

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asciminib (Scemblix®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver
chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase,
die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren
behandelt wurden*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	22
4.2 Methodik	35
4.2.1 Fragestellung	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	36
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	41
4.2.5.3 Meta-Analysen	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	57
4.3.1.2.1.1 Studiendesign der Studie ASCEMBL	66
4.3.1.2.1.2 Patientenpopulation der Studie ASCEMBL	72
4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	74

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74
4.3.1.3.1	Gesamtüberleben – RCT	76
4.3.1.3.2	Progressionsfreies Überleben – RCT	83
4.3.1.3.3	Progression in die Blastenkrise – RCT	87
4.3.1.3.4	Zeit bis zum Therapieversagen – RCT.....	90
4.3.1.3.5	Ansprechen – RCT	94
4.3.1.3.5.1	Ergebnisse zum Endpunkt Gutes molekulares Ansprechen	97
4.3.1.3.5.2	Ergebnisse zum Endpunkt Tiefes molekulares Ansprechen.....	101
4.3.1.3.5.3	Ergebnisse zum Endpunkt Komplettes zyto genetisches Ansprechen	106
4.3.1.3.5.4	Ergebnisbeschreibung zum Endpunkt Ansprechen	108
4.3.1.3.6	Symptomatik gemäß MDASI-CML – RCT	110
4.3.1.3.7	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT	130
4.3.1.3.8	Gesundheitszustand gemäß PGIC – RCT	136
4.3.1.3.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML – RCT.....	141
4.3.1.3.10	Unerwünschte Ereignisse – RCT	148
4.3.1.3.10.1	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.....	151
4.3.1.3.10.2	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	161
4.3.1.3.10.3	Unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis hatten	189
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen – RCT.....	192
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	217
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	217
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	217
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	217
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	218
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	218
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	218
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	221
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	221
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	222
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	223
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	223
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	225
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	225
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	226
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	226
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	227

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	227
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	228
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	228
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	229
4.4.2.1	Zusatznutzen Mortalität	230
4.4.2.2	Zusatznutzen Morbidität	230
4.4.2.3	Zusatznutzen Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	235
4.4.2.4	Zusatznutzen Unerwünschte Ereignisse	235
4.4.2.5	Fazit zum Zusatznutzen von Asciminib.....	237
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	244
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	245
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	245
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	245
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	245
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	245
4.6	Referenzliste.....	247
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		254
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		256
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		257
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		258
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		259
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		277
Anhang 4-G : Zusätzliche Analysen		308
Anhang 4-G.1	: Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zur ersten Verschlechterung	309
Anhang 4-G.1.1	: Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung	309
Anhang 4-G.1.2	: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung	345
Anhang 4-G.1.3	: Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung	350
Anhang 4-G.1.4	: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung.....	353
Anhang 4-G.2	: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI mit Schweregrad CTCAE-Grad 1-2.....	359
Anhang 4-G.3	: Zusatzanalysen zum Endpunkt AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3)	366
Anhang 4-G.4	: Zusatzanalysen zum Endpunkt AESI Blutung	376
Anhang 4-G.5	: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term.....	377
Anhang 4-G.5.1	: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach System Organ Class (Analysen).....	377

Anhang 4-G.5.2 : Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach System Organ Class (Kaplan-Meier-Kurven).....	412
Anhang 4-G.5.3 : Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Preferred Term (Analysen).....	430
Anhang 4-G.5.4 : Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Preferred Term (Kaplan-Meier-Kurven).....	483
Anhang 4-G.5.5 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach System Organ Class (Analysen).....	510
Anhang 4-G.5.6 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach System Organ Class (Kaplan-Meier-Kurven).....	525
Anhang 4-G.5.7 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Preferred Term (Analysen).....	533
Anhang 4-G.5.8 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Preferred Term (Kaplan-Meier-Kurven).....	548
Anhang 4-G.5.9 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (Analysen).....	556
Anhang 4-G.5.10 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (Kaplan-Meier-Kurven).....	559
Anhang 4-G.5.11 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term (Analysen).....	561
Anhang 4-G.5.12 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term (Kaplan-Meier-Kurven).....	563
Anhang 4-G.5.13 : Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class.....	564
Anhang 4-G.5.14 : Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Preferred Term.....	566
Anhang 4-G.6 : Case Retrieval strategy.....	569
Anhang 4-G.7 : Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM zu patientenberichteten Endpunkten.....	707
Anhang 4-G.7.1 : Symptomatik gemäß MDASI-CML - Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM.....	707
Anhang 4-G.7.2 : Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS - Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM.....	736
Anhang 4-G.7.3 : Gesundheitszustand gemäß PGIC - Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM.....	738
Anhang 4-G.7.4 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM.....	740
Anhang 4-G.8 : Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt zu patientenberichteten Endpunkten.....	745
Anhang 4-G.8.1 : Symptomatik gemäß MDASI-CML - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt.....	745
Anhang 4-G.8.2 : Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt.....	830
Anhang 4-G.8.3 : Gesundheitszustand gemäß PGIC - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt.....	834
Anhang 4-G.8.4 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt.....	838
Anhang 4-G.9 : Subgruppenanalysen.....	851

Anhang 4-G.9.1 : Wirksamkeitsendpunkte (Interaktionstests).....	852
Anhang 4-G.9.2 : Wirksamkeitsendpunkte (Ergebnisse der Subgruppenanalysen).....	865
Anhang 4-G.9.3 : Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)	911
Anhang 4-G.9.4 : Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)	1080
Anhang 4-G.9.5 : Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)	1102
Anhang 4-G.9.6 : Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)	1121
Anhang 4-G.9.7 : Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)	1126
Anhang 4-G.9.8 : Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)	1133
Anhang 4-G.9.9 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen).....	1134
Anhang 4-G.9.10 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven).....	1154
Anhang 4-G.9.11 : Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen) .	1155
Anhang 4-G.9.12 : Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven).....	1324
Anhang 4-G.9.13 : Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)	1360
Anhang 4-G.9.14 : Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven).....	1379
Anhang 4-G.9.15 : Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen).....	1386
Anhang 4-G.9.16 : Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven).....	1393
Anhang 4-G.9.17 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)	1394
Anhang 4-G.9.18 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven).....	1414
Anhang 4-G.9.19 : Gesamtraten UE (Interaktionstests).....	1415
Anhang 4-G.9.20 : Gesamtraten UE (Ergebnisse der Subgruppenanalysen)	1420
Anhang 4-G.9.21 : Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Interaktionstests)	1437
Anhang 4-G.9.22 : Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Ergebnisse der Subgruppenanalysen)	1466

Anhang 4-G.10 : Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Stratifizierungsfaktor MCyR gemäß CRF	1562
Anhang 4-G.10.1 : Wirksamkeitsendpunkte	1563
Anhang 4-G.10.2 : Symptomatik gemäß MDASI-CML	1588
Anhang 4-G.10.3 : Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	1603
Anhang 4-G.10.4 : Gesundheitszustand gemäß PGIC.....	1606
Anhang 4-G.10.5 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML	1609
Anhang 4-G.10.6 : Unerwünschte Ereignisse.....	1612

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie ASCEMBL und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographische Charakteristika)	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Anamnese)	62
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse Knochenmarkaspiration)	63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Vortherapien)	65
Tabelle 4-13: Analysesets der Studie ASCEMBL	67
Tabelle 4-14: Geplante Beobachtungsdauern je Endpunkt in der Studie ASCEMBL.....	68
Tabelle 4-15: Tatsächliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie ASCEMBL	69
Tabelle 4-16: Datenschnitte der Studie ASCEMBL	72
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	79
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	81
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	83
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse).....	85
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Progression in die Blastenkrise	87
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progression in die Blastenkrise in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progression in die Blastenkrise aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zum Therapieversagen	90
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Ansprechen.....	94
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gutes molekulares Ansprechen (Datenschnitt: 06.10.2021) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Dauer des MMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Tiefes molekulares Ansprechen (MR4) (Datenschnitt: 06.10.2021) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Dauer des MR4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Tiefes molekulares Ansprechen (MR4,5) (Datenschnitt: 06.10.2021) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Dauer des MR4,5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Komplettes zytogenetisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Dauer des CCyR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Symptomatik gemäß MDASI-CML.....	110
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemäß MDASI-CML in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Symptomatik gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.....	113
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	130
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.....	133
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß PGIC	136
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	137
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.....	139
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML.....	141
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.....	144
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	148
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-67: Auftreten des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Asciminib nach Zeiträumen	187
Tabelle 4-68: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis hatten	190
Tabelle 4-69: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse hatten.....	191
Tabelle 4-70 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	194
Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt	204
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	219
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	220
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	220
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	222
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	223
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	223
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	226
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	226
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Studie ASCEMBL und Ausmaß des Zusatznutzens	239
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	245
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCEMBL	260
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEMBL.....	278

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 2: Studiendesign der Studie ASCEMBL.....	68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 06.10.2021).....	81
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	82
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Datenschnitt: 06.10.2021).....	85
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 06.10.2021).....	89
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen (Datenschnitt: 06.10.2021).....	92
Abbildung 8: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR (Datenschnitt: 06.10.2021).....	99
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MMR (Datenschnitt: 06.10.2021).....	100
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4 (Datenschnitt: 06.10.2021).....	103
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,5 (Datenschnitt: 06.10.2021).....	105
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des CCyR (Datenschnitt: 06.10.2021).....	108
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Schmerzen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	115
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Fatigue (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	115
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Übelkeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	116
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Schlafstörungen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	116
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gefühl der Sorge und Kummer (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	117

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Kurzatmigkeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	117
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gedächtnisprobleme (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	118
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Appetitlosigkeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	118
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Schläfrigkeit (Benommenheit) (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	119
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Mundtrockenheit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	119
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gefühl von Traurigkeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	120
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Erbrechen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	120
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	121
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Diarrhö (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	121
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Geschwollene Gliedmaßen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	122
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Ausschlag (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	122
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Muskelkater/-krämpfe (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	123
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Neigung zu Blutergüssen/Blutungen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	123
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gefühl von Unwohlsein (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	124

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Kopfschmerzen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	124
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Alltagstätigkeiten (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	125
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Stimmung (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	125
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Arbeit (einschließlich Hausarbeit) (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	126
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Beziehungen zu anderen Menschen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	126
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gehen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	127
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Lebensfreude (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	127
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Symptom Gesamtscore (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021).....	128
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Beeinträchtigung Gesamtscore (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	128
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	134
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 10 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	134
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	135
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7) (Datenschnitt: 06.10.2021)	140
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der versäumten Arbeitszeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)	145

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021) ..	145
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021) ..	146
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021) ..	146
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads ..	153
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3).....	155
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ..	157
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	159
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (jeglicher Schweregrad) ..	166
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (CTCAE-Grad ≥ 3).....	166
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (Schwerwiegend).....	167
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (jeglicher Schweregrad) ..	167
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (CTCAE-Grad ≥ 3).....	168
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (Schwerwiegend).....	168
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad).....	169
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) ..	169
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegend).....	170
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (jeglicher Schweregrad) ..	170
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (CTCAE-Grad ≥ 3) ..	171
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (Schwerwiegend) ..	171
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad) ..	172

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad ≥ 3).....	172
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad).....	173
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad ≥ 3)	173
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (Schwerwiegend).....	174
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (jeglicher Schweregrad)	174
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (CTCAE-Grad ≥ 3)	175
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (Schwerwiegend).....	175
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (jeglicher Schweregrad)	176
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (CTCAE-Grad ≥ 3).....	176
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (jeglicher Schweregrad)	177
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (CTCAE-Grad ≥ 3).....	177
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (jeglicher Schweregrad)	178
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3).....	178
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (Schwerwiegend).....	179
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (jeglicher Schweregrad)	179
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3)	180
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (Schwerwiegend).....	180
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (jeglicher Schweregrad)	181
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (CTCAE-Grad ≥ 3)	181
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (Schwerwiegend)	182

Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (jeglicher Schweregrad).....	182
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3)	183
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (jeglicher Schweregrad)	183
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (CTCAE-Grad ≥ 3).....	184
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (Schwerwiegend).....	184
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (jeglicher Schweregrad).....	185
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3)	185
Abbildung 93: Reversibilität auf CTCAE-Grad ≤ 2 von Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3)	188
Abbildung 94 (Anhang): Patientenfluss der Studie ASCEMBL (Datenschnitt vom 06.10.2021).....	276

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2GTKI	TKI der 2. Generation
AESI	UE von besonderem Interesse
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AP	Akzelerierte Phase
ATP	Adenosintriphosphat
BCR::ABL	Breakpoint cluster-region-Abelson gene
BID	Zweimal täglich
BK	Blastenkrise
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CRF	Prüfbogen
CRS	Case Retrieval Strategy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
CyR	Zytogenetisches Ansprechen
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMR	Tiefes molekulares Ansprechen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
ELTS-Score	EUTOS long-term survival-Score
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HLGTs	High level group terms
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLTs	High level terms
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRT	Interaktive Antworttechnologie
ITT	Intention to Treat
IS	Internationale Skala
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Recognition System
IWRS	Interaktives Webdialogsystem
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MCyR	Majores zytogenetisches Ansprechen
MDASI	M.D. Anderson Symptom Inventory
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mCyR	minores CyR
minCyR	minimales CyR
MID	Minimal Important Difference
MMR	Gutes molekulares Ansprechen
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MTC	Mixed Treatment Comparison
MR	Molekulares Ansprechen

Abkürzung	Bedeutung
n.e.	Nicht erreicht
n.d.	Nicht durchgeführt
n/N	Anzahl Patienten
NMQ	Novartis MedDRA Queries
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OS	Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen
PFS	Progressionsfreies Überleben
PGIC	Patient Global Impression of Change
Ph	Philadelphia-Chromosom
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R/I	Resistenz oder Unverträglichkeit
RQ	Real Time Quantitative
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TFR	Behandlungsfreie Remission
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase

Abkürzung	Bedeutung
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Asciminib den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten [1].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V [2] und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [3] gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt [3].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asciminib bei der 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 auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie ASCEMBL. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ erfolgen.

Datenquellen

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, wird auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie ASCEMBL (CABL001A2301) bestimmt.

In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie ASCEMBL wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib gegenüber Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit Chronisch myeloischer Leukämie - Chronische Phase (CML-CP), welche zuvor mit zwei oder mehr Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiven Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden, untersucht.

Insgesamt wurden 233 Patienten in 87 Studienzentren aus 25 Ländern weltweit in die Studie eingeschlossen (zu den detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-85). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 zu den Studienarmen Asciminib (N=157) und Bosutinib (N=76). In beiden Studienarmen wurden die Patienten stratifiziert nach Vorliegen eines Majoren zytogenetischen Ansprechens (MCyR, *Major Cytogenetic Response*) (MCyR [komplett oder partiell] vs. kein MCyR [minor, minimal oder kein]). Asciminib wurde in der Dosierung 40 mg oral zweimal täglich (BID) (nüchtern) und Bosutinib in der Dosierung 500 mg oral täglich (QD) (zu einer Mahlzeit) verabreicht.

Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß European LeukemiaNet (ELN)-Leitlinie [4]) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierter Kriterien [5] und sofern dies nach Maßgabe des Prüfarztes im Interesse der Patienten war, innerhalb von 96 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, zu einer Therapie mit Asciminib wechseln. Die Patienten konnten die Therapie mit Asciminib bis zum Ende der Behandlungsphase erhalten.

Die geplante Behandlung in der Studie wurde für jeden Patienten bis zum Ende der Behandlungsphase durchgeführt, d.h. bis zu 96 Wochen nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, oder bis zu 48 Wochen, nachdem der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Da es sich bei Asciminib um ein Orphan Drug handelt, wurde der Bewertung die Zulassungsstudie von Asciminib (Studie ASCEMBL) zugrunde gelegt.

Bei der weiterhin zur Zulassung und supportiv eingereichten klinischen Studie CABL001X2101 handelt es sich um eine unverblindete, nicht vergleichende Phase-1-Dosisfindungs-Studie [6]. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms wird diese für die Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen und daher im Weiteren nicht betrachtet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asciminib erfolgte auf Grundlage der Zulassungsstudie ASCEMBL. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der Studie beurteilt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine Studie eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie ASCEMBL (CABL001A2301) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib gegenüber Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden, untersucht. Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

Für die Endpunkte **Gesamtüberleben**, **Progressionsfreies Überleben** sowie **Progression in die Blastenkrise** zeigte sich aufgrund der wie erwartet geringen Ereigniszahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Für den Endpunkt **Zeit bis zum Therapieversagen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,44 [0,31; 0,61]; <0,001). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum Therapieversagen mehr als fünfmal länger als unter Bosutinib (2,03 Jahre vs. 0,46 Jahre).

Beim Endpunkt **Ansprechen** zeigte sich, dass unter Asciminib an bzw. bis zu allen betrachteten Zeitpunkten statistisch signifikant mehr Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (major molecular response, MMR) gegenüber Bosutinib erreichen konnten. Dies war im Asciminib-Arm zum letzten Auswertzeitpunkt (MMR an Woche 96) sogar bei mehr als doppelt so vielen Patienten im Vergleich zum Bosutinib-Arm der Fall (Relatives Risiko ([95%-KI]; p-Wert) 2,38 [1,36; 4,16]; <0,001).

Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib zeigen sich bei den mittels MDASI-CML, EQ-5D VAS und PGIC Fragebögen erhobenen **patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik und Gesundheitszustand**:

- Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte für den Großteil aller betrachteten Einzelitems des M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)-CML Fragebogens nachgewiesen werden und insbesondere für die Gesamtscores „Symptom“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002) und „Beeinträchtigung“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073).
- Ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib ergab sich unter Verwendung der validierten Relevanzschwelle von 7 Punkten für den mittels EuroQol – 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS) erhobenen Gesundheitszustand (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030) und 10 Punkten (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015). Bei Anwendung einer Relevanzschwelle von 15% ergäbe sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200).
- Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte auch durch die Patient Global Impressions Scale (PGIC) belegt werden (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042).

Für die mittels dem Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-CML Fragebogen erhobene **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** belegen statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich aller betrachteten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]; p-Wert):

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,68 [0,48; 0,96]; 0,028
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,50 [0,28; 0,90]; 0,018
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: 0,21 [0,10; 0,44]; $<0,001$
- Weiterhin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich folgender AESI (HR [95%-KI]; p-Wert):
 - Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad: 0,18 [0,12; 0,27]; $<0,001$; CTCAE-Grad 1-2: 0,18 [0,12; 0,26]; $<0,001$; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,18 [0,05; 0,58]; 0,001)
 - Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad: 0,23 [0,12; 0,44]; $<0,001$; CTCAE-Grad 1-2: 0,27 [0,14; 0,52]; $<0,001$; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,09 [0,03; 0,32]; $<0,001$)
 - Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad: 0,45 [0,26; 0,76]; 0,002; CTCAE-Grad 1-2: 0,51 [0,30; 0,89]; 0,015; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,06 [0,01; 0,53]; $<0,001$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Asciminib zeigte sich nur bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3 : HR 2,58 95%-KI [1,14; 5,80]; 0,018). Die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien traten jedoch beim überwiegenden Teil der Patienten nur zu Beginn der Behandlung und einmalig auf, bildeten sich in ≤ 1 Monat auf einen CTCAE-Grad ≤ 2 zurück, konnten in den meisten Fällen mit einer Dosisreduktion/-unterbrechung behandelt werden und führten nur in wenigen Fällen zu einem Abbruch der Therapie. Bezüglich der AESI Blutungen als mögliche Folgekomplikation einer Thrombozytopenie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen.

Zusammenfassend führt die Therapie mit Asciminib gegenüber Bosutinib zu signifikanten Vorteilen beim Erreichen des guten molekularen Ansprechens, bei der krankheitsbezogenen Symptomatik und beim Gesundheitszustand. Gleichzeitig hat Asciminib ein deutlich vorteilhafteres Verträglichkeitsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Adenosintriphosphat-kompetitive Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die chronische myeloische Leukämie (CML) von einer tödlichen Krankheit in eine Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung transformiert. Einige Patienten sprechen jedoch nicht auf die TKI-Therapie an (primäre Resistenz), verlieren das Ansprechen (sekundäre Resistenz), oder leiden unter Unverträglichkeit. Die bisher verfügbaren Therapien für Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit (R/I) auf ≥ 2 TKI sind oft durch schwache Wirksamkeit, Sicherheitsbedenken oder beides limitiert.

Die bisherigen TKI wirken über die Verdrängung von ATP aus seiner Bindestelle innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne. Punktmutationen in diesem Bereich können zu Resistenzen führen. Asciminib ist ein neuartiger, spezifisch gegen die ABL1-Myristoyl-Tasche gerichteter Inhibitor, der die Kinaseaktivität von BCR::ABL1 über allosterische Bindung hemmt (STAMP-Inhibitor). Asciminib hat damit das Potenzial, die Aktivität gegen ABL1-Kinase-Domänen-Mutationen aufrechtzuerhalten, die eine Resistenz gegen die bisher verfügbaren TKI bewirken. Die hohe Spezifität gegenüber der therapeutischen Zielstruktur reduziert darüber hinaus das Risiko für Nebenwirkungen aufgrund sog. „Off-Target“-Effekte.

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCSEMBL. Die Studie ASCSEMBL bietet eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ib) bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ASCSEMBL ist daher als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dabei begründet sich der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib wie folgt:

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** trat in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Wie die Ergebnisse zur **Morbidität** zeigen, erreichten unter Asciminib statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) als unter Bosutinib. Das Erreichen des MMR bedeutet, dass der BCR::ABL1-Spiegel um das mindestens 1.000-fache unter einen standardisierten Baseline-Wert gesunken ist und die Leukämiezellen entsprechend auf $\leq 0,1$ % reduziert wurden. Da ein Fortschreiten der Krankheit nach Erreichen dieses Grades der Zytoreduktion selten ist, ist das Erreichen einer MMR prädiktiv für eine CML-spezifische Überlebensrate von nahezu 100%. Es handelt es sich somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.

Im Vergleich zu Bosutinib wurden mit Asciminib statistisch signifikante Vorteile bei der Stabilisierung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC sowie statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden bzw. belastenden Symptomen gemäß MDASI-CML

nachgewiesen. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und eine „spürbare Linderung der Erkrankung“. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie „Morbidity“ damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit ein Zusatznutzen nicht belegt.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, ist die Asciminib-Therapie im Vergleich zu Bosutinib zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert, insbesondere einer bedeutsamen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Nachteile von Asciminib wurden lediglich bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) beobachtet, die Thrombozytopenie war meist transient, gut behandelbar und führte nicht zu mehr Blutungen. Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit in der Kategorie Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

In der **Gesamtschau** zeigte sich unter Asciminib gegenüber Bosutinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Verdoppelung des Anteils Patienten mit MMR; verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen; Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC), einer Abschwächung schwerwiegender bzw. belastender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Symptomatik gemäß MDASI-CML) sowie einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (geringere Gesamtraten UE und diverser AESI). In der Gesamtsicht ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber Bosutinib mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie ASCSEMBL und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 2,29 [0,27; 19,59]; 0,438	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidity		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,68 [0,22; 2,05]; 0,488	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Progression in die Blastenkrise	HR: 0,29 [0,06; 1,32]; 0,089	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,44 [0,31; 0,61]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Gutes molekulares Ansprechen		
MMR an Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]; 0,029	beträchtlicher Zusatznutzen
MMR bis zu Woche 24	RR: 1,89 [1,04; 3,43]; 0,027	
MMR an Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]; 0,007	
MMR bis zu Woche 48	RR: 1,77 [1,08; 2,92]; 0,017	
MMR an Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]; <0,001	
MMR bis zu Woche 96	RR: 1,80 [1,16; 2,80]; 0,005	
Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund)	HR: 2,19 [1,29; 3,71]; 0,0035	
Dauer des MMR	HR: 0,45 [0,04; 5,13]; 0,506	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Symptomatik gemäß MDASI-CML		
Schmerzen ^a	HR: 0,352 [0,171; 0,724]; 0,0046	beträchtlicher Zusatznutzen
Fatigue ^a	HR: 0,412 [0,204; 0,834]; 0,0137	beträchtlicher Zusatznutzen
Übelkeit ^a	HR: 0,162 [0,065; 0,404]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schlafstörungen ^a	HR: 0,559 [0,296; 1,056]; 0,0732	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gefühl der Sorge und Kummer ^a	HR: 0,558 [0,287; 1,085]; 0,0857	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kurzatmigkeit ^a	HR: 0,507 [0,245; 1,050]; 0,0674	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gedächtnisprobleme ^a	HR: 0,722 [0,341; 1,529]; 0,3953	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Appetitlosigkeit ^a	HR: 0,214 [0,097; 0,473]; 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^a	HR: 0,471 [0,243; 0,912]; 0,0257	beträchtlicher Zusatznutzen
Mundtrockenheit ^a	HR: 0,222 [0,085; 0,584]; 0,0023	beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gefühl von Traurigkeit ^a	HR: 0,332 [0,153; 0,724]; 0,0055	beträchtlicher Zusatznutzen
Erbrechen ^a	HR: 0,208 [0,063; 0,687]; 0,0100	beträchtlicher Zusatznutzen
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^a	HR: 0,647 [0,312; 1,341]; 0,2417	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Diarrhö ^a	HR: 0,118 [0,051; 0,274]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Geschwollene Gliedmaßen ^a	HR: 0,732 [0,296; 1,808]; 0,4986	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ausschlag ^a	HR: 0,555 [0,246; 1,251]; 0,1555	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Muskelkater/-krämpfe ^a	HR: 0,410 [0,188; 0,895]; 0,0252	beträchtlicher Zusatznutzen
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^a	HR: 0,710 [0,241; 2,089]; 0,5337	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gefühl von Unwohlsein ^a	HR: 0,246 [0,123; 0,494]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Kopfschmerzen ^a	HR: 0,476 [0,219; 1,037]; 0,0617	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Alltagstätigkeiten ^a	HR: 0,340 [0,177; 0,652]; 0,0012	beträchtlicher Zusatznutzen
Stimmung ^a	HR: 0,268 [0,121; 0,591]; 0,0011	beträchtlicher Zusatznutzen
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^a	HR: 0,384 [0,197; 0,752]; 0,0052	beträchtlicher Zusatznutzen
Beziehungen zu anderen Menschen ^a	HR: 0,300 [0,137; 0,656]; 0,0026	beträchtlicher Zusatznutzen
Gehen ^a	HR: 0,916 [0,398; 2,108]; 0,8359	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lebensfreude ^a	HR: 0,496 [0,214; 1,148]; 0,1015	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Symptom Gesamtscore ^b	HR: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002	beträchtlicher Zusatznutzen
Beeinträchtigung Gesamtscore ^b	HR: 0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073	beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS ^c	HR: 0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030	beträchtlicher Zusatznutzen
EQ-5D VAS ^d	HR: 0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015	beträchtlicher Zusatznutzen
EQ-5D VAS ^e	HR: 0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitszustand gemäß PGIC		
PGIC ^f	HR: 0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042	beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML		
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^e	HR: 1,144 [0,224; 5,838]; 0,8713	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^e	HR: 0,791 [0,190; 3,283]; 0,7463	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der insgesamten Beeinträchtigung der Arbeit ^e	HR: 0,999 [0,286; 3,490]; 0,9989	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^e	HR: 0,627 [0,279; 1,407]; 0,2575	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	HR: 0,55 [0,41; 0,74]; <0,001	- ^g
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,68 [0,48; 0,96]; 0,028	geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE	HR: 0,50 [0,28; 0,90]; 0,018	beträchtlicher Zusatznutzen
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 0,21 [0,10; 0,44]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Herzversagen (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ödem und Flüssigkeitsretention		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,88 [0,36; 2,17]; 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,88 [0,36; 2,17]; 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gastrointestinale Toxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,18 [0,05; 0,58]; 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: 0,77 [0,07; 8,70]; 0,834	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Blutung		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,93 [0,40; 2,14]; 0,862	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,92 [0,37; 2,25]; 0,851	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,12 [0,11; 11,03]; 0,923	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,12; 0,44]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,27 [0,14; 0,52]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Überempfindlichkeit		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,45 [0,26; 0,76]; 0,002	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,51 [0,30; 0,89]; 0,015	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,91 [0,28; 2,93]; 0,878	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,73 [0,18; 2,95]; 0,657	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,90 [0,17; 4,72]; 0,904	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: 1,15 [0,12; 11,33]; 0,902	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Erythropenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,06 [0,43; 2,58]; 0,903	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,15 [0,45; 2,97]; 0,774	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,30 [0,05; 1,79]; 0,161	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Neutropenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,05 [0,58; 1,89]; 0,874	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,90 [0,46; 1,76]; 0,763	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,64; 2,58]; 0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Leukopenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,98 [0,55; 1,74]; 0,945	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,86 [0,45; 1,65]; 0,659	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,64; 2,58]; 0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Thrombozytopenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,52 [0,85; 2,72]; 0,160	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,25 [0,68; 2,32]; 0,480	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]; 0,018	Größerer Schaden

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pankreatische Toxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,77 [0,31; 1,94]; 0,577	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,97 [0,34; 2,76]; 0,947	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,61 [0,17; 2,16]; 0,435	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verlängerung des QTc-Intervalls		
Jeglicher Schweregrad	HR: 2,12 [0,25; 17,89]; 0,480	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,60 [0,18; 14,51]; 0,674	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Reproduktionstoxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,12 [0,12; 10,83]; 0,924	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,41 [0,03; 6,61]; 0,519	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Phototoxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<p>a: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten b: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten c: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten d: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten e: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten f: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7 g: nur ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response); n.e.: Nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Asciminib den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten [1].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V [2] und § 12 Nr. 1 der Verfo des G-BA [3] gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt [3].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asciminib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie ASCSEMBL. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ erfolgen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht zutreffend.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht zutreffend.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Nicht zutreffend.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Nicht zutreffend.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Adressierung von Therapiewechseln

Aufgrund des in der Studie ASCEMBL möglichen Therapiewechsels von Bosutinib auf Asciminib (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1) wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) und Progressionsfreies Überleben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Gesamtüberleben: Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert.
- Progressionsfreies Überleben: Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Progression in die akzelerierte Phase/Blasenkrise; Tod jeglicher Ursache) aufgetreten war und die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert.

Adressierung von Diskrepanzen im Stratifizierungsfaktor MCyR

In der Studie ASCEMBL wurden die Patienten in beiden Studienarmen stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR [komplett oder partiell] vs. kein MCyR [minor, minimal oder kein]). Diesbezüglich ergaben sich Diskrepanzen hinsichtlich der Angaben in der interaktiven Antworttechnologie (IRT, *Interactive Response Technology*) im Vergleich zu den Angaben im Prüfbogen (CRF, *Case Report Form*) (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1.2), die in Sensitivitätsanalysen adressiert wurden. In den bezüglich dieser Diskrepanz für den Studienbericht durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten sich konsistente Ergebnisse zur primären Analyse [7, 8]. Ebenso zeigten sich bei den für das vorliegende Dossier diesbezüglich durchgeführten Auswertungen (Berechnung der stratifizierten Modelle aller Endpunkte mittels Stratum gemäß IRT vs. Stratum gemäß CRF) konsistente Ergebnisse mit Abweichungen lediglich in der 2. Nachkommastelle, siehe Anhang 4-G.10 bzw. [9].

Zeit bis zur ersten Verschlechterung patientenberichteter Endpunkte

Für die im vorliegenden Dossier betrachteten patientenberichteten Endpunkte „Symptomatik gemäß MDASI-CML“, „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS“, „Gesundheitszustand gemäß PGIC“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML“ wurde als primäre Analyse die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Verschlechterung um die

jeweilige Relevanzschwelle und keine anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb dieser Relevanzschwelle oder die Verschlechterung ereignete sich zum letzten Erhebungszeitpunkt) dargestellt. Vor dem Hintergrund der chronischen Natur der CML und der notwendigen langfristigen Therapie wird die dauerhafte Verschlechterung als sachgerechte Auswertungsform angesehen. Eine derartige Auswertung ist robust gegenüber im vorliegenden Fall weniger relevanten, einmaligen sprunghaften Veränderungen (positiv wie negativ) der Skalenwerte und wurde vom G-BA bereits akzeptiert [10, 11]. Aus Transparenzgründen wird in Anhang 4-G.1 als Sensitivitätsanalyse die Zeit bis ersten Verschlechterung dargestellt. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind im Wesentlichen und insbesondere bezüglich der betrachteten Gesamtskalen des MDASI-CML konsistent zu den Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und bestätigen diese.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.11).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikationen untersucht. Dazu wurden Subgruppenanalysen für alle betrachteten Endpunkte durchgeführt. Davon ausgenommen sind Endpunkte bzw. Auswertungen von Endpunkten, die für die vorliegende Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt werden.

Für die Subgruppenanalysen wurden die folgenden, im statistischen Analyseplan der Studie ASCSEMBL [12] prädefinierten, Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Stratifikationsfaktor gemäß Interactive Response Technology (IRT): MCyR vs. kein MCyR
- Geschlecht: weiblich vs. männlich
- Abstammung: asiatisch vs. kaukasisch vs. andere
- Altersklasse: (≥ 18 - < 65 Jahre) vs. ≥ 65 Jahre, ≥ 75 Jahre
- Grund für den Abbruch des letzten TKI: mangelnde Wirksamkeit vs. Unverträglichkeiten
- Anzahl vorheriger TKI-Therapien: 2 vs. 3 vs. ≥ 4
- Linie der randomisierten Therapie: Drittlinie vs. Viertlinie vs. \geq Fünfflinie
- Mit oder ohne BCR::*ABL*-Mutation an Woche 1 Tag 1: Wildtyp vs. mutiert
- BCR::*ABL*-Rate zu Studienbeginn: $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$

Zur Berücksichtigung von in der Vorlage geforderten Ländereffekten wurde zusätzlich das Merkmal „Geografische Region“ (Europa vs. andere) ausgewertet. Zentrumseffekte wurden nicht ausgewertet, da fast alle Zentren wenige (< 10) Patienten hatten.

Da die im statistischen Analyseplan prädefinierten Endpunktanalysen [12] mit der Kovariate „Stratifikationsfaktor gemäß IRT (MCyR vs. kein McyR)“ durchgeführt wurden und relevante Überschneidungen zwischen diesem Subgruppenmerkmal und dem außerdem prädefinierten Subgruppenmerkmal „Stratifikationsfaktor gemäß Prüfbogen (CRF) (MCyR vs. kein McyR)“ bestehen, wurde auf Subgruppenanalysen mit letztgenanntem Merkmal verzichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2 für diesbezüglich durchgeführte Sensitivitätsanalysen).

Das Merkmal „Alterklasse“ war im statistischen Analyseplan [12] in nicht disjunkten Kategorien definiert als (≥ 18 - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Da durch die Überschneidung der Merkmalsausprägungen „ ≥ 65 Jahre“ und „ ≥ 75 Jahre“ Patienten doppelt gezählt werden, wurde das Merkmal „Alterklasse“ wie oben beschrieben ausgewertet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ASCEMBL	ja	ja	laufend	<u>Behandlungsdauer:</u> Bis zu 96 Wochen nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, oder bis zu 48 Wochen, nachdem der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. <u>Nachbeobachtung:</u> Bis zu fünf Jahre beginnend ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.	<ul style="list-style-type: none"> • Asciminib • Bosutinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Da es sich bei Asciminib um ein Orphan Drug handelt, wurde der Bewertung die Zulassungsstudie von Asciminib (Studie ASCEMBL) zugrunde gelegt. In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie ASCEMBL (CABL001A2301) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib gegenüber Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden, untersucht.

