⑧ ⑫ ⑬
Preudhomme, 2010 (39)	France	IM 400 mg QD	IM 600 mg QD	159	160	109/50	89/71	50 ^d	51 ^d	③ ④ ⑤
Petzer, 2010 (40)	Austria	IM 800 mg QD	IM 400 mg QD	113	113	53/58	48/63	46.5±12.3 ^c	45.5±13.4 ^c	④
Cortes, 2010 (41)	Global, multicenter	IM 800 mg QD	IM 400 mg QD	319	157	183/136	84/73	48 [18–75] ^b	45 [18–75] ^b	① ② ③ ④ ⑤
Baccarani, 2009 (42)	Italy	IM 800 mg QD	IM 400 mg QD	108	108	60/48	62/46	51 [18–84] ^b	56 [18–81] ^b	① ② ③ ④ ⑤

^a, minimum-maximum; ^b, median [Q1–Q3]; ^c, mean ± SD; ^d, mean. ① MMR rate at 3 months; ② MMR rate at 6 months; ③ MMR rate at 12 months; ④ CCyR rate at 6 months; ⑤ CCyR rate at 12 months; ⑥ PFS rate; ⑦ OS rate; ⑧ overall incidence of adverse events; ⑨ incidence of grade 3 or above anemia; ⑩ incidence of grade 3 or above thrombocytopenia; ⑪ incidence of grade 3 or above neutropenia; ⑫ incidence of ALT elevation of all grade; ⑬ incidence of AST elevation of all grade. IM, imatinib; QD, quaque die; BID, bid twice a day; DAS, dasatinib; NIL, nilotinib; BOS, bosutinib; FLU, flumatinib; RAD, radotinib; MMR, major molecular response; CCyR, complete cytogenetic response; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

Qualität der Studien:

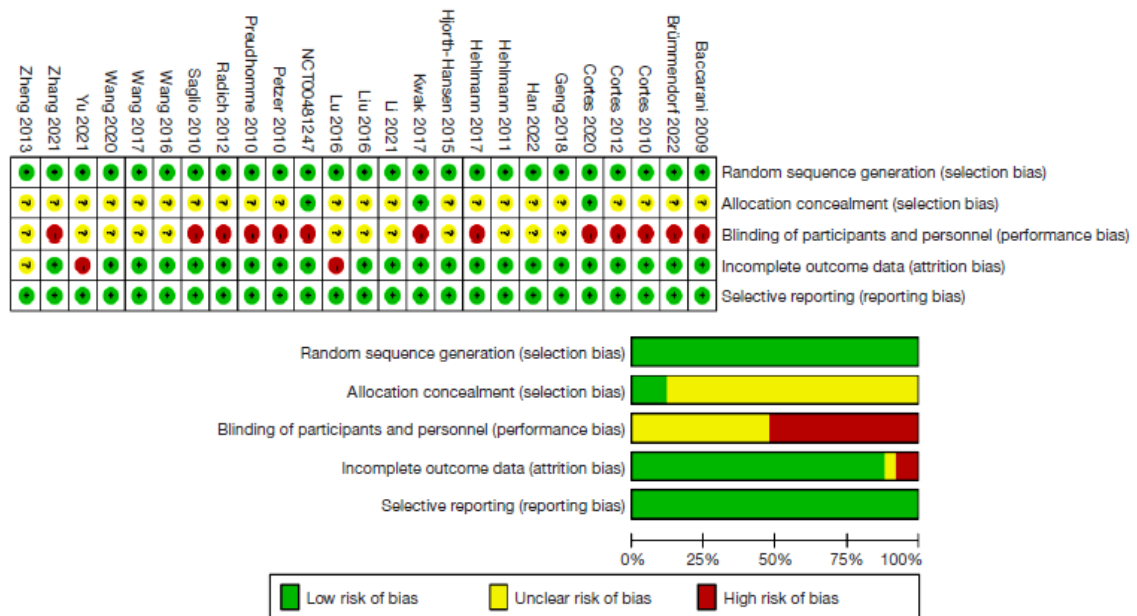


Figure 2 Bias assessment of the RCTs included for analysis. RCT, randomized controlled trial.

Among these studies, 3 reported concealments of the randomization sequence. A total of 13 studies were conducted in an open-label manner, meaning that blinding was not implemented for the participants; 3 studies demonstrated a risk of incomplete outcome data, and the remaining studies did not report relevant information.

Results of the direct comparison meta-analysis:

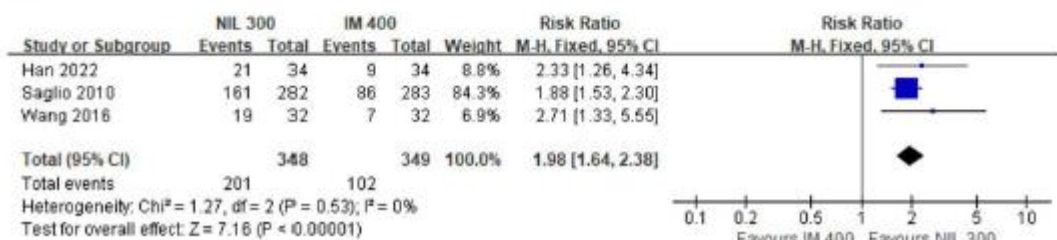
- Compared to **imatinib 400 mg**, **nilotinib 300 mg** showed superior efficacy in terms of MMR at 3 months (RR =5.58, 95% CI: 2.55–12.24), MMR at 6 months (RR =2.63, 95% CI: 1.93–3.58), MMR at 12 months (RR =1.98, 95% CI: 1.64–2.38), CCyR at 6 months (RR =1.38, 95% CI: 1.14–1.68), and CCyR at 12 months (RR =1.23, 95% CI: 1.13–1.35), with all differences being statistically significant.



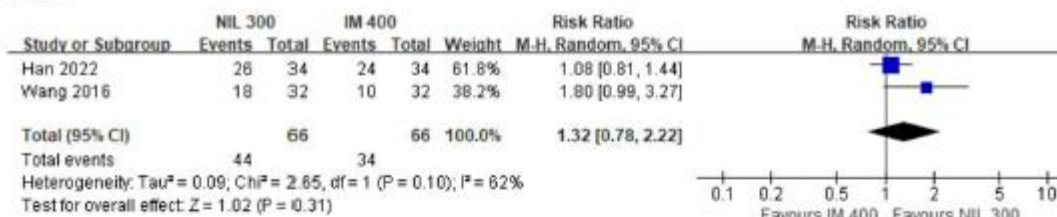
MMR6



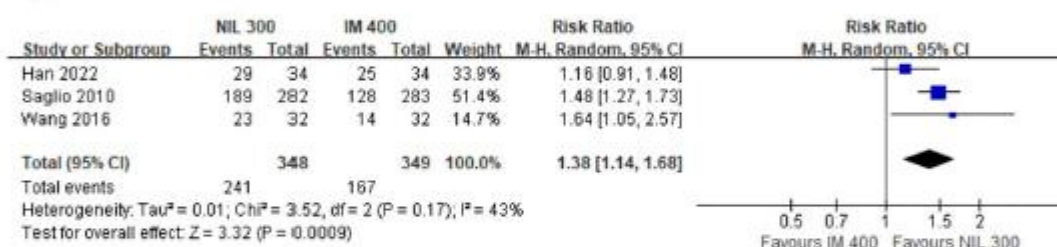
MMR12



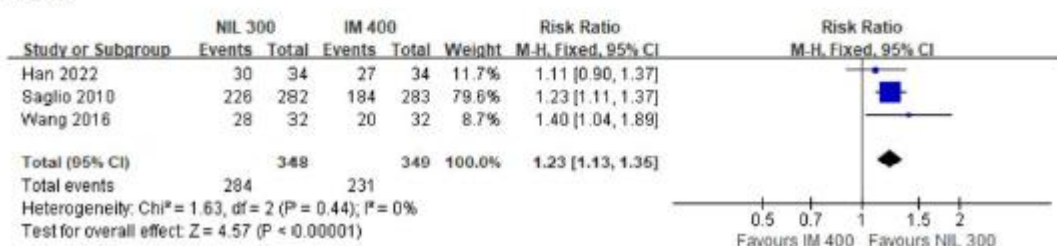
CCyR 3



CCyR 6



CCyR 12



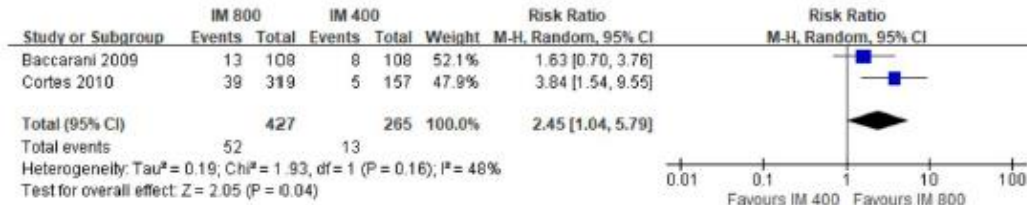
IM 800 vs. IM 400

- In comparison with **imatinib 400 mg**, **imatinib 800 mg** was more effective in achieving MMR at 3 months (RR =2.45, 95% CI: 1.04–5.79), MMR at 6 months (RR =1.74, 95% CI:

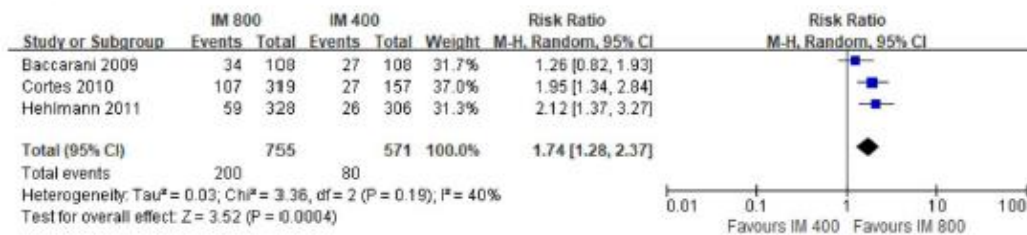
1.28–2.37), MMR at 12 months (RR =1.42, 95% CI: 1.17–1.73), CCyR at 6 months (RR =1.34, 95% CI: 1.10–1.62), and CCyR at 12 months (RR =1.15, 95% CI: 1.02–1.29), with all these differences being statistically significant.

