

Factsheet

Asciminib (Scemblix®)

Asciminib (Scemblix®) ist zugelassen zur Therapie von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP).¹

STAMP-Inhibitor bindet an die Myristattasche von BCR::ABL1

Im Gegensatz zu den klassischen ATP-kompetitiven Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der ersten, zweiten oder dritten Generation nutzt Asciminib einen Wirkmechanismus, der die physiologische Inhibition von ABL1 imitiert: Es ist der bisher einzige zugelassene TKI der STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket)-Klasse. Das heißt: Der Wirkstoff bindet an die Myristat-Bindetasche des Fusionsproteins BCR::ABL1 und hemmt auf allosterischem Wege (nicht-kompetitiv) dessen onkogene Aktivität, indem es den physiologischen Selbstregulationsmechanismus der ABL-Kinasen imitiert (Abb. 1).²⁻⁴

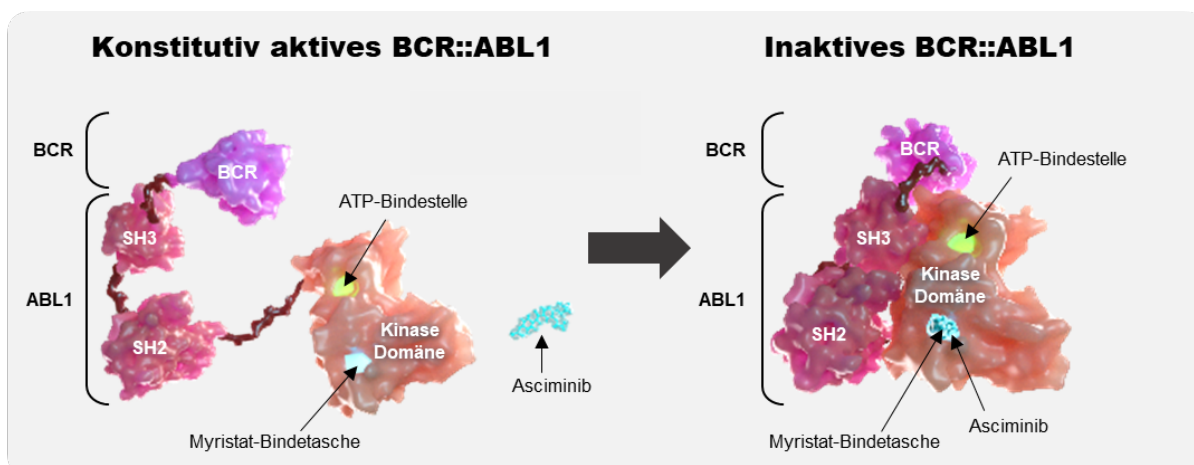


Abb. 1: Links: BCR verhindert die physiologische Autoregulation von ABL1. Rechts: Durch Bindung an die Myristat-Bindetasche wird die physiologische Inhibition imitiert und BCR::ABL1 inaktiviert.²

Die Bindungsstelle für den STAMP-Inhibitor entspricht der Bindungsstelle für den myristoylierten N-Terminus in der physiologischen Tyrosinkinase ABL1.²⁻⁴

Im Gegensatz zu Asciminib binden die schon länger verfügbaren TKI Imatinib, Bosutinib, Nilotinib, Ponatinib und Dasatinib an die ATP-Bindestelle von BCR::ABL1; sie sind ATP-kompetitiv. An der ATP-Bindestelle können jedoch verschiedenste Mutationen auftreten. Einige davon gelten als gesicherte oder wahrscheinliche Ursachen für Therapieresistenzen von CML-Patient*innen gegenüber Imatinib und anderen TKI.²⁻⁴ Der Wirkmechanismus von Asciminib kann somit dazu beitragen, Resistenzen zu überwinden und kann eine Behandlungsoption für Patient*innen mit Ph+ CML-CP darstellen.