Bei der weiterhin zur Zulassung und supportiv eingereichten klinischen Studie CABL001X2101 handelt es sich um eine unverblindete, nicht vergleichende Phase-1-Dosisfindungs-Studie [6]. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms wird diese für die Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen und daher im Weiteren nicht betrachtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

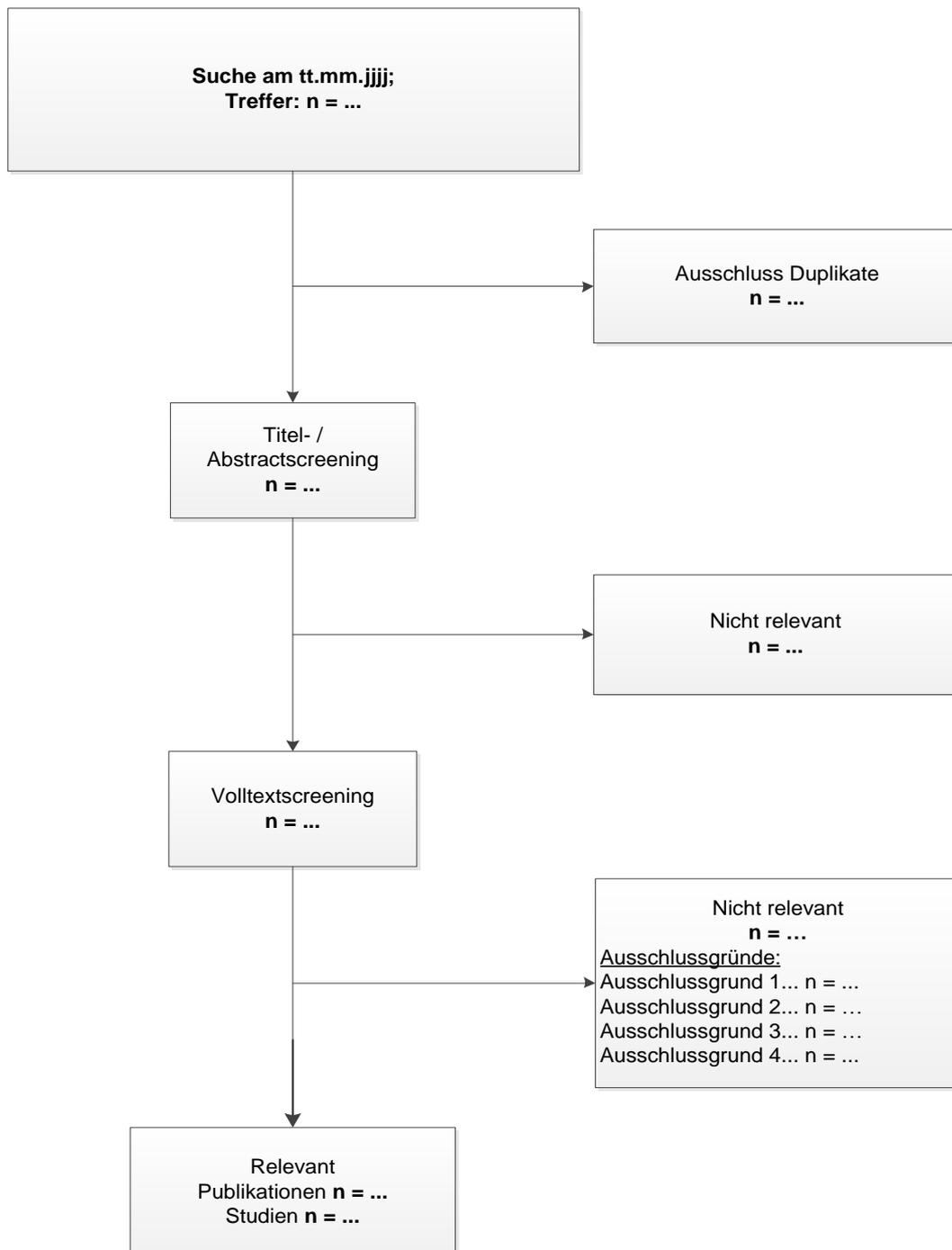


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen ausschließlich

auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Da es sich bei Asciminib um ein Orphan Drug handelt, wurde der Bewertung die Zulassungsstudie von Asciminib (Studie ASCSEMBL) zugrunde gelegt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs

dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Da es sich bei Asciminib um ein Orphan Drug handelt, wurde der Bewertung die Zulassungsstudie von Asciminib (Studie ASCSEMBL) zugrunde gelegt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Da es sich bei Asciminib um ein Orphan Drug handelt, wurde der Bewertung die Zulassungsstudie von Asciminib (Studie ASCSEMBL) zugrunde gelegt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte 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])
ASCSEMBL	ja	ja	nein	ja: Studienbericht [7, 8, 13]; Protokoll [5]; Statistischer Analyseplan [12]	ja [14–18]	ja: [19, 20]; zusätzliche Analysen siehe Anhang 4-G und [9]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte 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])
<p>ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ASCEMBL	randomisiert, offen, aktiv-kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit CML- CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP- kompetitiven TKI behandelt wurden.	Asciminib (n=157) Bosutinib (n=76)	<u>Behandlungsdauer:</u> Bis zu 96 Wochen nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, oder bis zu 48 Wochen, nachdem der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde ^a <u>Nachbeobachtung:</u> Bis zu fünf Jahre beginnend ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat. <u>Datenschnitte:</u> siehe Tabelle 4-16	<u>Ort:</u> 87 Zentren in 25 Ländern mit gescreenten Patienten (Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Libanon, Mexiko, Niederlande, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Schweiz, Serbien, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland, Vereinigte Staaten von Amerika) <u>Zeitraum:</u> • Studienbeginn: 26.10.2017 (erster Patient, erste Visite)	<u>Primärer Endpunkt:</u> MMR an Woche 24 <u>Zentrale sekundärer Endpunkt:</u> MMR an Woche 96 <u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> • CCyR • Dauer des CCyR • MMR • Zeit bis zum MMR • Dauer des MMR • MR4; MR4,5 • Zeit bis zum Therapie- versagen • PFS • OS • MDASI-CML • PGIC • EQ-5D-5L • WPAI

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<ul style="list-style-type: none"> • Studie noch laufend 	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse
<p>a: zur tatsächlichen Behandlungsdauer siehe Tabelle 4-15.</p> <p>ATP: Adenosintriphosphat; CyR: Zytogenetisches Ansprechen; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CML: Chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MR4/MR4,5: Tiefes molekulares Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Asciminib	Bosutinib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ASCEMBL	Asciminib 40 mg oral BID (nüchtern)	Bosutinib 500 mg oral QD (zu einer Mahlzeit)	<p><u>Begleitmedikation</u></p> <p>Jede Begleitmedikation, die zur unterstützenden Behandlung des Patienten als notwendig erachtet wurde, war erlaubt. Explizit verboten waren, je nach Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asciminib: Andere Anti-Tumor-Medikamente; starke Hemmer/Induktoren von CYP3A4/5 und starke Induktoren von UGT1A/2B; Wirkstoffe mit bekanntem, möglichem oder konditionalem Risiko für Torsades de Pointes; pflanzliche Präparate/Medikationen • Bosutinib: Andere Anti-Tumor-Medikamente; starke oder moderate Hemmer/Induktoren von CYP3A; pH-verändernde Medikationen <p><u>Dosisanpassungen</u></p> <p>Im Falle von Unverträglichkeiten bezüglich der Studienmedikation konnte die Gabe unterbrochen oder die Dosis reduziert werden. Die diesbezüglichen Kriterien sind im Protokoll hinterlegt [5]. Für Asciminib war eine Dosisreduktion erlaubt (40 mg BID auf 20 mg BID), für Bosutinib waren zwei Dosisreduktionen erlaubt (500 mg QD auf 4x 100 mg QD und auf 3x 100 mg QD).</p> <p>Für Asciminib waren Dosiserhöhungen nicht erlaubt. Für Bosutinib war eine Erhöhung der Dosis auf 600 mg QD erlaubt, sofern keine UE ≥ Grad 3 auftraten und bis zu Woche 8 kein CHR oder bis zu Woche 12 kein CCyR erreicht wurde.</p> <p><u>Therapiewechsel:</u></p> <p>Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie [4]) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierter Kriterien [5] und sofern dies nach Maßgabe des Prüfarztes im Interesse der Patienten war, innerhalb von 96 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, zu</p>

Studie	Asciminib	Bosutinib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			einer Therapie mit Asciminib wechseln. Die Patienten konnten die Therapie mit Asciminib bis zum Ende der Behandlungsphase erhalten.
BID: Zweimal täglich; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; CYP: Cytochrom P450; ELN: European LeukemiaNet; mg: Milligramm; QD: Einmal täglich; UE: Unerwünschte Ereignisse; UGT: UDP-Glucuronosyl-transferase			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden
Arzneimittel (Demographische Charakteristika)

	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Alter		
n	157	76
Mittelwert (SD)	51,0 (13,48)	51,0 (13,95)
Median	52,0	52,0
Altersklasse – n (%)		
18 bis < 65 Jahre	128 (81,5)	61 (80,3)
65 bis < 75 Jahre	25 (15,9)	13 (17,1)
≥ 75 Jahre	4 (2,5)	2 (2,6)
< 65 Jahre	128 (81,5)	61 (80,3)
≥ 65 Jahre	29 (18,5)	15 (19,7)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	75 (47,8)	45 (59,2)
Männlich	82 (52,2)	31 (40,8)
Abstammung – n (%)		
Asiatisch	22 (14,0)	11 (14,5)
Kaukasisch	119 (75,8)	57 (75,0)
Andere	16 (10,2)	8 (10,5)
Ethnie – n (%)		
Hispanisch oder Latino	15 (9,6)	17 (22,4)
Weder Hispanisch noch Latino	102 (65,0)	43 (56,6)
Nicht berichtet	23 (14,6)	11 (14,5)
Unbekannt	17 (10,8)	5 (6,6)
Gewicht (kg)		
n	153	76

	Ascminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Mittelwert (SD)	78,7 (17,71)	76,9 (20,82)
Median	78,1	75,0
Body Mass Index (kg/m²)		
n	152	76
Mittelwert (SD)	27,9 (6,52)	27,4 (7,16)
Median	26,9	25,8
ECOG-Performance Status – n (%)		
0	126 (80,3)	62 (81,6)
1	28 (17,8)	14 (18,4)
2	2 (1,3)	0
Fehlend	1 (0,6)	0
Geographische Region – n (%)		
Europa ^a	90 (57,3)	45 (59,2)
Andere	67 (42,7)	31 (40,8)
OECD-Land		
Ja	106 (67,5)	50 (65,8)
Nein	51 (32,5)	26 (34,2)
a: einschließlich Türkei und Russland ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; n/N: Anzahl Patienten; m ² : Quadratmeter; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Anamnese)

	Ascminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Zeit seit Erstdiagnose der CML (Jahre)		
n	157	76
Mittelwert (SD)	6,2 (5,75)	7,0 (5,63)
Median	3,8	5,1
Extramedulläre Beteiligung – n (%)		
Nein	149 (94,9)	72 (94,7)
Ja	8 (5,1)	4 (5,3)
Lokalisation der extramedullären Beteiligung – n (%)		
Milz	8 (5,1)	4 (5,3)

	Ascminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Leber	1 (0,6)	1 (1,3)
CML: Chronisch myeloische Leukämie; n/N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse Knochenmarkaspiration)

	Ascminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
BCR::ABL Mutation – n (%)		
Wildtyp	125 (79,6)	63 (82,9)
Mutiert	17 (10,8)	8 (10,5)
Fehlend	15 (9,6)	5 (6,6)
BCR::ABL Verhältnis zu Studienbeginn (%)		
≥1%	142 (90,4)	72 (94,7)
<1%	15 (9,6)	4 (5,3)
Blasten (%) im Knochenmark		
n	139	69
Mittelwert (SD)	1,42 (1,698)	1,76 (2,192)
Median	1,00	1,00
Blasten (%) im Knochenmark – n (%)		
0%	34 (21,7)	9 (11,8)
> 0% bis < 5%	97 (61,8)	56 (73,7)
≥ 5% bis <15%	8 (5,1)	4 (5,3)
≥ 15%	0	0
Fehlend	18 (11,5)	7 (9,2)
Promyelozyten (%) im Knochenmark		
n	134	68
Mittelwert (SD)	3,55 (4,175)	2,81 (2,989)
Median	2,00	2,00
Blasten und Promyelozyten (%) im Knochenmark – n (%)		
n	140	71
Mittelwert (SD)	4,81 (4,556)	4,40 (3,932)
Median	4,00	3,00

	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Jegliche andere Chromosomenaberration in Ph+-Metaphasen – n (%)		
Ja	16 (10,2)	16 (21,1)
Nein	129 (82,2)	58 (76,3)
Fehlend	12 (7,6)	2 (2,6)
Jegliche andere Chromosomenaberration in Ph--Metaphasen – n (%)		
Ja	11 (7,0)	9 (11,8)
Nein	134 (85,4)	65 (85,5)
Fehlend	12 (7,6)	2 (2,6)
Ph+-Metaphasen (%) im Knochenmark		
n	122	67
Mittelwert (SD)	61,63 (39,481)	64,37 (38,754)
Median	75,00	85,00
Ph+-Metaphasen (%) im Knochenmark – n (%)		
> 95%	41 (26,1)	25 (32,9)
> 65% - 95%	26 (16,6)	13 (17,1)
> 35% - 65%	11 (7,0)	8 (10,5)
> 0% - 35%	25 (15,9)	16 (21,1)
0%	19 (12,1)	5 (6,6)
Fehlend	35 (22,3)	9 (11,8)
MCyR – n (%)		
Ja	44 (28,0)	21 (27,6)
Nein	78 (49,7)	46 (60,5)
Fehlend ^a	35 (22,3)	9 (11,8)
MCyR^b – n (%)		
Mit MCyR gemäß IRT	46 (29,3)	22 (28,9)
Mit MCyR gemäß CRF	39 (24,8)	18 (23,7)
Ohne MCyR gemäß CRF	7 (4,5)	4 (5,3)
Ohne MCyR gemäß IRT	111 (70,7)	54 (71,1)
Mit MCyR gemäß CRF	18 (11,5)	7 (9,2)
Ohne MCyR gemäß CRF	93 (59,2)	47 (61,8)
a: Einschließlich fehlende Knochenmarkaspirate, Knochenmarkaspirate von unzureichender Qualität und Knochenmarkaspirate mit weniger als 20 untersuchten Metaphasen.		

	Ascminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
b: Die Übereinstimmungsrate zwischen Stratum gemäß IRT und Stratum gemäß CRF beträgt 84,5% (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1.2).		
BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CML: Chronisch myeloische Leukämie; CRF: Prüfbogen; IRT: Interactive Response Technology; MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen; n/N: Anzahl Patienten; Ph: Philadelphia-Chromosom; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Vortherapien)

	Ascminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Vorherige TKI – n (%)		
Dasatinib	131 (83,4)	65 (85,5)
Imatinib	130 (82,8)	63 (82,9)
Nilotinib	104 (66,2)	56 (73,7)
Ponatinib	23 (14,6)	18 (23,7)
Andere	5 (3,2)	4 (5,3)
Radotinib	4 (2,5)	2 (2,6)
Anzahl vorheriger TKI – n (%)		
2	89 (56,7)	33 (43,4)
3	53 (33,8)	33 (43,4)
4	14 (8,9)	7 (9,2)
≥5	1 (0,6)	3 (3,9)
Anzahl vorheriger Therapielinien mit TKI – n (%)		
2	82 (52,2)	30 (39,5)
3	44 (28,0)	29 (38,2)
4	24 (15,3)	10 (13,2)
≥5	7 (4,5)	7 (9,2)
Grund für Abbruch der letzten TKI-Therapie – n (%)		
Mangelnde Wirksamkeit	95 (60,5)	54 (71,1)
Unverträglichkeiten	59 (37,6)	22 (28,9)
Andere	3 (1,9)	0
Vorherige Nicht-TKI-Therapie – n (%)		
Nein	101 (64,3)	51 (67,1)
Ja	56 (35,7)	25 (32,9)
Vorherige TKI: begonnen und beendet vor dem Beginn der Studienmedikation. Letzte TKI: basiert auf dem Datum der ersten Gabe.		

	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
n/N: Anzahl Patienten; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign der Studie ASCSEMBL

In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie ASCSEMBL (CABL001A2301) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib gegenüber Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden, untersucht.

Der Studienkomparator Bosutinib stellt derzeit den im Anwendungsgebiet (CML in der dritten oder späteren Therapielinie) am häufigsten verordneten TKI dar: Der Versorgungsanteil für Bosutinib beträgt laut aktuellen Marktforschungsdaten (n=70 befragte Onkologen/Hämatologen im Juni 2022) 35% im Vergleich zu 27% für Ponatinib, 21% für Nilotinib, 17% für Dasatinib und <1% für Imatinib [21]. Dessen ungeachtet wurde Bosutinib als Studienkomparator gewählt, da es der einzige Zweitgenerations-TKI ist, welcher in einer prospektiven Studie in der dritten oder späteren Therapielinie einen klinischen Nutzen gezeigt hat [22, 23]. Ponatinib wurde nicht als Studienkomparator gewählt, da zum Zeitpunkt der Planung der ASCSEMBL-Studie aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos unter Ponatinib Unsicherheiten hinsichtlich der diesbezüglich optimalen Dosierung bestanden. Die optimale Dosierung von Ponatinib wurde zum damaligen Zeitpunkt in einer Dosisfindungsstudie untersucht [24]. Aktuelle Leitlinien verweisen entsprechend auf das unter einer Therapie mit Ponatinib erhöhte kardiovaskuläre Risiko [25, 26]. Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass CML-Patienten ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen [27]. Somit stellt Bosutinib einen für das vorliegende Anwendungsgebiet adäquaten Studienkomparator dar. Das aktuelle Versorgungsgeschehen im Anwendungsgebiet wird mit der Studie ASCSEMBL ebenso adäquat abgebildet.

Insgesamt wurden 233 Patienten in 87 Studienzentren aus 25 Ländern weltweit in die Studie eingeschlossen (zu den detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-85). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 zu den Studienarmen Asciminib (N=157) und Bosutinib (N=76). In beiden Studienarmen wurden die Patienten stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR [komplett oder partiell] vs. kein MCyR [minor, minimal oder kein]). Asciminib wurde in der Dosierung 40 mg oral BID (nüchtern) und Bosutinib in der Dosierung 500 mg oral QD (zu einer Mahlzeit) verabreicht. Jede Begleitmedikation, die zur unterstützenden Behandlung des Patienten als notwendig erachtet wurde, war erlaubt. Im Falle von Unverträglichkeiten bezüglich der Studienmedikation konnte die Gabe unterbrochen oder die Dosis reduziert werden (Details siehe Tabelle 4-8). Mit Ausnahme von einem Patienten im Asciminib-Arm erhielten alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Analysesets der Studie ASCSEMBL

Analyseset	Definition	Asciminib (N [% von allen randomisierten Patienten])	Bosutinib (N [% von allen randomisierten Patienten])
Full Analysis Set	Alle randomisierten Patienten.	157 (100)	76 (100)
Safety Set	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	156 (99,4)	76 (100)
Switch Analysis Set	Alle Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und mindestens eine Dosis Asciminib erhalten haben.	-	Datenschnitt 25.05.2020: 22 (28,9) 06.01.2021: 24 (31,6) 06.10.2021: 24 (31,6)
MMR Responder Set	Alle Patienten, die ein MMR zu mindestens einem Zeitpunkt unter Studientherapie erzielt haben.	Datenschnitt 25.05.2020: 54 (34,4) 06.01.2021: 62 (39,5) 06.10.2021: 69 (43,9)	Datenschnitt 25.05.2020: 14 (18,4) 06.01.2021: 18 (23,7) 06.10.2021: 18 (23,7)
CCyR Analysis Set	Alle Patienten, die zu Studienbeginn kein CCyR hatten.	103 (65,6)	62 (81,6)
CCyR Responder Set	Alle Patienten, die zu Studienbeginn kein CCyR hatten, aber ein CCyR zu mindestens einem Zeitpunkt unter Studientherapie erzielt haben.	Datenschnitt 25.05.2020: 44 (28,0) 06.01.2021: 49 (31,2) 06.10.2021: 51 (32,5)	Datenschnitt 25.05.2020: 19 (25,0) 06.01.2021: 22 (28,9) 06.10.2021: 22 (28,9)
CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen			

Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie [4]) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierter Kriterien [5] und sofern dies nach Maßgabe des Prüfarztes im Interesse der Patienten war, innerhalb von 96 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, zu einer Therapie mit Asciminib wechseln. Diese Möglichkeit eines Therapiewechsels wurde aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs für Patienten mit Therapieversagen unter

Bosutinib im Zuge eines Protokollamendments (Version 3 vom 14.12.2018 [5]) eingeführt. Die Patienten konnten die Therapie mit Asciminib bis zum Ende der Behandlungsphase erhalten. Patienten, die die Bosutinib-Therapie aus einem anderen Grund außer Therapieversagen (z. B. Unverträglichkeit) beendeten, durften in der Studie keinen Therapiewechsel auf Asciminib vornehmen.

Patienten, welche die Studienbehandlung zu jedwedem Zeitpunkt abgebrochen haben, wurden hinsichtlich Überleben und Progression zur akzelerierten Phase/Blastenkrise (AP/BK) bis zu fünf Jahre nachbeobachtet, beginnend ab dem Tag, an dem der letzte Patient die erste Dosis erhalten hatte (unabhängig von einem möglichen Therapiewechsel bei Patienten mit Therapieversagen unter Bosutinib). Das Design der Studie ist in Abbildung 2 dargestellt. Zur geplanten Dauer der Beobachtung für alle betrachteten Endpunkte siehe Tabelle 4-14.

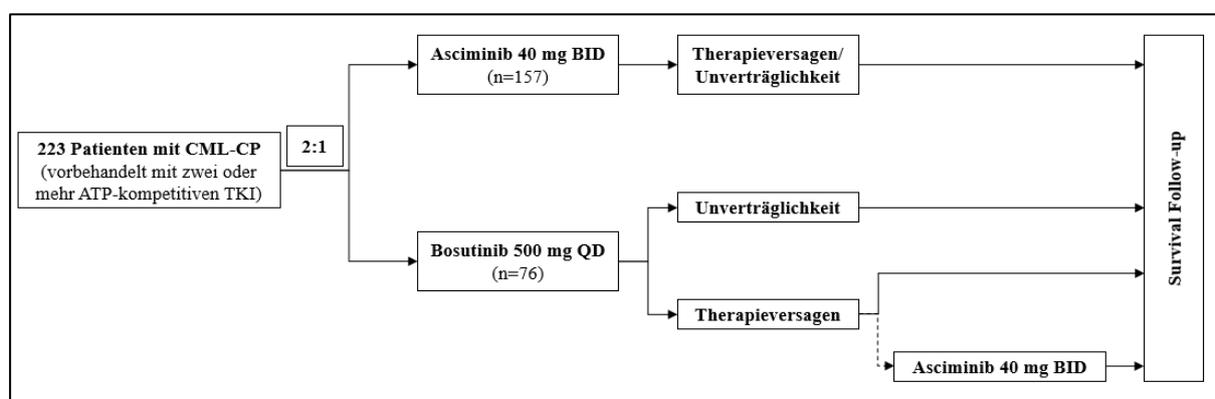


Abbildung 2: Studiendesign der Studie ASCEMBL

Tabelle 4-14: Geplante Beobachtungsdauern je Endpunkt in der Studie ASCEMBL

Endpunkt	Geplante Dauer der Beobachtung
Mortalität	
Gesamtüberleben	Bis zu fünf Jahre beginnend ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Bis zu fünf Jahre beginnend ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.
Progression in die Blastenkrise	Bis zu fünf Jahre beginnend ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.
Zeit bis zum Therapieversagen	Bis zu fünf Jahre beginnend ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.

Endpunkt	Geplante Dauer der Beobachtung
Ansprechen	
Molekulares Ansprechen	Erhebung während der Behandlungsphase bis zu Woche 96, anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase
Tiefes molekulares Ansprechen ^a	Erhebung während der Behandlungsphase bis zu Woche 96, anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase
Komplettes zytogenetisches Ansprechen ^a	Erhebung während der Behandlungsphase bis zu Woche 96
Symptomatik gemäß MDASI-CML	Erhebung während der Behandlungsphase bis zu Woche 96
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	Erhebung während der Behandlungsphase bis zu Woche 96
Gesundheitszustand gemäß PGIC	Erhebung während der Behandlungsphase bis zu Woche 96
Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML	Erhebung während der Behandlungsphase bis zu Woche 96
Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
a: ergänzend dargestellt CML: Chronisch myeloische Leukämie; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

Die geplante Behandlung in der Studie wurde für jeden Patienten bis zum Ende der Behandlungsphase durchgeführt, d.h. bis zu 96 Wochen nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, oder bis zu 48 Wochen, nachdem der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. Anschließend wurde für alle noch unter Behandlung stehenden Patienten eine Bewertung zum Ende der Studienbehandlung durchgeführt. Die tatsächlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie ASCSEMBL sind in Tabelle 4-15 aufgeführt.

Tabelle 4-15: Tatsächliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie ASCSEMBL

Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt (Datenschnitt 06.10.2021)	Asciminib	Bosutinib
Behandlungsdauer (Wochen)		
N	156	76
Mittelwert (SD)	89,9 (58,66)	50,0 (48,60)
Median	103,1	30,5

Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt (Datenschnitt 06.10.2021)	Asciminib	Bosutinib
Beobachtungsdauer je Endpunkt (Monate)		
Gesamtüberleben ^a		
N	157	76
Mittelwert (SD)	27,5 (10,15)	25,8 (11,52)
Median	27,6	28,0
Progressionsfreies Überleben ^b / Progression in die Blastenkrise		
N	157	76
Mittelwert (SD)	20,2 (12,70)	15,1 (11,40)
Median	22,1	13,5
Zeit bis zum MMR ^c		
N	156	76
Mittelwert (SD)	18,0 (13,51)	9,7 (10,45)
Median	22,0	5,6
Symptomatik gemäß MDASI-CML		
N	147	69
Mittelwert (SD)	14,0 (8,2)	8,4 (7,2)
Median	11,3	5,5
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS		
N	147	69
Mittelwert (SD)	13,9 (8,2)	8,4 (7,2)
Median	11,2	5,5
Gesundheitszustand gemäß PGIC		
N	145	69
Mittelwert (SD)	14,1 (8,1)	8,4 (7,2)
Median	11,3	5,5
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML		
N	147	68
Mittelwert (SD)	13,7 (8,5)	8,1 (7,4)
Median	11,2	5,5
Unerwünschte Ereignisse ^d (Beobachtungsdauer bis zu einem etwaigen Wechsel der Behandlung)		
N	156	76
Mittelwert (SD)	21,1 (13,08)	15,9 (11,69)
Median	23,8	13,4

Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt (Datenschnitt 06.10.2021)	Asciminib	Bosutinib
Beobachtungsdauer^e (Monate) bis zum Wechsel der Therapie von Bosutinib auf Asciminib für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse		
N (Patienten mit Wechsel der Therapie)	-	24
Mittelwert (SD)		7,8 (3,07)
Median		7,2
Beobachtungsdauer^f (Monate) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben		
N (Patienten mit Wechsel der Therapie)	-	24
Mittelwert (SD)		12,2 (7,65)
Median		9,8
<p>a: Beobachtungsdauer = (Datum Tod oder Datum Zensierung – Datum Randomisierung + 1)/30,4375; Datum Zensierung = Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt; Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, werden zum Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt zensiert, unabhängig von der Einnahme einer Folgetherapie.</p> <p>b: Beobachtungsdauer = (Datum Krankheitsprogress/Tod oder Datum Zensierung – Datum Randomisierung + 1)/30,4375; Datum Zensierung = Datum des letzten Bewertungszeitpunkts vor dem Datenschnitt; Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise; Tod jeglicher Ursache) aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt (Polymerase-Kettenreaktion (PCR), zytogenetisch, hämatologisch oder extramedullär) vor dem Datenschnitt zensiert, unabhängig von der Einnahme einer Folgetherapie.</p> <p>c: Beobachtungsdauer = (Datum letzter Follow-up bezüglich MMR - Datum erste Gabe der Studienmedikation + 1)/30,4375; Datum letzter Follow-up bezüglich MMR = Minimum aus (Datum Tod, Datum Datenschnitt, Datum Abbruch der Studienmedikation oder Datum Zensierung)</p> <p>d: Beobachtungsdauer = (Datum letzter Follow-up bezüglich UE – Datum erste Gabe der Studienmedikation + 1)/30,4375; Datum letzter Follow-up bezüglich UE = Minimum aus (Datum Tod, Datum Datenschnitt, letztes Datum unter Studienmedikation + 30 Tage)</p> <p>e: Beobachtungsdauer = (Datum letzter Follow-up bezüglich UE – Datum erste Gabe der Studienmedikation + 1)/30,4375; Datum letzter Follow-up bezüglich UE = Minimum aus (Datum Tod, Datum Datenschnitt, Tag vor der ersten Gabe von Asciminib, Datum der letzten tatsächlichen Gabe von Bosutinib + 30 Tage)</p> <p>f: Beobachtungsdauer = (Datum letzter Follow-up bezüglich UE – Datum erste Gabe von Asciminib + 1)/30,4375; Datum letzter Follow-up bezüglich UE = Minimum aus (Datum Tod, Datum Datenschnitt, Datum der letzten tatsächlichen Gabe von Asciminib + 30 Tage)</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; n/N: Anzahl Patienten; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PGIC: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung des guten molekularen Ansprechens (MMR, *Major Molecular Response*)-Rate zum Zeitpunkt 24 Wochen von Asciminib gegenüber Bosutinib. Die Analyse dieses Endpunkts war geplant, nachdem alle Patienten 24 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder die Studienmedikation zuvor

abgebrochen haben. Der diesbezüglich geplante und alle weiteren Datenschnitte sind in Tabelle 4-16 zusammengefasst.

Tabelle 4-16: Datenschnitte der Studie ASCSEMBL

Datum	Beschreibung	A priori geplant
25.05.2020	Analyse des primären Endpunkts, sobald alle Patienten 24 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben.	Ja
06.01.2021	Sobald alle Patienten 48 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben.	Nein, gefordert von der EMA
06.10.2021	Sobald alle Patienten 96 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben.	Ja
Erwartet für Ende 2022	Ende der Studienbehandlung mit Datenschnitt 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung	Ja
Erwartet für 04.12.2024 ^a	Aktualisierte Analyse für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, 5 Jahre nachdem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat	Ja
a: Der letzte Patient wurde am 04.12.2019 in die Studie randomisiert. EMA: European Medicines Agency		

Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 06.10.2021, da dieser den längsten verfügbaren Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum berücksichtigt.

4.3.1.2.1.2 Patientenpopulation der Studie ASCSEMBL

Die in die Studie ASCSEMBL eingeschlossenen Patienten waren hinsichtlich der erhobenen Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar. Bezüglich demographischer Charakteristika (siehe Tabelle 4-9) zeigten sich Unterschiede hinsichtlich Ethnie (Hispanisch oder Latino unter Asciminib 9,6% vs. unter Bosutinib 22,4%) und Geschlecht (Weiblich unter Asciminib 47,8% vs. unter Bosutinib 59,2%), wobei diese Merkmale gemäß validiertem EUTOS long-term survival (ELTS)-Score [28] keinen prognostischen Faktor für die CML-bezogene Mortalität darstellen. Die Erstdiagnose der CML erfolgte bei Patienten im Asciminib-Arm im Median vor 3,8 Jahren, bei Patienten im Bosutinib-Arm im Median vor 5,1 Jahren (siehe Tabelle 4-10). Bei 52,2% bzw. 47,8 % der Patienten im Asciminib-Arm wurde die Studienmedikation als Drittlinien- bzw. mindestens Viertlinientherapie eingesetzt. Im Bosutinib-Arm war die Studienmedikation bei 39,5% bzw. 60,6% die Drittlinien- bzw. mindestens Viertlinientherapie. Der Anteil Patienten, die ihre letzte TKI-Therapie aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hat, war im Bosutinib-Arm höher als im Asciminib-Arm (71,1% vs. 60,5%). Ein Abbruch der letzten TKI-Therapie wegen Unverträglichkeiten ereignete sich häufiger bei Patienten des Asciminib-Arms als bei Patienten des Bosutinib-Arms (37,6% vs. 28,9%). Weniger Patienten im Asciminib-Arm als im Bosutinib-Arm hatten bereits eine Therapie mit Nilotinib (66,2% vs. 73,7%) und Ponatinib

erhalten (14,6% vs. 23,7%) (siehe Tabelle 4-12). In den bezüglich der Therapiehistorie durchgeführten Subgruppenanalysen (Merkmale „Grund für den Abbruch des letzten TKI“; „Anzahl vorheriger TKI-Therapien“; „Linie der randomisierten Therapie“, siehe Abschnitt 4.2.5.5, 4.3.1.3.11 bzw. Anhang 4-G.9) zeigten sich allerdings keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Von einer relevanten Auswirkung der zuvor genannten Imbalancen auf die Studienergebnisse ist daher nicht auszugehen.

Unterschiede Stratifizierungsvariable MCyR gemäß IRT vs. CRF

Gemäß IRT hatten 29,3% der Patienten im Asciminib-Arm und 28,9% der Patienten im Bosutinib-Arm ein MCyR (siehe Tabelle 4-11). Basierend auf Knochenmarkaspirationen traf dies für 28,0% der Patienten im Asciminib-Arm und 27,6% der Patienten im Bosutinib-Arm zu. Bei 22,3% der Patienten im Asciminib-Arm und 11,8% der Patienten im Bosutinib-Arm lagen keine Angaben zum MCyR-Status zu Studienbeginn vor, da Knochenmarkaspirate fehlten, von unzureichender Qualität waren oder weniger als 20 Metaphasen untersucht wurden. Unter der Annahme, dass diejenigen Patienten mit fehlendem Knochenmarkaspirat und einer $BCR::ABL1^{IS} \leq 10\%$ ein MCyR hatten [29], betrug der Anteil Patienten mit MCyR gemäß CRF im Asciminib-Arm 36,3% und 32,9% im Bosutinib-Arm. Folglich wurden insgesamt 15,9% der Patienten im Asciminib-Arm und 14,5% der Patienten im Bosutinib-Arm einem Randomisierungsstratum (mit vs. ohne MCyR) zugeteilt, das von derjenigen Angabe im CRF abweicht. Die Übereinstimmungsrate zwischen Stratum gemäß IRT und Stratum gemäß CRF beträgt 84,5%. In den bezüglich dieser Diskrepanz für den Studienbericht durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten sich konsistente Ergebnisse zur primären Analyse [7, 8]. Ebenso zeigten sich bei den für das vorliegende Dossier diesbezüglich durchgeführten Auswertungen (Berechnung der stratifizierten Modelle aller Endpunkte mittels Stratum gemäß IRT vs. Stratum gemäß CRF) konsistente Ergebnisse mit Abweichungen lediglich in der 2. Nachkommastelle, siehe Anhang 4-G.10 bzw. [9].

4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie ASCEMBL handelt es sich um eine multinationale Studie, wobei ca. 67% aller Patienten in Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)-Ländern bzw. ca. 8% aller Patienten in Deutschland randomisiert wurden. OECD-Länder verfügen über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem wird seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [30]. Da der Großteil der in der ASCEMBL-Studie eingeschlossenen Patienten aus einem OECD-Land stammt und sich in den bezüglich der Merkmale „Abstammung“ und „Geografische Region“ durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevante Effektmodifikation ergab (siehe Anhang 4-G.9 bzw. [9]), sind die Ergebnisse der ASCEMBL-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASCEMBL	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ASCEMBL wurde randomisiert durchgeführt.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat gemäß den Daten aus IRT erzeugt.

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen (Einnahme von Asciminib nüchtern vs. Einnahme von Bosutinib zu einer Mahlzeit) ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [31].

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	ASCEMBL
Mortalität	
Gesamtüberleben	ja
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	ja
Progression in die Blastenkrise	ja
Zeit bis zum Therapieversagen	ja
Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> • Gutes molekulares Ansprechen • Tiefes molekulares Ansprechen^a • Komplettes zytogenetisches Ansprechen^a 	ja
Symptomatik gemäß MDASI-CML	ja
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	ja
Gesundheitszustand gemäß PGIC	ja
Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML	ja
Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	ja
a: ergänzend dargestellt CML: Chronisch myeloische Leukämie; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache. • Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wurden zum letzten Kontaktzeitpunkt vor dem Datenschnitt zensiert. • Sensitivitätsanalyse: Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-13). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das Intention to Treat (ITT)-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Dem durch den etwaigen Wechsel der Therapie von Bosutinib auf Asciminib möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	5 (3,2)	2 (2,6)
Zensurierung	152 (96,8)	74 (97,4)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	2,29 [0,27; 19,59]	
p-Wert ^b	0,438	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	3,69 [3,69; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,98 [0,94; 0,99]	0,99 [0,90; 1,00]
3 Jahre	0,96 [0,91; 0,98]	0,99 [0,90; 1,00]
5 Jahre	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode		
KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

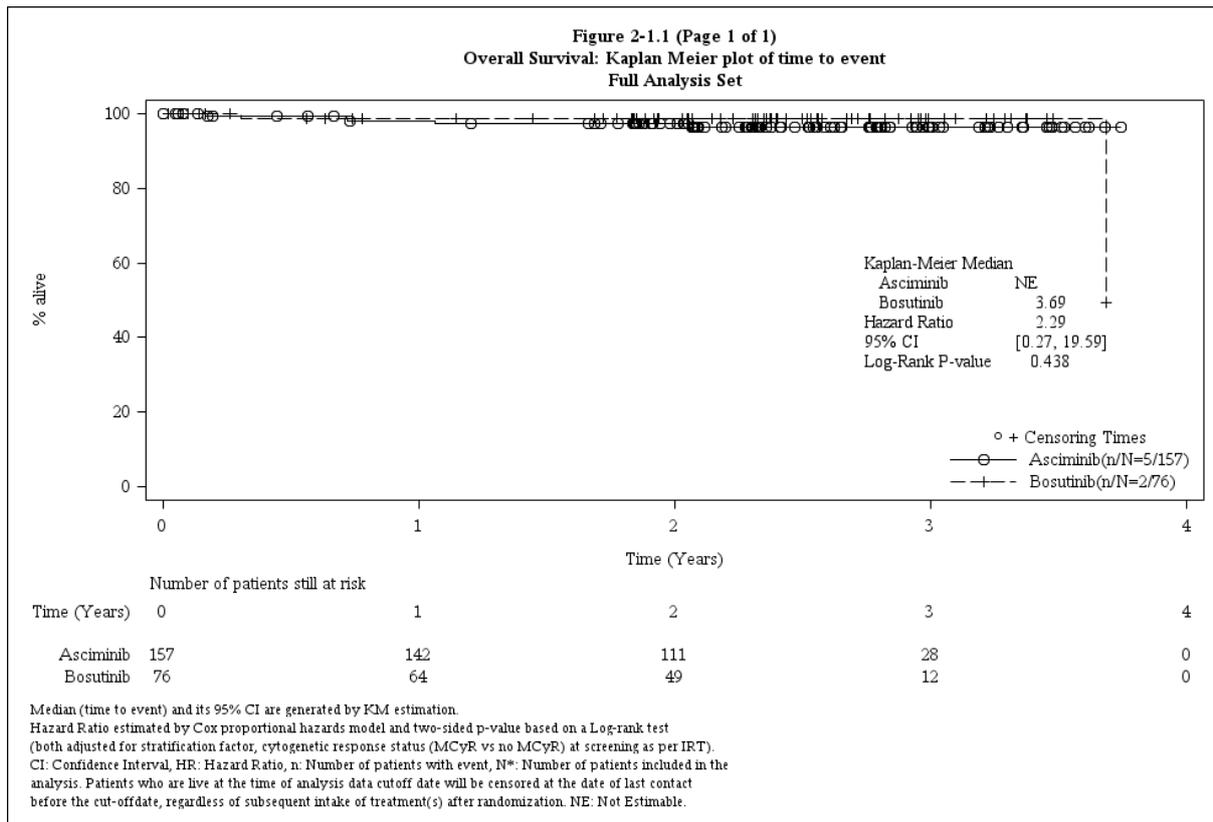


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 06.10.2021)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	5 (3,2)	2 (2,6)
Zensurierung	152 (96,8)	74 (97,4)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	1,78 [0,21; 15,35]	
p-Wert ^b	0,596	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	3,69 [3,69; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,98 [0,94; 0,99]	0,99 [0,90; 1,00]
3 Jahre	0,96 [0,91; 0,98]	0,99 [0,90; 1,00]
5 Jahre	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode		
KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich aufgrund der zu erwartenden geringen Ereigniszahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 2,29 [0,27; 19,59]; 0,438).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Zensierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels für Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben) waren konsistent (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,78 [0,21; 15,35]; 0,596) zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da in die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3. Beides gilt analog für alle folgenden Endpunkte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Überleben ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise oder dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise; Tod jeglicher Ursache) aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt (PCR, zytogenetisch, hämatologisch oder extramedullär) bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert. Sensitivitätsanalyse: Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise; Tod jeglicher Ursache) aufgetreten war und die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-13). Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
PCR: Polymerase-Kettenreaktion	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Dem durch den etwaigen Wechsel der Therapie von Bosutinib auf Asciminib möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	9 (5,7)	5 (6,6)
Zensierung	148 (94,3)	71 (93,4)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	0,68 [0,22; 2,05]	
p-Wert ^b	0,488	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,96 [0,91; 0,98]	0,91 [0,80; 0,96]
3 Jahre	0,89 [0,76; 0,95]	0,91 [0,80; 0,96]
5 Jahre	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

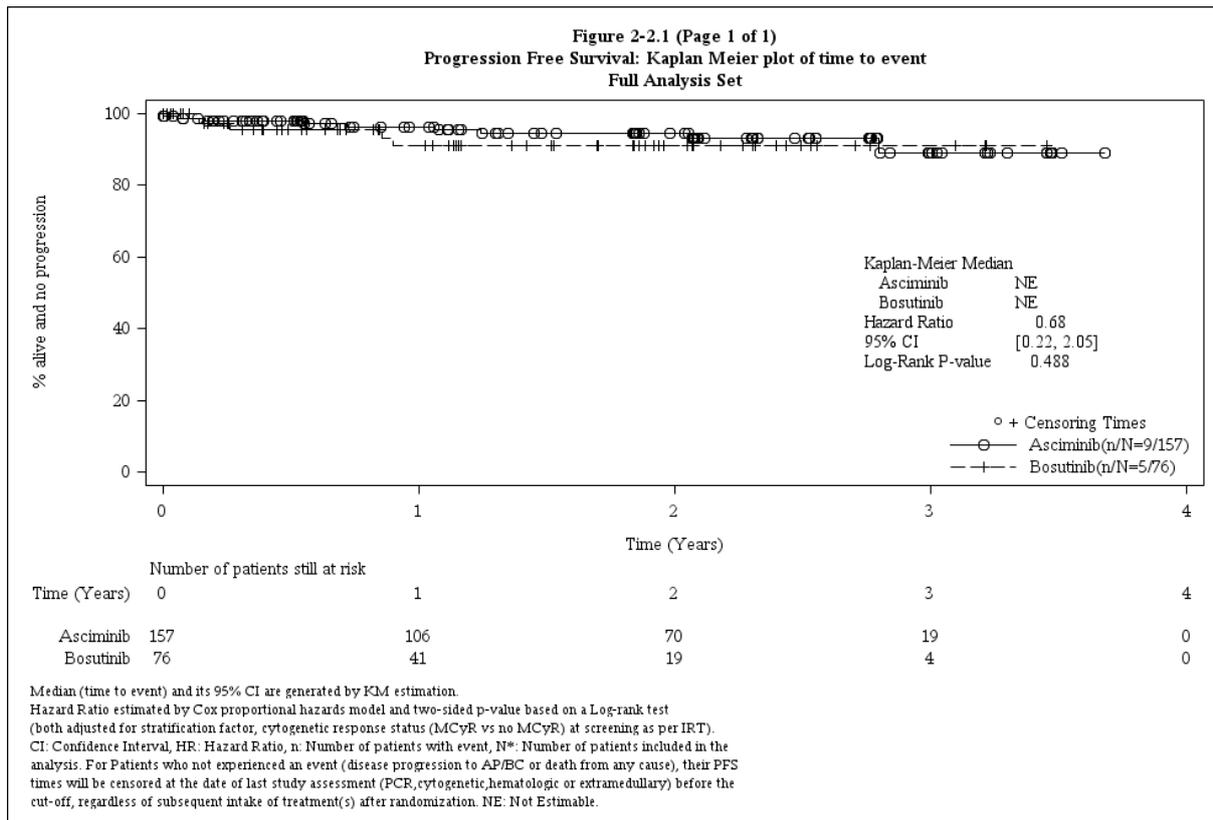


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Datenschnitt: 06.10.2021)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Progressionsfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	9 (5,7)	4 (5,3)
Zensurierung	148 (94,3)	72 (94,7)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	0,67 [0,20; 2,27]	
p-Wert ^b	0,522	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,96 [0,91; 0,98]	0,92 [0,76; 0,97]
3 Jahre	0,89 [0,76; 0,95]	0,92 [0,76; 0,97]
5 Jahre	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Progressionsfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht</p>		

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte sich, aufgrund der für diesen Endpunkt geringen Ereigniszahl, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,68 [0,22; 2,05]; 0,488).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Zensierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels für Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben) waren konsistent (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,67 [0,20; 2,27]; 0,522) zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt.