IM 800 vs. IM 400

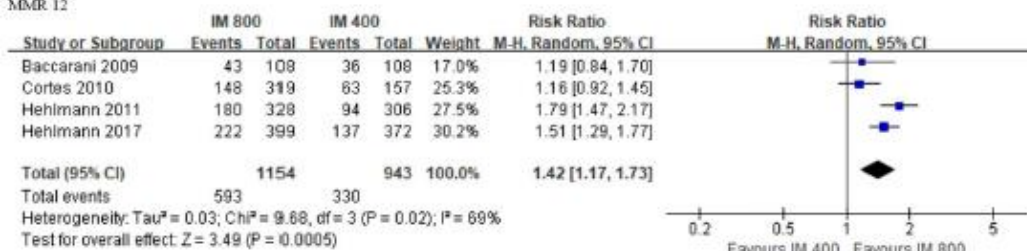
MMR 3



MMR 6



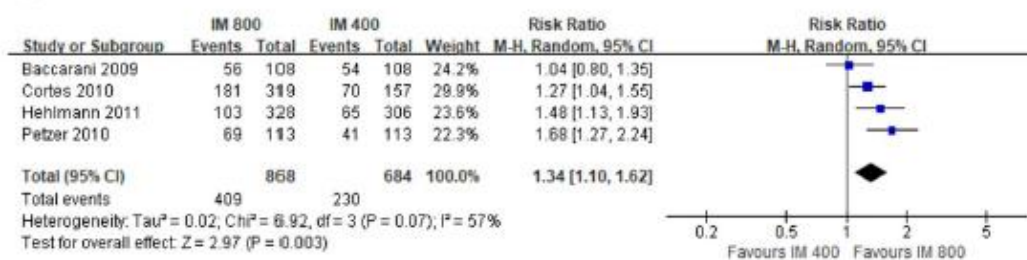
MMR 12



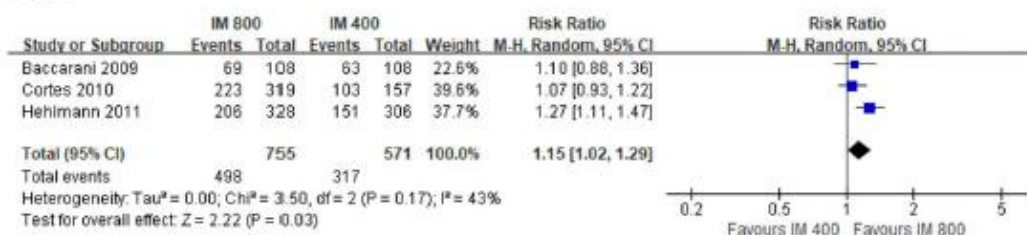
CCyR 3



CCyR 6



CCyR 12



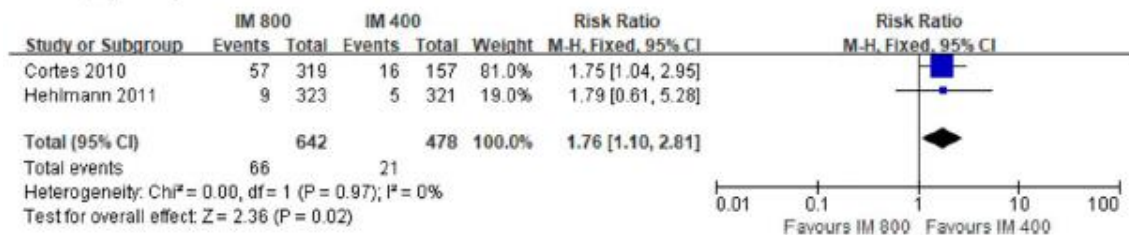
- compared to imatinib 400 mg, imatinib 800 mg had a higher risk of grade 3–4 thrombocytopenia (RR =1.76, 95% CI: 1.10–2.81) and neutropenia (RR =1.53, 95% CI: 1.06–2.20).

IM 800 vs. IM 400

Anemia of grade 3 or 4



Thrombocytopenia of grade 3 or 4



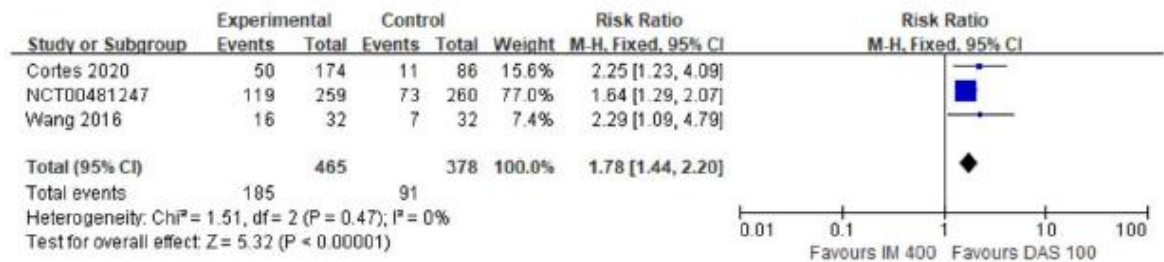
Neutropenia of grade 3 or 4



- **Dasatinib 100 mg** outperformed **imatinib 400 mg** in MMR at 12 months (RR =1.78, 95% CI: 1.44–2.20) and CCyR at 12 months (RR =1.28, 95% CI: 1.11–1.47), with these differences also being statistically significant.

DAS 100 vs. IM 400

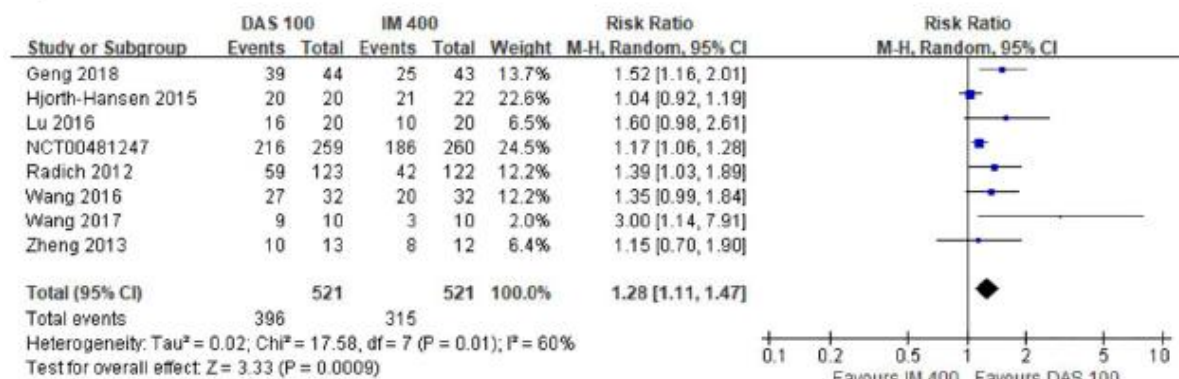
MMR 12



CCyR 6



CCyR 12

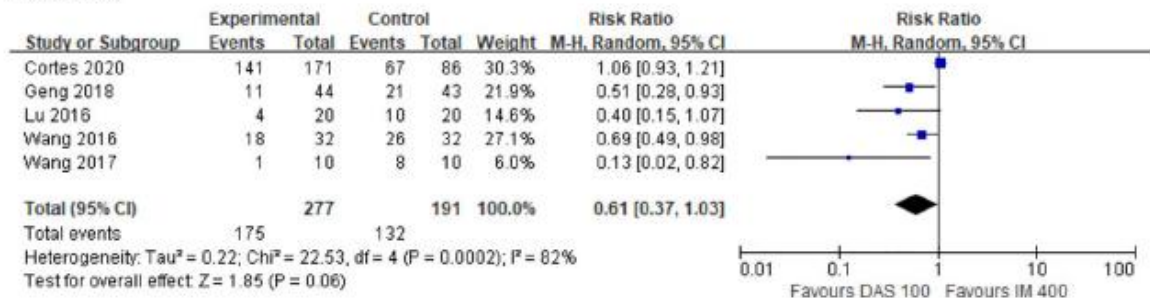


IM 800 vs. IM 400

- Dasatinib 100 mg also showed a significantly higher rate of grade 3–4 thrombocytopenia compared to imatinib 400 mg ($RR = 1.65$, 95% CI: 1.14–2.39). Compared to dasatinib 100 mg, imatinib 400 mg exhibited a greater risk of all-grade ALT elevation ($RR = 6.33$, 95% CI: 1.17–34.20) and all-grade AST elevation ($RR = 5.49$, 95% CI: 3.82–7.89).

DAS 100 vs. IM 400

Adverse events



Anemia of grade 3 or 4



Thrombocytopenia of grade 3 or 4

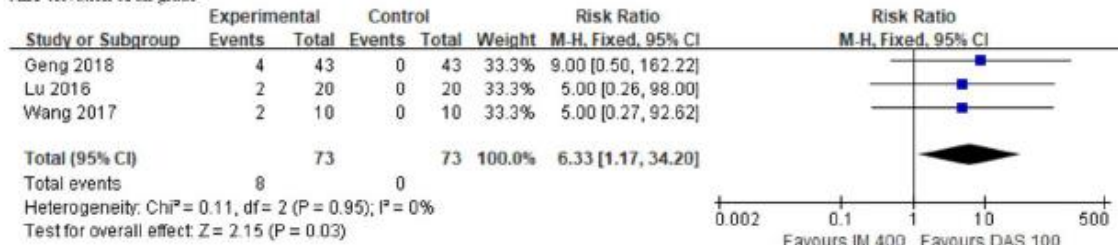


Neutropenia of grade 3 or 4



IM 400 vs. DAS 100

ALT elevation of all grade



AST elevation of all grade



- **imatinib's** risk of all-grade AST elevation was also higher than that associated with **bosutinib 400 mg** (RR =3.67, 95% CI: 2.58–5.23).

AST elevation of all grade



Anmerkung/Fazit der Autoren

This study indicates that second-generation TKIs have certain advantages over first-generation imatinib in treating patients with CML. However, imatinib demonstrates relatively better safety, and different TKIs have different types and rates of adverse reactions and different advantages. Thus, the clinical choice of TKIs should consider efficacy, safety and cost and be based on the patient's specific clinical conditions. Nonetheless, more high-quality research is needed to validate these findings due to the limited number and quality of original studies.

Kommentare zum Review

- Keine Darstellung der Ergebnisse der NMA, da keine hinreichende Untersuchung der Ähnlichkeitsannahme der eingeschlossenen Studien erfolgte
- Die Publikation berichtet scheinbar nur signifikante Ergebnisse.

3.3 Leitlinien

Smith G et al., 2020 [2].

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

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

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;
- Aktualisierungsprozess beschrieben, aber nicht öffentlich einsehbar dokumentiert

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.

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 1A
- 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 2G TKI 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 2G TKI. 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 2G TKIs 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 2G TKI 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	Green	Green	Green	Orange
Ischaemic heart disease	Green	Green	Green	Orange
Cerebrovascular thrombosis	Green	Green	Green	Orange
Peripheral arterial occlusive disease	Green	Green	Green	Orange
Prolonged QT interval*	Green	Orange	Green	Red
Congestive cardiac failure	Green	Orange	Green	Orange
Diabetes mellitus	Green	Green	Green	Orange
Gastrointestinal bleeding†	Yellow	Orange	Green	Green
Pulmonary hypertension	Green	Orange	Green	Green
Chronic pulmonary disease	Green	Orange	Green	Green
Pancreatitis	Green	Green	Green	Orange
Abnormal liver function	Orange	Green	Yellow	Orange

■ 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

Table IV. Clinical significance of *BCR-ABL1* resistance-associated mutations.

