

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

23. Januar 2023

**Gemeinsame Stellungnahme  
zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Asciminib**

**veröffentlicht am 2. Januar 2023  
Vorgangsnummer 2022-10-01-D-865  
IQWiG Bericht Nr. 1478**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Asciminib (Scemblix®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des G-BA
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Asciminib (Scemblix®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). Asciminib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase (Ph+CML-CP) nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren. Die Bewertungsvorschläge des pharmazeutischen Unternehmers sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Asciminib**

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Asciminib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit einem neuen Wirkmechanismus.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ASCEMBL, eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Asciminib versus Bosutinib.
- Asciminib führte zu einer höheren Rate guter molekularer Remissionen (MMR) und kompletter zytogenetischer Remissionen (CCyR). Die Gesamtüberlebensrate lag in beiden Studienarmen bei über 95%.
- Parameter der Lebensqualität wurden umfassend erhoben. Sie zeigten in mehreren Skalen für Asciminib ein günstigeres Profil im Vergleich mit Bosutinib.
- Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Asciminib seltener als unter Bosutinib auf. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war unter Asciminib signifikant niedriger.

Mit Asciminib steht ein weiterer TKI zur Therapie der CML-CP mit höherer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit als Bosutinib zur Verfügung. Das Erreichen von MMR und CCyR sind patientenrelevante Endpunkte bei der CML.

## 2. Einleitung

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 Imatinib wurde die Behandlung der CML revolutioniert [3]. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beo-

bachtet. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Heute hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen.

### 3. Stand des Wissens

Standard der Therapie von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von [1, 4-7]

- Vortherapie
- Mutationsstatus
- Komorbidität
- Kapazität der normalen Hämatopoese.

Die Wahl in der späteren Therapielinien erfolgt nach klinischen Kriterien und vorliegenden BCR-ABL1-Mutationen. Die Verfügbarkeit von insgesamt fünf zugelassenen TKI ermöglicht die individualisierte Therapie nach zytogenetischem und molekularbiologischem Ansprechen, nach klinischen Kriterien in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum und nach Mutationsstatus bei Resistenz auf die Primärtherapie. Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib wurden in Phase-II-Studien nach Imatinib-Resistenz und –Intoleranz in allen Phasen der CML erfolgreich eingesetzt. Optionen sind:

- Imatinib: Der Einsatz von Hochdosis-Imatinib kann bei Verträglichkeit der Standarddosis und fehlenden Resistenzmutationen versucht werden. Er zeigt aber nur selten langfristigen Erfolg und ist mit einer höheren Nebenwirkungsrate belastet.
- Nilotinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer empfohlenen Dosierung von 2x400 mg/Tag zugelassen [8]. Im Fall der Imatinib-Intoleranz werden 2x300 mg/Tag empfohlen.
- Dasatinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer Dosierung von 100 mg/Tag, in der Blastenkrise in einer Dosierung von 140 mg/Tag zugelassen [9].
- Bosutinib ist ein weiterer TKI der zweiten Generation. Es ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der chronischen Phase nach Vorbehandlung mit mindestens einem TKI [10-12].
- Ponatinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten, die nicht auf Dasatinib oder Nilotinib ansprechen bzw. nicht tolerieren, und für die für eine Therapie mit Imatinib nicht in Frage kommt. Bei Patienten mit T315I-Mutation ist lediglich für Ponatinib eine Wirksamkeit nachweisbar [13].
- Allogene Stammzelltransplantation: Sie ist eine kurative Option für Patienten nach Versagen der Standardtherapie. Die Durchführung der Transplantation in chronischer Phase ist mit deutlich besseren Ergebnissen als in fortgeschrittenen Stadien der CML verbunden, deshalb sollte die Indikationsstellung möglichst früh erfolgen.

Auch der Erfolg der medikamentösen Zweit- oder Drittlinientherapie sollte frühzeitig kritisch evaluiert werden. Prognostische Faktoren für den Erfolg der Zweitlinientherapie sind eine vorbestandene zytogenetische Remission, ein günstiger Prognosescore und das Fehlen einer wiederholten Neutropenie unter der Erstlinientherapie. Ähnlich wie bei der Erstlinientherapie sollten auch nach einer Zweit- oder Drittlinientherapie gewisse Milestones beim Ansprechen nach ELN-Kriterien erreicht werden. In verschiedenen Studien konnte die Bedeutung des Erreichens einer guten molekularen Remission (MMR) für das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden. Das Erreichen einer MMR ist als Therapieziel definiert [14].