4.3.1.3.3 Progression in die Blastenkrise – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Progression in die Blastenkrise

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<ul style="list-style-type: none"> Progression in die Blastenkrise ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die Blastenkrise ($\geq 30\%$ Blasten in Blut oder Knochenmark^a). Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Progression in die Blastenkrise) aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt (PCR, zytogenetisch, hämatologisch oder extramedullär) bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-13). Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
a: Eine Blastenkrise ist alternativ definiert als Nachweis extramedullärer Beteiligung außer Hepatosplenomegalie mittels Biopsie. Dieses Kriterium wurde in der Studie ASCEMBL nicht erfasst.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progression in die Blastenkrise in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progression in die Blastenkrise aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progression in die Blastenkrise	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	3 (1,9)	4 (5,3)
Zensierung	154 (98,1)	72 (94,7)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	0,29 [0,06; 1,32]	
p-Wert ^b	0,089	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Wochen)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
24 Wochen	0,99 [0,95; 1,00]	0,97 [0,89; 0,99]
48 Wochen	0,99 [0,95; 1,00]	0,93 [0,81; 0,97]
72 Wochen	0,98 [0,93; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
96 Wochen	0,98 [0,93; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

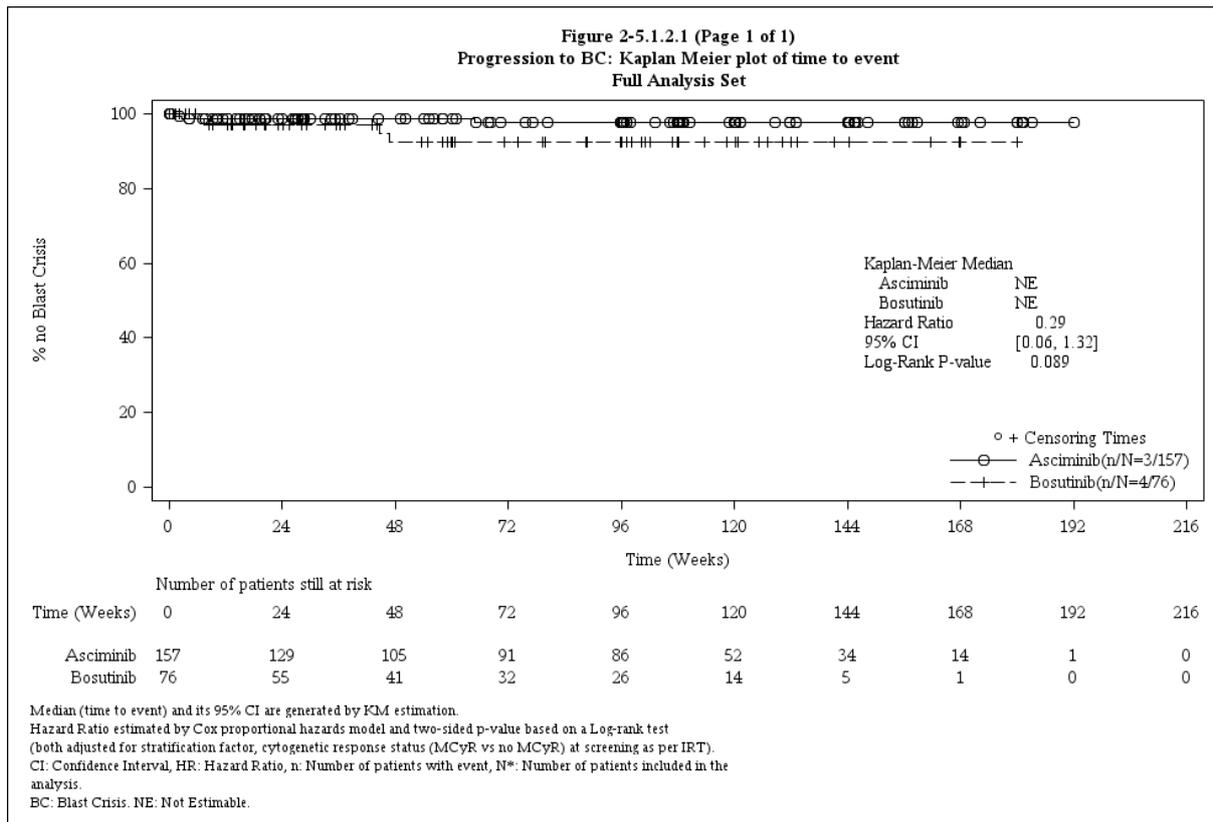


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 06.10.2021)

Für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise zeigte sich, aufgrund der für diesen Endpunkt geringen Ereigniszahl, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,29 [0,06; 1,32]; 0,089).

4.3.1.3.4 Zeit bis zum Therapieversagen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zum Therapieversagen

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Therapieversagen ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens eines Therapieversagens (siehe unten). • Therapieversagen wurde gemäß der diesbezüglichen ELN-Kriterien [4] definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein CHR oder >95% Ph+-Metaphasen drei Monate oder später nach Beginn der Therapie ○ BCR::ABL1^{IS} >10% und/oder >65% Ph+-Metaphasen sechs Monate oder später nach Beginn der Therapie ○ BCR::ABL1^{IS} >10% und/oder >35% Ph+-Metaphasen zwölf Monate oder später nach Beginn der Therapie ○ Verlust des CHR, CCyR oder PCyR zu jeglichem Zeitpunkt nach Beginn der Therapie ○ Auftreten einer neuen BCR::ABL1-Mutation mit potenzieller Resistenz gegenüber der Studienbehandlung (T315I und V299L) zu mindestens einem Zeitpunkt nach Beginn der Therapie ○ Bestätigter Verlust des MMR in zwei aufeinanderfolgenden Tests ○ Neue klonale chromosomale Aberrationen in Ph+-Zellen zu mindestens einem Zeitpunkt nach Beginn der Therapie ○ Abbruch der Behandlung aufgrund jeglicher Ursache (Abbruchgrund „Behandlung vollständig“ bezeichnet keinen vorzeitigen Abbruch der Behandlung) • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Therapieversagen) aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt (PCR, zytogenetisch, hämatologisch oder extramedullär) vor dem Datenschnitt zensiert. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-13). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; ELN: European LeukemiaNet; IS: Internationale Skala; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph: Philadelphia-Chromosom;	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Therapieversagen	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	80 (51,0)	63 (82,9)
Zensurierung	77 (49,0)	13 (17,1)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	0,44 [0,31; 0,61]	
p-Wert ^b	<0,001	

Zeit bis zum Therapieversagen	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	2,03 [0,96; n.e.]	0,46 [0,46; 0,57]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,58 [0,50; 0,65]	0,25 [0,16; 0,35]
3 Jahre	0,50 [0,42; 0,57]	0,12 [0,05; 0,24]
5 Jahre	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

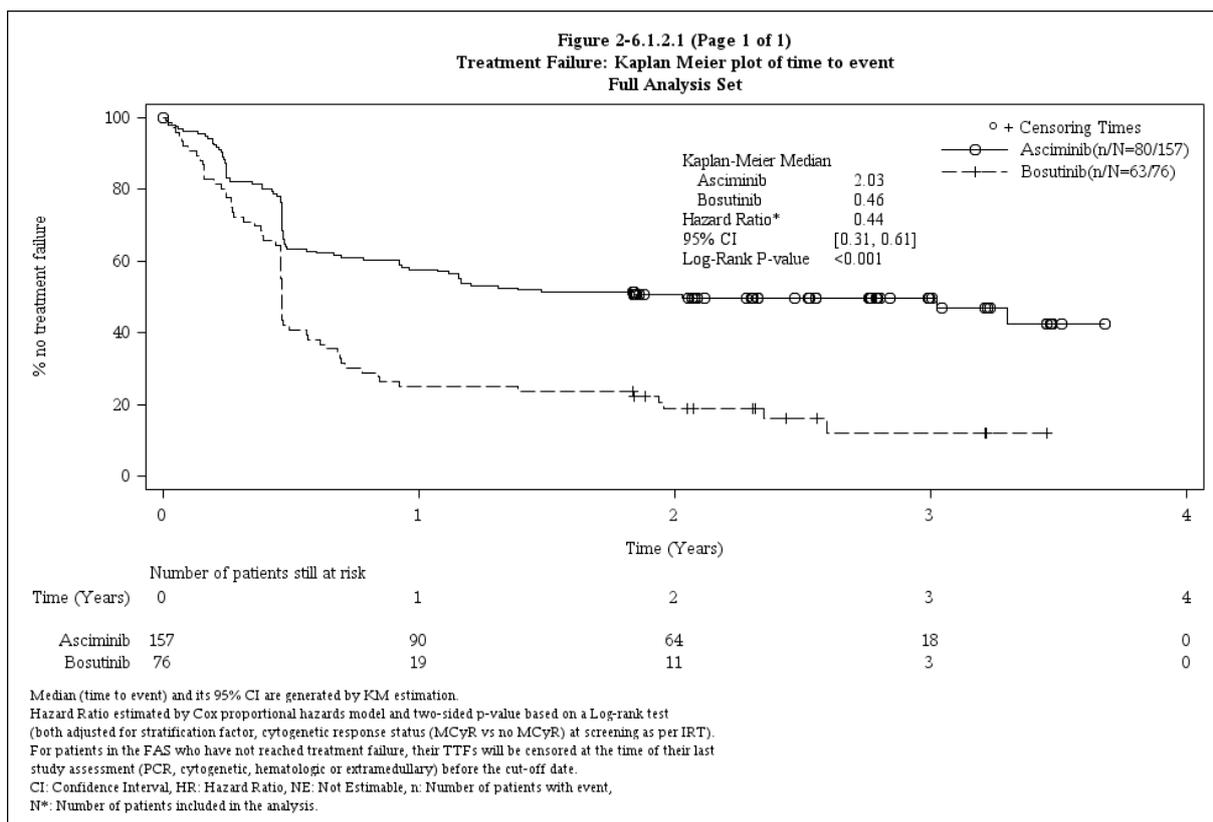


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen (Datenschnitt: 06.10.2021)

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,44 [0,31; 0,61]; <0,001). Unter

Asciminib war die mediane Zeit bis zum Therapieversagen deutlich länger als unter Bosutinib (2,03 Jahre vs. 0,46 Jahre).

4.3.1.3.5 Ansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<p>Zur Patientenrelevanz dieses Endpunkts siehe Abschnitt 4.4.2.2.</p> <p>Für den Endpunkt „Ansprechen“ werden die Operationalisierungen „Gutes molekulares Ansprechen“ und ergänzend das „Tiefe molekulare Ansprechen“ sowie das „Komplette zytogenetische Ansprechen“ dargestellt.</p> <p>Gutes molekulares Ansprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gutes molekulares Ansprechen ist definiert als $BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1\%$ mittels RQ-PCR. • Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt MMR werden dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <u>Anteil Patienten mit MMR zum Zeitpunkt Woche 24/48/96 („MMR an Woche 24/48/96“)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die die Studienbehandlung aus jeglichem Grund vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt abgebrochen haben oder Patienten ohne vorhandene Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, werden als Patienten ohne MMR gewertet („Non-Responder“)^a. <u>Anteil Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis zu Woche 24/48/96 ein MMR erreicht hatten („kumulatives MMR bis zu Woche 24/48/96“)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Ansprechen wird gewertet, soweit es an oder vor dem jeweiligen Zeitpunkt aufgetreten ist, unabhängig davon ob es später verloren gegangen ist • Patienten ohne jegliches dokumentiertes Ansprechen, für die zu keinem Zeitpunkt eine auswertbare Erhebung vorlag, werden als Patienten ohne MMR bis zu diesem Zeitpunkt gewertet („Non-Responder“)^b. <u>Zeit bis zum MMR</u> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Zeit bis zum MMR wurde durchgeführt unter Berücksichtigung von Abbrüchen der Studienmedikation aus jeglichem Grund ohne vorheriges Erreichen eines MMR als konkurrierendes Risiko. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder zum Ende der Behandlungsphase noch kein Ereignis/kein konkurrierendes Risiko aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt der letzten molekularen Bewertung (PCR) unter Behandlung vor bzw. zum Datenschnitt zensiert. <u>Dauer des MMR</u> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit MMR ohne Ereignis (Verlust des MMR, Progression in die AP/BK, CML-bezogener Tod), erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten molekularen Erhebung (PCR) unter Therapie. • Die Auswertung erfolgte für alle Operationalisierungen basierend auf dem Full Analysis Set, mit Ausnahme für die Auswertung der Dauer des MMR, die basierend auf dem MMR Responder Set erfolgte (siehe Tabelle 4-13). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. <p>Ergänzende Darstellung: Tiefes molekulares Ansprechen (MR4; MR4,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiefes molekulares Ansprechen ist definiert als $BCR::ABL1^{IS} \leq 0,01\%$ (MR4) bzw. $\leq 0,0032\%$ (MR4,5) mittels RQ-PCR.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zu den Endpunkten MR4 und MR4,5 werden die Operationalisierungen „MR4 bzw. MR4,5 an Woche 24/48/96“, kumulatives MR4 bzw. MR4,5 bis zu Woche 24/48/96 und Dauer des MR4 bzw. MR4,5 dargestellt. • Die Auswertung erfolgte für alle Operationalisierungen basierend auf dem Full Analysis Set, mit Ausnahme für die Auswertung der Dauer des MR4 bzw. MR4,5, die für Patienten des Full Analysis Sets, die ein MR4 bzw. MR4,5 zu mindestens einem Zeitpunkt unter Studientherapie erzielt haben, erfolgte. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. <p>Ergänzende Darstellung: Komplettes zytogenetisches Ansprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes zytogenetisches Ansprechen ist definiert als keine Ph+-Metaphasen im Knochenmark (mindestens 20 analysierte Metaphasen) • Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt CCyR werden dargestellt: <u>Anteil Patienten mit CCyR zum Zeitpunkt Woche 24/48/96 („CCyR an Woche 24/48/96“)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die die Studienbehandlung aus jeglichem Grund vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt abgebrochen haben, werden als Patienten ohne CCyR gewertet („Non-Responder“). • Falls keine valide zytogenetische Erhebung zum jeweiligen Zeitpunkt vorlag, wurden Patienten, bei denen mindestens ein MMR vorlag, als Patienten mit CCyR gewertet. • <u>Anteil Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis zu Woche 24/48/96 ein CCyR erreicht hatten („kumulatives CCyR bis zu Woche 24/48/96“)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne jegliches dokumentierte Ansprechen, für die zu keinem Zeitpunkt eine auswertbare Erhebung vorlag, werden als Patienten ohne CCyR bis zu diesem Zeitpunkt gewertet („Non-Responder“). • Falls keine valide zytogenetische Erhebung zum jeweiligen Zeitpunkt vorlag, wurden Patienten, bei denen mindestens ein MMR vorlag, als Patienten mit CCyR gewertet. • <u>Dauer des CCyR</u> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten des CCyR Responder Sets (siehe Tabelle 4-13) ohne Ereignis (Verlust des CCyR, Progression in die AP/BK, CML-bezogener Tod), erfolgte die Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten zytogenetischen Erhebung unter Therapie oder zum Zeitpunkt der letzten PCR-Erhebung unter Therapie, die eine MMR ergab (je nachdem was später war). • Die Auswertung erfolgte für alle Operationalisierungen basierend auf dem CCyR Analysis Set, mit Ausnahme für die Auswertung der Dauer des CCyR, die basierend auf dem CCyR Responder Set erfolgte (siehe Tabelle 4-13). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.

Studie	Operationalisierung
	<p>a: als „fehlend“ wurden folgende Fälle gewertet: laufende Fälle (d.h. Patienten ohne Erhebung am jeweiligen Zeitpunkt, die die Studienbehandlung nicht abgebrochen haben und die noch nicht ausreichend lange für die Auswertung am jeweiligen Zeitpunkt behandelt worden sind); Abbruch wegen Progress der Erkrankung/Tod vor dem jeweiligen Zeitpunkt; Abbruch wegen eines anderen Grunds vor dem jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>b: als „fehlend“ wurden Patienten gewertet, für die zu keinem Zeitpunkt eine Erhebung vorlag.</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; BK: Blastenkrise; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CML: Chronisch myeloische Leukämie; IS: Internationale Skala; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RQ-PCR: Quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gutes molekulares Ansprechen

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, mit Ausnahme für die Auswertung der Dauer des MMR, die basierend auf dem MMR Responder Set erfolgte. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Verzerrung für diesen Endpunkt aufgrund

des möglichen Wechsels der Therapie von Bosutinib auf Asciminib liegt allenfalls zum Nachteil von Asciminib vor, da diese Patienten als „Non-Responder“ gewertet wurden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gutes molekulares Ansprechen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gutes molekulares Ansprechen (Datenschnitt: 06.10.2021) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gutes molekulares Ansprechen	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
MMR an Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (25,5)	10 (13,2)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,93 [1,03; 3,62]; 0,029	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,35 [1,08; 5,12]; 0,031	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	12,24 [2,19; 22,30]; 0,029	
MMR bis zu Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	43 (27,4)	11 (14,5)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,89 [1,04; 3,43]; 0,027	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,30 [1,09; 4,83]; 0,028	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	12,85 [2,40; 23,29]; 0,027	
MMR an Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (29,3)	10 (13,2)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	2,22 [1,19; 4,16]; 0,007	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,80 [1,31; 5,99]; 0,008	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	16,09 [5,69; 26,49]; 0,007	
MMR bis zu Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (35,0)	15 (19,7)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,77 [1,08; 2,92]; 0,017	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,23 [1,15; 4,32]; 0,018	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	15,24 [3,65; 26,83]; 0,017	
MMR an Woche 96		

Gutes molekulares Ansprechen	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (37,6)	12 (15,8)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	2,38 [1,36; 4,16]; <0,001	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	3,29 [1,63; 6,65]; <0,001	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	21,74 [10,53; 32,95]; <0,001	
MMR bis zu Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (42,7)	18 (23,7)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,80 [1,16; 2,80]; 0,005	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,45 [1,31; 4,58]; 0,005	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	18,93 [6,61; 31,25]; 0,005	
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Logistische Regression, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
KI: Konfidenzintervall; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; n.e.: Nicht erreicht		

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum MMR	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Anzahl der Patienten mit MMR	69 (43,9)	18 (23,7)
Anzahl der Patienten mit einem konkurrierenden Risiko	67 (42,7)	53 (69,7)
Behandlungsabbruch	67 (42,7)	53 (69,7)
Zensurierung	21 (13,4)	5 (6,6)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a ; p-Wert	2,19 [1,29; 3,71]; 0,0035	
Geschätze kumulative Inzidenz [95%-KI]		
12 Wochen	8,9 [5,1; 14,0]	6,6 [2,4; 13,7]
24 Wochen	24,9 [18,4; 32,0]	11,9 [5,8; 20,4]
48 Wochen	33,0 [25,7; 40,5]	18,6 [10,7; 28,2]
60 Wochen	36,4 [28,8; 44,1]	19,9 [11,7; 29,8]
72 Wochen	39,2 [31,4; 46,9]	21,3 [12,7; 31,3]
96 Wochen	41,2 [33,3; 48,9]	22,6 [13,8; 32,8]
a: adjustiert für konkurrierende Risiken; geschätzt über ein Subdistribution Hazard Modell stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR)		

Zeit bis zum MMR	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

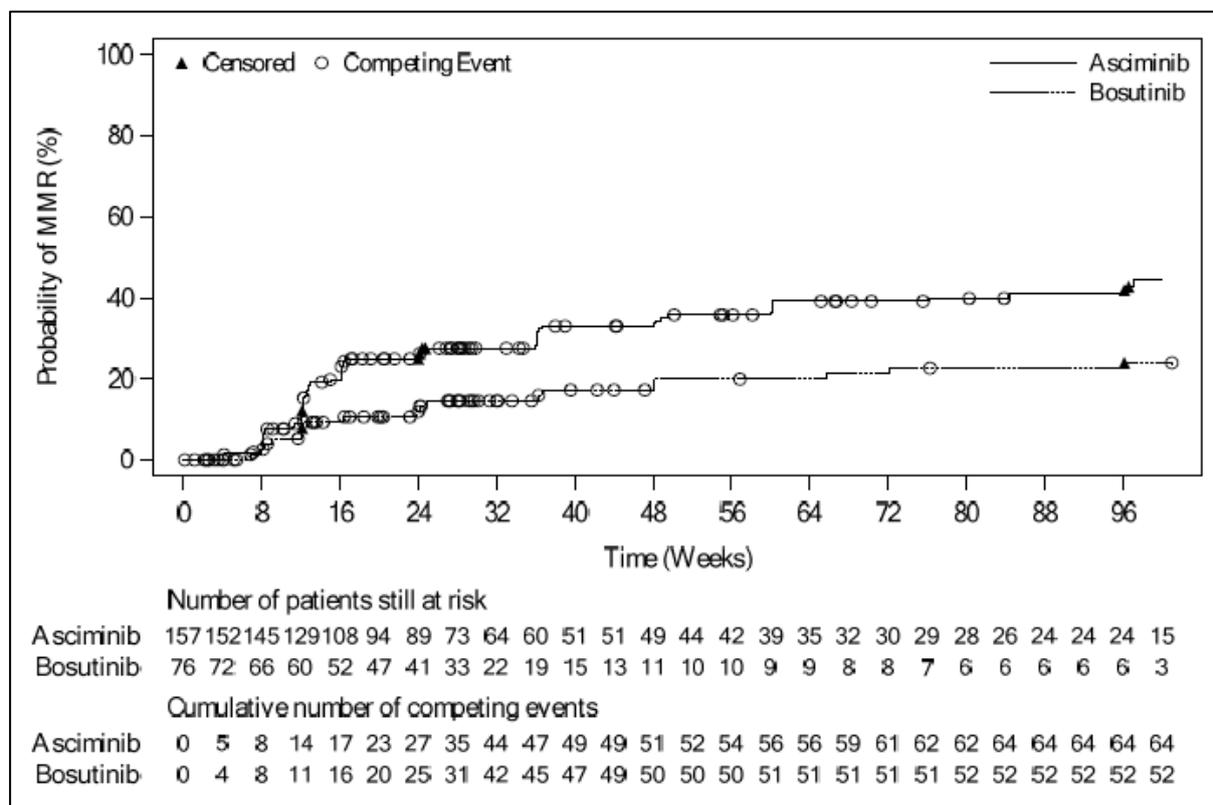


Abbildung 8: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR (Datenschnitt: 06.10.2021)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Dauer des MMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des MMR	Asciminib	Bosutinib
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten		
Analysierte Patienten, N ^a	69	18
Ereignis ^b , n (%)	2 (2,9)	1 (5,6)
Zensierung, n (%)	67 (97,1)	17 (94,4)
Hazard Ratio [95%-KI] ^c	0,45 [0,04; 5,13]	
p-Wert ^d	0,506	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Wochen)		
Median [95%-KI] ^e	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^e		

Dauer des MMR	Asciminib	Bosutinib
Datenschnitt: 06.10.2021		
24 Wochen	0,98 [0,89; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
48 Wochen	0,97 [0,87; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
72 Wochen	0,97 [0,87; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
96 Wochen	0,97 [0,87; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]

a: MMR Responder Set (siehe Tabelle 4-13)
 b: Verlust des MMR
 c: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.
 d: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.
 e: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode
 KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht

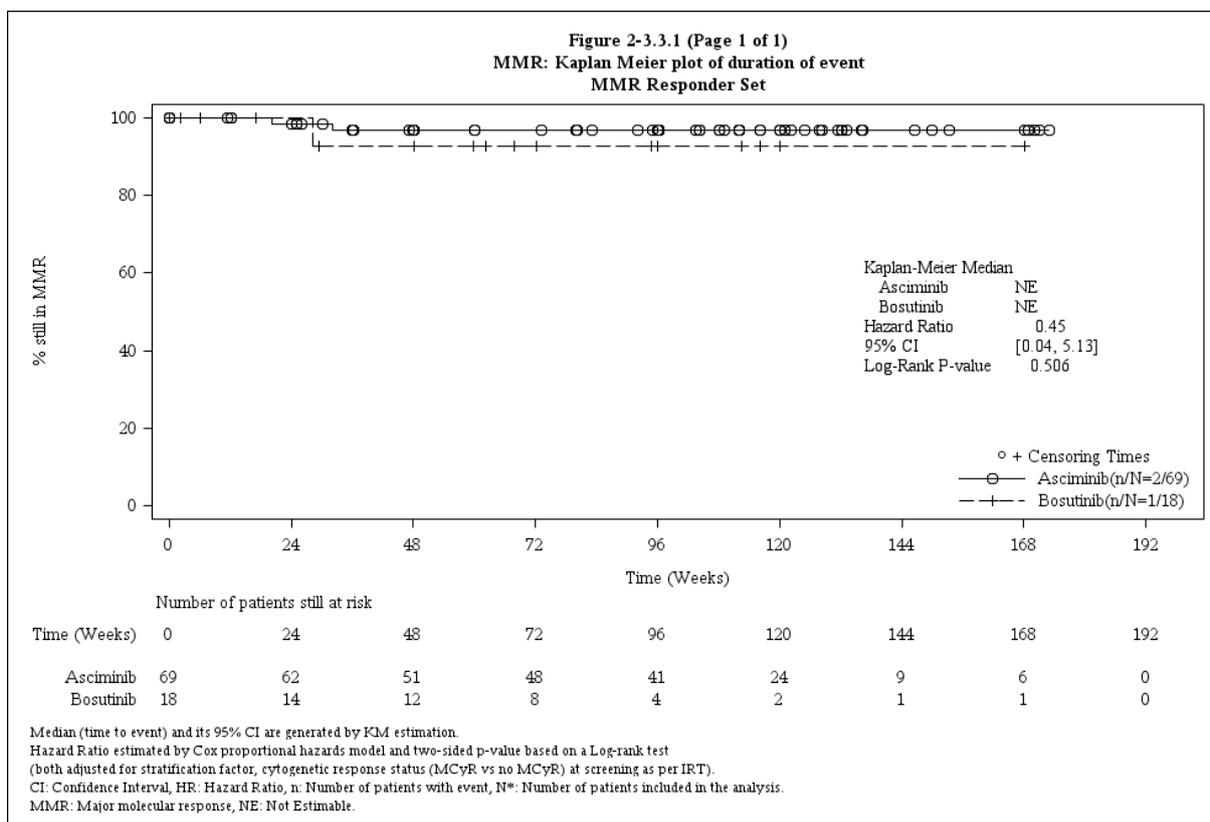


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MMR (Datenschnitt: 06.10.2021)

4.3.1.3.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Tiefes molekulares Ansprechen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Tiefes molekulares Ansprechen (MR4) (Datenschnitt: 06.10.2021) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tiefes molekulares Ansprechen (MR4)	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
MR4 an Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	4 (5,3)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	2,05 [0,71; 5,90]; 0,165	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,20 [0,71; 6,84]; 0,172	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	5,54 [-1,46; 12,53]; 0,165	
MR4 bis zu Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	5 (6,6)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,64 [0,63; 4,26]; 0,299	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	1,74 [0,61; 4,95]; 0,301	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	4,22 [-3,13; 11,56]; 0,299	
MR4 an Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	3 (3,9)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	2,74 [0,83; 9,05]; 0,079	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,98 [0,84; 10,54]; 0,091	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	6,86 [0,33; 13,39]; 0,079	
MR4 bis zu Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (14,0)	5 (6,6)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	2,13 [0,84; 5,38]; 0,098	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,32 [0,84; 6,42]; 0,104	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	7,41 [-0,34; 15,16]; 0,098	
MR4 an Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (17,2)	8 (10,5)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,63 [0,78; 3,43]; 0,183	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	1,77 [0,76; 4,12]; 0,185	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	6,64 [-2,46; 15,74]; 0,183	
MR4 bis zu Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (19,7)	10 (13,2)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,50 [0,78; 2,89]; 0,218	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	1,63 [0,75; 3,54]; 0,218	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	6,56 [-3,26; 16,37]; 0,218	
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		

Tiefes molekulares Ansprechen (MR4)	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
b: Logistische Regression, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Dauer des MR4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des MR4	Asciminib	Bosutinib
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten		
Analysierte Patienten, N ^a	36	11
Ereignis ^b , n (%)	0 (0,0)	1 (9,1)
Zensurierung, n (%)	36 (100,0)	10 (90,9)
Hazard Ratio [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	
p-Wert ^d	n.e.	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Wochen)		
Median [95%-KI] ^e	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [20,43.; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^e		
24 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	0,90 [0,47; 0,99]
48 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	0,90 [0,47; 0,99]
72 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	0,90 [0,47; 0,99]
96 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	0,90 [0,47; 0,99]
a: Alle Patienten, die ein MR4 zu mindestens einem Zeitpunkt unter Studientherapie erzielt haben. b: Verlust des MR4 c: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. d: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. e: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

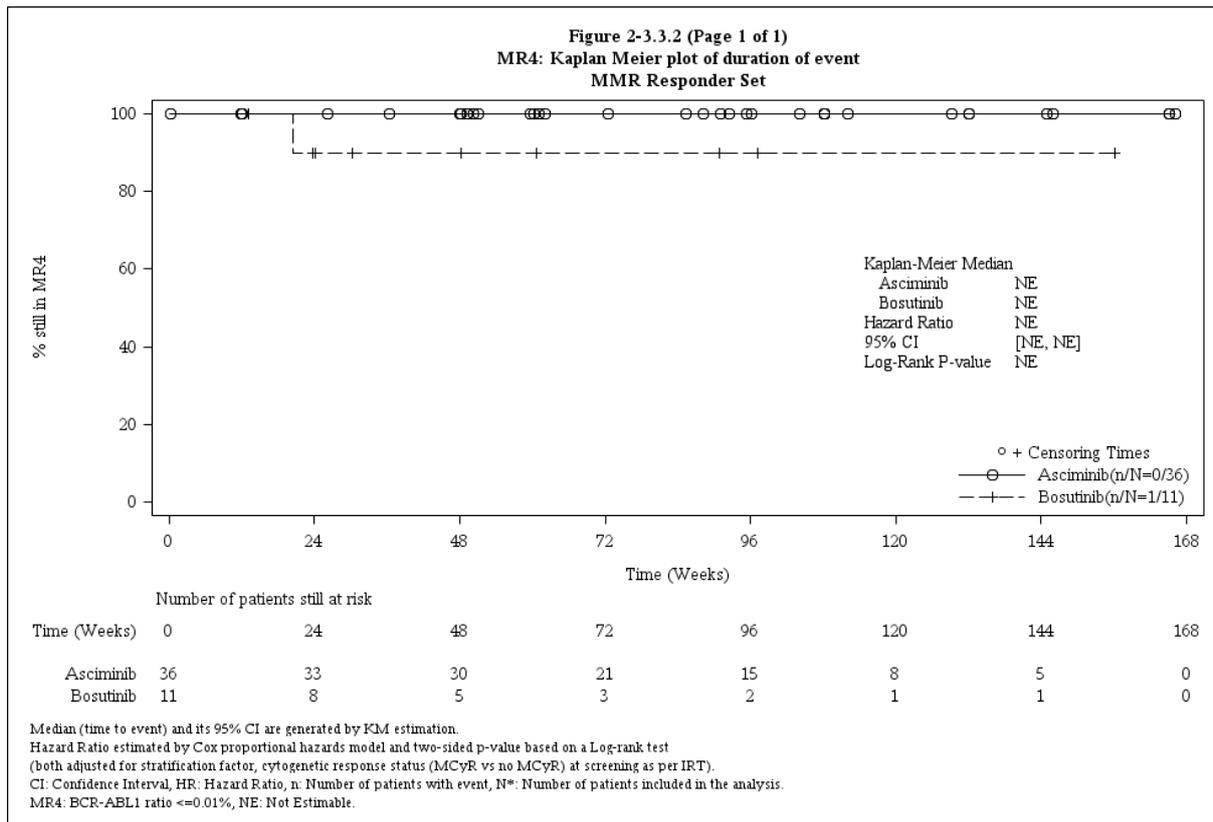


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4 (Datenschnitt: 06.10.2021)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Tiefes molekulares Ansprechen (MR4,5) (Datenschnitt: 06.10.2021) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tiefes molekulares Ansprechen (MR4,5)	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
MR4,5 an Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (8,9)	1 (1,3)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	6,77 [0,90; 51,05]; 0,026	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	7,50 [0,96; 58,56]; 0,055	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	7,58 [2,41; 12,74]; 0,026	
MR4,5 bis zu Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (9,6)	1 (1,3)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	7,25 [0,96; 54,48]; 0,019	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	8,17 [1,05; 63,64]; 0,045	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	8,21 [2,91; 13,50]; 0,019	
MR4,5 an Woche 48		

Tiefes molekulares Ansprechen (MR4,5)	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (7,6)	1 (1,3)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	5,80 [0,76; 44,27]; 0,048	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	6,31 [0,80; 49,79]; 0,080	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	6,30 [1,40; 11,21]; 0,048	
MR4,5 bis zu Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (9,6)	2 (2,6)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	3,62 [0,84; 15,66]; 0,056	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	3,98 [0,88; 18,04]; 0,073	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	6,89 [0,99; 12,79]; 0,056	
MR4,5 an Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	4 (5,3)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	2,05 [0,71; 5,90]; 0,165	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,20 [0,71; 6,84]; 0,172	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	5,54 [-1,46; 12,53]; 0,165	
MR4,5 bis zu Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (12,7)	5 (6,6)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,93 [0,76; 4,93]; 0,154	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,09 [0,75; 5,86]; 0,160	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	6,13 [-1,46; 13,71]; 0,154	
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Logistische Regression, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Dauer des MR4,5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des MR4,5	Asciminib	Bosutinib
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten		
Analysierte Patienten, N ^a	23	6
Ereignis ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zensurierung, n (%)	23 (100,0)	6 (100,0)
Hazard Ratio [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	
p-Wert ^d	n.e.	

Dauer des MR4,5	Asciminib	Bosutinib
Datenschnitt: 06.10.2021		
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Wochen)		
Median [95%-KI] ^e	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^e		
24 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
48 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
72 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
96 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]

a: Alle Patienten, die ein MR4,5 zu mindestens einem Zeitpunkt unter Studientherapie erzielt haben.
 b: Verlust des MR4,5
 c: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.
 d: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.
 e: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode
 KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht

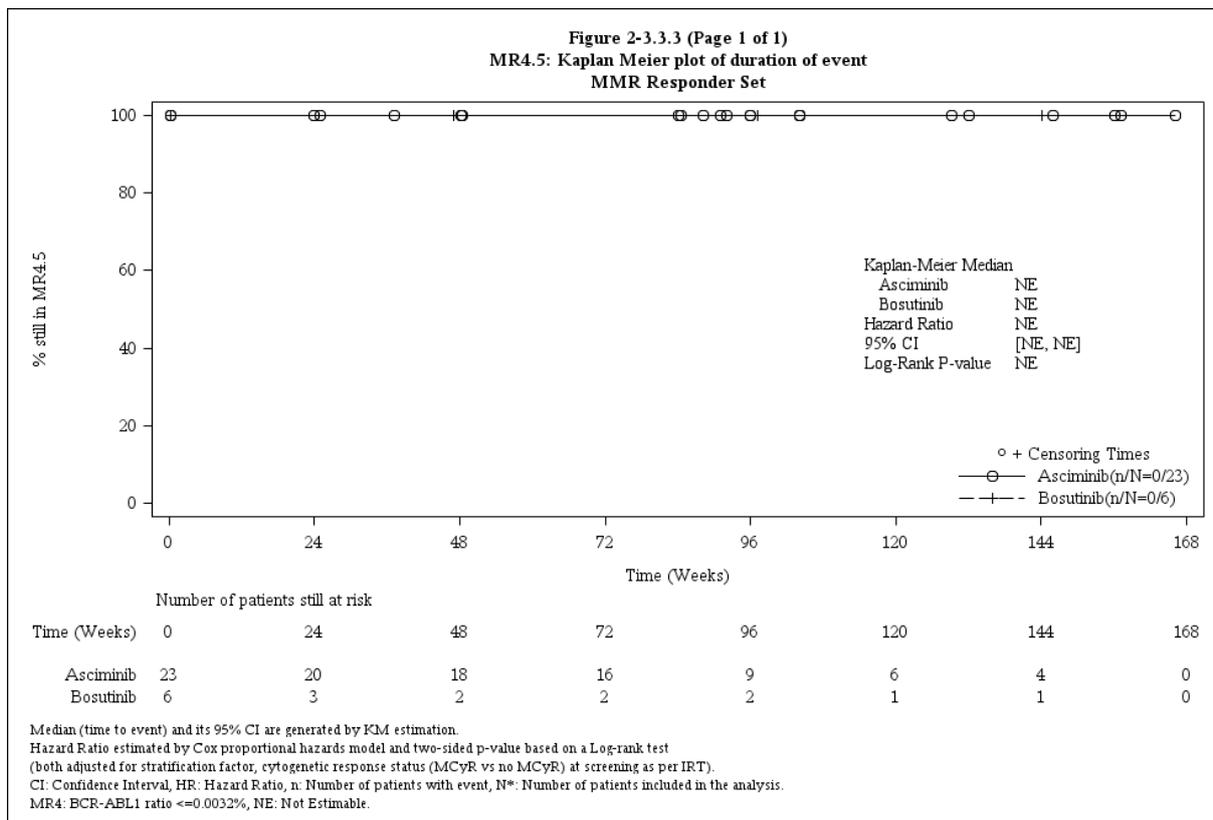


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,5 (Datenschnitt: 06.10.2021)

4.3.1.3.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Komplettes zytogenetisches Ansprechen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Komplettes zytogenetisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Komplettes zytogenetisches Ansprechen	ASCEMBL	
	Asciminib (N=103) ^c	Bosutinib (N=62) ^c
Datenschnitt: 06.10.2021		
CCyR an Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (40,8)	15 (24,2)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,72 [1,06; 2,79]; 0,019	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,41 [1,15; 5,05]; 0,020	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	17,30 [3,62; 30,99]; 0,019	
CCyR bis zu Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (40,8)	15 (24,2)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,72 [1,06; 2,79]; 0,019	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,41 [1,15; 5,05]; 0,020	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	17,30 [3,62; 30,99]; 0,019	
CCyR an Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (39,8)	13 (21,0)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,90 [1,11; 3,27]; 0,012	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	2,54 [1,22; 5,27]; 0,013	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	19,05 [4,87; 33,24]; 0,012	
CCyR bis zu Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	47 (45,6)	22 (35,5)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,30 [0,88; 1,92]; 0,174	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	1,59 [0,82; 3,08]; 0,172	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	10,66 [-4,47; 25,80]; 0,174	
CCyR an Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (39,8)	10 (16,1)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	2,46 [1,32; 4,58]; 0,001	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	3,50 [1,59; 7,69]; 0,002	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	23,87 [10,30; 37,43]; 0,001	
CCyR bis zu Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (49,5)	22 (35,5)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a	1,41 [0,96; 2,07]; 0,065	
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b	1,87 [0,96; 3,64]; 0,065	
Risikodifferenz [95%-KI] ; p-Wert ^a	14,56 [-0,59; 29,70]; 0,065	
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		

Komplettes zytogenetisches Ansprechen	ASCEMBL	
	Asciminib (N=103) ^c	Bosutinib (N=62) ^c
Datenschnitt: 06.10.2021		
b: Logistische Regression, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
c: CCyR Analysis Set (siehe Tabelle 4-13)		
CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Dauer des CCyR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des CCyR	Asciminib	Bosutinib
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten		
Analysierte Patienten, N ^a	51	22
Ereignis ^b , n (%)	1 (2,0)	2 (9,1)
Zensurierung, n (%)	50 (98,0)	20 (90,9)
Hazard Ratio [95%-KI] ^c	0,11 [0,01; 1,42]	
p-Wert ^d	0,050	
hKaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Wochen)		
Median [95%-KI] ^e	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [64,14.; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^e		
24 Wochen	0,98 [0,86; 1,00]	0,93 [0,59; 0,99]
48 Wochen	0,98 [0,86; 1,00]	0,93 [0,59; 0,99]
72 Wochen	0,98 [0,86; 1,00]	0,81 [0,42; 0,95]
96 Wochen	0,98 [0,86; 1,00]	0,81 [0,42; 0,95]
a: CCyR Responder Set (siehe Tabelle 4-13)		
b: Verlust des CCyR		
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
d: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
e: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode		
KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht		

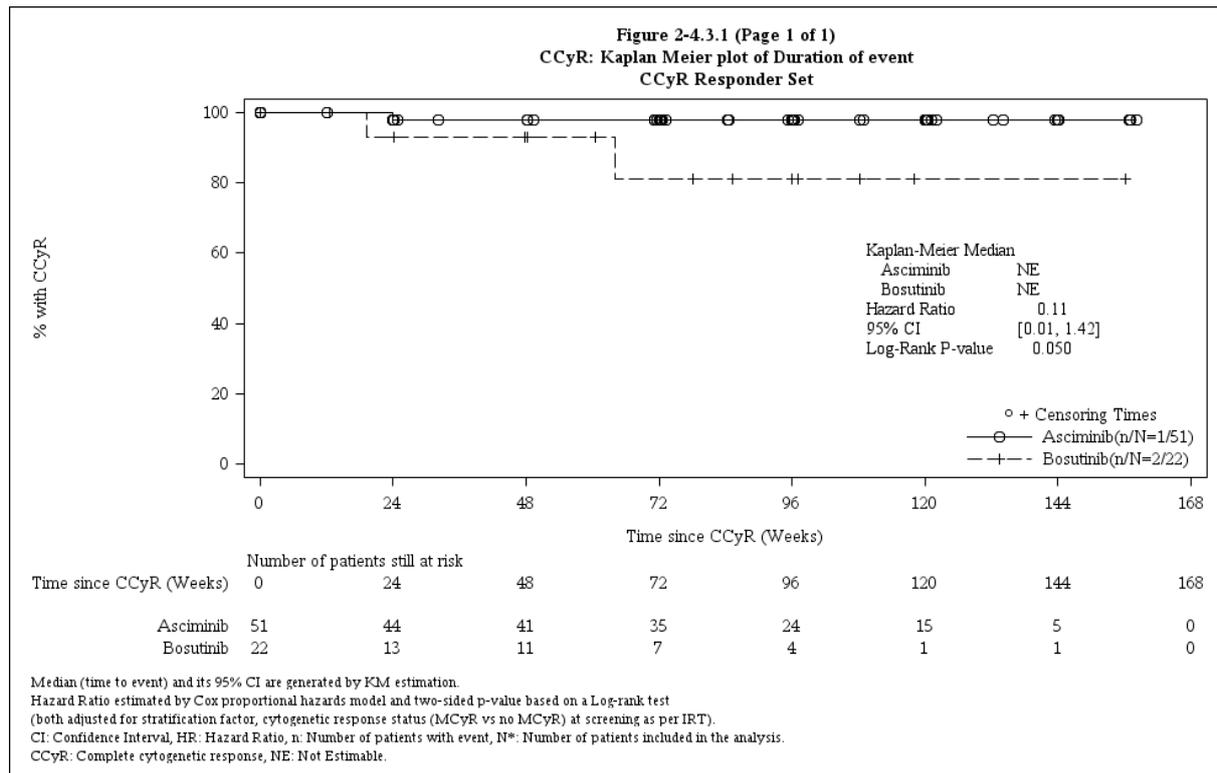


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des CCyR (Datenschnitt: 06.10.2021)

4.3.1.3.5.4 Ergebnisbeschreibung zum Endpunkt Ansprechen

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des Anteils Patienten, die an bzw. bis zu allen betrachteten Zeitpunkten ein MMR erreicht haben. Zum letzten diesbezüglich geplanten Auswertungszeitpunkt (zentraler sekundärer Endpunkt: MMR an Woche 96) betrug das Relative Risiko (RR) ([95%-KI]; p-Wert) 2,38 [1,36; 4,16]; <0,001. Für die Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,19 [1,29; 3,71]; 0,0035).