Mutation	Intervention
T315I	Allogeneic stem cell transplant (alloSCT), ponatinib, investigational drugs including asciminib ⁷¹
T315A, F317L/V/I/C	Consider nilotinib, bosutinib or ponatinib rather than dasatinib
Y253H, F359V/C/I, E255K/V	Consider dasatinib, bosutinib or ponatinib rather than nilotinib
V299L	Consider nilotinib or ponatinib rather than dasatinib or bosutinib
Any other mutation	Clinical significance unclear: consider high-dose TKI, alternative TKI, alloSCT, investigational drugs

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), 2025 [1].

Chronic myeloid leukemia; version 1.2026

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

- Repräsentatives Gremium unklar
- Interessenkonflikte dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit unklar;
- Systematische Suche in Pubmed, systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz bleibt jedoch unklar; auch Referenzen die nicht mittels systematischer Suche identifiziert wurden, konnten berücksichtigt werden.
- 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 (≥ 1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus ($\geq 50\%$, but $< 85\%$ support of the Panel) 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	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended	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.

Empfehlungen

Management of Chronic Phase CML

Primary Treatment

Long-term efficacy data from randomized phase III studies for first-line TKI therapy in patients with newly diagnosed CP-CML are summarized in [Table 1](#).¹⁰¹⁻¹⁰⁵ In summary, 1) all TKIs are highly effective as primary treatment for patients with newly diagnosed CP-CML, with long-term OS expected to be similar to that of aged-matched controls; 2) 2G TKIs (bosutinib, dasatinib, and nilotinib) and asciminib (allosteric TKI; STAMP inhibitor) generally result in faster cytogenetic and molecular responses with less progression to advanced phase CML compared to imatinib; and 3) in randomized clinical trials, as of yet, there are no significant differences in OS between imatinib and a 2G TKI or asciminib.

Clinical Considerations for the Selection of First-Line Therapy

The selection of first-line TKI therapy (asciminib, bosutinib, dasatinib, imatinib, or nilotinib) in a given patient should be based on the risk score, toxicity profile and dosing schedule of TKI, patient's age, ability to tolerate therapy, and the presence of comorbid conditions, patient preference, treatment goals, and medication costs ([CML-2](#)).

BCR::ABL1 Transcript Type

BCR::ABL1 variants lacking ABL1 exon 2 (referred to as BCR::ABL1/b2a3 or BCR::ABL1/b3a3 isoforms) are present in a minority of patients with CML and these isoforms confer a high degree of resistance to asciminib (allosteric TKI; specially targeting the ABL1 myristoyl pocket [STAMP]) that cannot be overcome with higher doses of asciminib.^{21,106,107} Therefore, asciminib is contraindicated for CML with BCR::ABL1/b2a3 or BCR::ABL1/b3a3 isoforms.

Risk Score

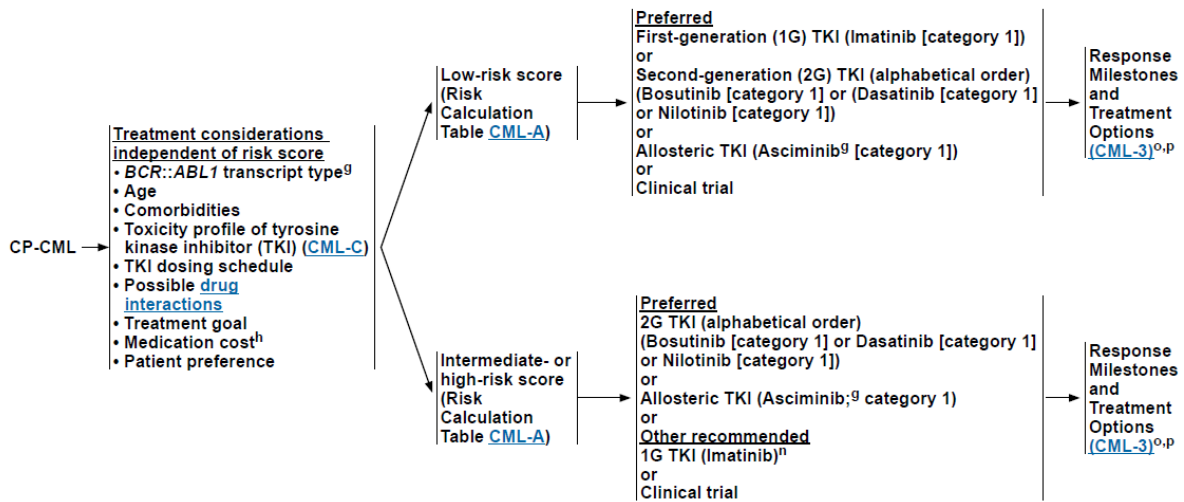
Asciminib, bosutinib, dasatinib, imatinib, or nilotinib are all appropriate options for first-line TKI therapy for patients with CP-CML across all risk scores.¹⁰¹⁻¹⁰⁵

Disease progression is more frequent in patients with intermediate- or high-risk score, and prevention of disease progression to AP-CML or BP-CML is the primary goal of TKI therapy in patients with CP-CML. 2G TKIs and asciminib are associated with a lower risk of disease progression than imatinib and are preferred for patients with an intermediate- or high-risk Sokal or Euro score. 2G TKIs result in quicker molecular responses and higher rates of MMR ($\leq 0.1\%$ BCR::ABL1 IS) and deep molecular response (DMR) (MR4.0 [$\leq 0.01\%$ BCR::ABL1 IS] or MR4.5 [$\leq 0.0032\%$ BCR::ABL1 IS]) in patients with CP-CML across all risk scores ([Table 2](#)), which may facilitate subsequent discontinuation of TKI therapy in selected patients.¹⁰²⁻¹⁰⁴ In the ASC4FIRST study, asciminib also resulted in higher rates of MMR compared to investigator-selected TKI (imatinib or 2G TKIs) in patients across all risk scores. There was a significant difference versus imatinib ($P < .001$), but there was no statistically significant difference in MMR rates versus 2G TKI. Therefore, 2G TKIs and asciminib are preferred for patients with an intermediate-risk or high-risk score.¹⁰⁵

2G TKIs and asciminib should also be considered for specific subgroups (based on the assessment of treatment goals and benefit/risks), for example in younger patients who are interested in ultimately discontinuing treatment, particularly in young patients assigned female at birth with a goal of achieving a deep and rapid molecular response which may allow for eventual discontinuation of TKI therapy for family planning purposes. Imatinib may be preferred for older patients with comorbidities, especially cardiovascular comorbidities.

CLINICAL PRESENTATION

PRIMARY TREATMENT^{i,j,k,l,m}



Footnotes on CML-2A

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

Version 1.2026, 07/16/25 © 2025 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-2

FOOTNOTES FOR CHRONIC PHASE CML

^g Asciminib is contraindicated in patients with CML lacking ABL1 exon 2 (eg, b2(e13)a3, b3(e14)a3 isoforms) as it has no clinical activity in these cases (Leske IB, Hantschel O. *Leukemia* 2024;38:2041-2045; Leyte-Vidal A, et al. *Leukemia* 2024;38:2046-2050).

^h The cost of generic TKIs can be substantially less than that of brand name TKIs. The cost of treatment to both the patient and to society can be considered.

ⁱ If treatment is needed during pregnancy, it is preferable to initiate treatment with interferon. In the United States, peginterferon alfa-2a and ropeginterferon alfa-2b are available for clinical use. There are very limited data for the use of ropeginterferon alfa-2b in CML during pregnancy. TKI therapy, particularly during the first trimester, should be avoided because of teratogenic risk. See [Management of CML During Pregnancy \(CML-E\)](#).

^j 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.

^k 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.

^l TKIs 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>.

^m FDA-approved generic drugs are appropriate substitutes for brand name drugs (Kantarjian H, et al. *Lancet Haematol* 2022;9:e854-e861; Haddad FG, Kantarjian H. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22:e237116). Brand name and generic drugs approved by the regulatory authorities based on pharmacokinetic equivalence can be used interchangeably. Clinicians should be aware of the potential pharmacokinetic variability and monitor patients closely during transitions, particularly for drugs with narrow therapeutic windows such as nilotinib and bosutinib.

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

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

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

Table 1: First-Line TKI Therapy for CP-CML: Long-Term Follow-up Data from Phase III Studies

Trial	Study Arms	No. of Patients	Median Follow-up	CCyR ^a	MMR ^b	Disease Progression n (%)	PFS ^c	OS
IRIS ^{101,d}	Imatinib (400 mg once daily)	553	11 years	83%	—	38 (7)	92%	83%
	Interferon alpha plus low-dose cytarabine	553		—	—	71 (13)	—	79% ^e
DASISION ¹⁰²	Dasatinib (100 mg once daily)	259	5 years	—	76% (<i>P</i> = .002)	12 (5)	85%	91%
	Imatinib (400 mg once daily)	260		—	64%	19 (7)	86%	90%
ENESTnd ¹⁰³	Nilotinib (300 mg twice daily)	282	10 years	—	78% (<i>P</i> < .0001)	11 (4)	86%	88%
	Imatinib (400 mg once daily)	283		—	63%	24 (8.5)	87%	88%
BFORE ¹⁰⁴	Bosutinib (400 mg once daily)	268	60 months	83%	74%	6 (2)	—	95%
	Imatinib (400 mg once daily)	268		77%	65%	7 (3)	—	95%
ASC4FIRST ¹⁰⁵	Asciminib	101	16 months (16.3)	84%	69%	—	—	—
	Imatinib	102		62%	40%	—	—	—
	Asciminib	100	16 months (15.7)	90%	66%	—	—	—
	Investigator-selected 2G TKI	102		83%	58%	—	—	—

CCyR, complete cytogenetic response ($\leq 1\%$ *BCR::ABL1* IS); MMR, major molecular response ($\leq 0.1\%$ *BCR::ABL1* IS); OS, overall survival; PFS, progression-free survival

- Confirmed CCyR rate at 12 months was the primary endpoint of DASISION study.
- MMR ($\leq 0.1\%$ *BCR::ABL1* IS) rate at 12 months (48 weeks) was the primary endpoint of ENESTnd, BFORE, and ASC4FIRST studies.
- Primary endpoint of IRIS trial in the imatinib group.
- Due to the high rate of crossover to imatinib (66%) and the short duration of therapy (<1 year) before crossover among patients who had been randomly assigned to interferon alfa plus cytarabine, the long-term follow-up data focused on patients who had been randomly assigned to receive imatinib.
- Data include survival among the 363 patients who crossed over to imatinib.