Asciminib gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es ist der erste Vertreter der STAMP-Inhibitoren (Specificallly Targeting the ABL Myristoyl Pocket). Über einen allosterische Mechanismus hemmt es die Aktivität der BCR-ABL1-Tyrosinkinase. Dadurch wird seine Wirkung bei den häufig im Bereich der ATP-Bindungsstelle auftretenden Mutationen nicht unmittelbar beeinträchtigt. Aufgrund des nur bei ABL1/BCR-ABL1 auftretenden allosterischen Mechanismus wurde in den präklinischen Studien eine extrem hohe Selektivität von Asciminib beobachtet, gleichzeitig wurden bisher keine Off-Targets identifiziert. Dies spiegelt sich im günstigeren Nebenwirkungsprofil in den bisherigen klinischen Studien wider und ist eine sehr gute Voraussetzung für die Langzeitverträglichkeit.

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**

Autor	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	MMR <sup>3</sup>	CCyR <sup>4</sup>	ÜLR <sup>5</sup>
Réa et al., 2021 [15], Dossier	CML-CP, Vortherapie mit $\geq 2$ TKI	Bosutinib 500 mg	Asciminib 40 mg BID	233 (1:2) <sup>2</sup>	13,2 vs 25,5 <sup>5, 6</sup> p = 0,029	23,7 vs 49,0	97,4 vs 96,8 n. s. <sup>8</sup>
Hochhaus et al., 2023 [16]					15,8 vs 37,6 <sup>8</sup> p = 0,001	19,4 vs 45,1	

<sup>1</sup> Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Randomisierung; <sup>3</sup> MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; <sup>4</sup> CCyR – komplette zytogenetische Remission, <1% BCR::ABL1; <sup>5</sup> ÜLR – Überlebensrate, in %; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> nach 24 Wochen; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> nach 96 Wochen;

#### 4. Dossier und Bewertung von Asciminib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von (alphabetische Reihenfolge): Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib oder Ponatinib. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für Bosutinib entschieden, die Entscheidung ist nachvollziehbar.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ASCEMBL, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie wurde mit deutschem Co-Leadership durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Zulassungsdaten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [15], die Daten einer aktualisierten Auswertung sind im Druck [16].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Mortalität

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die Leukämie-spezifische Mortalität bei CML-Patienten unter TKI niedrig. In ASCEMBL sind die Überlebensraten nicht unterschiedlich. Die Daten bestätigen, dass durch konsequente Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung möglich ist.

CML-Patienten sind heute vor allem durch die Nebenwirkungen der Therapie und den Umgang mit der Leukämie beeinträchtigt.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Remissionsrate**

Das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission (MMR)) nach 24 Wochen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach 96 Wochen lag die MMR unter Asciminib um 21,7% höher als unter Bosutinib.

Die Rate von Transformationen in die Blastenkrise lag unter Asciminib mit 1,9% niedriger als unter Bosutinib mit 5,3% (HR 0,29; p=0,089).

##### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität**

Für die Erhebung der Lebensqualität wurden der MDASI-CML-Fragebogen, die EQ-5D VAS, der PGIC-Fragebogen (Patient Global Impression of Change) und die WPAI-CML-Scores (Work Productivity and Activity Impairment - CML) eingesetzt. Dabei zeigten sich im MDASI-CML bei Symptomen und bei Beeinträchtigung statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Dies wurde in den Auswertungen von EQ-5D VAS und PGIC bestätigt. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des WPAI-CML zeigte sich in allen Elementen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Asciminib mit 56,4% seltener als unter Bosutinib mit 68,4% auf [16]. Häufigste schwere Nebenwirkungen unter Asciminib waren Thrombozytopenie (22,4%) und Neutropenie (18,6%). Die Rate arterieller Verschlüsse war mit 5,1% unter Asciminib höher als unter Bosutinib mit 1,3%. 7,7% der Asciminib-Patienten brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, niedriger als im Bosutinib-Arm mit 26,3%.