Für die Dauer des MMR (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,45 [0,04; 5,13]; 0,506) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Für den Endpunkt Tiefes molekulares Ansprechen (MR4; MR4,5) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich MR4,5 an/bis zu den folgenden Zeitpunkten: an Woche 24 betrug das Relative Risiko ([95%-KI]; p-Wert) 6,77 [0,90; 51,05]; 0,026; bis zu Woche 24 betrug das RR ([95%-KI]; p-Wert) 7,25 [0,96; 54,48]; 0,019; und an Woche 48 betrug das Relative Risiko ([95%-KI]; p-Wert) 5,80 [0,76; 44,27]; 0,048.

Für die Endpunkte Dauer des MR4 bzw. MR4,5 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des Anteils Patienten, die an allen betrachteten Zeitpunkten ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR, *Complete Cytogenetic Response*) erreicht haben. Zum letzten diesbezüglich geplanten Auswertungszeitpunkt (sekundärer Endpunkt: CCyR an Woche 96) betrug das Relative Risiko ([95%-KI]; p-Wert) 2,46 [1,32; 4,58]; 0,001. Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des Anteils Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis zu Woche 24 ein CCyR erreicht haben (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,72 [1,06; 2,79]; 0,019). Zu den späteren Erhebungszeitpunkten (CCyR bis zu Woche 48 bzw. 96) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Für den Endpunkt Dauer des CCyR (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,11 [0,01; 1,42]; 0,050) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

4.3.1.3.6 Symptomatik gemäß MDASI-CML – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Symptomatik gemäß MDASI-CML

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<p><u>Beschreibung des MDASI-CML</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der MDASI-CML ist ein patientenberichteter Fragebogen für erwachsene Patienten mit CML. Von den insgesamt 26 Items wird mit 20 Items die Schwere krankheitsbezogener Symptome auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (so schlimm, wie man es sich vorstellen kann) erfasst. Mit 6 Items wird die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Symptome auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständig beeinträchtigt) gemessen. • Der Summenscore bzgl. Symptomschwere wird wie folgt berechnet, sofern der Patient mindestens 11 von 20 Items ausfüllt: (Summe der Werte der ausgefüllten Items) / (Anzahl der ausgefüllten Items). Werden weniger als 11 Items ausgefüllt, wird der Summenscore bzgl. Schwere als fehlend gewertet. Der Summenscore bzgl. Beeinträchtigung des täglichen Lebens wird wie folgt berechnen, sofern der Patient mindestens 4 von 20 Items ausfüllt (Summe der Werte der ausgefüllten Items) / (Anzahl der ausgefüllten Items). Werden weniger als 4 Items ausgefüllt, wird der Summenscore bzgl. Beeinträchtigung des täglichen Lebens als fehlend gewertet. • Der Erhebung erfolgte zu Studienbeginn, zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 und 96. Der Fragebogen wurde durch die Patienten vor jeder studienbezogenen Maßnahme ausgefüllt. • Der MDASI stellt laut G-BA ein valides Instrument dar, das zur Erfassung der Morbidität in einer vergangenen Nutzenbewertung berücksichtigt wurde [32]. Die CML-spezifische Version des MDASI (MDASI-CML) wurde in der entsprechenden Patientenpopulation validiert [33–35]. <p><u>Auswertungen zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 2 Punkten^a (Einzelitems) bzw. $\geq 1,5$ Punkten (Gesamtscores) (15% der Skalenspannweite) und keine anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb dieser Relevanzschwelle oder die Verschlechterung ereignete sich zum letzten Erhebungszeitpunkt. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gewertet. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung um die Relevanzschwelle) aufgetreten war, wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie den betreffenden Fragebogen ausgefüllt haben, zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn und Patienten ohne Werte nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. • Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung werden in Anhang 4-G.1.1 zur Verfügung gestellt. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die o.g. Relevanzschwelle. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gewertet. • Die Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend in Anhang 4-G.7.1 dargestellt. • Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt werden ergänzend in Anhang 4-G.8.1 dargestellt. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-13). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.

Studie	Operationalisierung
	<p>a: Die kleinstmöglichen Änderungsschritte auf der Skala sind jeweils ganze Punkte. Genau 15 % der Skalenspannweite sind auf dieser Skala nicht abbildbar. Das Responsekriterium 2 Punkte ist daher die beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite.</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemäß MDASI-CML in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
	Anzahl der auswertbaren Patienten / Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)	Anzahl der auswertbaren Patienten / Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	143/157 (91,1%)	65/76 (85,5%)
Studienbeginn	152/157 (96,8%)	70/76 (92,1%)
Woche 4	140/152 (92,1%)	65/72 (90,3%)
Woche 8	132/149 (88,6%)	61/68 (89,7%)
Woche 12	126/143 (88,1%)	55/65 (84,6%)
Woche 16	118/140 (84,3%)	51/60 (85,0%)
Woche 24	108/130 (83,1%)	41/50 (82,0%)
Woche 36	87/109 (79,8%)	24/31 (77,4%)
Woche 48	89/105 (84,8%)	21/22 (95,5%)
Woche 96	70/88 (79,5%)	13/18 (72,2%)
Der MDASI galt als ausgefüllt, sofern mindestens ein MDASI-Item ausgefüllt wurde. a: definiert als diejenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen haben oder nicht gestorben sind MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory		

Die Rücklaufquoten zum MDASI-CML lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt bei mindestens 80% (ausgenommen Woche 36 und Woche 96 in beiden Armen) und waren zwischen den Studienarmen gleich verteilt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Symptomatik gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

Symptomatik gemäß MDASI-CML	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib HR ^b [95%-KI]; p-Wert
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Datenschnitt: 06.10.2021							
Schmerzen ^c	152	18 (11,8%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	15 (21,4%)	n.e. [11,07; n.e.]	0,352 [0,171; 0,724]; 0,0046
Fatigue ^c	152	17 (11,2%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	16 (22,9%)	n.e. [11,30; n.e.]	0,412 [0,204; 0,834]; 0,0137
Übelkeit ^c	152	9 (5,9%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	15 (21,4%)	n.e. [22,11; n.e.]	0,162 [0,065; 0,404]; <0,0001
Schlafstörungen ^c	152	27 (17,8%)	n.e. [22,24; n.e.]	70	17 (24,3%)	n.e. [11,10; n.e.]	0,559 [0,296; 1,056]; 0,0732
Gefühl der Sorge und Kummer ^c	152	24 (15,8%)	n.e. [22,28; n.e.]	70	15 (21,4%)	n.e. [11,10; n.e.]	0,558 [0,287; 1,085]; 0,0857
Kurzatmigkeit ^c	152	22 (14,5%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	13 (18,6%)	n.e. [11,30; n.e.]	0,507 [0,245; 1,050]; 0,0674
Gedächtnisprobleme ^c	152	23 (15,1%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	11 (15,7%)	n.e. [22,11; n.e.]	0,722 [0,341; 1,529]; 0,3953
Appetitlosigkeit ^c	152	11 (7,2%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	17 (24,3%)	22,60 [22,11; n.e.]	0,214 [0,097; 0,473]; 0,0001
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^c	152	21 (13,8%)	22,83 [22,28; n.e.]	70	17 (24,3%)	n.e. [22,11; n.e.]	0,471 [0,243; 0,912]; 0,0257
Mundtrockenheit ^c	152	11 (7,2%)	22,83 [22,57; n.e.]	70	12 (17,1%)	22,41 [n.e.; n.e.]	0,222 [0,085; 0,584]; 0,0023
Gefühl von Traurigkeit ^c	152	17 (11,2%)	22,83 [22,28; n.e.]	70	13 (18,6%)	n.e. [11,30; n.e.]	0,332 [0,153; 0,724]; 0,0055
Erbrechen ^c	152	5 (3,3%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	7 (10,0%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,208 [0,063; 0,687]; 0,0100
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^c	152	24 (15,8%)	n.e. [22,28; n.e.]	70	13 (18,6%)	22,60 [21,85; n.e.]	0,647 [0,312; 1,341]; 0,2417
Diarrhö ^c	152	9 (5,9%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	21 (30,0%)	22,11 [11,04; n.e.]	0,118 [0,051; 0,274]; <0,0001
Geschwollene Gliedmaßen ^c	152	17 (11,2%)	n.e. [22,24; n.e.]	70	7 (10,0%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,732 [0,296; 1,808]; 0,4986
Ausschlag ^c	152	18 (11,8%)	n.e. [22,28; n.e.]	70	10 (14,3%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,555 [0,246; 1,251]; 0,1555
Muskelkater/-krämpfe ^c	152	15 (9,9%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	12 (17,1%)	n.e. [11,30; n.e.]	0,410 [0,188; 0,895]; 0,0252

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptomatik gemäß MDASI-CML	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]; p-Wert
Datenschnitt: 06.10.2021							
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^c	152	12 (7,9%)	22,83 [22,24; n.e.]	70	6 (8,6%)	22,60 [n.e.; n.e.]	0,710 [0,241; 2,089]; 0,5337
Gefühl von Unwohlsein ^c	152	17 (11,2%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	18 (25,7%)	22,11 [11,30; n.e.]	0,246 [0,123; 0,494]; <0,0001
Kopfschmerzen ^c	152	18 (11,8%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	11 (15,7%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,476 [0,219; 1,037]; 0,0617
Alltagstätigkeiten ^c	152	23 (15,1%)	22,57 [22,57; n.e.]	70	18 (25,7%)	n.e. [11,27; n.e.]	0,340 [0,177; 0,652]; 0,0012
Stimmung ^c	152	14 (9,2%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	14 (20,0%)	n.e. [11,27; n.e.]	0,268 [0,121; 0,591]; 0,0011
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^c	152	20 (13,2%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	18 (25,7%)	n.e. [10,84; n.e.]	0,384 [0,197; 0,752]; 0,0052
Beziehungen zu anderen Menschen ^c	152	13 (8,6%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	13 (18,6%)	n.e. [22,11; n.e.]	0,300 [0,137; 0,656]; 0,0026
Gehen ^c	152	22 (14,5%)	n.e. [22,31; n.e.]	70	8 (11,4%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,916 [0,398; 2,108]; 0,8359
Lebensfreude ^c	152	14 (9,2%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	11 (15,7%)	22,60 [22,11; n.e.]	0,496 [0,214; 1,148]; 0,1015
Symptom Gesamtscore ^d	152	7 (4,6%)	22,83 [n.e.; n.e.]	70	13 (18,6%)	n.e. [11,30; n.e.]	0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002
Beeinträchtigung Gesamtscore ^d	152	16 (10,5%)	n.e. [n.e.; n.e.]	70	14 (20,0%)	n.e. [11,27; n.e.]	0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073
<p>a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation)</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT, Altersgruppe (18-65 vs. ≥65) und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate</p> <p>c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten</p> <p>d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; n.e.: Nicht erreicht</p>							

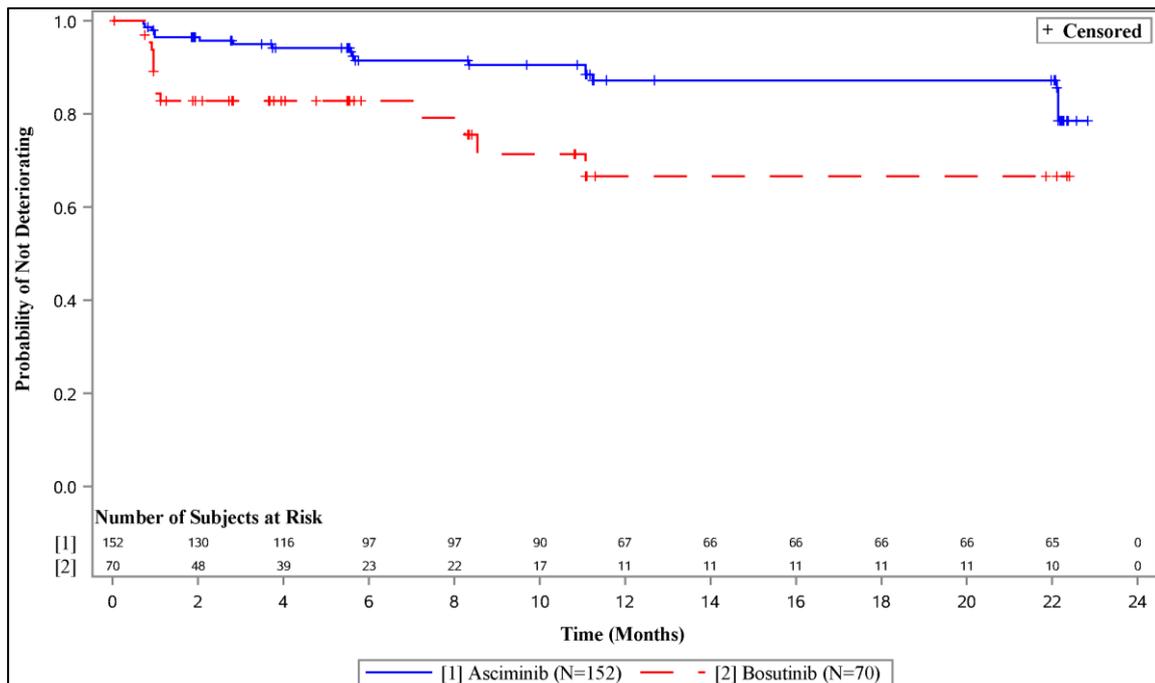


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Schmerzen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

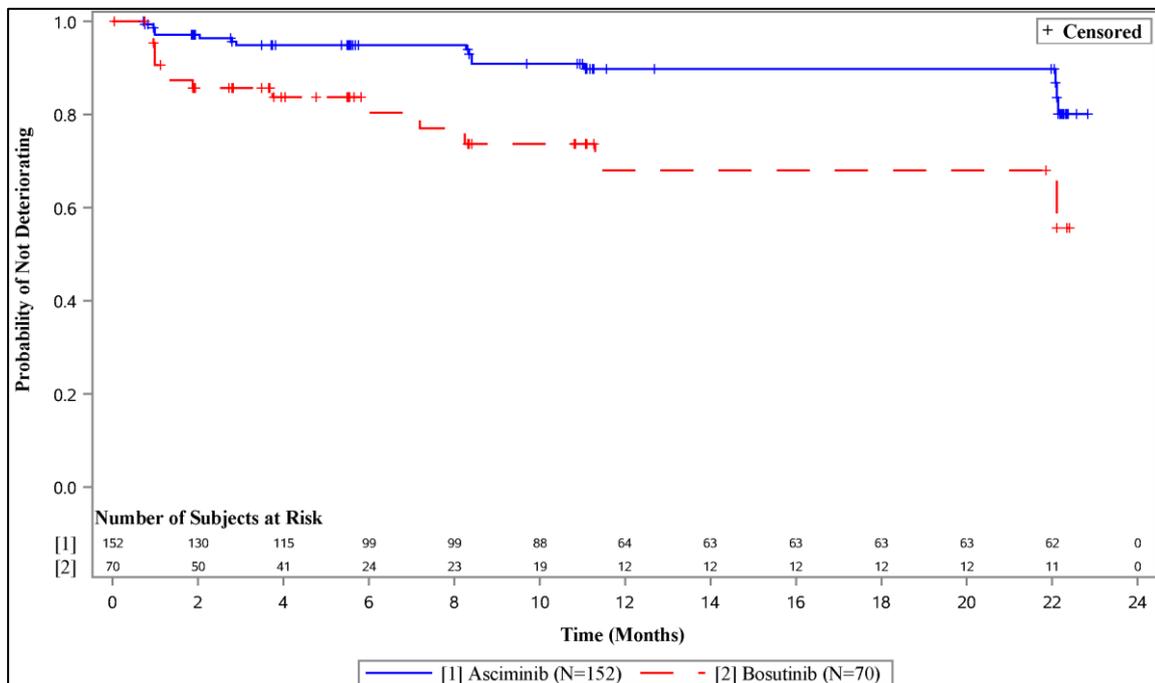


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Fatigue (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

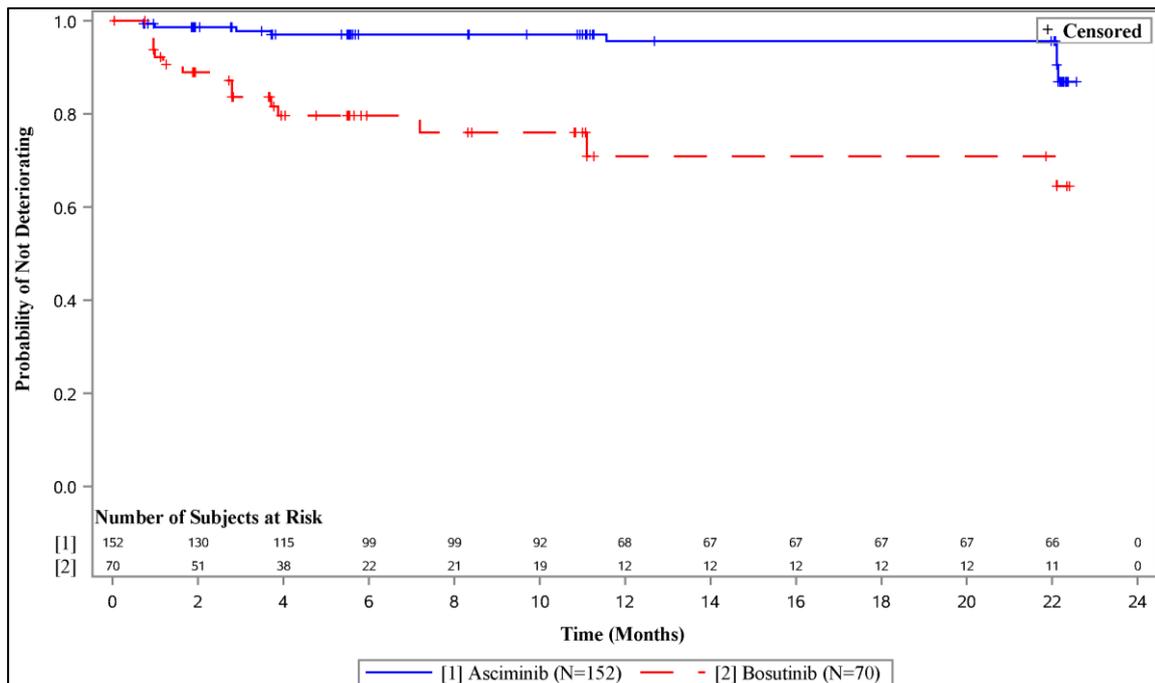


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Übelkeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

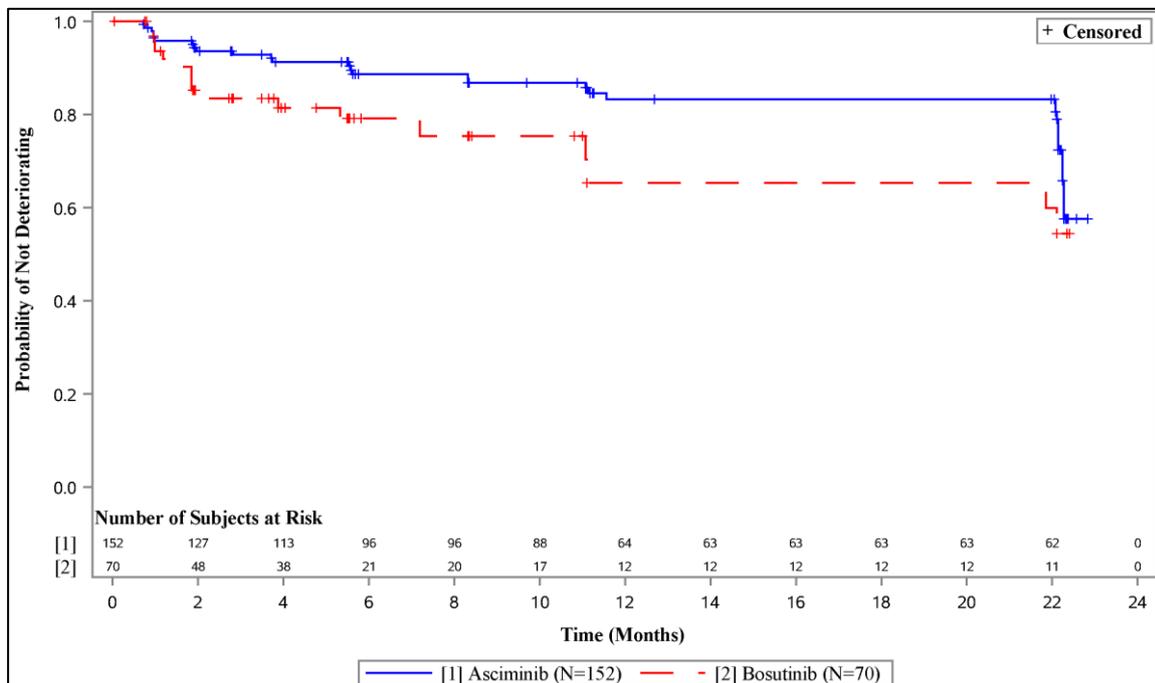


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Schlafstörungen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

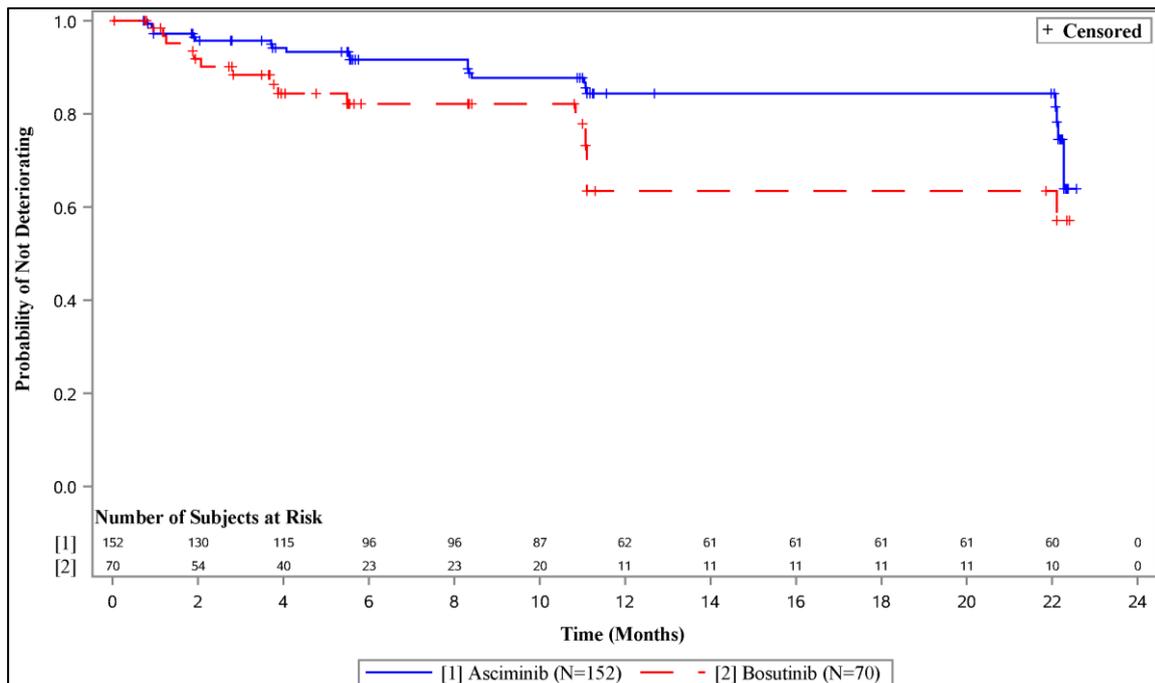


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gefühl der Sorge und Kummer (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

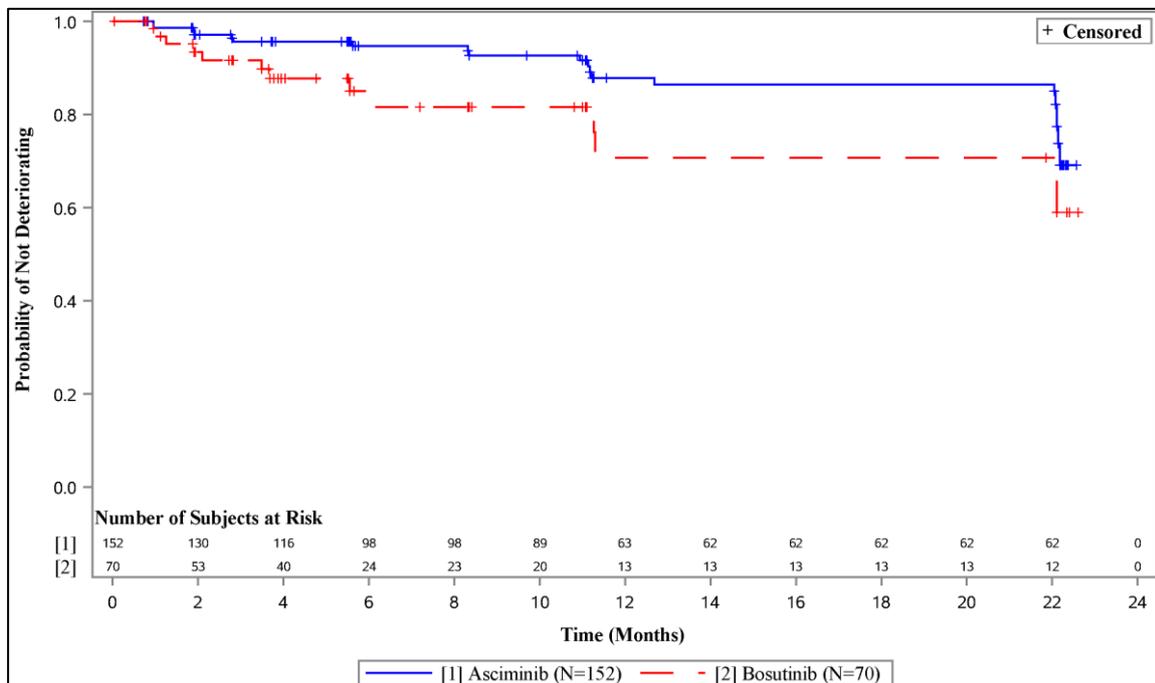


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Kurzatmigkeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

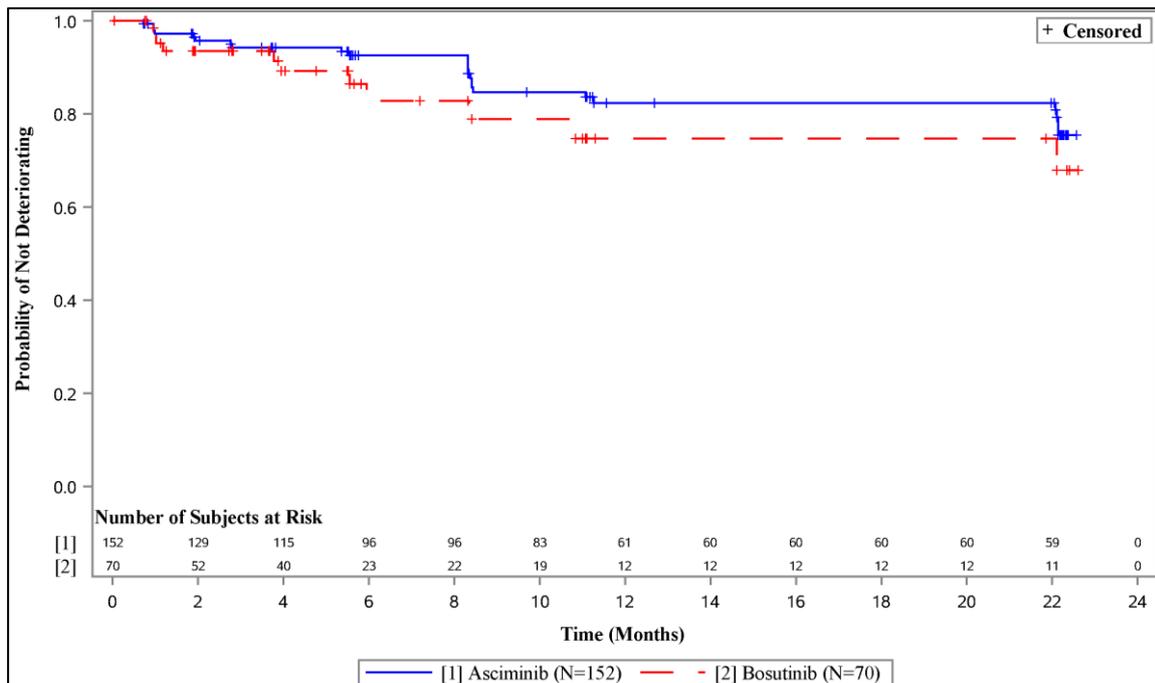


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gedächtnisprobleme (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

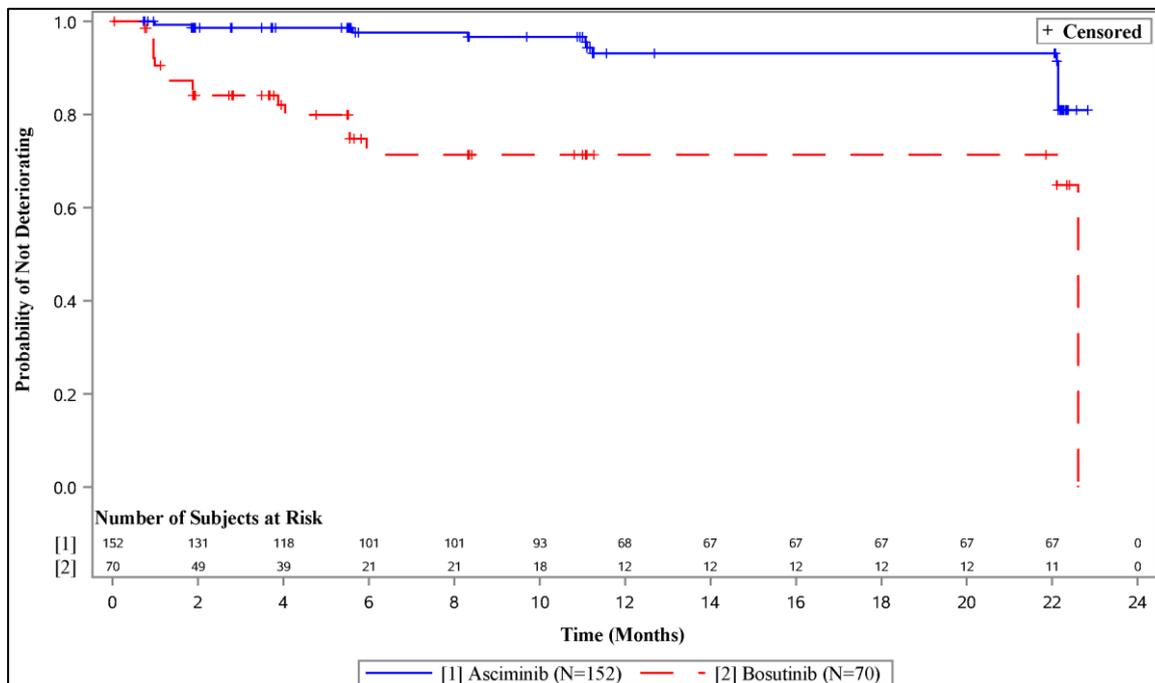


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Appetitlosigkeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

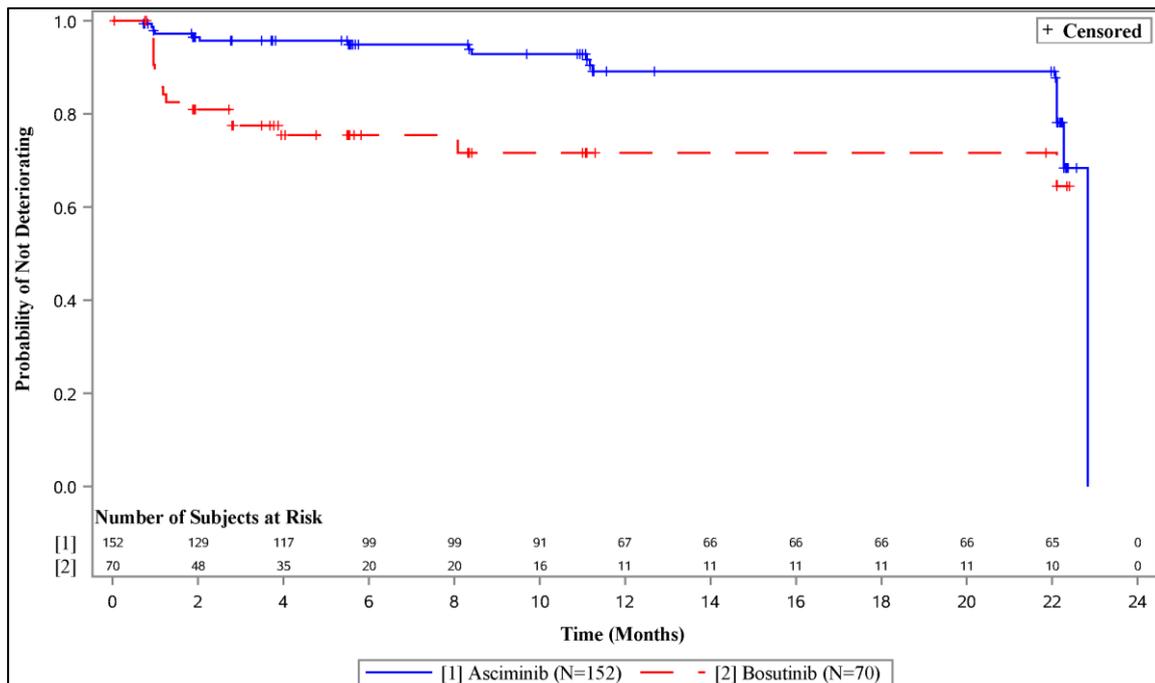


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Schläfrigkeit (Benommenheit) (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

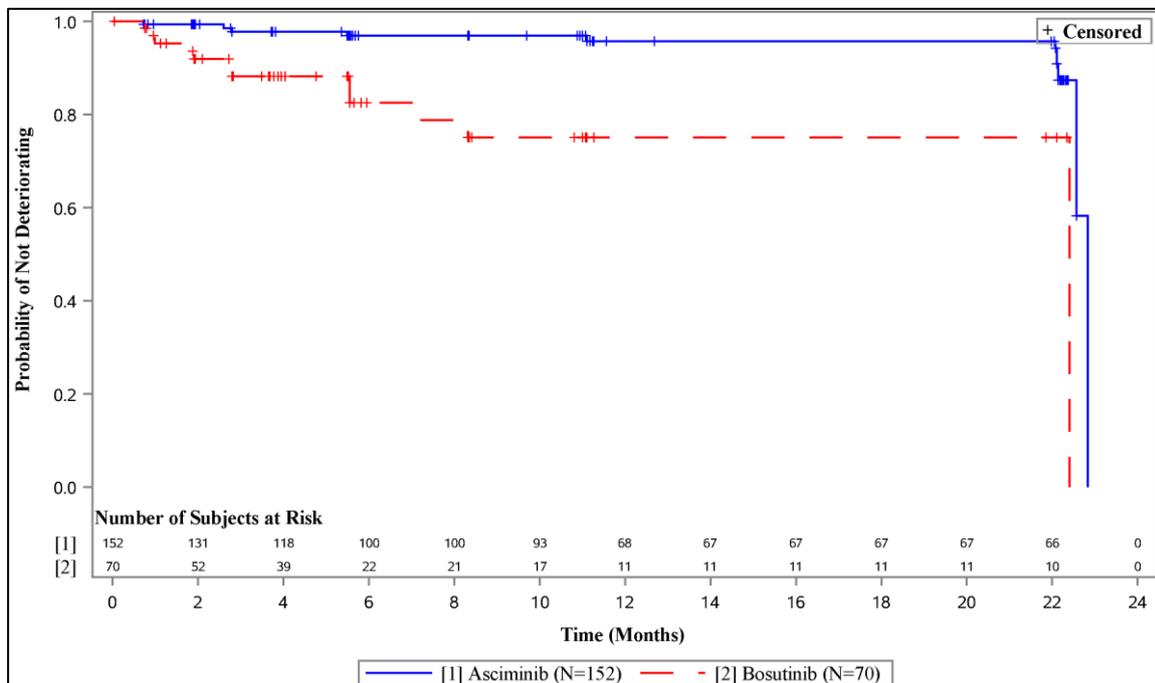


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Mundtrockenheit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