MS-31

Table 2: First-Line TKI Therapy for CP-CML: Outcomes According to Risk Score

Trial	Study Arms	Low-Risk			Intermediate-Risk			High-Risk		
		MMR	MR4.5	PFS/OS ^a	MMR	MR4.5	PFS/OS ^a	MMR	MR4.5	PFS/OS ^a
DASISION ¹⁰² (Euro risk score)	Dasatinib (100 mg once daily)	90%	55%	—	71%	43%	—	67%	31%	—
	Imatinib (400 mg once daily)	69%	44%	—	65%	28%	—	54%	30%	—
ENESTnd ¹⁰³ (Sokal risk score)	Nilotinib (300 mg twice daily)	—	51%	94%/95%	—	55%	87%/88%	—	40%	74%/77%
	Imatinib (400 mg once daily)	—	39%	98%/99%	—	30%	84%/84%	—	23%	78%/79%
BFORE ¹⁰⁴ (Sokal risk score)	Bosutinib (400 mg once daily)	76%	54%	—	74%	43%	—	70%	46%	—
	Imatinib (400 mg once daily)	73%	43%	—	64%	37%	—	51%	25%	—

MMR, major molecular response ($\leq 0.1\%$ *BCR::ABL1* IS); MR, molecular response; MR4.5: 4.5-log reduction in *BCR::ABL1* transcripts from baseline; OS, overall survival; PFS, progression-free survival

a. 10-year outcomes according to Sokal risk score.

Table 3. Adverse Events of First-Line TKI Therapy in CP-CML

Toxicity	DASISION ¹⁰²		ENESTnd ¹⁰³		BFORE ¹⁰⁴		ASC4FIRST ¹⁰⁵		
	Dasatinib 100 mg QD	Imatinib 400 mg QD	Nilotinib 300 mg BID	Imatinib 400 mg QD	Bosutinib 400 mg QD	Imatinib 400 mg QD	Asciminib 80 mg QD or 40 mg BID	Imatinib 400 mg QD	2G TKI
Biochemical abnormalities (Grade 3 or 4; *any grade)									
Increased glucose	NR	NR	9%	<1%	4%*	6%*	NR	NR	NR
Increased ALT	NR	NR	4%	3%	34%*	6%*	2%	2%	8%
Increased AST	NR	NR	NR	NR	26%*	7%*	<1%	1%	3%
Nonhematologic toxicities (any grade)^a									
Rash	13%	18%	39%	21%	23%	15%	13%	10%	22%
Headache	13%	11%	34%	25%	19%	13%	14%	8%	22%
Fatigue	9%	11%	25%	20%	19%	18%	14%	8%	22%
Diarrhea	21%	22%	21%	48%	75%	40%	16%	26%	26%
Constipation	NR	NR	23%	9%	NR	NR	10%	4%	13%
Nausea	10%	24%	22%	42%	37%	42%	9%	21%	18%
Vomiting	5%	11%	17%	28%	21%	20%	6%	12%	6%
Muscle spasms	23%	41%	14%	35%	4%	31%	2%	19%	5%
Peripheral or Periorbital edema	13%	37%	12%	23%	2%	17%	1%	10%	1%
Pleural effusion	28%	<1%	NR	NR	5%	2%	NR	NR	NR
Hypertension	NR	NR	16%	6%	10%	11%	NR	NR	NR
Pulmonary hypertension	5%	<1%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BID, twice daily; NR, not reported; QD, once daily; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

a. Non-hematologic toxicities from the DASISION study (except pleural effusion) are from the 3-year follow-up. No new adverse events were observed with 5-year follow-up.

Version 1.2026 © 2025 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.

MS-33

Table 4: High-Dose Imatinib as First-Line Therapy for CP-CML: Long-Term Follow-up Data from Phase III Studies

Trial	Study Arms	No. of Patients	Median Follow-up	MMR	MR4.5	PFS	OS
TOPS study ^{120,a}	Imatinib (800 mg once daily)	319	42 months	79%	—	96% at 48 months	93% at 48 months
	Imatinib (400 mg once daily)	157		76%	—	94% at 48 months	94% at 48 months
SWOG study ^{121,c}	Imatinib (800 mg once daily)	73	12 months	53%	19%	92% (4-year PFS)	95% (4-year OS)
	Imatinib (400 mg once daily)	72		36%	9%	80% (4-year PFS)	90% (4-year OS)
CML IV study ^{122,b}	Imatinib (800 mg once daily)	420	10 years	89%	71%	77%	79%
	Imatinib (400 mg once daily)	400		92%	67%	80%	80%

MMR, major molecular response ($\leq 0.1\%$ *BCR::ABL1* IS); MR, molecular response; MR4.5: ≥ 4.5 -log reduction in *BCR::ABL1* transcripts from baseline; OS, overall survival; PFS, progression-free survival

- Primary endpoint: MMR rate at 12 months ($\leq 0.1\%$ *BCR::ABL1*), which corresponds to a 3-log reduction in *BCR::ABL1* transcripts compared with the standardized baseline established in IRIS study.
- Primary endpoint: The impact of MMR on survival at 12 months. This study had 5 treatment arms (imatinib 400 mg once daily alone; imatinib 800 mg twice daily; imatinib 400 mg once daily with interferon or cytarabine; and imatinib after prior interferon treatment). Only the data for imatinib 400 mg once daily alone vs. imatinib 800 mg twice daily are included in this table.
- Primary endpoint: MR4.0 (≥ 4 -log reduction in *BCR::ABL1* transcripts from baseline) at 12 months. Results from the first part of SWOG S0325 study; follow-up after 12 months was not required for this study.

1026 © 2025 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.

MS-34

Table 5. Early Molecular Response ($\leq 10\%$ *BCR::ABL1* IS at 3 months) After First-Line TKI Therapy and Survival Outcomes

Trial	Study Arms	5-Year PFS		5-Year OS	
		<i>BCR::ABL1</i> $\leq 10\%$	<i>BCR::ABL1</i> $> 10\%$	<i>BCR::ABL1</i> $\leq 10\%$	<i>BCR::ABL1</i> $> 10\%$
DASISION ¹⁰²	Dasatinib (100 mg once daily)	89%	72%	94%	81%
	Imatinib (400 mg once daily)	93%	72%	95%	81%
CML IV Study ¹⁵¹	Imatinib (400 mg once daily)	92%	87%	94%	87%
ENESTnd ¹⁵²	Nilotinib (300 mg twice daily)	95%	78%	98%	82%
	Nilotinib (400 mg twice daily)	96%	89%	96%	93%
	Imatinib (400 mg once daily)	98%	79%	99%	79%

OS, overall survival; PFS, progression-free survival

Table 6. Second-Line and Subsequent TKI Therapy for CP-CML: Long-Term Follow-up Data from Phase II/III Studies

TKI/Trial	Study Arms (No. of patients)	Median Follow-up	MCyR	CCyR	MMR	PFS	OS
Dasatinib ^{179,a} (100 mg once daily)	Imatinib-R (n = 124)	7 years	—	—	43%	39%	63%
	Imatinib-I (n = 43)		—	—	55%	51%	70%
Nilotinib ^{180,b} (400 mg twice daily)	Imatinib-R (n = 226)	4 years	59%	45%	—	57%	78%
	Imatinib-I (n = 95)		—	—	—	—	—
Bosutinib (BYOND) (500 mg once daily) ¹⁸²	Imatinib-R (n = 53)	≥3 years	86%	84%	73%	—	—
	Dasatinib and/or nilotinib-R (n = 29)		69%	62%	41%	—	—
	TKI intolerant (n = 74)		88%	87%	82%	—	—
Ponatinib (PACE) ^{184,c} (45 mg once daily)	Dasatinib or nilotinib-R or I (n = 203)	57 months	56%	49%	35%	52% at 5 years	76% at 5 years
	T315I mutation (n = 64)		72%	70%	58%	50% at 5 years	66% at 5 years
Ponatinib (OPTIC) ¹⁸⁵	45 mg (n = 93)	32 months	51%	44%	34%	73% at 3 years	89% at 3 years
	30 mg (n = 93)		33%	29%	25%	66% at 3 years	89% at 3 years
	15 mg (n = 91)		44%	23%	23%	70% at 3 years	92% at 3 years
Asciminib (ASCEMBL) (40 mg twice daily) ^{186,d}	Asciminib (40 mg twice daily; n = 157)	4 years	—	54%* at 156 weeks	45% at 156 weeks	85% at 3 years	92% at 3 years
	Bosutinib (500 mg once daily; n = 76)		—	Not evaluable at 156 weeks	24% at 156 weeks	84% at 3 years	97% at 3 years

CCyR, complete cytogenetic response; I, Intolerant; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response ($\leq 0.1\%$ BCR::ABL1 IS); OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, resistant; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

a. Primary endpoint: MCyR rate at 6 months when administered 100 mg once daily versus 70 mg twice daily.

b. Primary endpoint: MCyR rate in patients with imatinib intolerance or imatinib-resistant disease.

c. Primary endpoint: MCyR at any time within the first 12 months.

d. Primary endpoint: MMR rate at 24 weeks; Secondary endpoint: MMR rate at 96 weeks.

e. CCyR rate in patients who were not in CCyR at baseline.

MS-36

Table 8. Adverse Events of Second-Line and Subsequent TKI Therapy in CP-CML

Toxicity (any grade)	Dasatinib ¹⁷⁹ (100 mg once daily)	Nilotinib ¹⁸⁰ (400 mg twice daily)	Bosutinib ¹⁸¹ (500 mg once daily)	Ponatinib ¹⁸⁴ (45 mg once daily)	Asciminib ¹⁸⁶ (40 mg twice daily)
Rash	33%	31%	15%	47%	10%
Headache	—	18%	28%	43%	19%
Fatigue	37%	21%	24%	30%	15%
Myalgias/Arthralgias	38%	11%	14%	24%/33%	6%/15%
Pleural effusion	28%	—	17%	—	1%
Hypertension	—	—	—	37%	15%
Hemorrhage	26%	—	—	—	—
Diarrhea	42%	12%	88%	20%	13%
Constipation	—	13%	17%	41%	—
Nausea	27%	25%	40%	29%	12%
Vomiting	—	13%	33%	19%	8%
Increased blood creatinine	—	—	15%	—	—
Increased lipase	—	—	—	27%	—
Increased ALT/AST	—	—	20% (AST) 26% (ALT)	—	6% (AST) 5% (ALT)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

EARLY TREATMENT RESPONSE MILESTONES
CRITERIA FOR RESPONSE AND RELAPSE

<i>BCR::ABL1</i> (IS)	3 months	6 months	12 months ^q
>10% ^r	YELLOW	RED	
>1%–10% ^s	GREEN		ORANGE
>0.1%–1%	GREEN		LIGHT GREEN
≤0.1%	GREEN		

COLOR	CONCERN	CLINICAL CONSIDERATIONS ^u	RECOMMENDATIONS ^{l,m,u}
RED	TKI-resistant disease ^l	- Evaluate patient adherence and drug interactions - Consider BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis^v - 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 ^t	- Evaluate patient adherence and drug interactions - Consider BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis^v	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI ^r
ORANGE	Possible TKI resistance ^t	- Evaluate patient adherence and drug interactions - Consider BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis^v - Consider bone marrow cytogenetic analysis to assess for complete cytogenetic response (CCyR) at 12 mo	Consider switch to alternate TKI ^s (CML-5) or Continue the same TKI if CCyR is achieved
LIGHT GREEN	TKI-sensitive disease	- 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	- If optimal: continue same TKI - If not optimal: shared decision-making with patient^{t,w}
GREEN	TKI-sensitive disease	- Evaluate patient adherence and drug interactions - Monitor response (CML-G)	Continue same TKI ^x

Footnotes on CML-3A

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

Version 1.2026, 07/16/25 © 2025 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

FOOTNOTES FOR EARLY TREATMENT RESPONSE MILESTONES

^l TKIs 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>.