Höhere Spezifität kann zu besserer Verträglichkeit führen

Dass der STAMP-Inhibitor nicht zu den ATP-kompetitiven TKI gehört, kann positive Auswirkungen auf die Verträglichkeit haben. Die ATP-Bindestelle, an die andere TKI binden, kommt nicht nur bei dem onkogenen Fusionsprotein BCR::ABL1 vor, sondern sie ist auch ein essenzieller Baustein anderer Kinasen. Somit können ATP-kompetitive TKI unter Umständen weitere Signalwege beeinflussen, die eigentlich nicht adressiert werden sollen,

und dadurch Toxizität verursachen.⁵⁻⁷ Bei Asciminib sind bisher keine Off-Target-Effekte bekannt, da es spezifisch an die Myristattasche bindet, die nur auf ABL1 und ABL2 vorkommt.² Die Ergebnisse der ASCSEMBL- sowie der ASC4FIRST-Studie zeigen eine geringere Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und therapiebedingter Behandlungsabbrüche unter Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bzw. zu Imatinib alleine und allen von Prüfärzt*innen ausgewählten TKI.⁸⁻¹²

Zulassungsstudie ASCSEMBL: Überlegene Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Asciminib vs. Bosutinib bei vorbehandelter CML

Im Oktober 2022 erfolgte auf Basis der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ASCSEMBL in Europa die Zulassung von Asciminib zur Behandlung erwachsener CML-Patient*innen, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden. In der Studie erreichten 25,5% der Patient*innen unter Asciminib und 13,2% der Patient*innen unter dem Komparator Bosutinib in Woche 24 den primären Endpunkt: ein gutes molekulares Ansprechen (major molecular response, MMR; $p=0,029$). Die Ergebnisse zum wichtigsten sekundären Endpunkt (key secondary endpoint), dem MMR-Anteil in Woche 96, bestätigen die früheren Resultate: In Woche 96 erreichten 37,6% der Asciminib- vs. 15,8% der Bosutinib-Patient*innen eine MMR; die absolute Differenz zugunsten von Asciminib lag nun bei 21,7% ($p=0,001$) (siehe Factsheet Asciminib Studiendaten).⁸⁻¹⁰ Die hohe Wirksamkeit wurde durch ein günstiges Sicherheitsprofil gestützt: Nach 24 Wochen traten unter Asciminib weniger unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 (50,6% gegenüber 60,5%) sowie weniger unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten (5,8% gegenüber 21,1%), auf als unter Bosutinib.⁸ Patient*innen, die mit Asciminib behandelt wurden, blieben im Schnitt länger in der Behandlung als Patient*innen der Bosutinib-Gruppe.⁸ Die höhere Wirksamkeit und das günstigere Sicherheits-/Verträglichkeitsprofil gegenüber Bosutinib blieb über die gesamte Nachbeobachtungszeit von 156 Wochen erhalten.¹⁰

ASC4FIRST: Überlegene Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Asciminib bei neu diagnostizierter CML

Auf Basis der offenen, randomisierten Phase-III-Studie ASC4FIRST erfolgte im November 2025 die Erweiterung der Zulassung für Asciminib auf die Behandlung erwachsener Patient*innen mit neu diagnostizierter CML.¹ Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib im Vergleich zu von Prüfärzt*innen ausgewählten TKI bei neu diagnostizierten Patient*innen.^{11,12} Es wurden beide primären Endpunkte erreicht: Asciminib zeigte in Woche 48 überlegene MMR-Raten im Vergleich zu den vom Prüfarzt oder der Prüfärztin gewählten Standard-TKI (67,7% vs. 49,0%; $p<0,001$) sowie Imatinib allein (69,3% vs. 40,2%; $p<0,001$).¹¹ Zusätzlich zeigte Asciminib eine höhere Rate gegenüber TKI der zweiten Generation (2G)^a (66,0% vs. 57,8%) und darüber hinaus ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit weniger unerwünschten Ereignissen und Behandlungsabbrüchen in allen Auswertungen versus Imatinib, der Gesamtheit der Vergleichs-TKI sowie versus 2G-TKI.¹¹ Die überlegene Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu den von Prüfärzt*innen ausgewählten TKI sowie Imatinib allein spiegelte sich auch in den MMR-Raten in Woche 96 wider (74,1% vs. 52,0% bzw. 76,2% vs. 47,1%; jeweils $p<0,001$).¹² Damit wurden beide zentralen sekundären Ziele erreicht.¹²