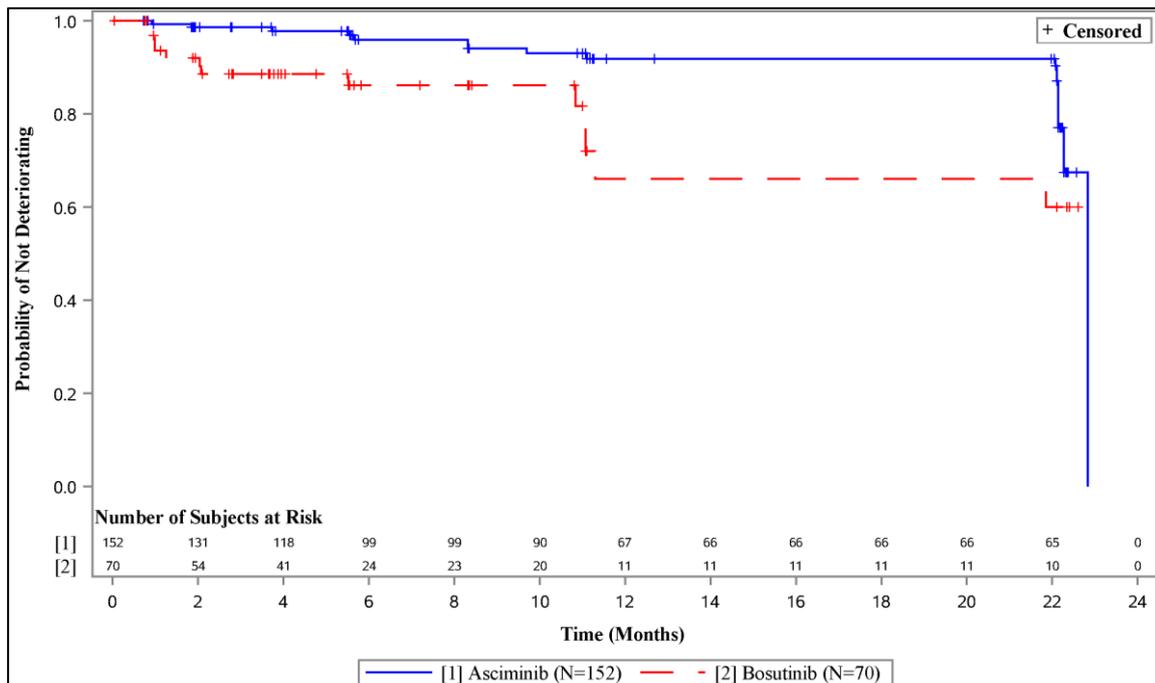


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gefühl von Traurigkeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

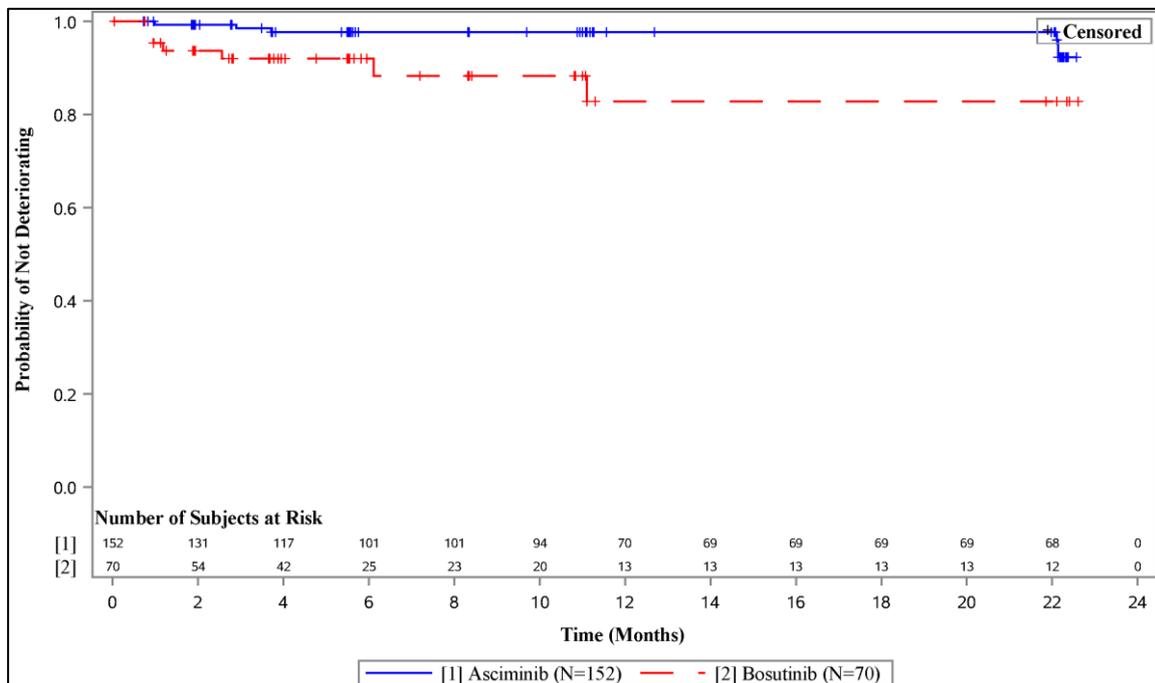


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Erbrechen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

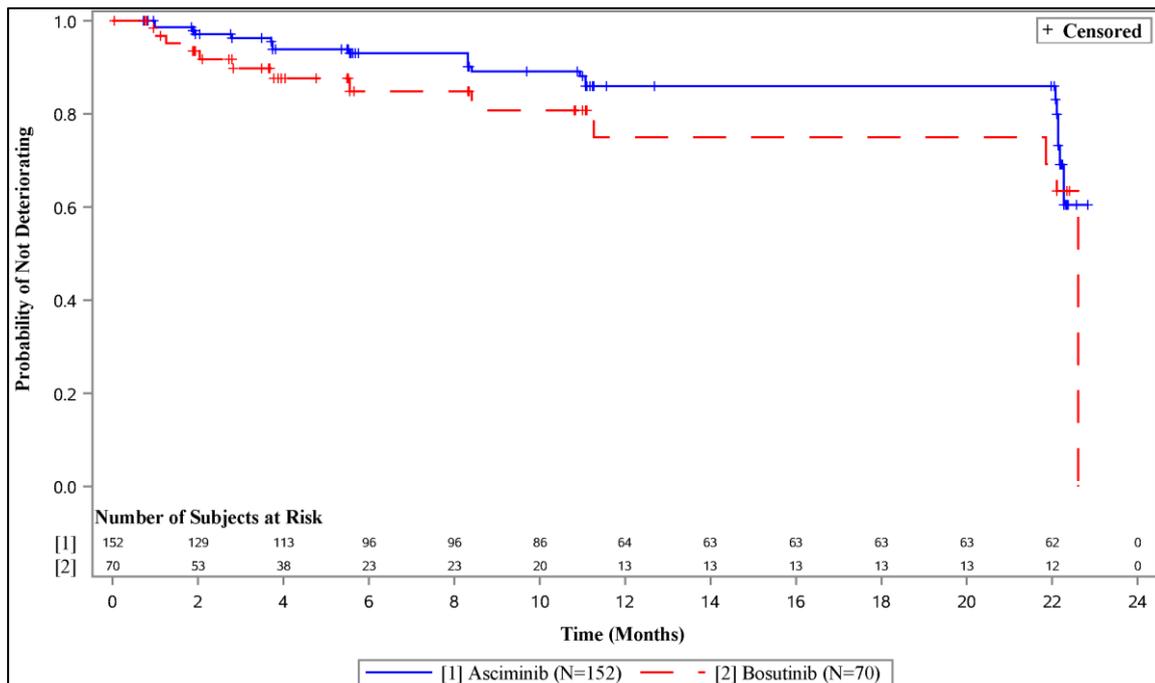


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

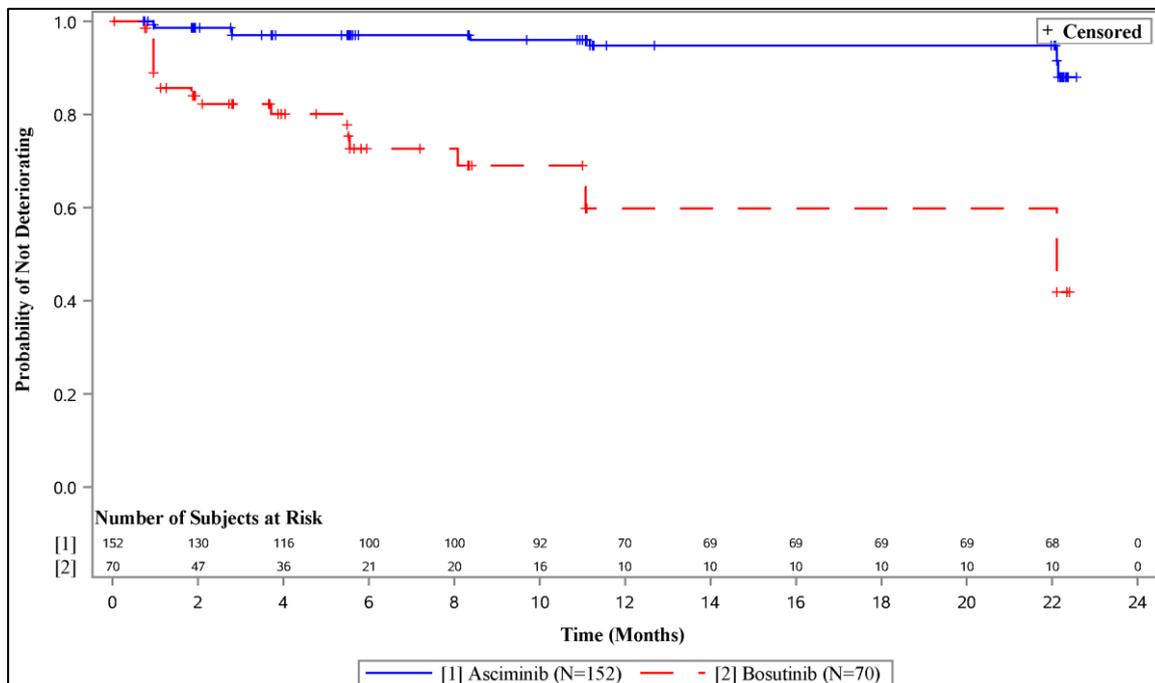


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Diarrhö (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

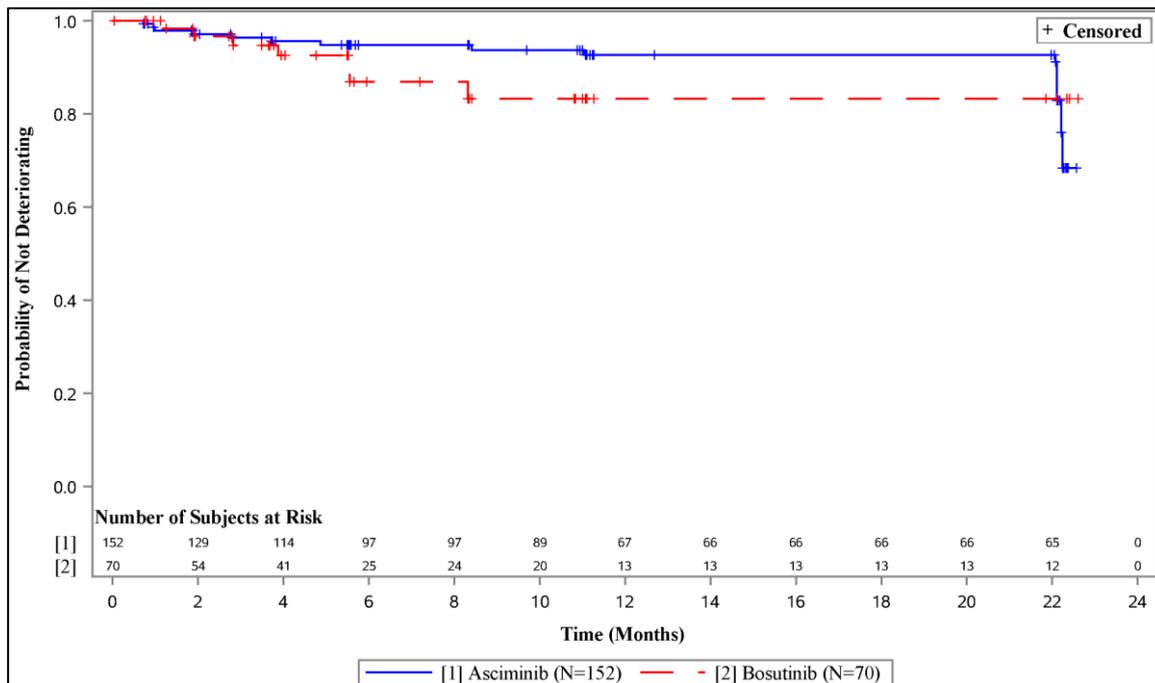


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Geschwollene Gliedmaßen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

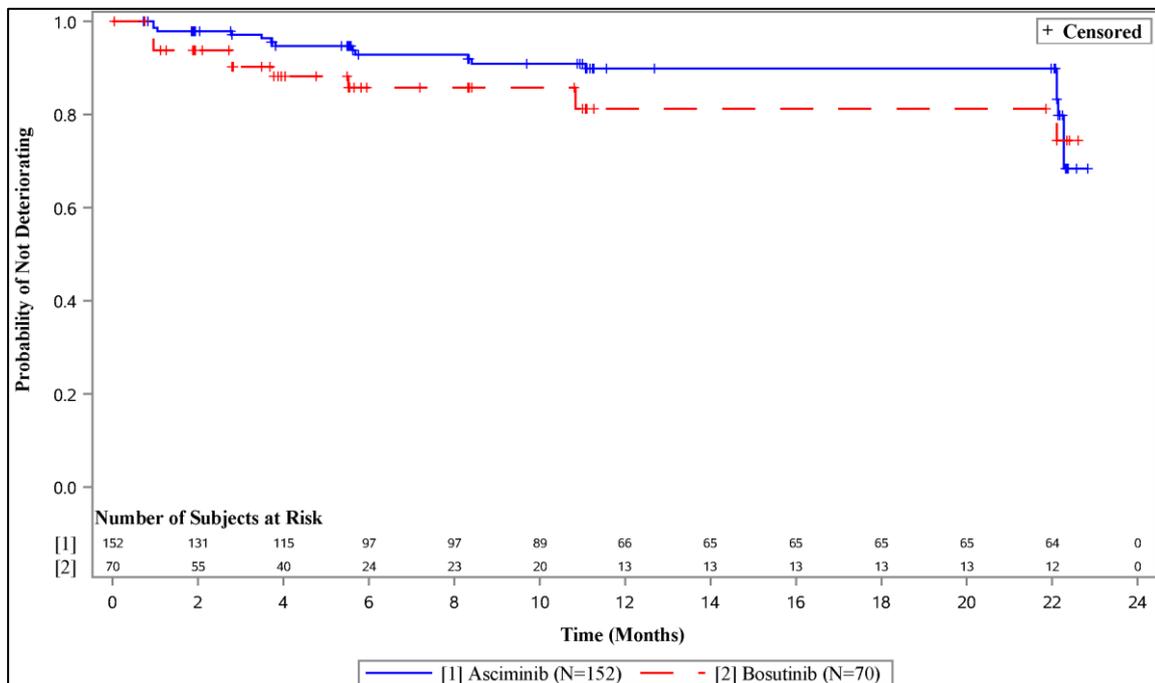


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Ausschlag (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

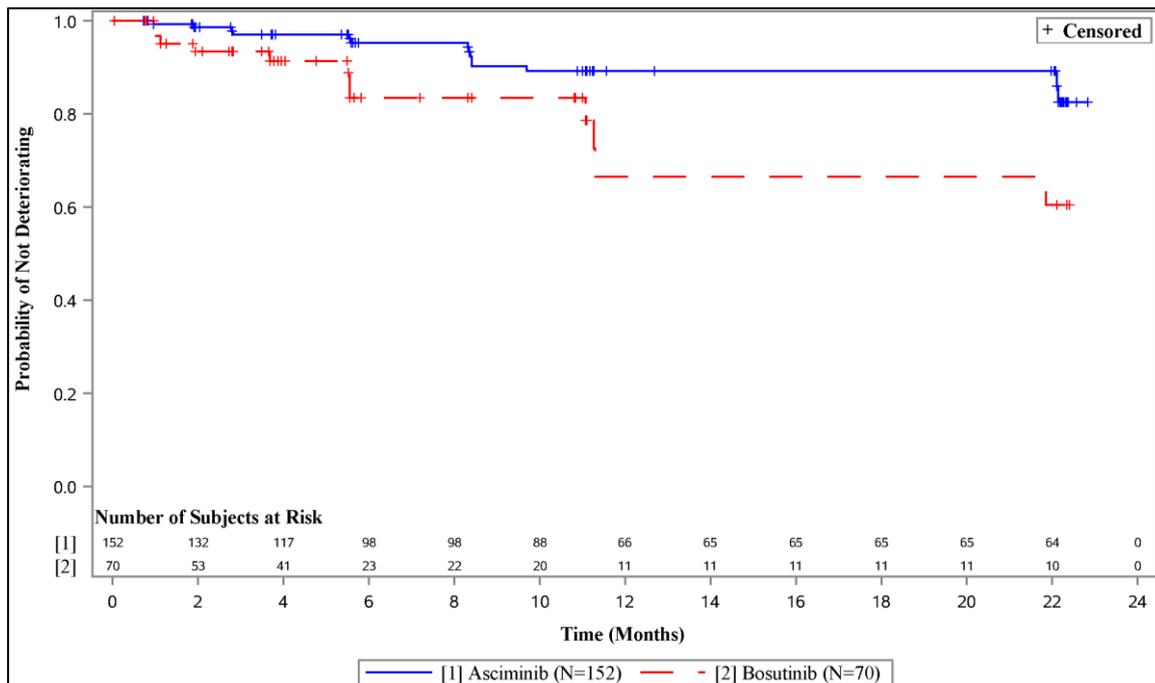


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Muskelkater/-krämpfe (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

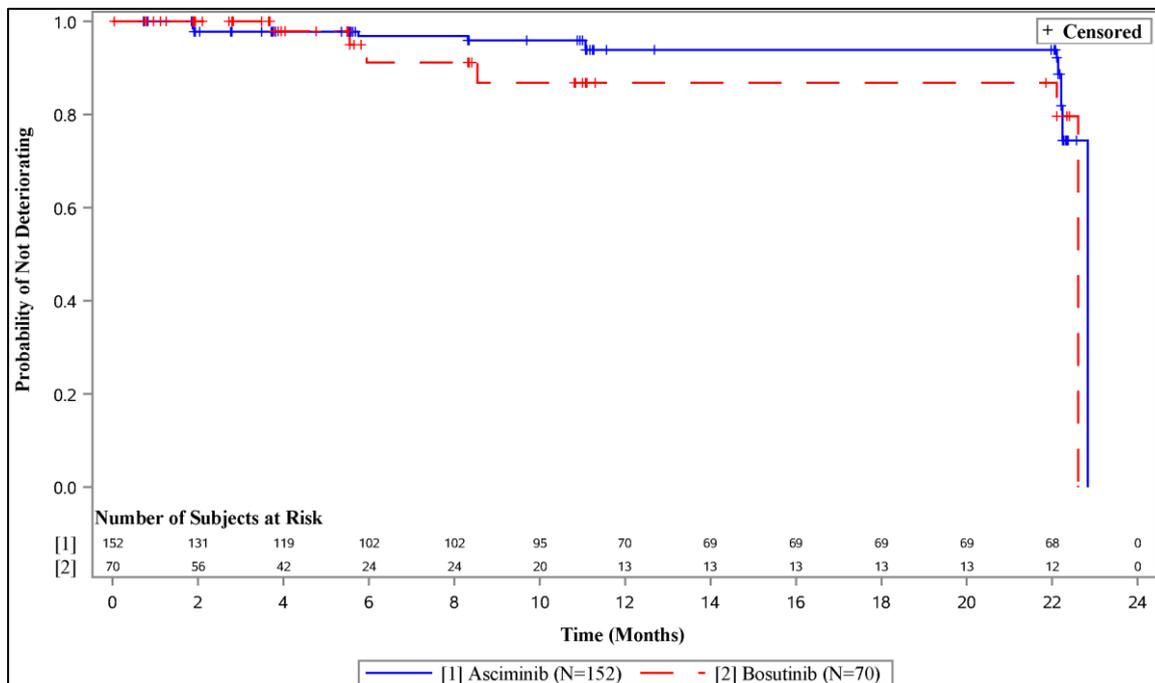


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Neigung zu Blutergüssen/Blutungen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

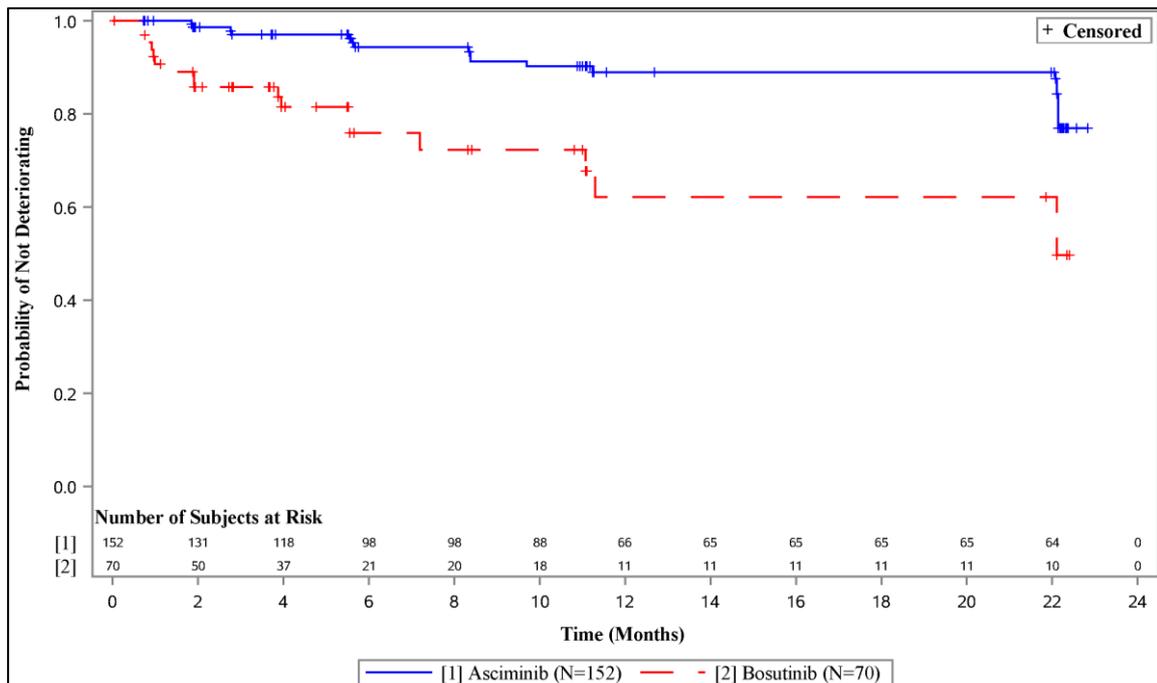


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gefühl von Unwohlsein (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

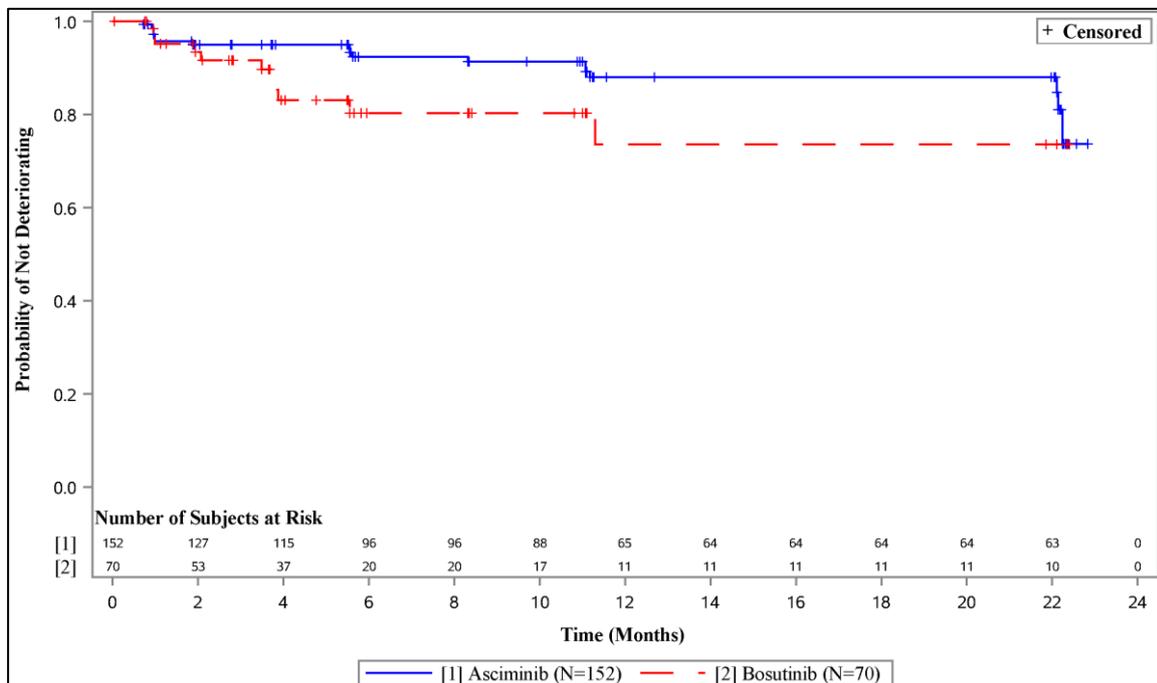


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Kopfschmerzen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

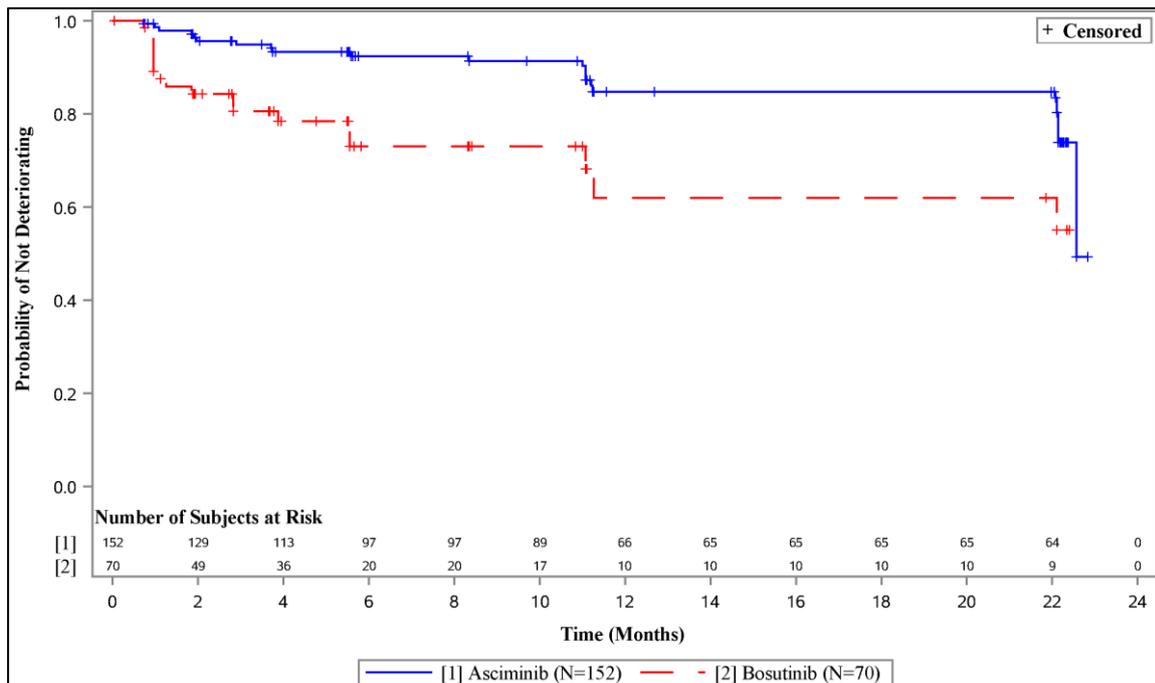


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Alltagstätigkeiten (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

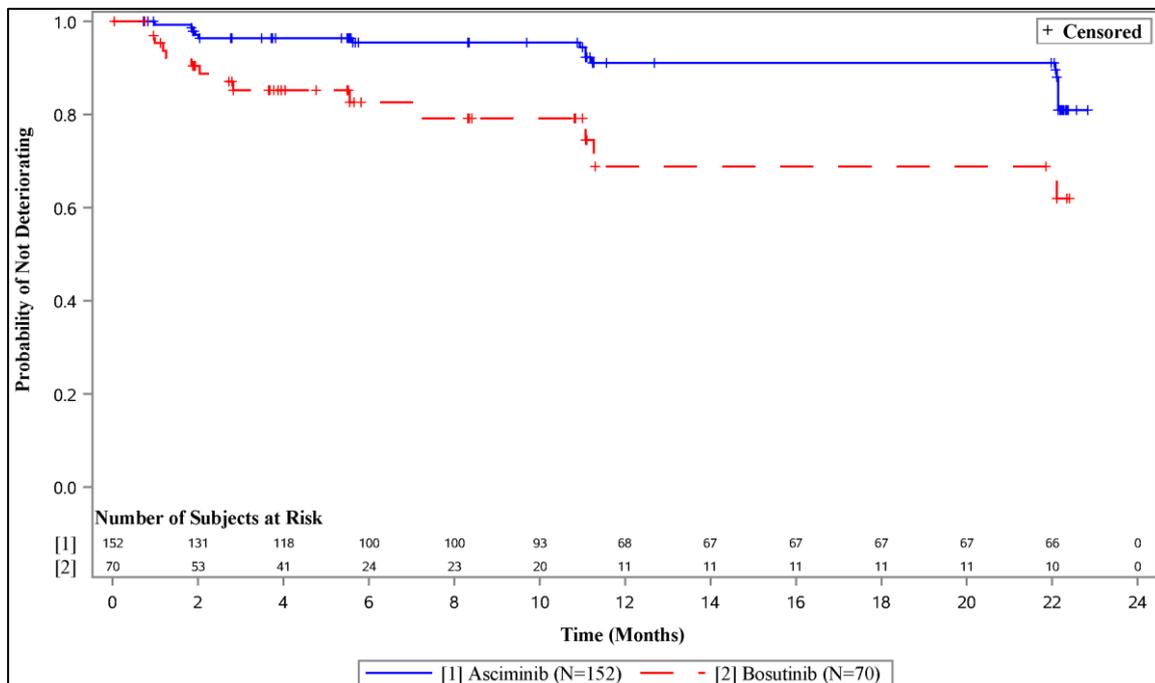


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Stimmung (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

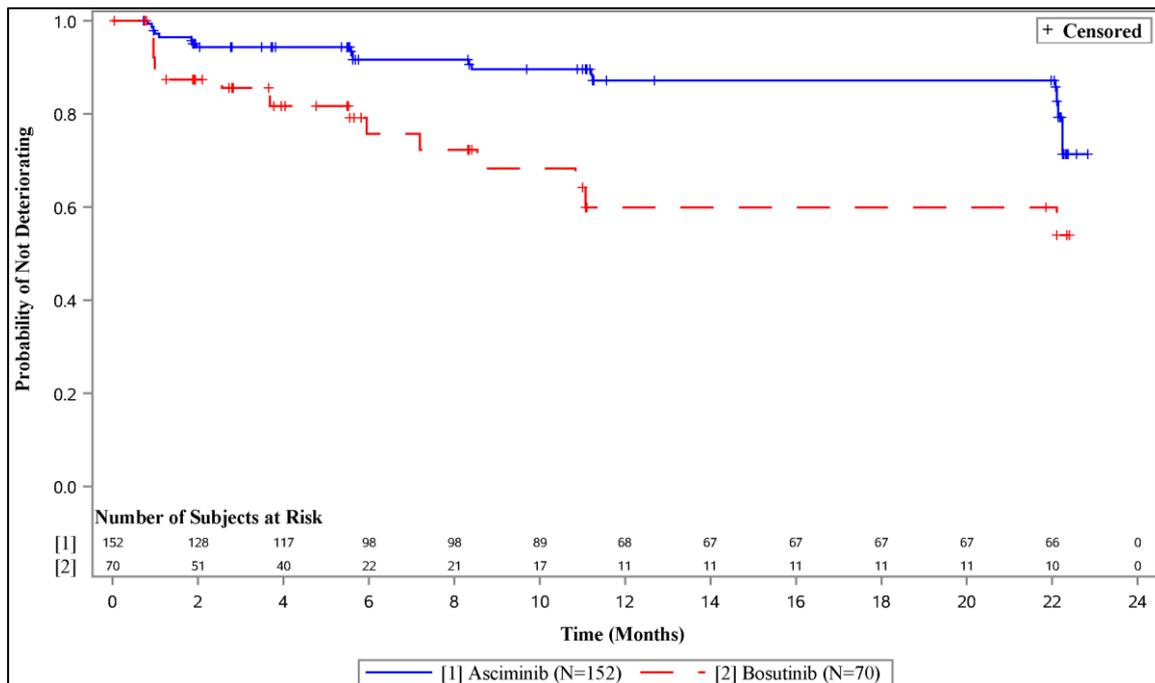


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Arbeit (einschließlich Hausarbeit) (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

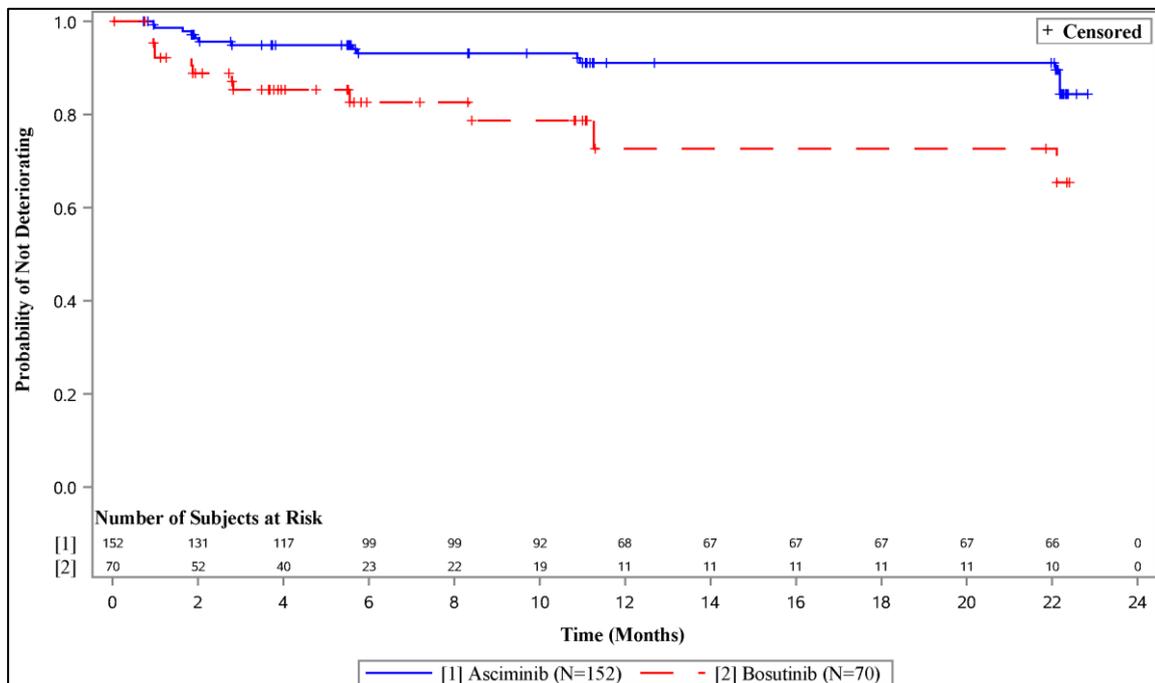


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Beziehungen zu anderen Menschen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

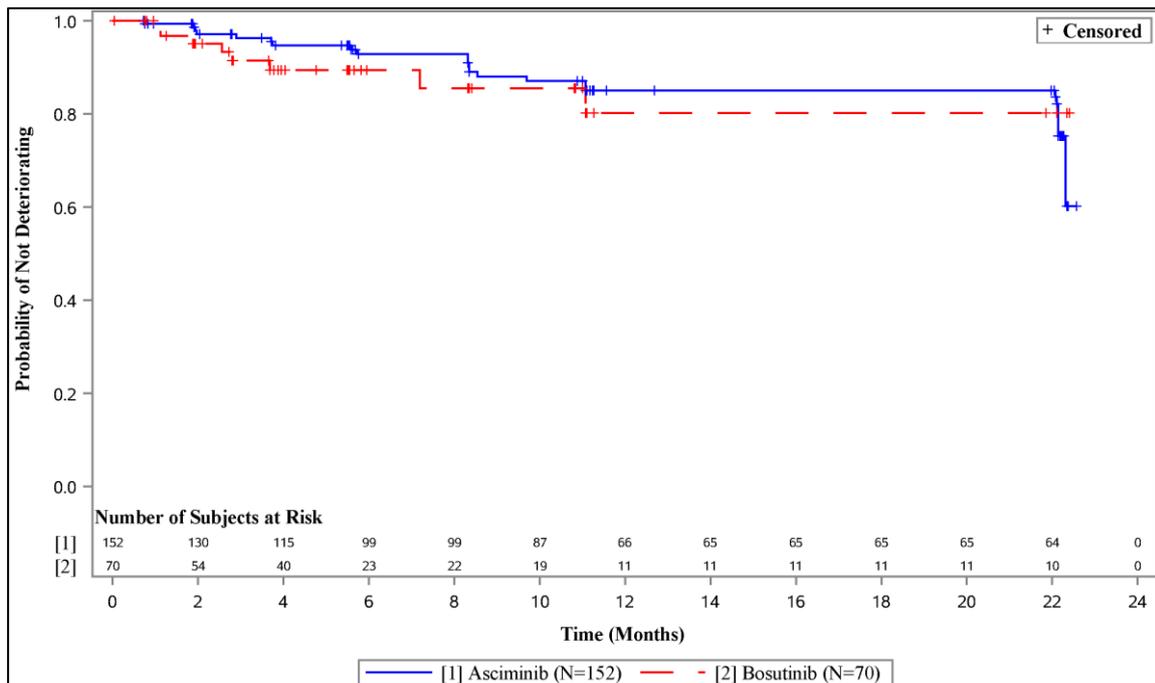


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Gehen (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