^m FDA-approved generic drugs are appropriate substitutes for brand name drugs (Kantarjian H, et al. *Lancet Haematol* 2022;9:e854-e861; Haddad FG, Kantarjian H. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22:e237116). Brand name and generic drugs approved by the regulatory authorities based on pharmacokinetic equivalence can be used interchangeably. Clinicians should be aware of the potential pharmacokinetic variability and monitor patients closely during transitions, particularly for drugs with narrow therapeutic windows such as nilotinib and bosutinib.

^q *BCR::ABL1* IS ≤0.1% at 12 months is associated with a very low probability of subsequent loss of response and a high likelihood of achieving a subsequent deep molecular response (DMR MR4.0; *BCR::ABL1* IS ≤0.01%), which is a prerequisite for a trial of treatment-free remission (TFR).

^r Achievement of response milestones must be interpreted within the clinical context. Patients with *BCR::ABL1* only slightly >10% at 3 months and/or with a steep decline from baseline may achieve <10% at 6 months and have generally favorable outcomes. Therefore, it is important to interpret the value at 3 months in this context before making drastic changes to the treatment strategy. Same dose of TKI can be continued for another 3 months but imatinib is associated with slower molecular responses.

^s Achievement of response milestones must be interpreted within the clinical context. Patients achieving MCyR (*BCR::ABL1* IS ≤10%) at 12 months have good long-term survival. Patients with more than 50% reduction compared to baseline or minimally above the 10% cutoff can continue the same dose of TKI for another 3 months. Consider switching to alternate 2G TKI or 3G TKI or allosteric TKI in the absence of continuing decline in *BCR::ABL1* transcript levels.

^t Consider referral to a specialized CML center and/or enrollment in a clinical trial.

^u Switching to an alternate TKI for intolerance is appropriate for patients with disease responding to TKI therapy. See [Special Considerations for the use of TKI Therapy \(CML-C\)](#).

^v Consider myeloid mutation panel to identify *BCR::ABL1*-independent resistance mutations in patients with no *BCR::ABL1* kinase domain mutations.

^w Switching from imatinib to a 2G TKI or allosteric TKI may improve response. The side effect profile of alternative TKIs may differ.

^x Discontinuation of TKI with careful monitoring is feasible in selected patients. See [Discontinuation of TKI Therapy \(CML-H\)](#).

TREATMENT RECOMMENDATIONS BASED ON *BCR::ABL1* MUTATION/VARIANT PROFILE

- Patients with disease resistant to primary treatment with imatinib should be treated with an alternate TKI, taking into account *BCR::ABL1* kinase domain mutation status.
- Patients with disease resistant to primary treatment with asciminib, bosutinib, dasatinib, or nilotinib can be treated with an alternate TKI (other than imatinib), taking into account *BCR::ABL1* kinase domain mutation status. Subsequent therapy with an alternate TKI would be effective only in patients with identifiable *BCR::ABL1* mutations that confer resistance to TKI therapy. Ponatinib is preferred for patients with no identifiable *BCR::ABL1* mutations.
 - ▶ Asciminib is a treatment option for patients with CP-CML and AP-CML having the T315I mutation and/or previously treated CP-CML and AP-CML.
 - ▶ Ponatinib^{dd} 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.
- Select *BCR::ABL1* kinase domain mutations may be more sensitive to certain TKIs based on the IC₅₀ values. See [Discussion](#). *BCR::ABL1* kinase domain mutations that should NOT be treated with asciminib, bosutinib, dasatinib, or nilotinib are listed in the table below.

THERAPY	CONTRAINDICATED MUTATIONS/VARIANTS ^{ee}
Asciminib	A337T, P465S, M244V, or F359V/I/C; b2(e13)a3, b3(e14)a3
Bosutinib	T315I, V299L, G250E, or F317L ^{ff}
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I
Ponatinib or allogeneic HCT	None ^{gg}

^{dd} Initiation of ponatinib at lower doses and dose reduction (with close monitoring) in patients who achieve optimal responses are appropriate strategies to reduce the risk of cardiovascular toxicities. See the [Discussion](#) section for Dose Modifications of TKI Therapy.

^{ee} Mutations contraindicated for imatinib are too numerous to include. *BCR::ABL1*₃₅^{INS} has been reported in patients with disease not responding to imatinib; however, there are not enough data to confirm that 2G TKIs could overcome this resistance (Berman E, et al. Leuk Res 2016;49:108-112). See [Discussion](#).

^{ff} Bosutinib has minimal activity against F317L mutation. Nilotinib may be preferred over bosutinib in patients with F317L mutation.

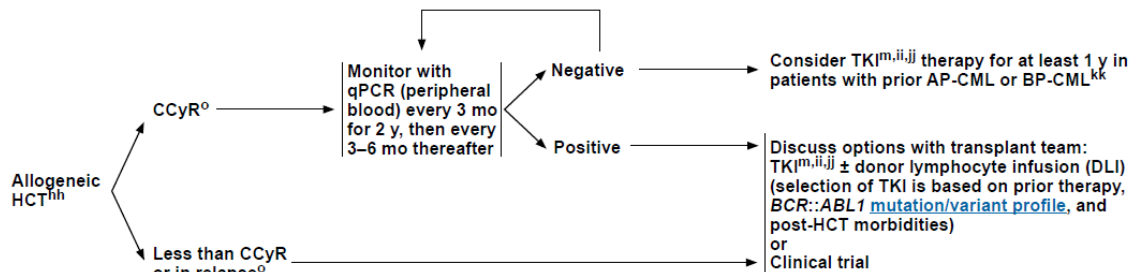
^{gg} There are compound mutations (defined as harboring ≥2 mutations in the same *BCR::ABL1* allele) that can cause resistance to ponatinib, but those are uncommon following treatment with bosutinib, dasatinib, or nilotinib.

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

Version 1.2026, 07/16/25 © 2025 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-5

ADDITIONAL THERAPY¹



¹ TKIs 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>.

^m FDA-approved generic drugs are appropriate substitutes for brand name drugs (Kantarjian H, et al. Lancet Haematol 2022;9:e854-e861; Haddad FG, Kantarjian H. J Natl Compr Canc Netw 2024;22:e237116). Brand name and generic drugs approved by the regulatory authorities based on pharmacokinetic equivalence can be used interchangeably. Clinicians should be aware of the potential pharmacokinetic variability and monitor patients closely during transitions, particularly for drugs with narrow therapeutic windows such as nilotinib and bosutinib.

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

^{hh} Indications for allogeneic HCT: CP-CML with resistance and/or intolerance to all available TKIs; disease progression to AP-CML during TKI therapy; BP-CML in patients who achieve morphologic remission. Outcomes of allogeneic HCT are dependent on age, comorbidities, donor type, pretransplant disease status, and transplant center.

ⁱⁱ 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::ABL1* allele) that can cause resistance to ponatinib, but those are uncommon following treatment with bosutinib, dasatinib, or nilotinib.

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

^{kk} 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.e1.

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

Version 1.2026, 07/16/25 © 2025 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

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR THE USE OF TKI THERAPY

- Switching to an alternate TKI should be considered for the following non-hematologic adverse events^{a,b,c}:
 - ▶ Arterial and vascular adverse events (more common with nilotinib and ponatinib)
 - ▶ Severe hypertension not responsive to antihypertensive medications (ponatinib and asciminib)
 - ▶ Pulmonary hypertension (dasatinib)
 - ▶ Recurrent pleural or pericardial effusions despite dose reduction (dasatinib; less common with bosutinib)
 - ▶ Recurrent pancreatitis despite dose reduction (most common with nilotinib, ponatinib, and asciminib)
 - ▶ Hyperglycemia (most common with nilotinib)
 - ▶ Persistent moderate to severe nephrotoxicity (all TKIs)
 - ▶ Liver function test (LFT) abnormalities (more common with bosutinib and imatinib)
 - ▶ Gastrointestinal bleeding (dasatinib)
 - ▶ Immune-mediated adverse events (all TKIs; eg, colitis, pneumonitis, hepatitis, myocarditis, pericarditis, or nephritis)
 - ▶ Neurotoxicity (rarely seen with imatinib and dasatinib; eg, dementia-like condition, parkinsonism, and intracranial hypertension)
- Patients should be counseled on the potential risk factors for cardiovascular disease (CVD), increased risk of CVD associated with long-term TKI therapy (based on comorbidity or risk factors), and on the ABCDEs of prevention of CVD.^d See the Principles of Cardiovascular Disease Risk Assessment in the [NCCN Guidelines for Survivorship](#).
- Recommendations for monitoring and management of non-hematologic adverse events are outlined in [Table 1](#).^a
- Hematologic toxicities (anemia, neutropenia, and thrombocytopenia) may persist after switching to alternate TKI. Growth factor support can be considered for persistent cytopenias.^e

^a Lipton JH, et al. Blood Rev 2022;56:100968.

^b Haddad FG, Kantarjian H. J Natl Compr Canc Netw 2024;22:e237116.

^c Oehler VG, et al. J Natl Compr Canc Netw 2024;22:e247044.

^d Barber MC, et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;2017:110-114.

^e Consider bone marrow evaluation to rule out disease progression to AP-CML or BP-CML or the emergence of other myeloid neoplasms after TKI therapy. Refer to package insert for monitoring hematologic toxicities: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

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

CML-C
1 OF 4

DISCONTINUATION OF TKI THERAPY

General Considerations

- Discontinuation of TKI therapy appears to be safe in select patients with CML.
- Consult with a CML specialist to review the appropriateness for TKI discontinuation and potential risks and benefits of treatment discontinuation, including TKI withdrawal syndrome.
- Clinical studies that have evaluated the safety and efficacy of TKI discontinuation have used strict eligibility criteria and have mandated more frequent molecular monitoring than typically recommended for patients on TKI therapy.
- Some patients have experienced significant adverse events that are believed to be due to TKI discontinuation.
- Discontinuation of TKI therapy should only be performed in patients who give consent after a thorough discussion of the potential risks and benefits.
- Consultation with an NCCN Panel Member or center of expertise is recommended in the following circumstances:
 - ▶ Any significant adverse event believed to be related to treatment discontinuation.
 - ▶ There is progression to AP-CML or BP-CML at any time.
 - ▶ MMR is not regained after 3 months following treatment reinitiation.
- Outside of a clinical trial, discontinuation of TKI therapy should be considered only if all of the criteria included in the list below are met.