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. In der Zusammenfassung werden die Unterschiede zugunsten von Asciminib bei den Nebenwirkungen und bei der Lebensqualität positiv bewertet.

### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Die TKI-Therapie bei der CML ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Mit Asciminib wurde jetzt ein TKI mit einem neuen Wirkmechanismus zugelassen. Die Wirksamkeit von Asciminib ist hoch. Die vorliegenden Daten des Dossiers und die aktualisierten Daten der Zulassungsstudie zeigen, dass Asciminib eine höhere Rate insbesondere auch tiefer molekularer Remissionen und eine niedrigere Rate an schweren Nebenwirkungen als Bosutinib erzielt. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

#### Kontrollarm der Zulassungsstudie - Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erfreulicherweise liegen auch für diese frühe Nutzenbewertung Daten einer randomisierten Phase-III-Studie vor. Der Kontrollarm mit Bosutinib gehört zu den empfohlenen Optionen bei Pat. mit CML in

chronischer Phase, die mit mindestens 2 TKI vorbehandelt wurden. Auch die Dosierung liegt im Bereich der aktuellen Empfehlungen [1, 6, 7].

### Endpunkte

Die MMR ist ein patientenrelevanter Endpunkt [14]. Die MMR-Rate unter Asciminib lag schon beim primären Endpunkt nach 24 Wochen signifikant oberhalb von Bosutinib. Die jetzt vorliegenden Daten nach 96 Wochen bestätigen die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit.

### Lebensqualität

Die Analyse der Lebensqualität ist in dieser Zulassungsstudie erfreulich umfassend. Verschiedene Aspekte der Symptomatik aber auch der Bereich der Arbeitsfähigkeit wurden erfasst. Das ist besonders relevant bei diesem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 52 Jahren. Bei den Erhebungen der Lebensqualität zeigte sich in verschiedenen Skalen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib.

### Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen betreffen hämatologische Parameter und sind ausschließlich in den Laboranalysen erfasst, ohne Auswirkungen auf das Befinden der Pat. Relevant ist die Langzeitbeobachtung der vaskulären Komplikationen, die auch bei Ponatinib intensiv diskutiert wurde.

Asciminib ist eine hoch wirksame Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit CML-CP nach Vortherapie mit mindestens 2 TKI.

## **6. Literatur**

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2018. <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. Cortes J, Lang F: Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. J Hematol Oncol. 14:44, 2021. DOI: [10.1186/s13045-021-01055-9](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01055-9)
5. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G et al.: Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leukemia 34:1495–1502, 2020. DOI: [10.1038/s41375-020-0842-9](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9)
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. V1.2023.
7. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al.: European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 34:966–984, 2020. DOI: [10.1038/s41375-020-0776-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2)
8. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA et al.: Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia 35:440-453, 2021. DOI: [10.1038/s41375-020-01111-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2)

9. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 34:2333-2340, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899)
10. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM et al.: Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 119:3403-3412, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-11-390120](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120)
11. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM et al.: Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 91:1206-1212, 2016. DOI: [10.1002/ajh.24536](https://doi.org/10.1002/ajh.24536)
12. Kantarjian HM, Mamolo CM, Gambrocini-Passerini et al.: Long-term patient-reported outcomes from an open-label safety and efficacy study of bosutinib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to prior therapy. *Cancer* 124:587-595, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31082](https://doi.org/10.1002/cncr.31082)
13. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia-chromosome – positive leukemias. *N Engl J Med* 369:1783-1796, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1306494](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306494)
14. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A et al.: Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Leukemia* 32:1222-1228, 2018. DOI: [10.1038/s41375-018-0055-7](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0055-7)
15. 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)
16. 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 ASCSEMBL. *Leukemia* in press, 2023

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Tim H. Brümendorf (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV, Hämatologie und Onkologie, Aachen), Prof. Dr. Oliver Hanschel (Philipps-Universität Marburg, Biochemisch-Pharmakologisches Centrum, Marburg), Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie & Onkologie, Jena) und Prof. Dr. Susanne Sauße (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) erarbeitet.*