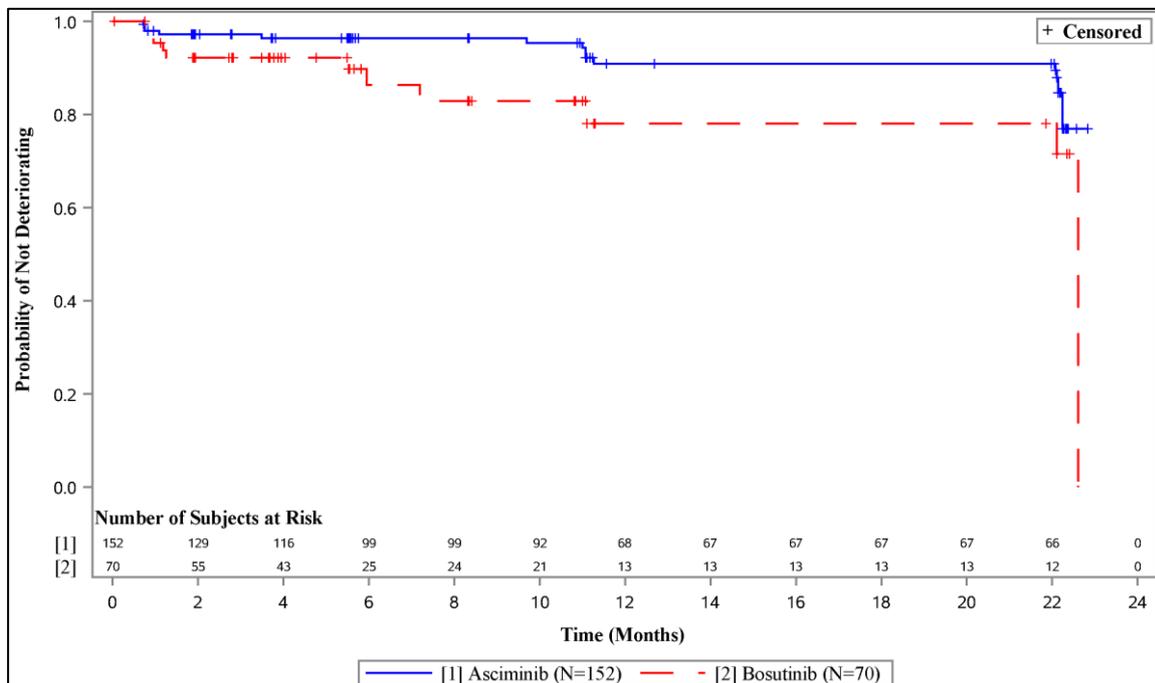


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Lebensfreude (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

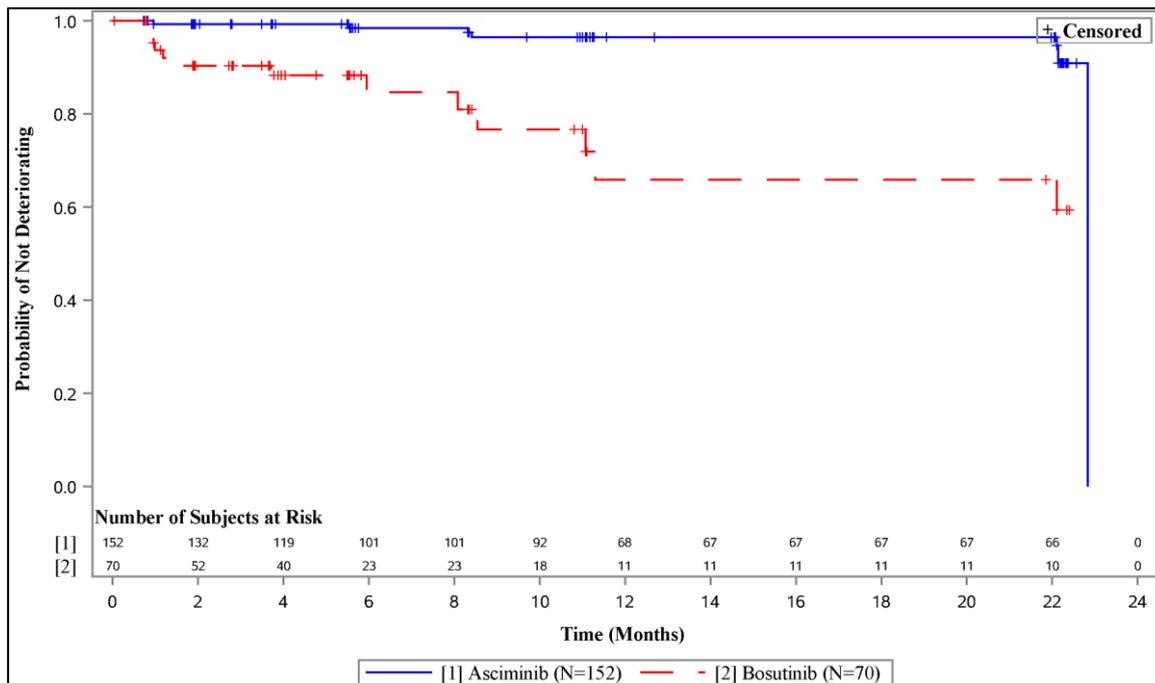


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Symptom Gesamtscore (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

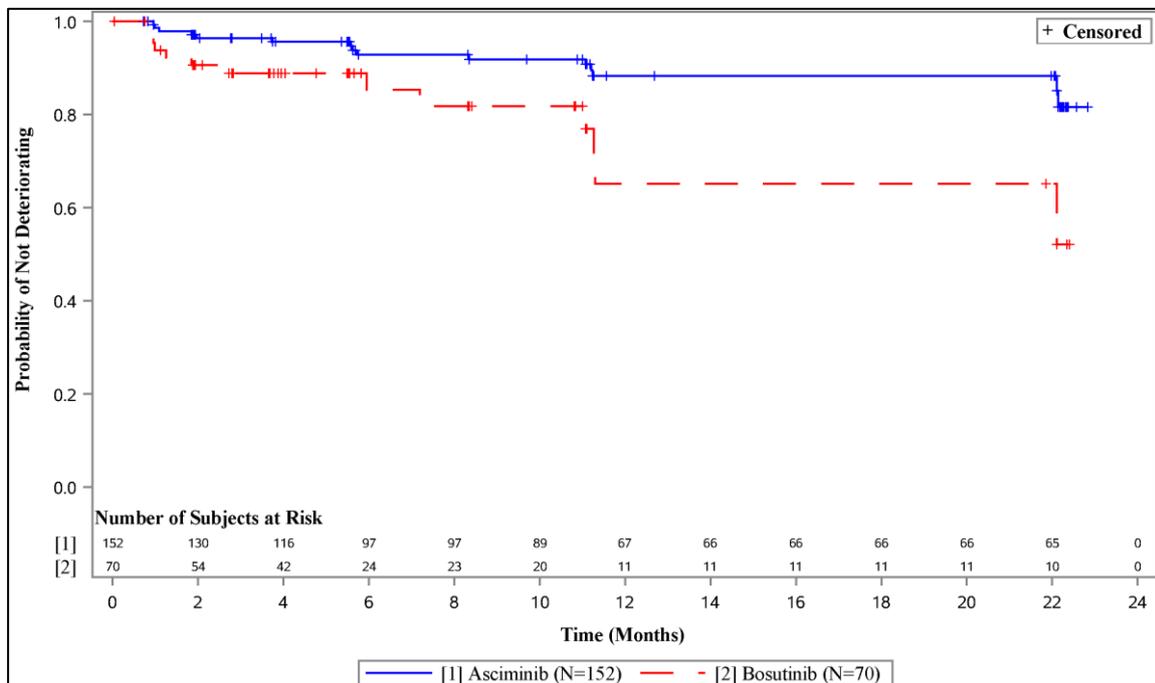


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Beeinträchtigung Gesamtscore (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für den Großteil aller betrachteten Einzelitems des MDASI-CML. Insbesondere bezüglich der Gesamtscores „Symptom“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002) und „Beeinträchtigung“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073) zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib.

4.3.1.3.7 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<p><u>Beschreibung der EQ-5D VAS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der EQ-5D ist ein zweiteiliges standardisiertes Instrument zur Messung des Gesundheitszustands bestehend aus dem EQ-5D-Index und der EQ-5D VAS [36]. Laut G-BA wird der EQ-5D-Index lediglich als Nutzwert interpretiert und für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt [37]. Mit der EQ-5D VAS bewertet der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) [36]. • Der Erhebung erfolgte zu Studienbeginn, zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 und 96. Der Fragebogen wurde durch die Patienten vor jeder studienbezogenen Maßnahme ausgefüllt. • Die EQ-5D VAS wurde vom G-BA bereits in einer vergangenen Nutzenbewertung in der Indikation CML berücksichtigt [38] und gilt daher als valide. <p><u>Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15% der Skalenspannweite) bzw. 7 und 10 Punkten (Spruchpraxis des G-BA [38]) und keine anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb dieser Relevanzschwelle oder die Verschlechterung ereignete sich zum letzten Erhebungszeitpunkt. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gewertet. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung um die Relevanzschwelle) aufgetreten war, wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie den betreffenden Fragebogen ausgefüllt haben, zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn und Patienten ohne Werte nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. • Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung werden in Anhang 4-G.1.2 zur Verfügung gestellt. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die o.g. Relevanzschwelle. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gewertet. • Die Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend in Anhang 4-G.7.2 dargestellt. • Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt werden ergänzend in Anhang 4-G.8.2 dargestellt. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-13). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; VAS: Visuelle Analogskala</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80%, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	143/157 (91,1%)	64/76 (84,2%)
Studienbeginn	150/157 (95,5%)	69/76 (90,8%)
Woche 4	138/152 (90,8%)	66/72 (91,7%)
Woche 8	129/149 (86,6%)	60/68 (88,2%)
Woche 12	125/143 (87,4%)	54/65 (83,1%)
Woche 16	118/140 (84,3%)	51/60 (85,0%)
Woche 24	108/130 (83,1%)	41/50 (82,0%)
Woche 36	86/109 (78,9%)	24/31 (77,4%)
Woche 48	89/105 (84,8%)	21/22 (95,5%)
Woche 96	69/88 (78,4%)	13/18 (72,2%)
Der EQ-5D galt als ausgefüllt, sofern die VAS ausgefüllt wurde. a: definiert als diejenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen haben oder nicht gestorben sind EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala		

Die Rücklaufquoten zur EQ-5D VAS lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt bei mindestens 80% (ausgenommen Woche 36 und Woche 96 in beiden Armen) und waren zwischen den Studienarmen gleich verteilt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]; p-Wert
Datenschnitt: 06.10.2021							
EQ-5D VAS ^c	150	32 (21,3%)	22,31 [22,28; n.e.]	69	26 (37,7%)	22,11 [5,55; n.e.]	0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030
EQ-5D VAS ^d	150	27 (18,0%)	n.e. [22,28; n.e.]	69	24 (34,8%)	22,11 [8,34; n.e.]	0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015
EQ-5D VAS ^e	150	21 (14,0%)	n.e. [n.e.; n.e.]	69	12 (17,4%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200
<p>a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation)</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT, Altersgruppe (18-65 vs. ≥65) und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate</p> <p>c: Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten</p> <p>d: Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten</p> <p>e: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

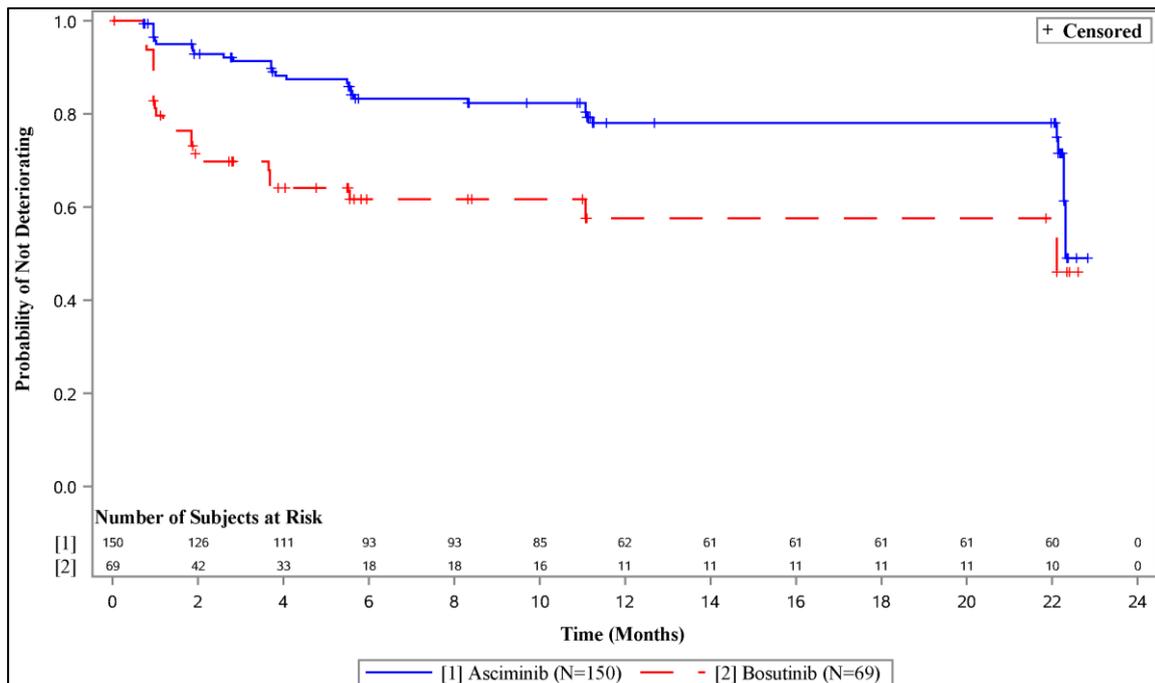


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

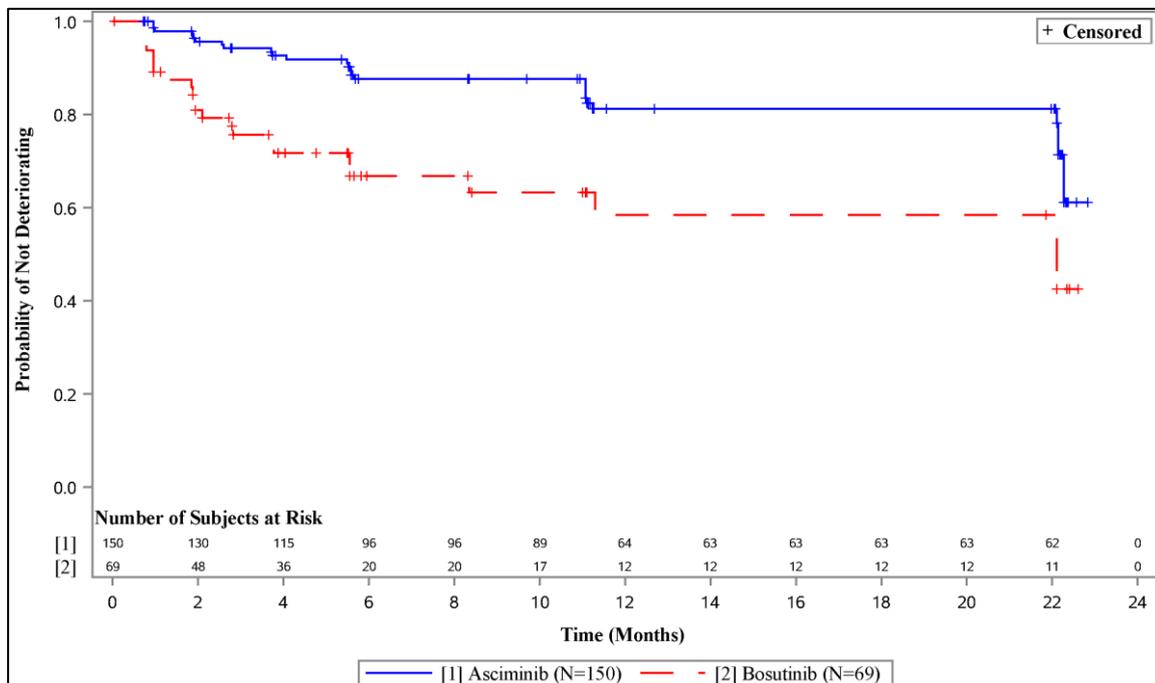


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 10 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

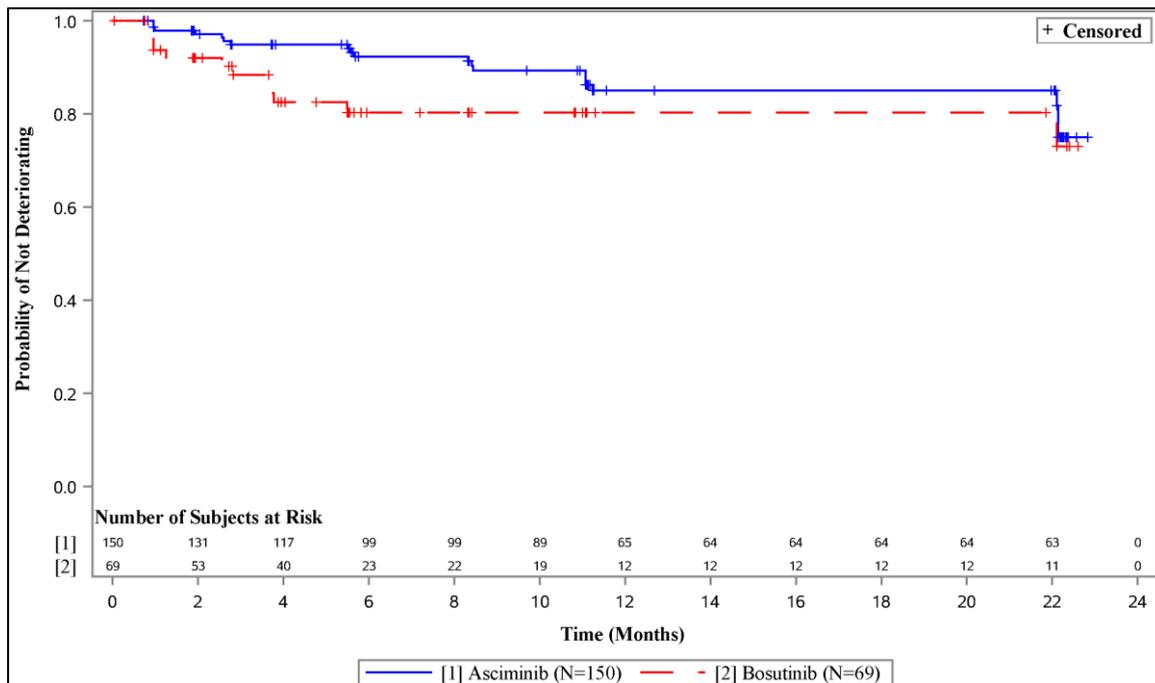


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für die EQ-5D VAS, ausgewertet mit einer Relevanzschwelle in Höhe von 7 (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030) und 10 (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015). Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, ausgewertet mit einer Relevanzschwelle in Höhe von 15, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200).

4.3.1.3.8 Gesundheitszustand gemäß PGIC – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß PGIC

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<p><u>Beschreibung des PGIC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der PGIC-Fragebogen besteht aus einer einzelnen Frage, mit Hilfe derer die Ansicht des Patienten bezüglich einer Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik unter der Behandlung erfasst wird. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1 (viel besser) bis 7 (viel schlechter). • Der Erhebung erfolgte zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 und 96. Der Fragebogen wurde durch die Patienten vor jeder studienbezogenen Maßnahme ausgefüllt. • Die PGIC wurde vom G-BA bereits in einer vergangenen Nutzenbewertung berücksichtigt [39] und gilt daher als valide. <p><u>Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PGIC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum Auftreten einer Verschlechterung im Sinne eines Erreichens der Skalenwerte 5, 6 oder 7 und keine anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb dieser Relevanzschwelle oder die Verschlechterung ereignete sich zum letzten Erhebungszeitpunkt. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gewertet. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung um die Relevanzschwelle) aufgetreten war, wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie den betreffenden Fragebogen ausgefüllt haben, zensiert und Patienten ohne Werte nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. • Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung werden in Anhang 4-G.1.3 zur Verfügung gestellt. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die o.g. Relevanzschwelle. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gewertet. • Die Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend in Anhang 4-G.7.3 dargestellt. • Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt werden ergänzend in Anhang 4-G.8.3 dargestellt. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-13). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PGIC: Patient Global Impression of Change</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80%, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	_b	_b
Studienbeginn	_b	_b

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Woche 4	128/152 (84,2%)	64/72 (88,9%)
Woche 8	130/149 (87,2%)	59/68 (86,8%)
Woche 12	125/143 (87,4%)	54/65 (83,1%)
Woche 16	117/140 (83,6%)	51/60 (85,0%)
Woche 24	107/130 (82,3%)	41/50 (82,0%)
Woche 36	87/109 (79,8%)	24/31 (77,4%)
Woche 48	89/105 (84,8%)	21/22 (95,5%)
Woche 96	69/88 (78,4%)	13/18 (72,2%)
<p>Der PGIC galt als ausgefüllt, sofern keine fehlenden Werte vorlagen.</p> <p>a: definiert als diejenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen haben oder nicht gestorben sind</p> <p>b: der PGIC wurde zu Studienbeginn nicht erhoben</p> <p>PGIC: Patient Global Impression of Change</p>		

Die Rücklaufquoten zum PGIC lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt bei mindestens 80% (ausgenommen Woche 36 und Woche 96 in beiden Armen) und waren zwischen den Studienarmen gleich verteilt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

Gesundheitszustand gemäß PGIC	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]; p-Wert
Datenschnitt: 06.10.2021							
PGIC ^c	157	5 (3,2%)	22,83 [n.e.; n.e.]	76	8 (10,5%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042
<p>a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation)</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersgruppe (18-65 vs. ≥65)</p> <p>c: Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient Global Impression of Change; n.e.: Nicht erreicht</p>							

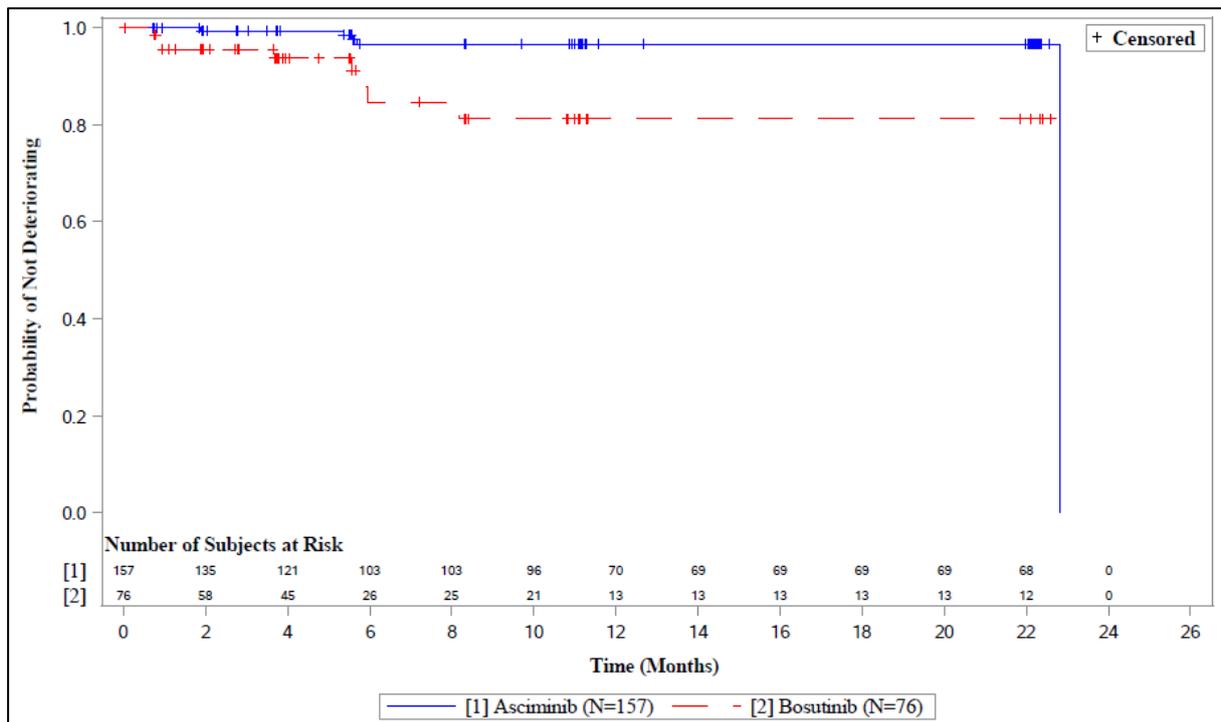


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7) (Datenschnitt: 06.10.2021)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Sinne eines Erreichens der Skalenwerte 5, 6 oder 7 auf der PGIC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042).

4.3.1.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<p><u>Beschreibung des WPAI-CML</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit dem WPAI-CML werden in vier Scores, basierend auf sechs Fragen, die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und täglicher Aktivitäten infolge der CML-Erkrankung während der letzten sieben Tage erfasst. Erfragt werden die Abwesenheit von der Arbeit, Stunden auf der Arbeit, Verminderung der Arbeitsproduktivität und die Verminderung der Produktivität bei täglichen Aktivitäten. Die Ergebnisse werden als Prozentwerte bezogen auf die Beeinträchtigung angegeben, wobei höhere Prozentwerte eine höhere Beeinträchtigung und eine geringere Produktivität anzeigen. • Der Erhebung erfolgte zu Studienbeginn, zu Woche 4, 12, 24, 48 und 96. Der Fragebogen wurde durch die Patienten vor jeder studienbezogenen Maßnahme ausgefüllt. • Der WPAI stellt ein validiertes Instrument dar [40]. Das Item bezüglich Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten adressiert laut G-BA einen patientenrelevanten Aspekt [41]. <p><u>Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15% der Skalenspannweite) und keine anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb dieser Relevanzschwelle oder die Verschlechterung ereignete sich zum letzten Erhebungszeitpunkt. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gewertet. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung um die Relevanzschwelle) aufgetreten war, wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie den betreffenden Fragebogen ausgefüllt haben, zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn und Patienten ohne Werte nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. • Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung werden in Anhang 4-G.1.4 zur Verfügung gestellt. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die o.g. Relevanzschwelle. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gewertet. • Die Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend in Anhang 4-G.7.4 dargestellt. • Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt werden ergänzend in Anhang 4-G.8.4 dargestellt. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-13). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80%, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	143/157 (91,1%)	63/76 (82,9%)
Studienbeginn	150/157 (95,5%)	69/76 (90,8%)
Woche 4	139/152 (91,4%)	66/72 (91,7%)
Woche 12	123/143 (86,0%)	55/65 (84,6%)
Woche 24	107/130 (82,3%)	42/50 (84,0%)
Woche 48	89/105 (84,8%)	21/22 (95,5%)
Woche 96	69/88 (78,4%)	13/18 (72,2%)
Der WPAI-CML galt als ausgefüllt, sofern mindestens eines der Items ausgefüllt wurde.		
a: definiert als diejenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen haben oder nicht gestorben sind		

Die Rücklaufquoten zum Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-CML lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt bei mindestens 80% (ausgenommen Woche 96 in beiden Armen) und waren zwischen den Studienarmen gleich verteilt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib HR ^b [95%-KI]; p-Wert
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Datenschnitt: 06.10.2021							
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^c	64	8 (12,5%)	n.e. [n.e.; n.e.]	21	2 (9,5%)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,144 [0,224; 5,838]; 0,8713
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^c	57	6 (10,5%)	n.e. [n.e.; n.e.]	21	3 (14,3%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,791 [0,190; 3,283]; 0,7463
Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit ^c	57	9 (15,8%)	22,31 [22,31; n.e.]	21	4 (19,0%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,999 [0,286; 3,490]; 0,9989
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^c	150	18 (12,0%)	n.e. [n.e.; n.e.]	69	10 (14,5%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,627 [0,279; 1,407]; 0,2575
<p>a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation)</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT, Altersgruppe (18-65 vs. ≥65) und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate</p> <p>c: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>							

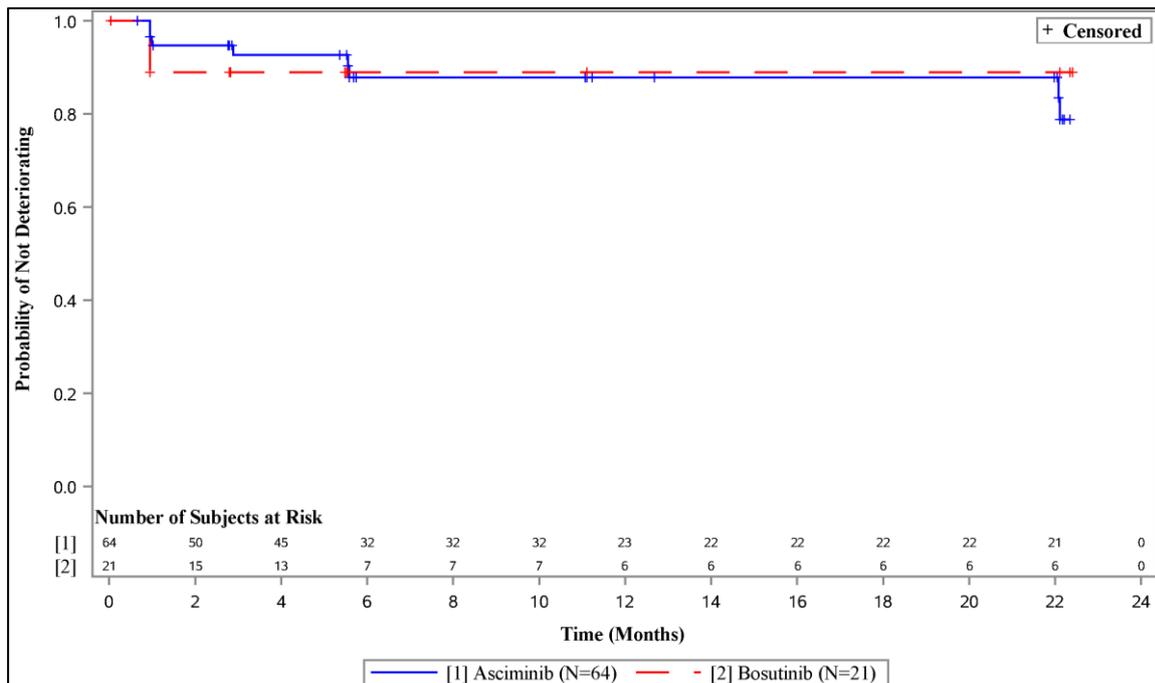


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der versäumten Arbeitszeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

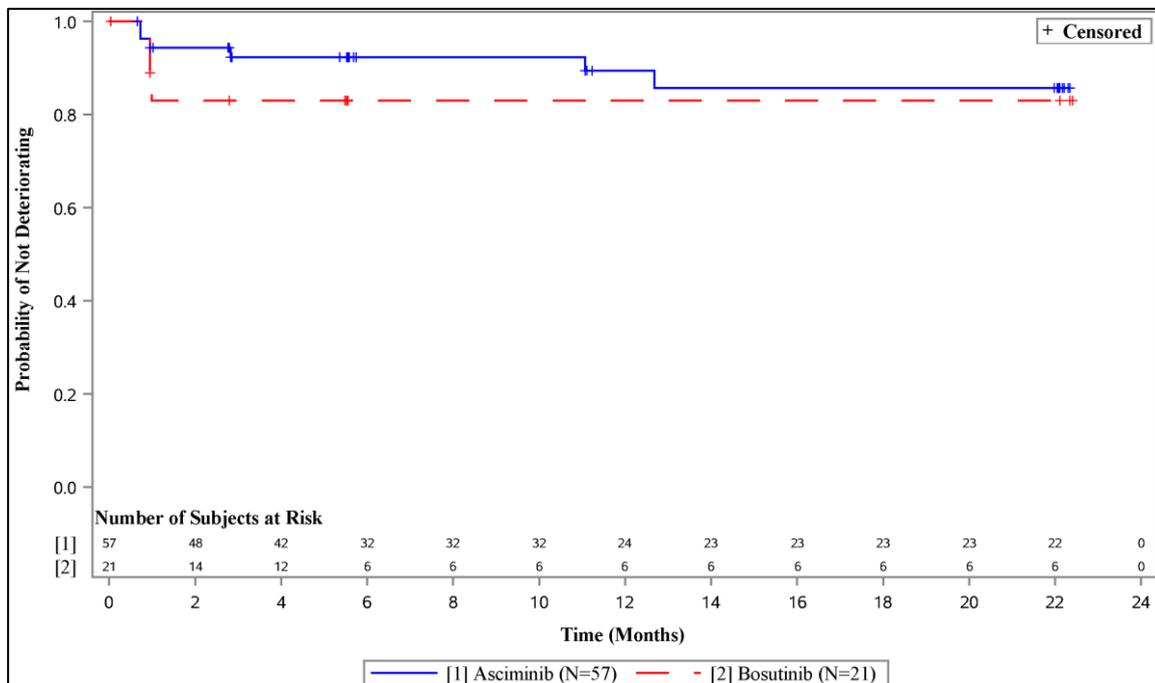


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

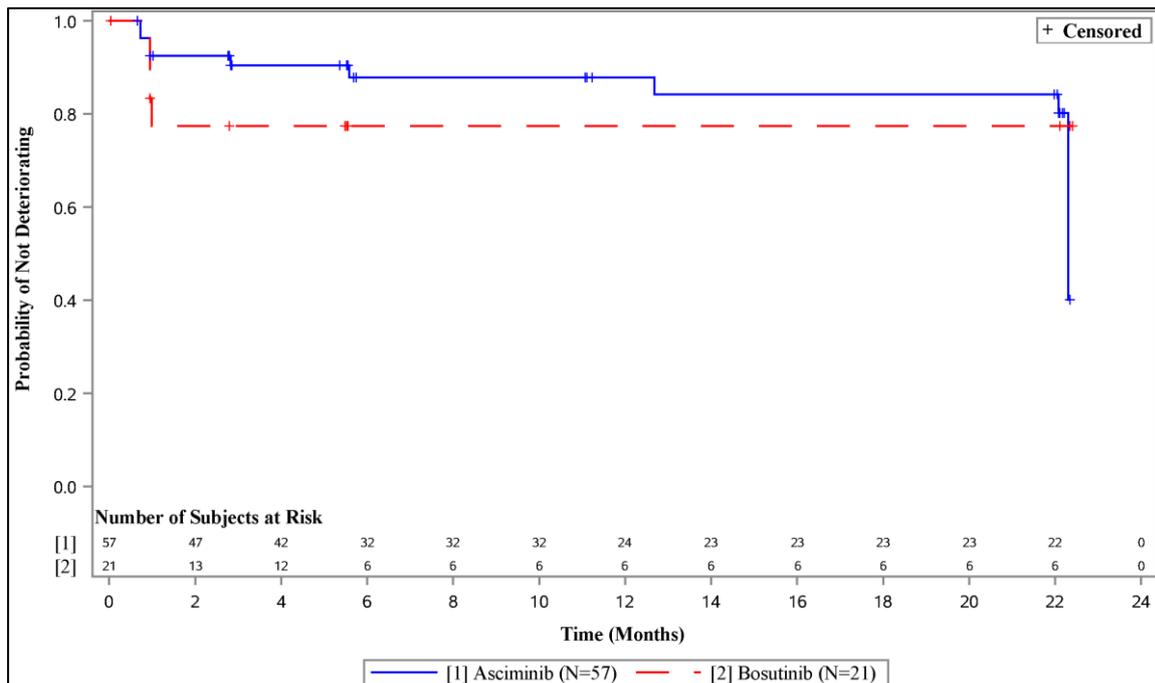


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

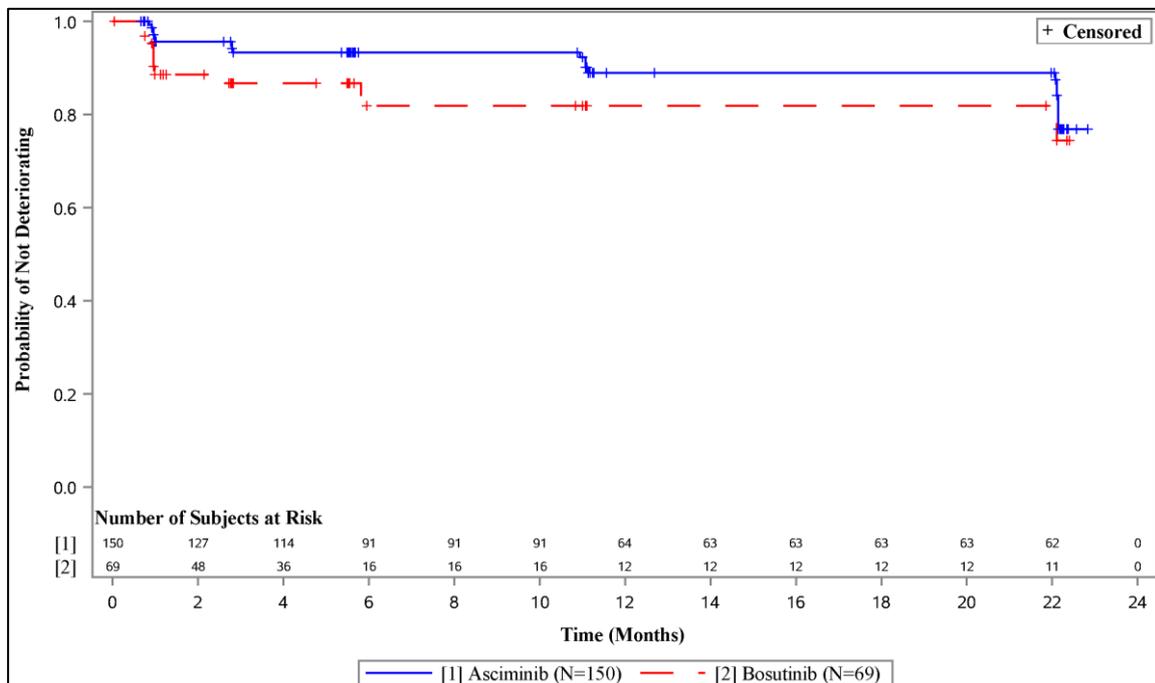


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität (Responderanalyse; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 06.10.2021)

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des WPAI-CML zeigte sich bei allen Items kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