Criteria for TKI Discontinuation

- CP-CML. No prior history of AP-CML or BP-CML.
- On approved TKI therapy for at least 3 years.^{a,b}
- Prior evidence of quantifiable $BCR::ABL1$ transcript.
- Stable molecular response (MR4; $BCR::ABL1 \leq 0.01\%$ IS) for ≥ 2 years, as documented on at least 4 tests, performed at least 3 months apart.^b
- Access to a reliable qPCR test with a sensitivity of detection of at least MR4.5 ($BCR::ABL1 \leq 0.0032\%$ IS) and that provides results within 2 weeks.
- Molecular monitoring every 1–2 months for the first 6 months following discontinuation, bimonthly during months 7–12, and quarterly thereafter (indefinitely) for patients who remain in MMR (MR3; $BCR::ABL1 \leq 0.1\%$ IS).
- Prompt resumption of TKI within 4 weeks of a loss of MMR with monthly molecular monitoring until MMR is re-established, then every 3 months thereafter is recommended indefinitely for patients who have reinitiated TKI therapy after a loss of MMR. If MMR is not achieved after 3 months of TKI resumption, $BCR::ABL1$ kinase domain mutation testing should be performed, and monthly molecular monitoring should be continued for another 6 months.

^a The feasibility of TFR following discontinuation of TKIs other than dasatinib, imatinib, or nilotinib has not yet been evaluated in clinical studies. It is reasonable to assume that the likelihood of TFR following discontinuation would be similar irrespective of TKI in patients who have achieved and maintained DMR (MR4.0; $\leq 0.01\%$ $BCR::ABL1$ IS) for ≥ 2 years, based on the extrapolation of findings from the studies that have evaluated TFR following discontinuation of imatinib, dasatinib, or nilotinib.

^b Disease characteristics at diagnosis, blast cell and platelet count in peripheral blood, a higher Sokal risk score, female gender, lower natural killer (NK) cell counts, suboptimal response or resistance to imatinib, duration of TKI therapy and DMR prior to TKI discontinuation have been identified as independent factors predictive of recurrence after TKI discontinuation. In the EURO-SKI study, only the duration of TKI therapy prior to discontinuation was significantly associated with the maintenance of MMR at 36 months after TKI discontinuation (Mahon FX, et al. J Clin Oncol 2024;42:1875-1880). Lack of MR4.0 at 36 months after discontinuation of TKI was highly predictive of subsequent loss of MMR (Richter J, et al. Leukemia 2021;35:2416-2418).

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

Version 1.2026, 07/10/25 © 2025 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-H

with adherence (which can be common given drug toxicity at the initiation of therapy), rate of decline in *BCR::ABL1*, and how far from the cutoff the *BCR::ABL1* value falls.

Patients with *BCR::ABL1* that is slightly >10% at 3 months (with a steep decline from baseline level) may achieve <10% *BCR::ABL1* IS at 6 months and have favorable outcomes.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ Therefore, many patients with >10% *BCR::ABL1* at 3 months can continue the same dose of TKI (asciminib, bosutinib, dasatinib, imatinib, or nilotinib) for another 3 months (but imatinib is associated with slower molecular responses) or switch to alternate TKI. *BCR::ABL1* mutational analysis should be considered.

Achievement of ≤10% *BCR::ABL1* IS (which correlates with MCyR) within 2 years is associated with favorable long-term OS, even if deeper molecular response is not achieved.¹⁷¹ These data suggest that patients with >1% to 10% *BCR::ABL1* at 12 months have favorable outcomes. Patients with a >50% reduction in *BCR::ABL1* levels compared to baseline or if *BCR::ABL1* is minimally above the 10% cutoff at 12 months can continue the same dose of TKI for another 3 months. Bone marrow cytogenetics should be considered to assess for CCyR at 12 months in cases where the *BCR::ABL1* transcript level is between 1% and 10%. The same dose of TKI can be continued if CCyR is achieved. Switching to alternate 2G TKI or asciminib or 3G TKI should be considered if CCyR is not achieved or in the absence of continuing decline in *BCR::ABL1* transcript levels. *BCR::ABL1* mutational analysis should be considered.

In patients with >0.1% to 1% *BCR::ABL1* IS at 12 months, shared decision-making is recommended depending on the goal of therapy in individual patients (longer-term survival vs. TFR). As discussed before, although not associated with increased OS, MMR at 12 months is associated with a lower rate of disease progression and a higher likelihood of achieving DMR, which is a prerequisite for TFR.^{46,167} Switching from imatinib to a 2G TKI or asciminib may increase the probability of achieving

against most of the resistant *BCR::ABL1* kinase domain mutants, including T315I.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷

Long-term efficacy data from clinical trials on second-line and subsequent TKI therapy for CP-CML are summarized in [Table 6](#).

Ponatinib was initially approved as a treatment option for patients with a T315I mutation and/or for patients for whom no other TKI is indicated based on the results of the PACE trial.¹⁸⁴ Ponatinib, at the recommended initial dose of 45 mg once daily, was associated with increased risk of arterial and vascular adverse events. The incidence of cardiovascular adverse events was highest among patients with preexisting cardiovascular risk factors.^{184,188-190} In the PACE trial, serious arterial and vascular adverse events (cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular) and venous thromboembolic events occurred in 31% and 6% of patients, respectively.¹⁸⁴ Cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular adverse events were reported in 16%, 13%, and 14% of patients, respectively.

See *Special Considerations for the Use of TKI Therapy* in the algorithm for the supportive care interventions and treatment recommendations for the management of arterial and cardiovascular adverse events associated with ponatinib.

In the OPTIC trial that evaluated the safety and efficacy of response-adjusted dosing regimen, patients were randomized to ponatinib starting doses of 45 mg, 30 mg, and 15 mg, with dose reduction to 15 mg with achievement of ≤1% *BCR::ABL1* (IS) in the 45 mg and 30 mg cohorts.¹⁸⁵ Ponatinib was effective at all 3 dose levels (45 mg, 30 mg, and 15 mg) and the maximum benefit was observed with 45 mg. After a median follow-up of 32 months, *BCR::ABL1* (IS) ≤1% at 12 months was achieved in 44% of patients in the 45 mg cohort compared to 29% and 23% in the 30 mg and 15 mg cohorts, respectively. After response-based dose reduction to 15

MMR (≤0.1% *BCR::ABL1* IS) at 12 months. However, the side effect profile of alternative TKIs may differ. Referral to specialized CML centers and/or enrollment in a clinical trial should be considered.

Patients with >10% *BCR::ABL1* IS at 6 and 12 months are considered to have TKI-resistant disease. Evaluation for allogeneic HCT (discussion with a transplant specialist, which might include HLA testing) is recommended. Bone marrow cytogenetic analysis to assess ACAs should be considered. Alternative treatment options should be considered as described below.

Second-Line Therapy

Dose escalation of imatinib up to 800 mg daily has been shown to overcome some cases of primary resistance and is particularly effective for cytogenetic relapse in patients who had achieved cytogenetic response with imatinib 400 mg daily, although the duration of responses has typically been short.¹⁷²⁻¹⁷⁵ However, it is unlikely to benefit patients who do not achieve hematologic response or those who never had a cytogenetic response with imatinib 400 mg daily.

In patients with >10% *BCR::ABL1* IS at 3 months after imatinib 400 mg, switching to nilotinib or dasatinib has been shown to result in higher rates of MMR at 12 months than dose escalation of imatinib.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Although dose escalation of imatinib has been shown to be beneficial for patients in CCyR without MMR, no randomized studies have shown that a change of therapy would improve PFS or EFS in this group of patients.^{168,169}

Dasatinib and nilotinib retain activity against many of the imatinib-resistant *BCR::ABL1* kinase domain mutants except T315I and are effective treatment options for CP-CML that is resistant to imatinib and also for patients who are intolerant to imatinib.^{179,180} Bosutinib also has demonstrated activity in CP-CML that is resistant to multiple TKIs (imatinib, dasatinib, and nilotinib).¹⁸¹⁻¹⁸³ Ponatinib and asciminib are active

MS-15

mg, responses were maintained in 73% and 79% of patients in the 45 mg and 30 mg cohorts, respectively. The rate of any arterial and vascular adverse events reported in the OPTIC trial (10% in the 45 mg cohort; 5% and 3% in the 30 mg and 15 mg cohorts, respectively) was lower than that reported for ponatinib 45 mg in the PACE trial. Based on the results of the OPTIC trial, the FDA has approved a response-adjusted dosing regimen for ponatinib [starting dose of 45 mg once daily with a reduction to 15 mg upon achievement of *BCR::ABL1* (IS) ≤1%] for patients with CP-CML with resistance or intolerance to at least two prior kinase inhibitors.

Asciminib is approved for CP-CML with T315I mutation and/or previously treated CP-CML. In the phase III randomized study (ASCEMBL), asciminib 40 mg twice daily achieved higher molecular response rates (MMR, MR4.0, and MR4.5) than bosutinib 500 mg once daily in patients with CP-CML previously treated with ≥2 prior TKIs.¹⁸⁶ Gastrointestinal toxicities (diarrhea, nausea, and vomiting) and biochemical abnormalities (increased ALT and AST levels) were notably higher with bosutinib. Arterial and vascular adverse events were reported in 3% and 1% of patients treated with asciminib and bosutinib, respectively. The incidence of adverse events leading to treatment discontinuation were also lower with asciminib (8% vs. 28%).¹⁸⁶ Patients with detectable bosutinib-resistant *BCR::ABL1* mutations (T315I or V299L) were ineligible to participate in the ASCEMBL trial. The results of the phase I dose escalation study confirmed the efficacy of asciminib in patients with previously treated CP-CML with a T315I mutation.¹⁸⁷ The recommended initial dose of asciminib is 80 mg once daily or 40 mg twice daily in patients without a T315I mutation and 200 mg twice daily in patients with a T315I mutation.

Clinical Considerations for the Selection of Second-Line TKI Therapy

EMR ($\leq 10\%$ *BCR::ABL1* IS at 3 and 6 months) after second-line TKI therapy with dasatinib or nilotinib has also been reported to be a prognosticator of OS and PFS ([Table 7](#)).^{179,180} Patients who do not achieve cytogenetic or molecular responses at 3, 6, or 12 months after second-line and subsequent TKI therapy should be considered for alternative therapies or allogeneic HCT if deemed eligible.