Empfohlenes Dosierungsschema

Asciminib ist als Filmtablette mit 20 mg sowie mit 40 mg Wirkstoff erhältlich. Die empfohlene Tagesgesamtdosis beträgt 80 mg.¹ Asciminib kann oral entweder mit 80 mg einmal täglich oder mit 40 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann gemäß Fachinformation eine Dosisreduktion erfolgen. Bei Patient*innen, die die reduzierte Dosis nicht vertragen sollte der Wirkstoff dauerhaft abgesetzt werden.¹ Bei Patient*innen mit leichten, mittelschweren oder schweren Nieren- sowie Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.¹

Chronische myeloische Leukämie (CML) und Unmet Need bei der Therapie

Die CML ist eine neoplastische Erkrankung des blutbildenden Systems. Sie wird durch das Fusionsgen *BCR::ABL1* verursacht, dessen Produkt, eine Tyrosinkinase, der primäre Angriffspunkt moderner Therapien ist.¹³ Die Erkrankung wird meist bei Menschen im Alter von 55 bis 60 Jahren diagnostiziert, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.^{13,14} Unbehandelt schreitet sie von einer chronischen Phase in eine lebensbedrohliche Blastenphase fort, die klinisch einer akuten Leukämie gleicht.^{15,16} Obwohl TKI die Prognose revolutioniert haben, bleibt die Behandlung eine Herausforderung: Resistenzen gegenüber ATP-kompetitiven TKI und

^a Die Studie war nicht dafür ausgelegt, den Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Asciminib und 2G-TKI statistisch zu bewerten.

Unverträglichkeiten führen zu häufigen Therapiewechseln und -abbrüchen.^{17,18} Durch die langjährige Behandlung der CML ist eine möglichst geringe Beeinträchtigung durch therapiebedingte Nebenwirkungen und der Erhalt der Lebensqualität für viele Betroffene sehr wichtig. Das zeigte auch die weltweite CML-SUN (*Survey of Unmet Needs in chronic myeloid leukemia*) -Studie: Rund die Hälfte aller befragten Patient*innen definierte den Erhalt der Lebensqualität als das wichtigste Therapieziel.¹⁹

Referenzen

1. Fachinformation Scemblix®, aktueller Stand.
2. Manley PW et al., *Leuk Res* 2020; 98:106458.
3. Hantschel O, *Genes Cancer* 2012; 3:436-464.
4. Colicelli J, *Sci Signal* 2010; 3:re6.
5. Karaman MW et al., *Nat Biotechnol* 2008; 26:127-132.
6. Lang JD et al., *Clin Cancer Res* 2018; 24:1932-1943.
7. Giri AK et al., *Cell Biol Toxicol* 2019; 35:485-487.
8. Rea D et al., *Blood* 2021; 138:2031-2041.
9. Hochhaus A et al., *Leukemia* 2023; 37:617-626.
10. Mauro MJ et al., *Blood Adv* 2025; 9(16):4248-4259.
11. Hochhaus A et al., *N Engl J Med* 2024; 391(10):885-898.
12. Cortes JE et al., *Blood* 2026; 147(13):1433-1446.
13. Onkopedia: Chronische Myeloische Leukämie (CML), im Internet: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@guideline/html/index.html>, abgerufen am 07.04.2026.
14. Rohrbacher M, Hasford J, *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22:295-302.
15. Melo JV, Barnes DJ, *Nat Rev Cancer* 2007; 7:441-453.
16. Khoury JD et al., *Leukemia* 2022; 36:1703-1719.
17. Saussele S et al., *Blood* 2019; 134(Supplement_1):1645.
18. Cortes J, Lang F, *J Hematol Oncol* 2021; 14:44.
19. Lang F et al., *Haematologica* 2026; 111(2):597-608.

###

Pressekontakt

Sophie Grundmann
Communications & Engagement Manager
Novartis Pharma GmbH
sophie.grundmann@novartis.com