4.3.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<p><u>Definition unerwünschter Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein UE war definiert als das Auftreten eines (oder die Verschlechterung eines bestehenden) unerwünschten Anzeichens, Symptoms oder eines medizinischen Zustands nach dem Unterzeichnen der schriftlichen Einverständniserklärung. Hierzu gehören auch abnormale Laborwerte oder Testergebnisse, sofern sie klinische Anzeichen oder Symptome hervorrufen, als klinisch bedeutsam bewertet werden, einen Behandlungsbedarf oder eine Änderung der Studienmedikation bewirken. • UE wurden ursprünglich gemäß MedDRA Version 23.0 (Version 24.1 für den Datenschnitt vom 06.10.2021) dokumentiert und gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 in Schweregrade von 1-5 eingeteilt. War für ein UE keine Einteilung gemäß CTCAE verfügbar, erfolgte die Einstufung in mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder tödlich. • Eine Progression oder Verschlechterung der CML-Erkrankung (Verlust des Ansprechens, Progression in die AP/BK oder Tod aufgrund einer Progression der Erkrankung) wird im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte erfasst und durfte nicht als UE oder SUE dokumentiert werden. Daher erfolgte keine zusätzliche Darstellung von UE, die um Progressionsereignisse bereinigt wurden. Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sollten nicht als UE dokumentiert werden, es sei denn, sie <ul style="list-style-type: none"> ○ treten neu auf (d.h. sie wurden zuvor beim Patienten nicht beobachtet), ○ werden vom Prüfarzt als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder ○ wurden als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft. <p>War es unklar, ob ein UE alleinig durch die CML-Erkrankung hervorgerufen wurde, sollte das UE als UE bzw. SUE dokumentiert werden.</p> • Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, sofern eines der folgenden Kriterien zutrif: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tödlich oder lebensbedrohlich ○ Führt zu andauernder oder bedeutsamer Behinderung/Unfähigkeit ○ Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler ○ Medizinisch bedeutsam, d.h. das Ereignis gefährdet den Patienten oder erfordert eine Intervention, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern ○ Bedarf einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung, ausgenommen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routinebehandlung oder Kontrolle der CML-Erkrankung, die nicht mit einer Verschlechterung derselben assoziiert ist ▪ Elektive oder vorab geplante Behandlung einer zuvor bestehenden Erkrankung, die keinen Bezug zur CML-Erkrankung hat und die sich seit dem Unterzeichnen der schriftlichen Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat ▪ Soziale Gründe oder Kurzzeitpflege ohne jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten ○ Eine ambulante Notfallbehandlung, die nicht in einer Krankenhauseinweisung resultiert und wegen eines Ereignisses erfolgte, das keines der oben genannten Kriterien erfüllt hat, war kein schwerwichtiges UE.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • AESI sind eine Zusammenstellung von UE, für die ein wissenschaftliches und medizinisches Interesse in Bezug auf den Wirkstoff Asciminib besteht. Die einzelnen AESI basieren auf MedDRA Terms, standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ), High level group terms (HLGTs), High level terms (HLTs) und PTs. Individuell angepasste SMQs (Novartis MedDRA queries, NMQ) kamen ggf. auch zum Einsatz. Die Operationalisierung der einzelnen AESI (Case retrieval strategy, CRS) ist im Anhang 4-G.6 dokumentiert. Die Liste der berücksichtigten MedDRA-Begriffe kann sich durch die regelmäßigen Aktualisierungen des MedDRA ändern. Für die vorliegend betrachtete Zusammensetzung der AESI wurde die letzte Version der CRS herangezogen, die auf der Version 24.1 des MedDRA basiert. Als AESI waren folgende Ereignisse definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzversagen (klinische Ereignisse) ○ Ödem und Flüssigkeitsretention ○ Gastrointestinale Toxizität ○ Blutung ○ Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) ○ Hepatotoxizität (klinische Ereignisse) ○ Überempfindlichkeit ○ Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ischämie des Herzens^a ▪ Ischämie des zentralen Nervensystems^a ○ Myelosuppression <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythropenie ▪ Neutropenie ▪ Leukopenie ▪ Thrombozytopenie ▪ Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft ○ Pankreatische Toxizität ○ Verlängerung des QTc-Intervalls ○ Reproduktionstoxizität ○ Reaktivierung Hepatitis-B-Virus ○ Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse) ○ Phototoxizität <p data-bbox="386 1480 994 1509"><u>Auswertungen zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt UE werden dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtraten UE (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.1) <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE jeglichen Schweregrads ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ▪ Schwerwiegende UE ▪ Therapieabbruch aufgrund UE ○ AESI (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.2) <ul style="list-style-type: none"> ▪ AESI jeglichen Schweregrads ▪ AESI CTCAE-Grad 1-2 ▪ AESI CTCAE-Grad ≥ 3 ▪ Schwerwiegende AESI

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, bei denen während der Therapie kein UE aufgetreten war, wurden zu folgendem Zeitpunkt zensiert (je nachdem, was früher auftrat): <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod ○ Ende des Zeitraums unter Therapie + 30 Tage ○ Datenschnitt ○ Zeitpunkt des Therapiewechsels, sofern ein in den Bosutinib-Arm randomisierter Patient die Therapie zu Asciminib gewechselt hat • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Set (siehe Tabelle 4-13). • Für Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben basieren die Auswertungen auf dem Switch Analysis Set (siehe Tabelle 4-13), die diesbezüglichen Ergebnisse werden separat dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.3). • Auswertungen zu UE nach SOC/PT werden im Anhang 4-G.5 dargestellt. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
<p>a: aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse erfolgte vorliegend keine Aufteilung in die Komponenten „Ischämie des Herzens“ und „Ischämie des zentralen Nervensystems“.</p> <p>AESI: UE von besonderem Interesse; AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CML: Chronisch myeloische Leukämie; CRS: Case retrieval strategy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NMQ: Novartis MedDRA query; SMQs: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEMBL	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Set, das im Vergleich zum FAS einen Patienten aus dem Asciminib-Behandlungsarm weniger enthält, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, wurden separat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Aufgrund der unter Asciminib im Vergleich zu Bosutinib deutlich längeren Behandlungsdauer (89,9 vs. 50,0 Wochen, siehe Tabelle 4-15) ist die Wahrscheinlichkeit, ein UE im Asciminib-Behandlungsarm zu beobachten erhöht und somit sind die Ergebnisse tendenziell zum Nachteil von Asciminib verzerrt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.10.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	142 (91,0)	74 (97,4)
Zensurierung		
Abbruch der Studienmedikation	9 (5,8)	2 (2,6)
Ohne Ereignis	5 (3,2)	0
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	0,55 [0,41; 0,74]	
p-Wert ^b	<0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI] ^c	0,66 [0,26; 0,95]	0,08 [0,03; 0,20]
Kaplan-Meier-Schätzer [95% -KI] ^c		
Monat 0	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Monat 3	0,20 [0,14; 0,26]	0,10 [0,05; 0,18]
Monat 6	0,15 [0,10; 0,22]	0,03 [0,01; 0,10]
Monat 9	0,13 [0,08; 0,19]	0,02 [0,00; 0,08]
Monat 12	0,11 [0,06; 0,16]	0,02 [0,00; 0,08]
Monat 15	0,09 [0,05; 0,14]	0,02 [0,00; 0,08]
Monat 18	0,09 [0,05; 0,14]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 21	0,07 [0,03; 0,12]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 24	0,05 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 27	0,05 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 30	0,05 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 33	0,05 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 36	0,05 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 39	0,05 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 42	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 45	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [n.e.; n.e.]
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht</p>		

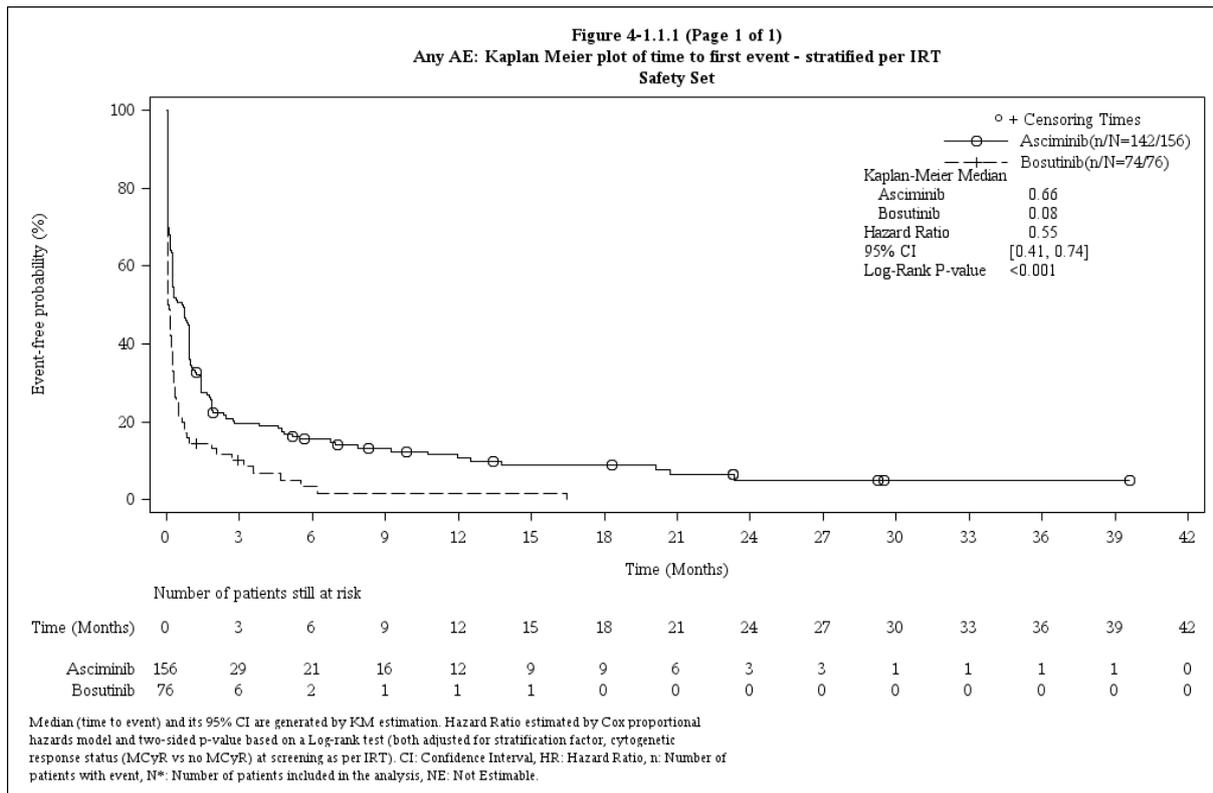


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	88 (56,4)	52 (68,4)
Zensurierung		
Abbruch der Studienmedikation	27 (17,3)	10 (13,2)
Ohne Ereignis	41 (26,3)	6 (7,9)
Behandlungswechsel	0	8 (10,5)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	0,68 [0,48; 0,96]	
p-Wert ^b	0,028	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI] ^c	9,26 [3,25; 21,19]	3,48 [1,84; 8,31]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
Monat 0	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
Monat 3	0,59 [0,51; 0,67]	0,52 [0,40; 0,63]
Monat 6	0,55 [0,47; 0,63]	0,44 [0,32; 0,54]
Monat 9	0,51 [0,43; 0,59]	0,37 [0,26; 0,49]
Monat 12	0,46 [0,38; 0,54]	0,33 [0,21; 0,45]
Monat 15	0,46 [0,37; 0,54]	0,33 [0,21; 0,45]
Monat 18	0,44 [0,36; 0,52]	0,30 [0,19; 0,42]
Monat 21	0,42 [0,34; 0,50]	0,25 [0,14; 0,38]
Monat 24	0,41 [0,33; 0,49]	0,25 [0,14; 0,38]
Monat 27	0,40 [0,32; 0,48]	0,25 [0,14; 0,38]
Monat 30	0,40 [0,32; 0,48]	0,21 [0,10; 0,34]
Monat 33	0,38 [0,29; 0,47]	0,16 [0,06; 0,31]
Monat 36	0,38 [0,29; 0,47]	0,16 [0,06; 0,31]
Monat 39	0,38 [0,29; 0,47]	0,16 [0,06; 0,31]
Monat 42	0,38 [0,29; 0,47]	0,16 [0,06; 0,31]
Monat 45	0,38 [0,29; 0,47]	n.e. [n.e.; n.e.]
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht</p>		

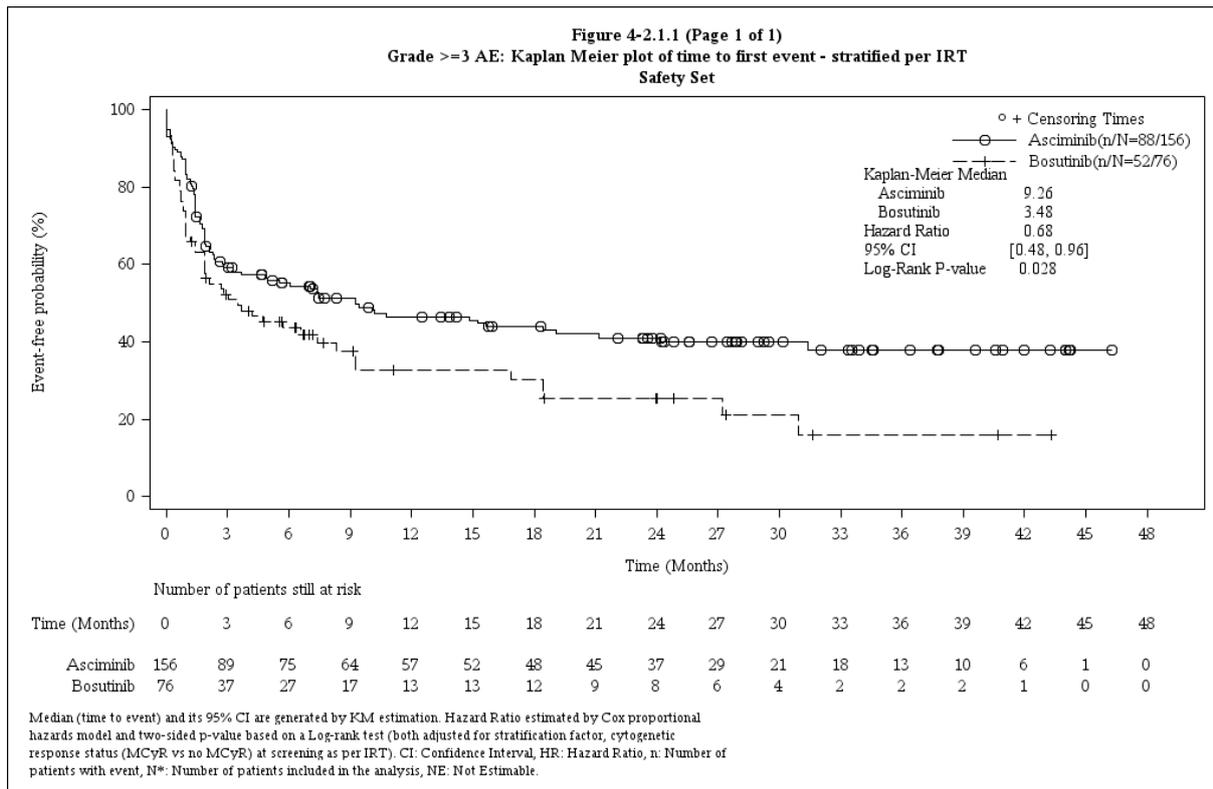


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	28 (17,9)	20 (26,3)
Zensierung		
Abbruch der Studienmedikation	60 (38,5)	26 (34,2)
Ohne Ereignis	68 (43,6)	11 (14,5)
Behandlungswechsel	0	19 (25,0)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	0,50 [0,28; 0,90]	
p-Wert ^b	0,018	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	30,95 [25,10; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
Monat 0	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
Monat 3	0,93 [0,88; 0,96]	0,88 [0,78; 0,94]
Monat 6	0,91 [0,86; 0,95]	0,80 [0,69; 0,88]
Monat 9	0,89 [0,82; 0,93]	0,80 [0,69; 0,88]
Monat 12	0,85 [0,78; 0,90]	0,77 [0,64; 0,86]
Monat 15	0,85 [0,78; 0,90]	0,77 [0,64; 0,86]
Monat 18	0,84 [0,77; 0,90]	0,73 [0,57; 0,83]
Monat 21	0,83 [0,75; 0,89]	0,69 [0,52; 0,81]
Monat 24	0,80 [0,71; 0,86]	0,69 [0,52; 0,81]
Monat 27	0,78 [0,69; 0,85]	0,62 [0,41; 0,77]
Monat 30	0,74 [0,64; 0,82]	0,55 [0,33; 0,73]
Monat 33	0,74 [0,64; 0,82]	0,44 [0,19; 0,67]
Monat 36	0,74 [0,64; 0,82]	0,44 [0,19; 0,67]
Monat 39	0,74 [0,64; 0,82]	0,44 [0,19; 0,67]
Monat 42	0,74 [0,64; 0,82]	0,44 [0,19; 0,67]
Monat 45	0,74 [0,64; 0,82]	n.e. [n.e.; n.e.]
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht</p>		

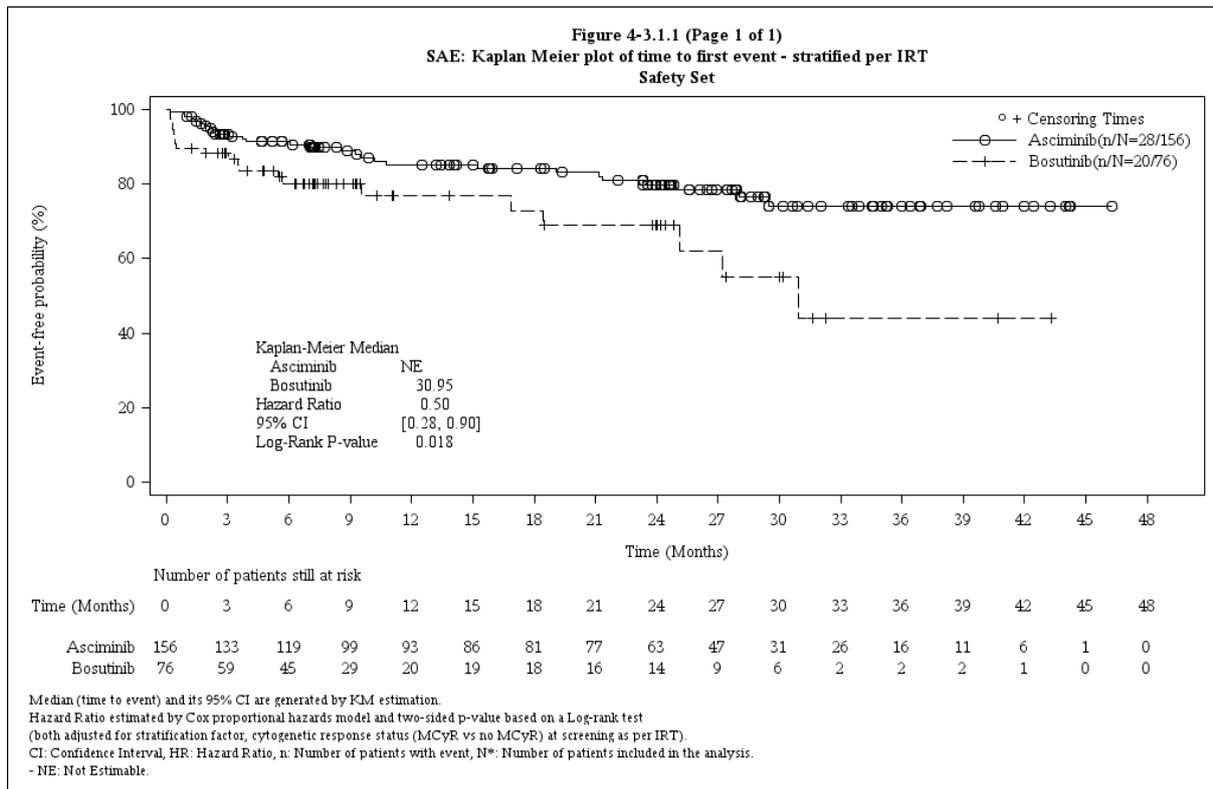


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	12 (7,7)	20 (26,3)
Zensurierung		
Tod	1 (0,6)	1 (1,3)
Abbruch der Studienmedikation	58 (37,2)	17 (22,4)
Ohne Ereignis	85 (54,5)	14 (18,4)
Behandlungswechsel	0	24 (31,6)
Hazard Ratio [95%-KI] ^a	0,21 [0,10; 0,44]	
p-Wert ^b	<0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	30,95 [25,10; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
Monat 0	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
Monat 3	0,95 [0,91; 0,98]	0,86 [0,76; 0,92]
Monat 6	0,94 [0,89; 0,97]	0,82 [0,71; 0,89]
Monat 9	0,94 [0,89; 0,97]	0,77 [0,65; 0,86]
Monat 12	0,93 [0,88; 0,96]	0,74 [0,61; 0,84]
Monat 15	0,93 [0,88; 0,96]	0,74 [0,61; 0,84]
Monat 18	0,92 [0,86; 0,96]	0,74 [0,61; 0,84]
Monat 21	0,92 [0,86; 0,96]	0,74 [0,61; 0,84]
Monat 24	0,92 [0,86; 0,96]	0,70 [0,55; 0,81]
Monat 27	0,92 [0,86; 0,96]	0,65 [0,46; 0,78]
Monat 30	0,92 [0,86; 0,96]	0,59 [0,38; 0,74]
Monat 33	0,92 [0,86; 0,96]	0,49 [0,25; 0,69]
Monat 36	0,88 [0,76; 0,94]	0,49 [0,25; 0,69]
Monat 39	0,88 [0,76; 0,94]	0,49 [0,25; 0,69]
Monat 42	0,88 [0,76; 0,94]	0,49 [0,25; 0,69]
Monat 45	0,88 [0,76; 0,94]	n.e. [n.e.; n.e.]
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.</p> <p>c: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht erreicht</p>		

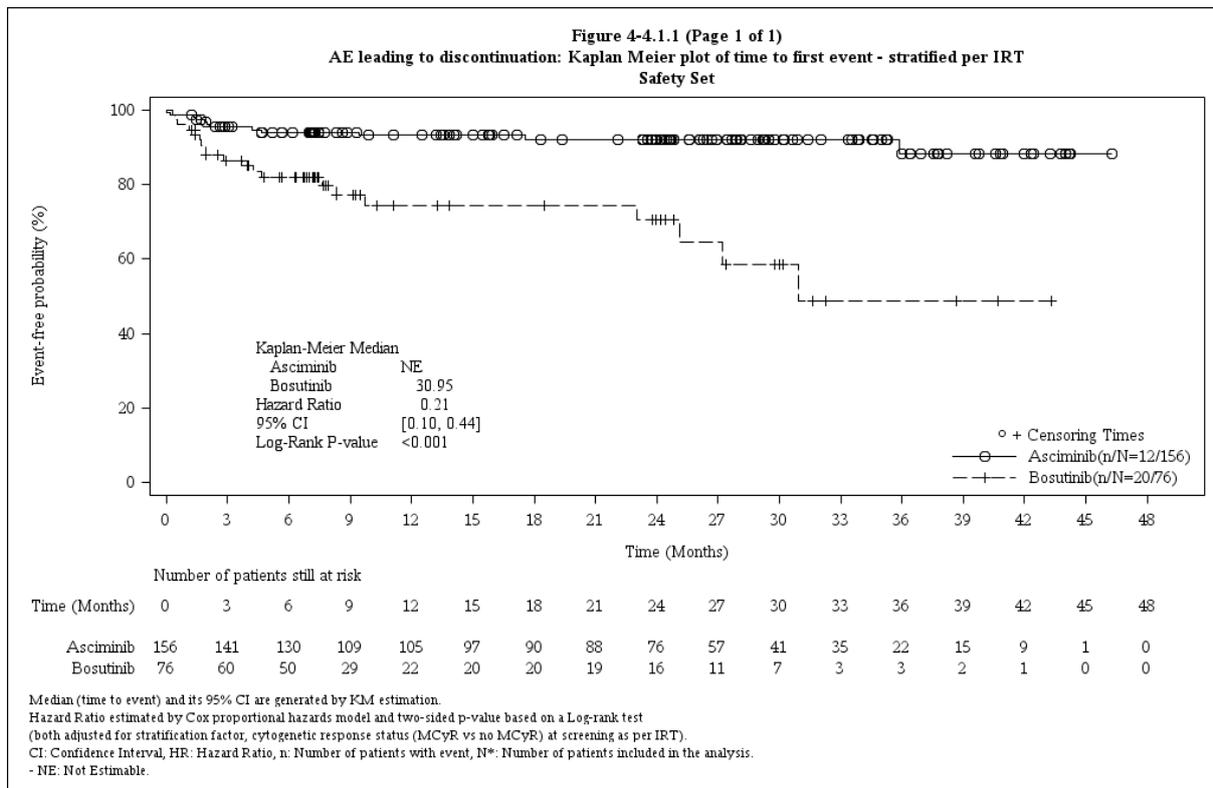


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich aller betrachteten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]; p-Wert):

- Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads: 0,55 [0,41; 0,74]; <0,001
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,68 [0,48; 0,96]; 0,028
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,50 [0,28; 0,90]; 0,018
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: 0,21 [0,10; 0,44]; <0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.10.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Datenschnitt: 06.10.2021							
Herzversagen (klinische Ereignisse)							
Jeglicher Schweregrad	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,16 [0,12; 11,30]; 0,898
CTCAE-Grad 1-2	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad ≥3	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,16 [0,12; 11,30]; 0,898
Schwerwiegend	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,16 [0,12; 11,30]; 0,898
Ödem und Flüssigkeitsretention							
Jeglicher Schweregrad	156	16 (10,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,88 [0,36; 2,17]; 0,788
CTCAE-Grad 1-2	156	16 (10,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,88 [0,36; 2,17]; 0,788
CTCAE-Grad ≥3	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [30,95; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	2 (2,6)	n.e. [30,95; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Gastrointestinale Toxizität							
Jeglicher Schweregrad	156	52 (33,3)	n.e. [30,39; n.e.]	76	60 (78,9)	0,23 [0,07; 0,36]	0,18 [0,12; 0,27]; <0,001
CTCAE-Grad 1-2	156	51 (32,7)	n.e. [30,39; n.e.]	76	60 (78,9)	0,23 [0,07; 0,46]	0,18 [0,12; 0,26]; <0,001
CTCAE-Grad ≥3	156	4 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	9 (11,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,18 [0,05; 0,58]; 0,001
Schwerwiegend	156	2 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,77 [0,07; 8,70]; 0,834
Blutung							
Jeglicher Schweregrad	156	19 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	8 (10,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,93 [0,40; 2,14]; 0,862
CTCAE-Grad 1-2	156	16 (10,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,92 [0,37; 2,25]; 0,851
CTCAE-Grad ≥3	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,12 [0,11; 11,03]; 0,923

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Datenschnitt: 06.10.2021							
Schwerwiegend	156	2 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)							
Jeglicher Schweregrad	156	17 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	25 (32,9)	n.e. [6,60; n.e.]	0,23 [0,12; 0,44]; <0,001
CTCAE-Grad 1-2	156	17 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	22 (28,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,27 [0,14; 0,52]; <0,001
CTCAE-Grad ≥3	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	13 (17,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,09 [0,03; 0,32]; <0,001
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)							
Jeglicher Schweregrad	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad 1-2	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad ≥3	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Überempfindlichkeit							
Jeglicher Schweregrad	156	32 (20,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	26 (34,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,26; 0,76]; 0,002
CTCAE-Grad 1-2	156	32 (20,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	23 (30,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,51 [0,30; 0,89]; 0,015
CTCAE-Grad ≥3	156	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,06 [0,01; 0,53]; <0,001
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems							
Jeglicher Schweregrad	156	10 (6,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,91 [0,28; 2,93]; 0,878
CTCAE-Grad 1-2	156	6 (3,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,73 [0,18; 2,95]; 0,657
CTCAE-Grad ≥3	156	5 (3,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	2 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,90 [0,17; 4,72]; 0,904
Schwerwiegend	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,15 [0,12; 11,33]; 0,902

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Datenschnitt: 06.10.2021							
Myelosuppression (Erythropenie)							
Jeglicher Schweregrad	156	16 (10,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,06 [0,43; 2,58]; 0,903
CTCAE-Grad 1-2	156	15 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	6 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,15 [0,45; 2,97]; 0,774
CTCAE-Grad ≥3	156	2 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,30 [0,05; 1,79]; 0,161
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Myelosuppression (Neutropenie)							
Jeglicher Schweregrad	156	36 (23,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	16 (21,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,05 [0,58; 1,89]; 0,874
CTCAE-Grad 1-2	156	26 (16,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	13 (17,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,90 [0,46; 1,76]; 0,763
CTCAE-Grad ≥3	156	29 (18,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	11 (14,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,29 [0,64; 2,58]; 0,476
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Myelosuppression (Leukopenie)							
Jeglicher Schweregrad	156	36 (23,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	17 (22,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,98 [0,55; 1,74]; 0,945
CTCAE-Grad 1-2	156	27 (17,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	14 (18,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,86 [0,45; 1,65]; 0,659
CTCAE-Grad ≥3	156	29 (18,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	11 (14,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,29 [0,64; 2,58]; 0,476
Schwerwiegend	156	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Myelosuppression (Thrombozytopenie)							
Jeglicher Schweregrad	156	46 (29,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	15 (19,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,52 [0,85; 2,72]; 0,160
CTCAE-Grad 1-2	156	37 (23,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	14 (18,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,25 [0,68; 2,32]; 0,480
CTCAE-Grad ≥3	156	35 (22,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,58 [1,14; 5,80]; 0,018
Schwerwiegend	156	2 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Datenschnitt: 06.10.2021							
Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)							
Jeglicher Schweregrad	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad 1-2	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad ≥3	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Pankreatische Toxizität							
Jeglicher Schweregrad	156	13 (8,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,77 [0,31; 1,94]; 0,577
CTCAE-Grad 1-2	156	12 (7,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,97 [0,34; 2,76]; 0,947
CTCAE-Grad ≥3	156	6 (3,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,61 [0,17; 2,16]; 0,435
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Verlängerung des QTc-Intervalls							
Jeglicher Schweregrad	156	6 (3,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,12 [0,25; 17,89]; 0,480
CTCAE-Grad 1-2	156	4 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,60 [0,18; 14,51]; 0,674
CTCAE-Grad ≥3	156	4 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	2 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Reproduktionstoxizität							
Jeglicher Schweregrad	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,12 [0,12; 10,83]; 0,924
CTCAE-Grad 1-2	156	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,41 [0,03; 6,61]; 0,519
CTCAE-Grad ≥3	156	2 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib			Bosutinib			Asciminib vs. Bosutinib
	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Datenschnitt: 06.10.2021							
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus							
Jeglicher Schweregrad	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad 1-2	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad ≥3	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)							
Jeglicher Schweregrad	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad 1-2	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad ≥3	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Phototoxizität							
Jeglicher Schweregrad	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad 1-2	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad ≥3	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; n.e.: Nicht erreicht							

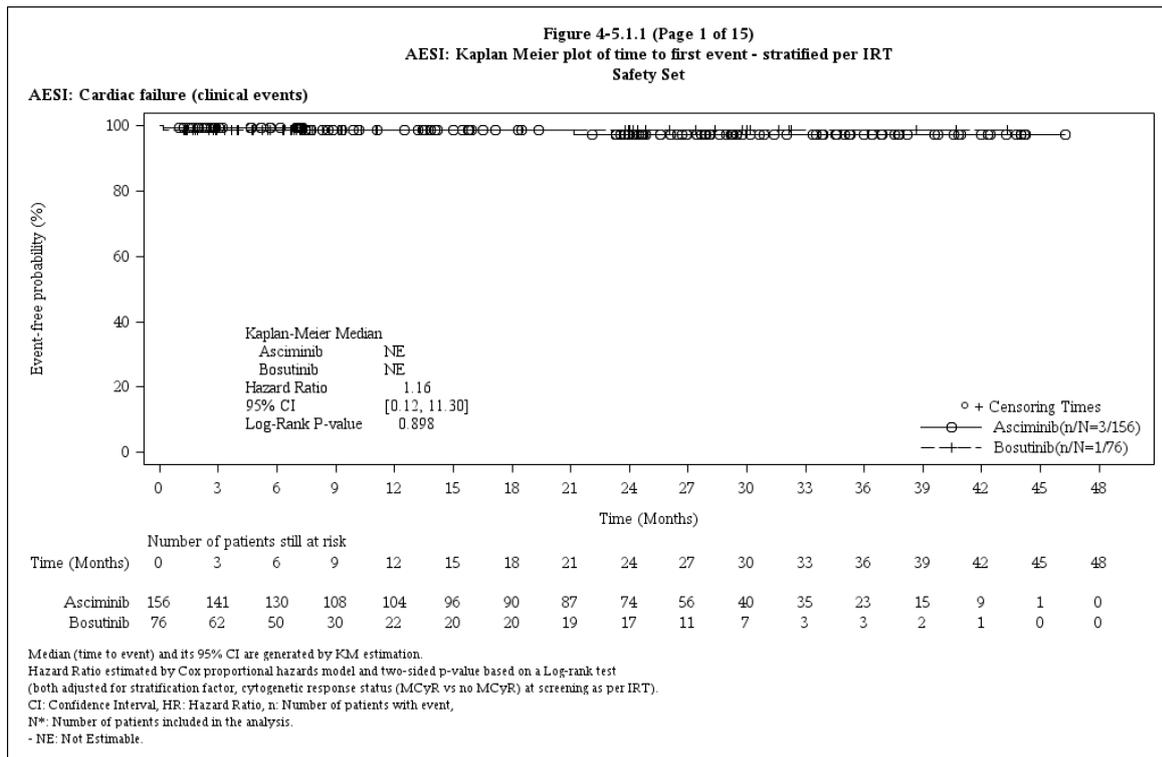


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (jeglicher Schweregrad)

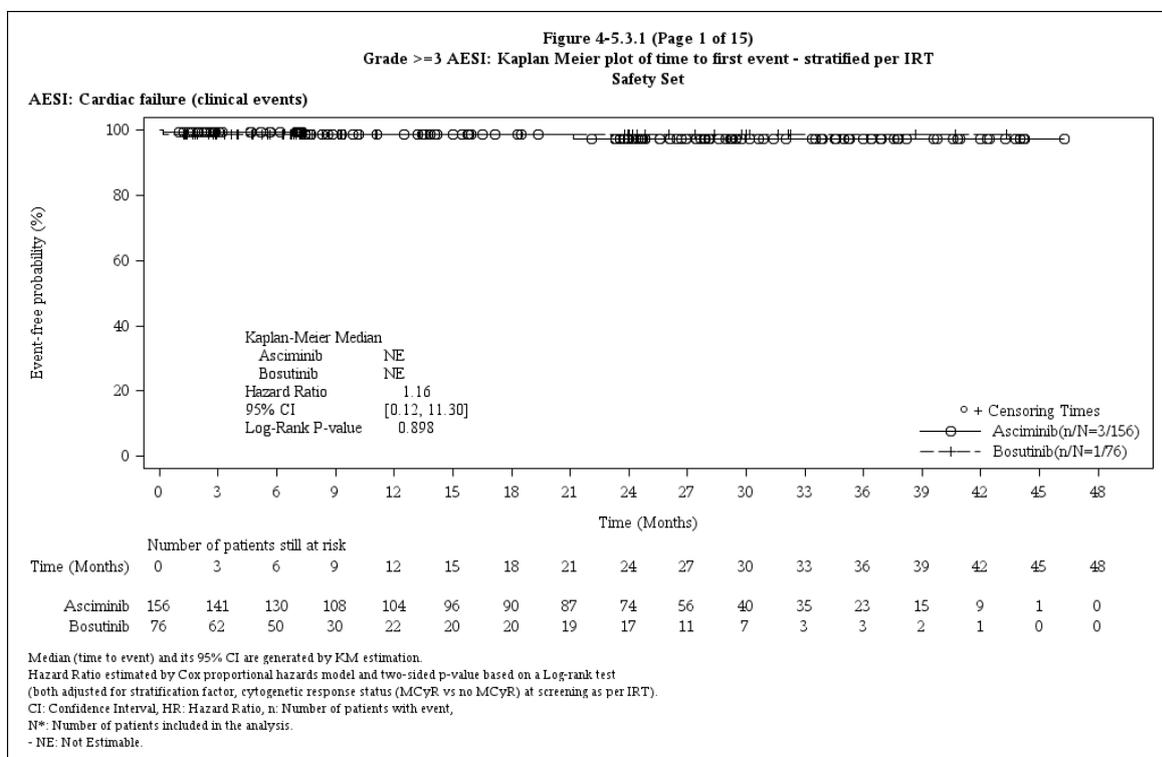


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (CTCAE-Grad ≥3)

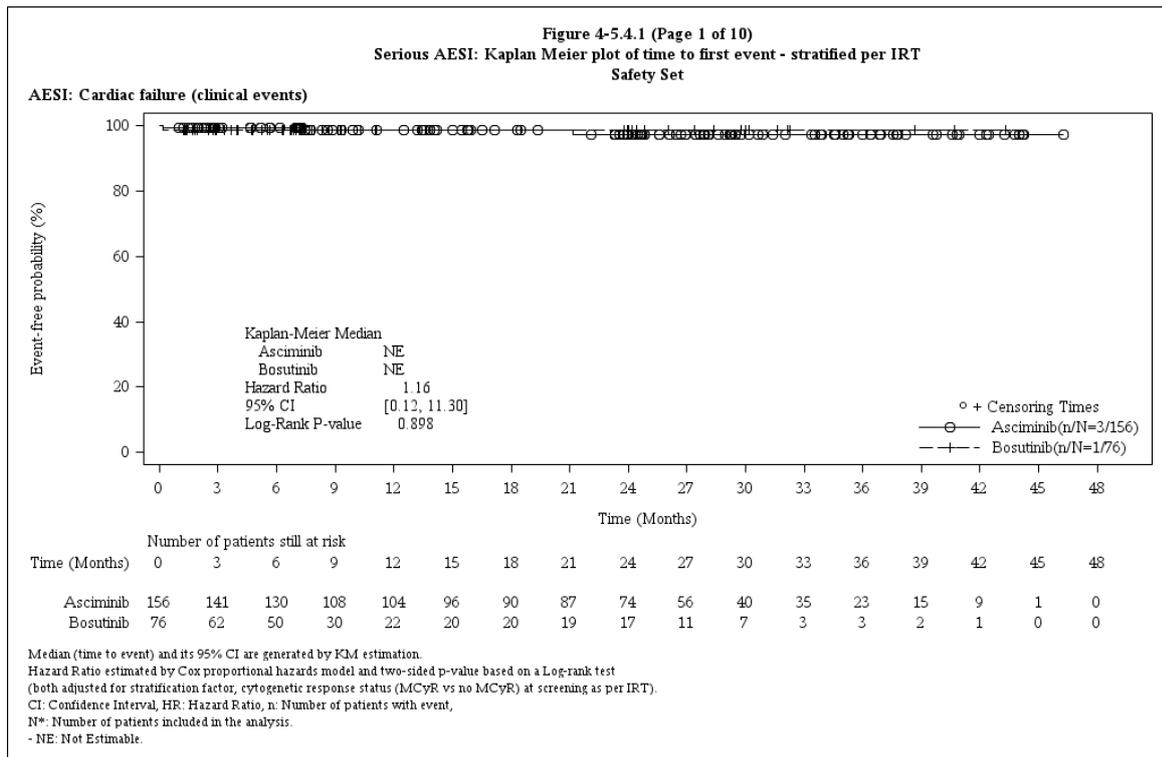


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (Schwerwiegend)

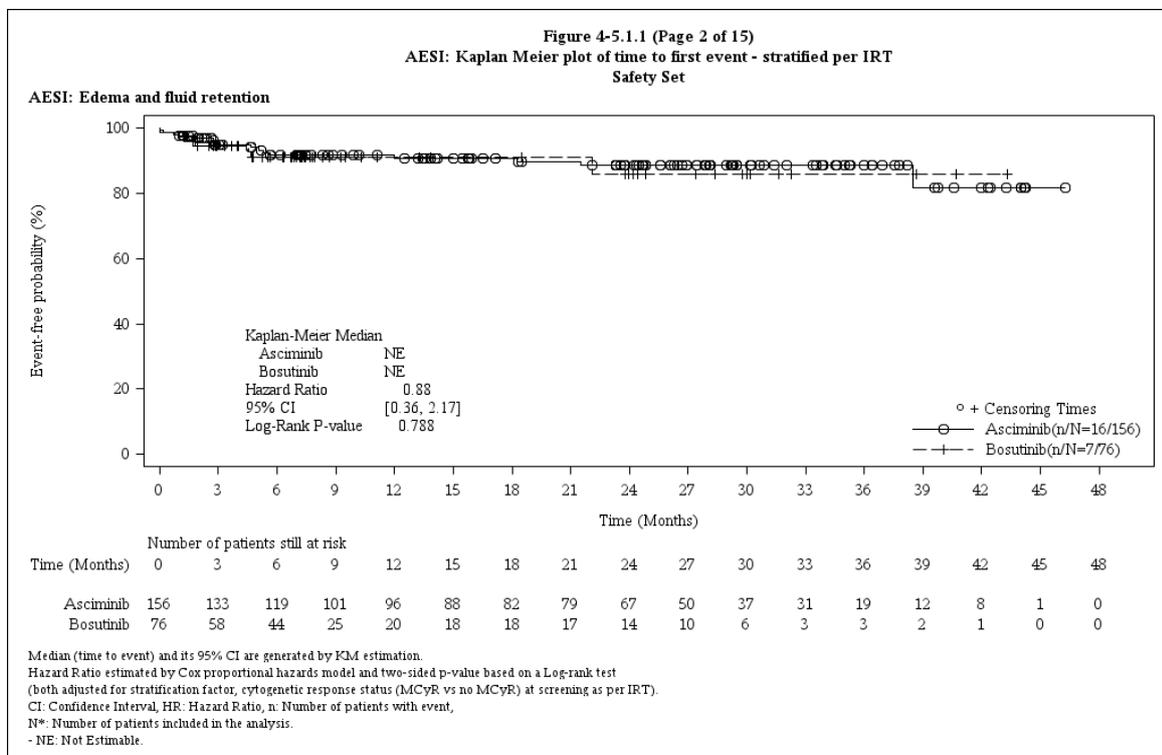


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (jeglicher Schweregrad)