BCR::ABL1 kinase domain mutation analysis (see below), evaluation of drug interactions, and adherence to therapy are recommended prior to the initiation of second-line TKI therapy. As discussed earlier, myeloid mutational analysis using NGS to identify *BCR::ABL1*-independent mutations may also be useful for patients with CP-CML who do not achieve optimal response milestones due to the presence of cytopenias and for those with TKI-resistant disease.

Drug Interactions

All TKIs are metabolized in the liver by cytochrome P450 (CYP) enzymes and concomitant use of drugs/food/fruits/fruit juices/supplements metabolized by CYP enzymes alter the therapeutic effect of TKIs.¹⁹¹⁻¹⁹³

Drugs that are CYP3A4 or CYP3A5 inducers may decrease the therapeutic plasma concentration of TKIs, whereas CYP3A4 inhibitors and drugs that are metabolized by the CYP3A4 or CYP3A5 enzyme might result in increased plasma levels of TKIs. In addition, imatinib is also a weak inhibitor of the CYP2D6 and CYP2C9 isoenzymes and nilotinib is a competitive inhibitor of CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and UGT1A1, potentially increasing the plasma concentrations of drugs eliminated by these enzymes. Asciminib is also a CYP2C9 inhibitor and concomitant use of asciminib increases the plasma concentration of other drugs that are CYP2C9 substrates.

Version 1.2026 © 2025 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.

therapy has also been reported in patients receiving dasatinib and nilotinib following inadequate response to imatinib.^{197,198}

Patient education on adherence to therapy and close monitoring of each patient's adherence is critical to achieving optimal responses. In a significant proportion of patients with TKI-induced toxicities, responses have been observed with doses well below their determined maximum tolerated doses.¹⁹⁹ Short interruptions or dose reductions, when medically necessary, may not have a negative impact on disease control or other outcomes. Adequate and appropriate management of side effects and scheduling appropriate follow-up visits to review side effects may be helpful to improve patient adherence to therapy.²⁰⁰

Switching to an alternate TKI because of intolerance is appropriate for patients with disease responding to TKI therapy and it might be beneficial for selected patients with acute grade ≥ 3 nonhematologic toxicities or in those with chronic, low-grade nonhematologic toxicities that are not manageable with adequate supportive care interventions.^{201,202} Asciminib and ponatinib are appropriate treatment options for CP-CML with intolerance to prior 2G TKIs.

Adverse events of second-line and subsequent TKI therapy in patients with CP-CML are summarized in [Table 8](#).

Resistance to TKI Therapy

Aberrant expressions of drug transporters²⁰³⁻²⁰⁵ and plasma protein binding of TKI²⁰⁶⁻²⁰⁸ could contribute to primary resistance by altering the intracellular and plasma concentration of TKI.

Pretreatment levels of organic cation transporter 1 (OCT1) have been reported as the most powerful predictor of response to imatinib.²⁰⁹ On the other hand, cellular uptake of dasatinib or nilotinib seems to be independent of OCT1 expression, suggesting that patients with low

Fruits/fruit juices that inhibit the activity of CYP3A4 enzyme (eg, grapefruit, star fruit, black mulberry, black raspberry, wild grape, pomegranate) should be avoided since they increase the therapeutic plasma concentration of TKIs.¹⁹¹ If coadministration of medications and supplements that are metabolized by CYP enzymes cannot be avoided, dose modification should be considered, and appropriate alternatives should be explored to minimize toxicity. Alternative acid-reducing strategies such as the use of H2RAs or spacing out PPI use from TKI administration may be preferable if coadministration of TKIs with PPIs cannot be avoided. A pH-independent formulation of dasatinib that can be administered concomitantly with PPIs or H2RAs has been approved by the FDA as an alternative treatment option for adult patients with CML.

See *Drug Interactions of TKIs* in the algorithm ([CML-D](#)) for specific interactions of TKIs with the most commonly used medications, supplements, and fruits/fruit juices.

Adherence to Therapy

Treatment interruptions and non-adherence to therapy may lead to undesirable clinical outcomes.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ In the ADAGIO study, non-adherence to imatinib was associated with poorer response. Patients with suboptimal response missed significantly more imatinib doses (23%) than did those with optimal response (7%).¹⁹⁴ Adherence to imatinib therapy has been identified as the only independent predictor for achieving complete molecular response (CMR) on standard-dose imatinib.¹⁹⁵ The 6-year probability of achieving CMR was significantly higher for patients with a $>90\%$ adherence rate (44% compared to 0% for patients with $\leq 90\%$ adherence rate; $P = .002$).¹⁹⁵ Poor adherence to imatinib therapy has also been identified as the most important factor contributing to cytogenetic relapse and inadequate response to imatinib.¹⁹⁶ Patients with adherence of $\leq 85\%$ had a higher probability of losing CCyR at 2 years than those with adherence of $>85\%$ (27% and 2%, respectively). Poor adherence to

MS-17

OCT1 expression might have better outcomes with dasatinib or nilotinib than with imatinib.²¹⁰⁻²¹³

Monitoring imatinib plasma levels may be useful in determining patient adherence to therapy. However, there are no data to support that change of therapy based on plasma imatinib levels will affect treatment outcomes, and assays that measure plasma levels of imatinib are not widely available.

BCR::ABL1 Kinase Domain Mutation Analysis

Point mutations in the *BCR::ABL1* kinase domain are a frequent mechanism of secondary resistance to TKI therapy.²¹⁴⁻²¹⁹ The efficacy of a TKI against *BCR::ABL1* kinase domain mutations varies based on the IC_{50} values (concentration of TKI required for 50% inhibition), with select mutations conferring a lesser degree of resistance to a given TKI and other mutations conferring a stronger degree of resistance to the same TKI.²²⁰

T315I confers complete resistance to imatinib, dasatinib, nilotinib, and bosutinib.^{221,222} T315A, F317L/I/V/C, and V299L mutants are resistant to dasatinib and the E255K/V, F359V/C, and Y253H mutants are resistant to nilotinib.²²³⁻²²⁶ The G250E and V299L mutants are resistant to bosutinib.²²⁷ E255K/V, F359C/V, Y253H, and T315I mutants are most commonly associated with disease progression and relapse.^{226,228} There are limited data available regarding the impact of new myristoyl-pocket mutations detected during asciminib treatment on the efficacy of asciminib, and patients with detectable bosutinib-resistant *BCR::ABL1* mutations (T315I or V299L) were ineligible to participate in the ASCEMBL trial.¹⁸⁶ A337T, P465S, F359V/I/C, and M244V are considered as contraindicated mutations to asciminib.^{229,230}

Dasatinib and bosutinib have demonstrated activity in patients with *BCR::ABL1* mutants resistant to nilotinib (Y253H, E255K/V, and

Version 1.2026 © 2025 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.

MS-18

F359C/I/V).^{181,182,225} Bosutinib has minimal activity against the F317L mutation (which is resistant to dasatinib) and nilotinib may be preferred over bosutinib in patients with the F317L mutation.^{224,226,231} Ponatinib is active against *BCR::ABL1* mutants resistant to dasatinib or nilotinib, including E255V, Y253H, F359V, and T315I.¹⁸⁴ Asciminib is active against select *BCR::ABL1* mutants resistant to bosutinib, dasatinib, or nilotinib (G250E, Y253H, E255V, and T315I).¹⁸⁶

A 35-bp insertion in the *BCR::ABL1* gene (*BCR::ABL1*^{35INS}) has been associated with resistance to imatinib.^{232,233} In one study, *BCR::ABL1*^{35INS} was detected in 23% of patients (64 out of the 284 patients; 45 patients with CP-CML).²³³ Among the 34 patients with CP-CML treated with imatinib, primary refractory disease, disease progression while on imatinib, and disease progression after dose interruption were reported in 24% (n = 8), 32% (n = 11), and 12% (n = 4) of patients, respectively. *BCR::ABL1*^{35INS} was also associated with grade 3 or 4 hematologic toxicity. This study, however, was not powered to determine the efficacy of 2G TKI against *BCR::ABL1*^{35INS} since very few patients with this mutation received either dasatinib or nilotinib.

BCR::ABL1 compound mutations (variants containing ≥2 mutations within the same *BCR::ABL1* allele that presumably arise sequentially) confer different levels of resistance to TKI therapy, and compound mutants involving T315I confer the highest level of resistance to all TKIs, including ponatinib.^{220,234,235} In another study that used NGS to detect low-level and *BCR::ABL1* compound mutations in 267 patients with heavily pretreated CP-CML from the PACE trial, no compound mutation was identified that consistently conferred resistance to ponatinib, suggesting that such compound mutations are uncommon following treatment with bosutinib, dasatinib, or nilotinib for CP-CML.²³⁶

BCR::ABL1 kinase domain mutational analysis is helpful in the selection of subsequent TKI therapy for patients with inadequate initial response to

first-line or second-line TKI therapy.²³⁷ The guidelines recommend *BCR::ABL1* kinase domain mutational analysis for patients who do not achieve response milestones, for those with any sign of loss of response (hematologic or cytogenetic relapse), and if there is a 1-log increase in *BCR::ABL1* level with loss of MMR. *BCR::ABL1* kinase domain mutational analysis provides additional guidance for selecting subsequent TKI therapy only in patients with identifiable mutations. Treatment recommendations based on *BCR::ABL1* kinase domain mutation status are outlined on [CML-5](#).

Switching to an alternate TKI (based on the *BCR::ABL1* kinase domain mutation status) is recommended for patients with disease that is resistant to primary treatment with imatinib. Patients with disease that is resistant to primary treatment with asciminib, bosutinib, dasatinib, or nilotinib could be switched to an alternate TKI (based on the *BCR::ABL1* kinase domain mutation status). However, there is no clear evidence to support that switching to an alternate TKI would improve long-term clinical outcome for this group of patients.²³⁸ Ponatinib is a treatment option for patients with a T315I mutation in any phase (preferred for AP-CML or BP-CML) and asciminib is a treatment option for patients with CP-CML having a T315I mutation.

Subsequent therapy with an alternate TKI is expected to be effective only in patients with identifiable *BCR::ABL1* mutations that confer resistance to TKI therapy. In patients with no identifiable mutations, the selection of subsequent TKI therapy should be based on the patient's age, ability to tolerate therapy, presence of comorbid conditions, and toxicity profile of the TKI. Ponatinib is preferred for patients with no identifiable *BCR::ABL1* mutations. Evaluation of allogeneic HCT or enrollment in a clinical trial should be considered for this group of patients.

Version 1.2026 © 2025 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.

MS-19

Rising *BCR::ABL1* Transcripts

Rising *BCR::ABL1* transcripts are associated with an increased likelihood of detecting *BCR::ABL1* kinase domain mutations and cytogenetic relapse.²³⁹⁻²⁴³ In patients who had achieved very low levels of *BCR::ABL1* transcripts, emergence of *BCR::ABL1* kinase domain mutations was more frequent in those who had a >2-fold increase in *BCR::ABL1* transcripts compared to those with stable or decreasing *BCR::ABL1* transcripts.²³⁹ A serial rise has been reported to be more reliable than a single ≥2-fold increase in *BCR::ABL1* transcripts.^{240,241} Among patients in CCyR with a ≥0.5-log increase in *BCR::ABL1* transcripts on at least two occasions, the highest risk of disease progression was associated with loss of MMR and >1-log increase in *BCR::ABL1* transcripts.²⁴¹

Rising transcript levels should prompt an investigation of treatment adherence and reassessment of coadministered medications. The precise increase in *BCR::ABL1* transcripts that warrants a mutation analysis depends on the performance characteristics of the qPCR assay.²⁴³ Some laboratories have advocated a 2- to 3-fold range,^{164,242,243} while others have taken a more conservative approach (5- to 10-fold).²⁴¹ Obviously, some common sense must prevail, since the amount of change in absolute terms depends on the level of molecular response. For example, a finding of any *BCR::ABL1* after achieving a DMR (MR4.5; ≤0.0032% *BCR::ABL1* IS) is an infinite increase in *BCR::ABL1* transcripts. However, a change in *BCR::ABL1* transcripts from a barely detectable level to MR4.5 is clearly different from a 5-fold increase in *BCR::ABL1* transcripts after achieving MMR.

Currently there are no specific guidelines for changing therapy only based on rising *BCR::ABL1* levels as detected by qPCR, and it should be done only in the context of a clinical trial.

Discontinuation of TKI Therapy

The feasibility of discontinuation of TKI therapy (dasatinib, imatinib, or nilotinib) with close monitoring in carefully selected patients who have achieved and maintained DMR (≥MR4.0; ≤0.01% *BCR::ABL1* IS) for ≥2 years has been evaluated in several clinical studies.²⁴⁴⁻²⁵⁸ Longer-term follow-up data from the TKI discontinuation trials are summarized in [Table 9](#).

The results of the RE-STIM study demonstrated the safety of a second TKI discontinuation after a first unsuccessful attempt.²⁵⁹ The rate of molecular relapse after the first TKI discontinuation attempt was the only factor significantly associated with outcome. The TFR rate 24 months after the second TKI discontinuation was higher for patients who remained in DMR within the first 3 months after the first TKI discontinuation (72% vs. 32% for other patients).

Approximately 40% to 60% of patients who discontinue TKI therapy after achieving DMR experience recurrence within 12 months of treatment cessation, in some cases as early as 1 month after discontinuation of TKI therapy. Disease characteristics at diagnosis, blast cell and platelet count in peripheral blood, a higher Sokal risk score, female gender, lower natural killer (NK) cell counts, suboptimal response or resistance to imatinib, duration of TKI therapy, and DMR prior to TKI discontinuation have been identified as independent factors predictive of risk of recurrence after TKI discontinuation.^{244,249,253,258} The duration of TKI therapy prior to discontinuation was significantly associated with the maintenance of MMR between 6 and 36 months after TKI discontinuation in the EURO-SKI study.²⁵⁸ The EURO-SKI study also reported that the presence of transcript type e13a2 together with e14a2 was associated with a higher probability of maintaining MMR over 36 months compared to the presence of e13a2 alone.²⁵⁸

Version 1.2026 © 2025 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.

MS-20

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2025) am 30.10.2025

#	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*):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 Oct 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 30.10.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	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]

#	Suchschritt
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*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2020/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
17	#1 OR #5 OR #6
18	(#17) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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 review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[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 synthes*[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 synthes*[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 cochrane[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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
19	(#18) AND ("2020/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
21	(#20) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
22	(#21) NOT (#16)
23	(#22) AND ("2023/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
24	#22 NOT #23

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 31.10.2025

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

Referenzen

1. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic myeloid leukemia; version 1.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 31.10.2025]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
2. **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.
3. **Zhang JJ, Qian YL, Wu ZY, Li Y, Guan YJ, Sun C, et al.** Comparative efficacy and safety of first-line tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. Transl Cancer Res 2024;13(7):3783-3797.

-
- [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.: 2025-B-290-z

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)
Datum der Erstellung	21. November 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
1. Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) 2. Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), welche zuvor mit einem TKI 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? Zu 1.) Eine zytostatische Therapie mit Hydroxyurea wird heutzutage nur noch vor Bestätigung der endgültigen Diagnose und gegebenenfalls bei Hyperleukozytose einige Tage darüber hinaus eingesetzt. Seit der Einführung von Imatinib ist eine zielgerichtete Therapie mit einem BCR::ABL-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) die Therapie der Wahl (1, 2). Mit einer solchen Therapie kann in der Mehrheit der Fälle eine Krankheitsprogression verhindert und häufig auch eine „majore“ molekulare Remission (MMR, das heißt eine Reduktion von BCR::ABL < 0,1 % im Vergleich zum Kontrollgen nach internationalem Standard) erreicht werden. Wird eine MMR erreicht, so ist die Prognose für ein rezidivfreies Überleben exzellent. Ein dauerhaftes Überleben in Remission ist seitdem ein realistisches Therapieziel für die Mehrheit der Patienten. In den ersten Jahren nach Einführung der TKI wurde davon ausgegangen, dass für die Aufrechterhaltung einer Remission eine lebenslange Therapie notwendig ist. In den darauffolgenden Jahren hat sich jedoch herausgestellt, dass bei einer länger dauernden tiefen molekularen Remission (BCR::ABL < 0,01 % oder niedriger) bei etwa der Hälfte der Patienten die Dauertherapie mit TKI unter engmaschigen Kontrollen abgesetzt werden kann, ohne dass es zu einem Rezidiv kommt. Es wird damit eine therapiefreie Remission (TFR) erreicht, was heute ein für einen relevanten Teil der Patienten ein realistisches Ziel ist (1, 2). Neben Imatinib sind heute in Deutschland die TKI der zweiten Generation Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib für die Behandlung der CML in der ersten Therapielinie zugelassen. Diese sind alle etwas potenter und führen zu einer schnelleren und tieferen molekularen Remission als Imatinib (3, 4). Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte für keine der drei Substanzen gezeigt werden, vermutlich

auch, weil diese Medikamente auch in der zweiten Therapielinie noch hoch effektiv wirksam sind. Die höheren Raten tiefer molekularer Remissionen unter TKI der 2. Generation lassen jedoch erhoffen, dass auch höhere Raten an TFR erzielt werden können, weshalb sich eine Therapie mit TKI der zweiten Generation in Deutschland weitgehend durchgesetzt hat. Das Nebenwirkungsprofil der TKI ist unterschiedlich (u. a. Muskelkrämpfe, Ödeme, Übelkeit bei Imatinib; Pleuraerguss, pulmonale Hypertonie bei Dasatinib; kardiovaskuläre Ereignisse bei Nilotinib; Lebertoxizität und Diarrhoe bei Bosutinib) und sollte insbesondere in Bezug auf Begleiterkrankungen bei der Auswahl der Therapie-strategie berücksichtigt werden (1, 2).

Eine Vergleichstherapie (Behandlungsstandard), die den heutigen Standard in Deutschland abbildet, wäre somit eine Therapie mit einem der zugelassenen TKI nach Wahl des Behandlers unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen in Zusammenschau mit Begleiterkrankungen der einzelnen Patienten. Alternativ könnte als Vergleichstherapie ein einzelner TKI der zweiten Generation festgelegt werden. Abhängig von Begleiterkrankungen wäre dies dann jedoch nicht die ideale Option für einen Teil der Patienten, sodass diese dann besser eine Therapie außerhalb einer Studie erhalten würden.

Zu 2.)

Ein Umsetzen des TKI auf eine andere Therapie kann zwei wesentliche Gründe haben:

a) zum einen ein unzureichendes Ansprechen gemessen an hämatologischen und molekularen Parametern, orientiert an den ELN Empfehlungen (1),

b) zum anderen eine subjektive oder objektive Intoleranz des Medikaments.

a) Bei einem unzureichenden Ansprechen (1) sollte nach BCR::ABL-Mutationen und zusätzlichen genetischen Veränderungen gesucht werden. Der Nachweis einer Mutation kann hilfreich sein, zu entscheiden, welcher alternative TKI erfolgversprechend eingesetzt werden kann. Dies gilt insbesondere für die T315I-Mutation, bei der die Substanz Ponatinib häufig erfolgreich eingesetzt werden kann. Bei zusätzlichen prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen (Hochrisiko ACA) sollte außerdem insbesondere bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden (1, 2).

b) Bei schwerwiegenden oder subjektiv intolerablen Nebenwirkungen sollte ein anderer TKI eingesetzt werden, bei dem diese Nebenwirkungen erfahrungsgemäß seltener auftreten und das Nebenwirkungsprofil engmaschig kontrolliert werden. Rezidivierende Zytopenien, die immer wieder Therapiepausen verursachen, sind häufig ein Gruppeneffekt aller zur Verfügung stehenden TKI. Da in diesen Fällen häufig auch keine befriedigende Remissionstiefe erreicht wird, sollte auch hier eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden (1, 2).

Die Auswahl der adäquaten Therapie in der zweiten Therapielinie hängt somit von zahlreichen Faktoren ab: Erstlinientherapie, Grund des Therapiewechsels, Nebenwirkungsprofil infrage kommender Therapien, genetische Untersuchungen (BCR::ABL-Mutationen, ACA). Behandlungsstandard ist in den meisten Fällen die Auswahl eines TKI nach Maßgabe des Experten, in einzelnen Fällen die allogene Stammzelltransplantation. Die Festlegung auf einen spezifischen TKI in der zweiten Therapielinie würde bedeuten, dass nur eine Subgruppe der Patienten für diese Therapie optimal geeignet wäre.

Tritt mit zwei TKI hintereinander ein Grund für ein Umsetzen der Therapie auf, so ist eine Therapie mit dem Medikament Asciminib nach einer großen randomisierten Studie wirksamer und besser verträglich als Bosutinib (5). Asciminib ist nach Einsatz von mindestens zwei anderen TKI in Deutschland zugelassen und hat sich in dieser Behandlungssituation als Standard etabliert, mit Ausnahme fitter Patienten mit schlechter Prognose, für die eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden sollte.

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?
--

Diese sind im oberen Abschnitt mit aufgeführt.
--

Referenzliste:

1. 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; 39(8):1797–813. doi: 10.1038/s41375-025-02664-w.
2. Hochhaus A, Brioli A, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Ernst T et al. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. *Onkopedia-Leitlinie*; November 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>.
3. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S 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(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
4. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *JCO* 2016; 34(20):2333–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
5. 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 ASCSEMBL. *Leukemia* 2023; 37(3):617–26. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9.