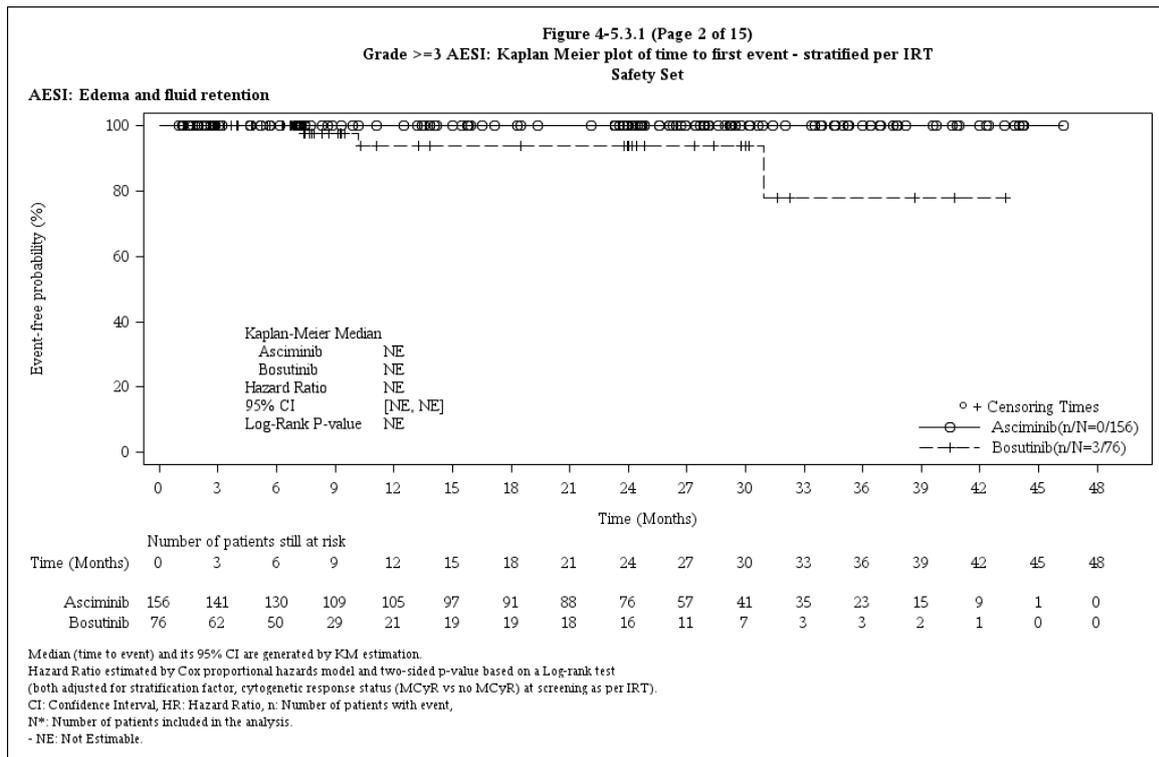


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (CTCAE-Grad ≥ 3)

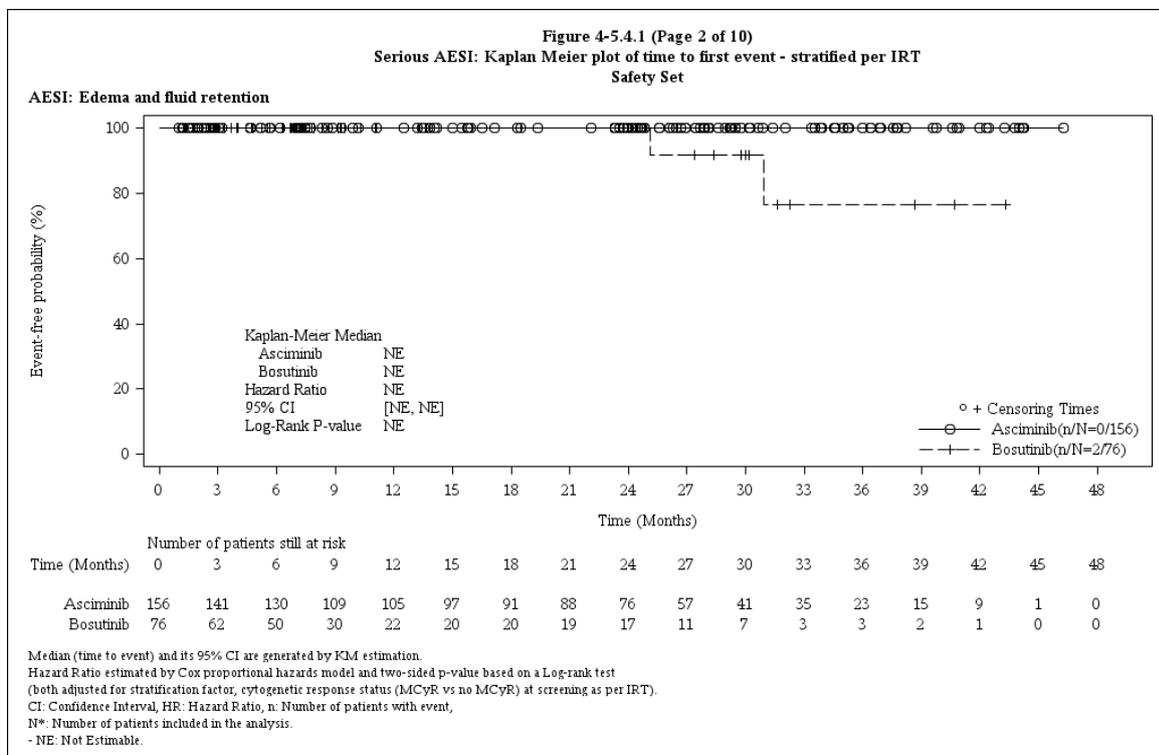


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (Schwerwiegend)

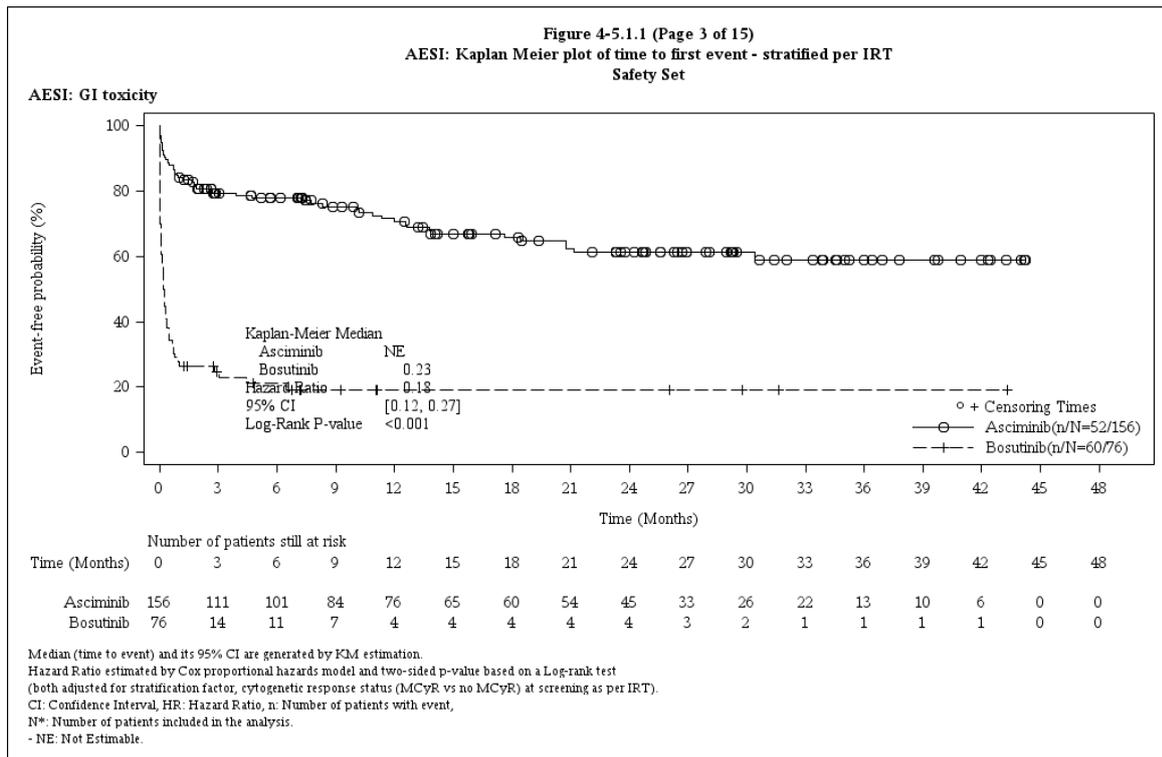


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad)

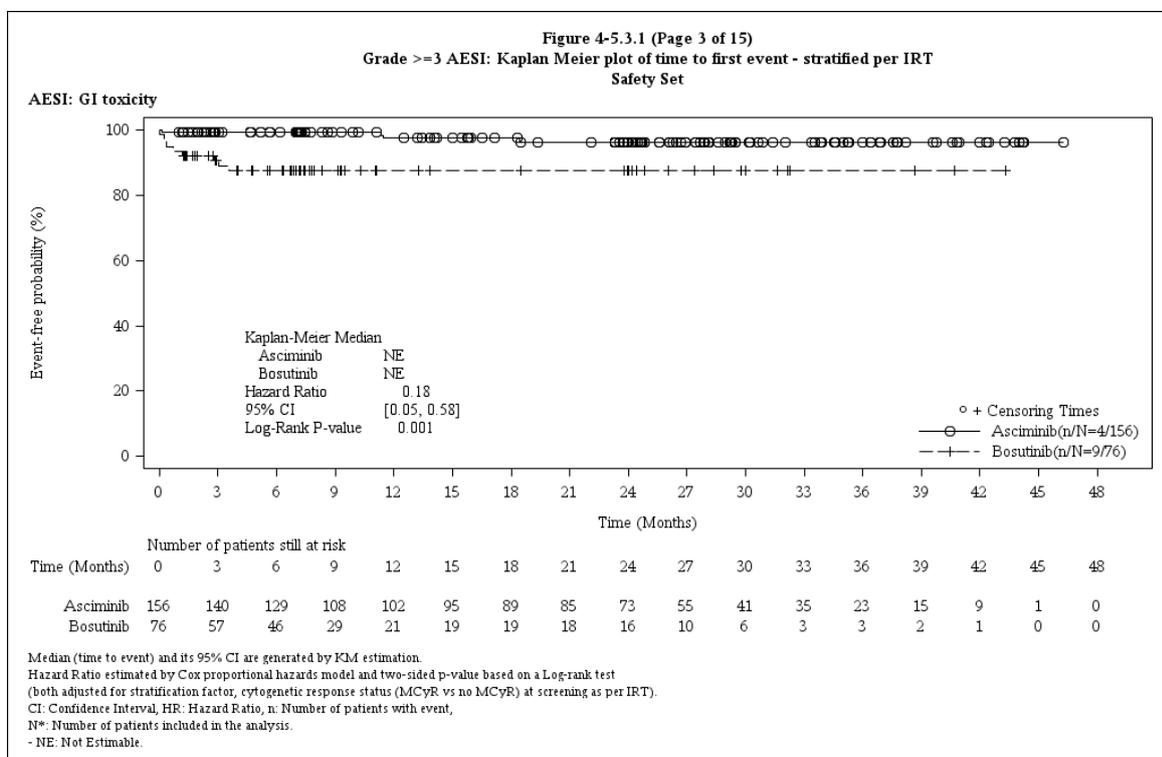


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3)

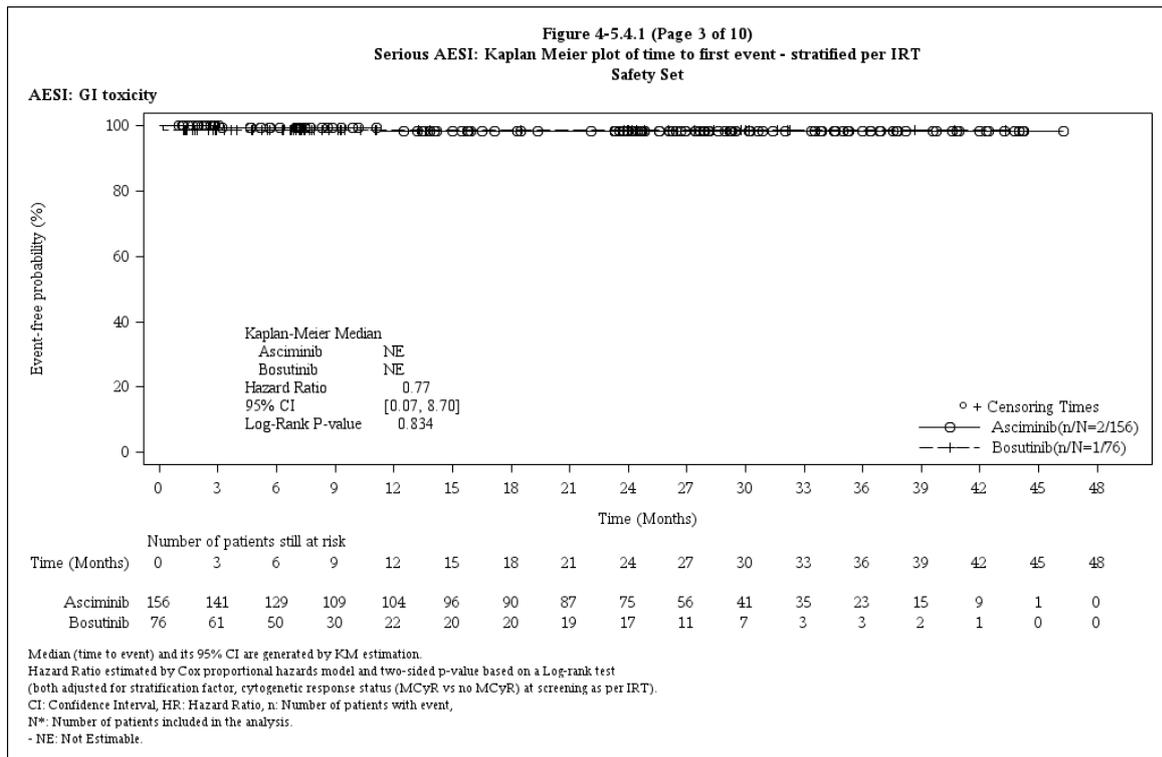


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegend)

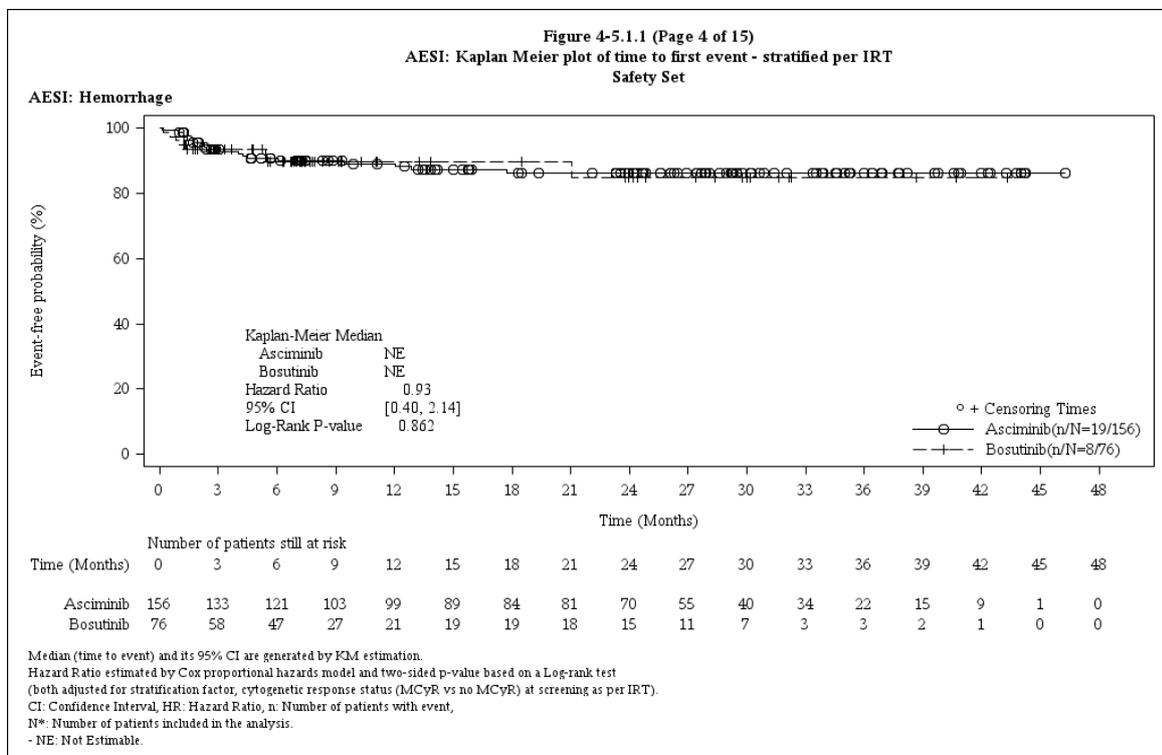


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (jeglicher Schweregrad)

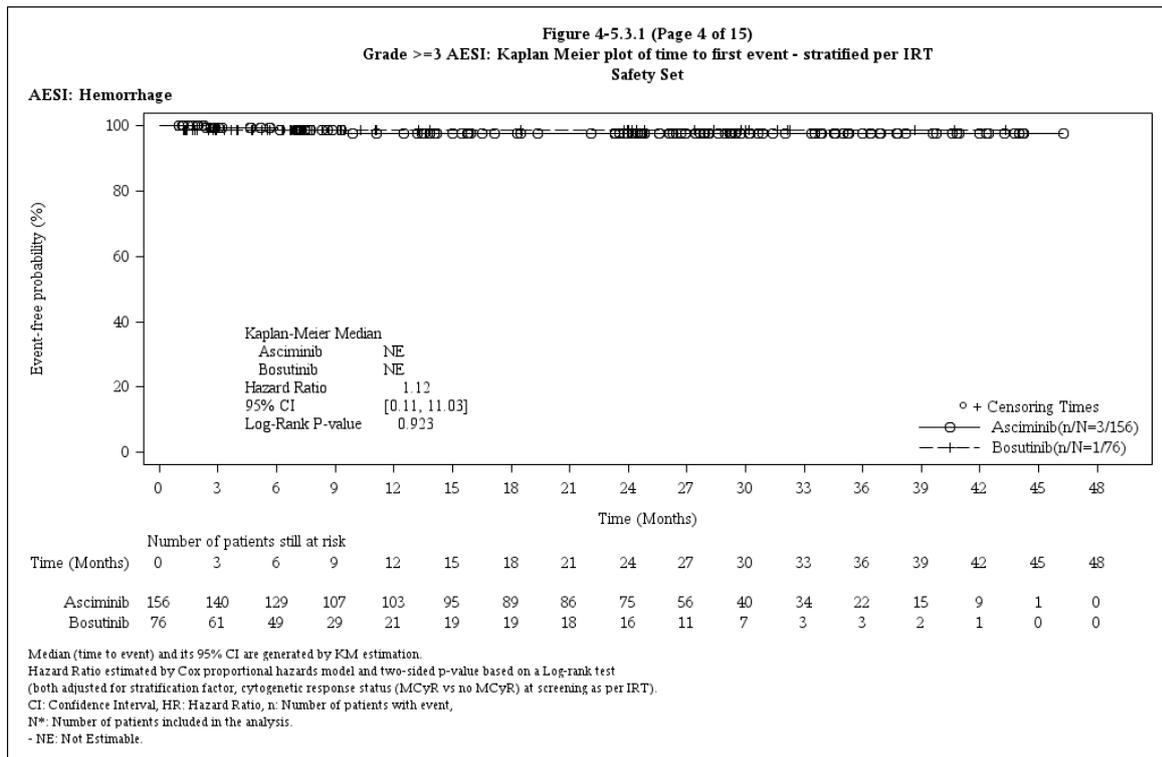


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (CTCAE-Grad ≥3)

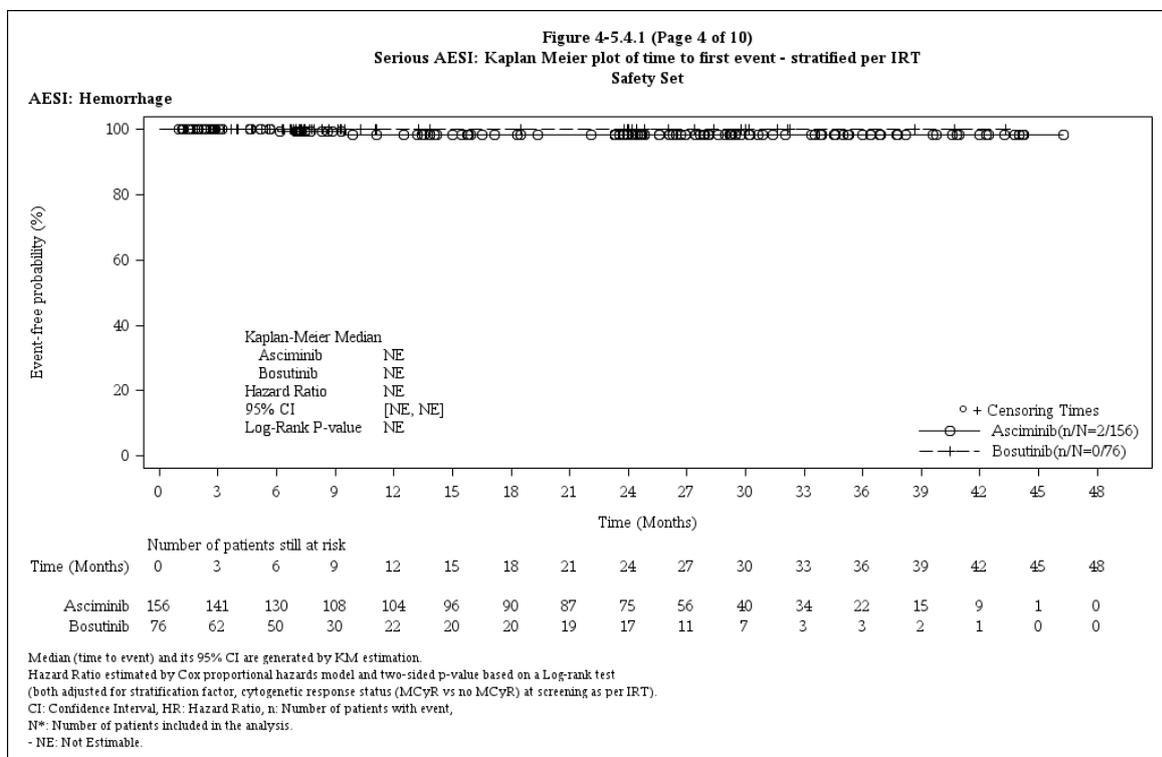


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (Schwerwiegend)

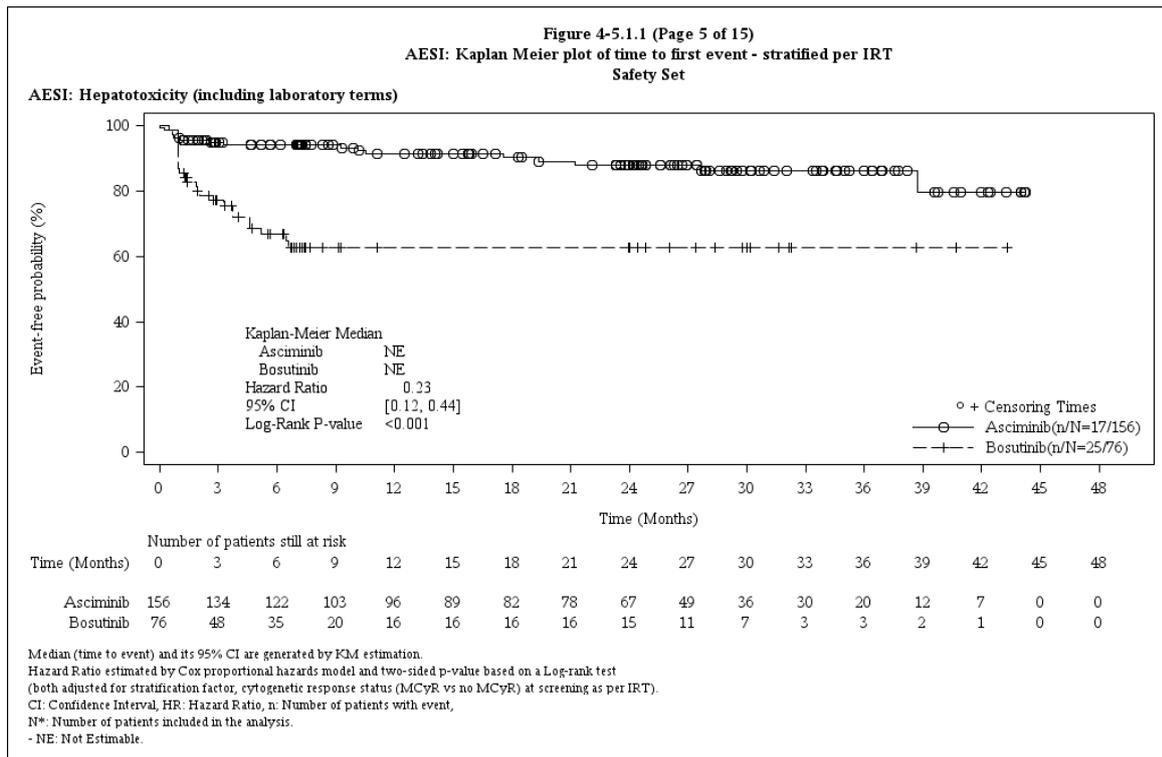


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad)

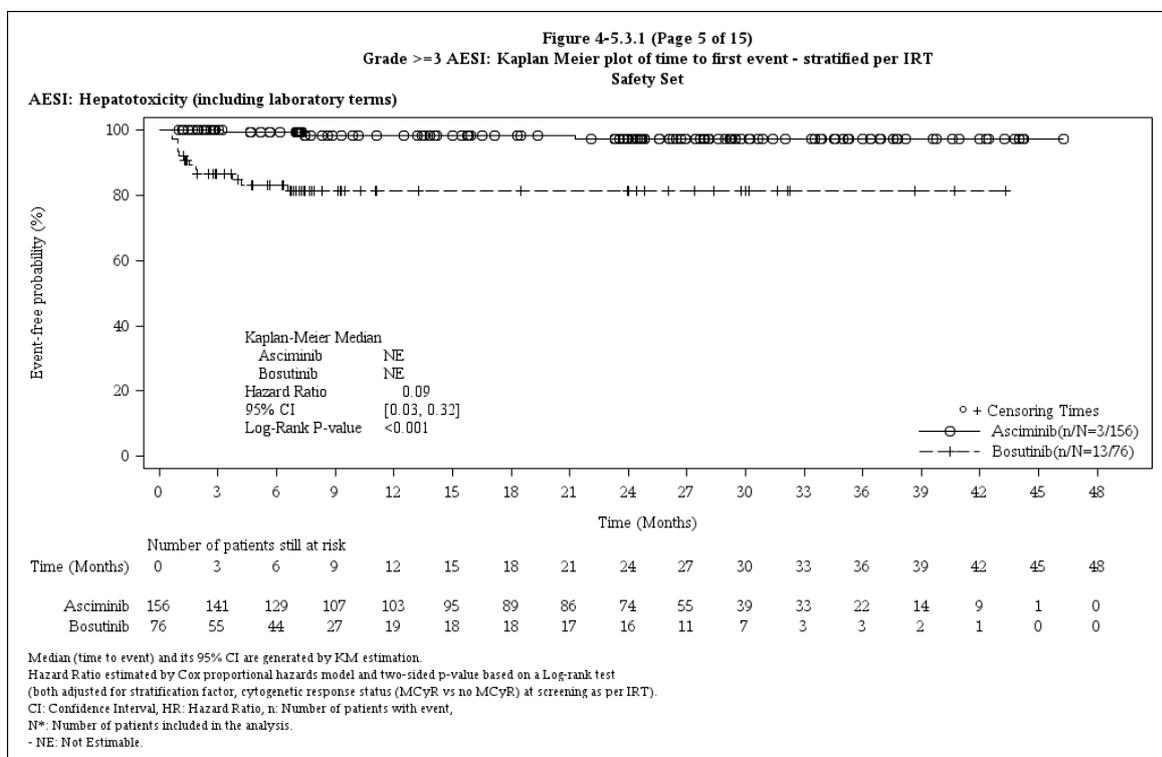


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad ≥3)

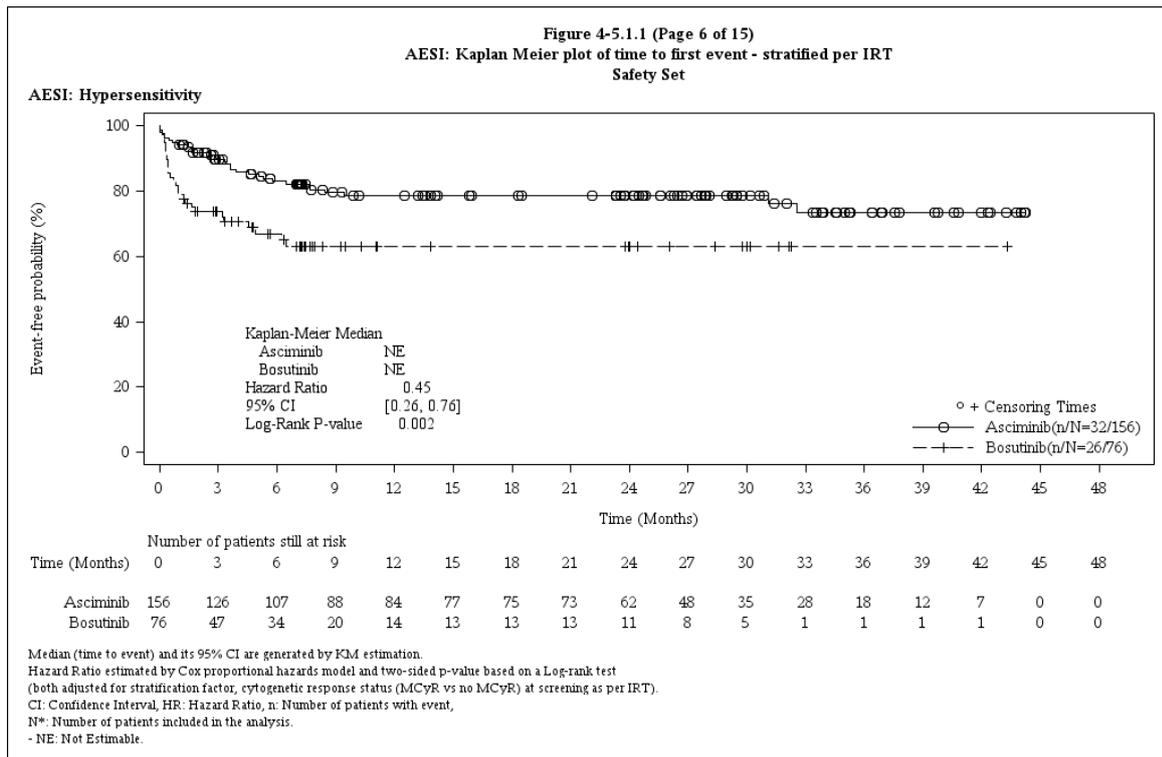


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad)

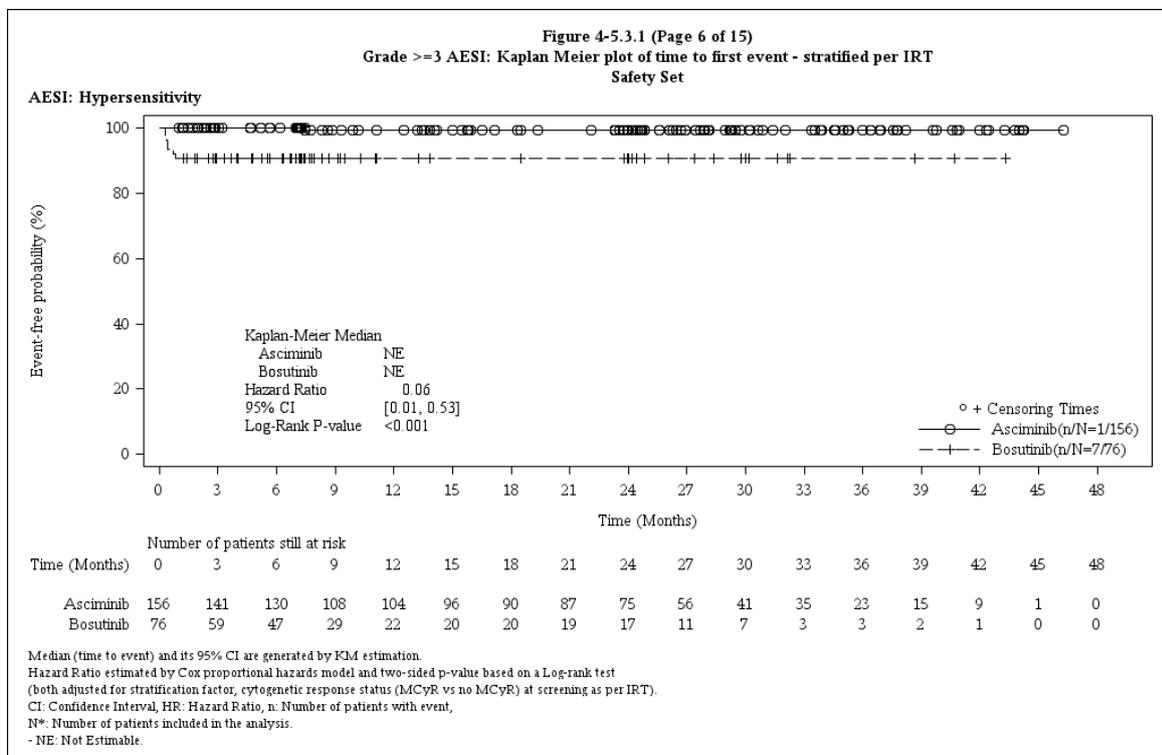


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad ≥3)

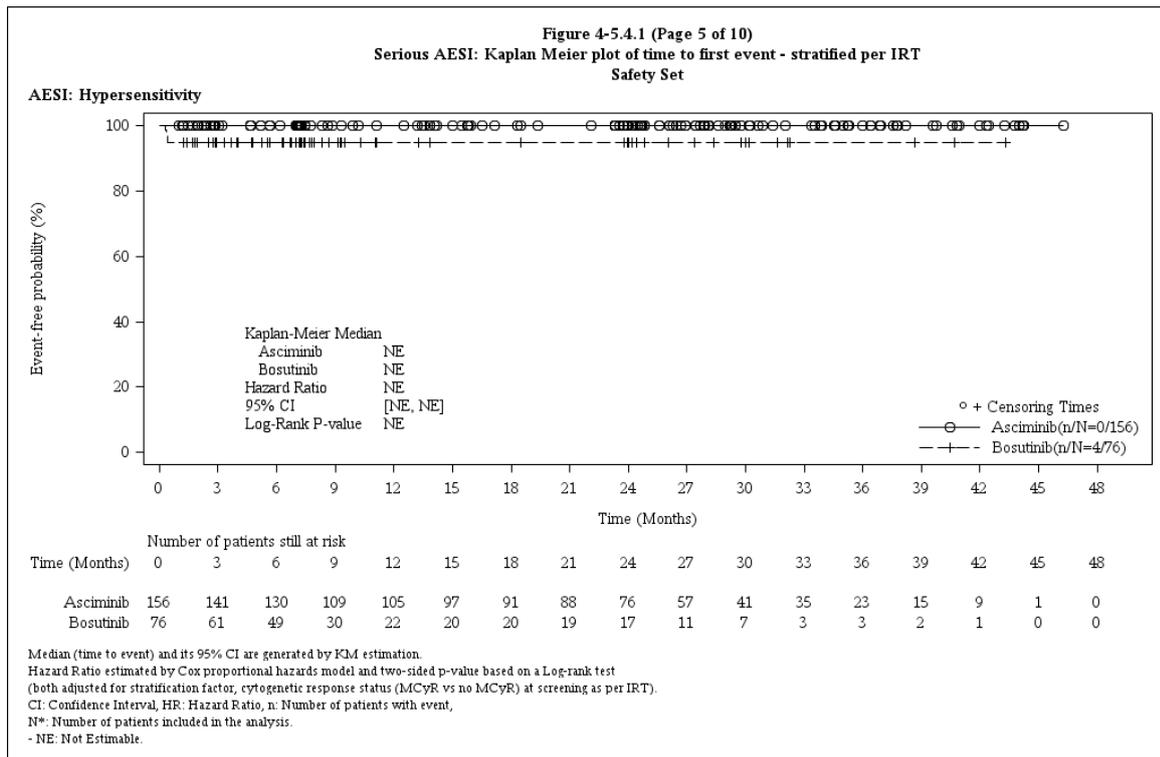


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (Schwerwiegend)

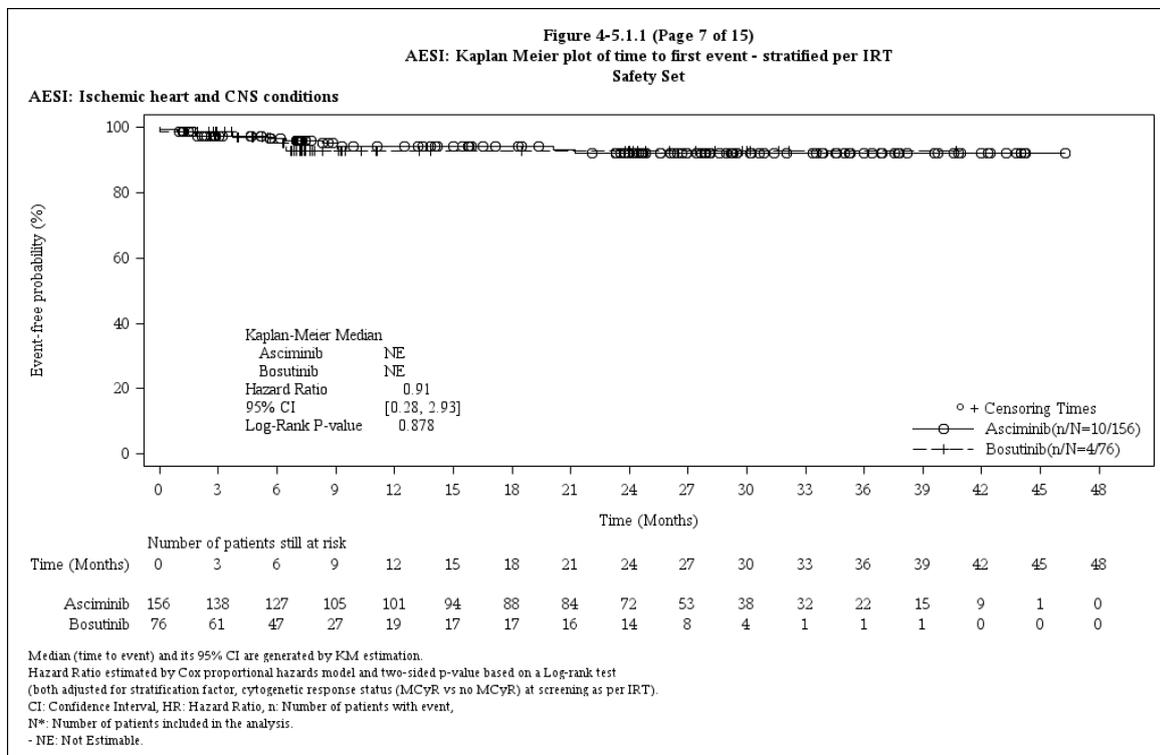


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (jeglicher Schweregrad)

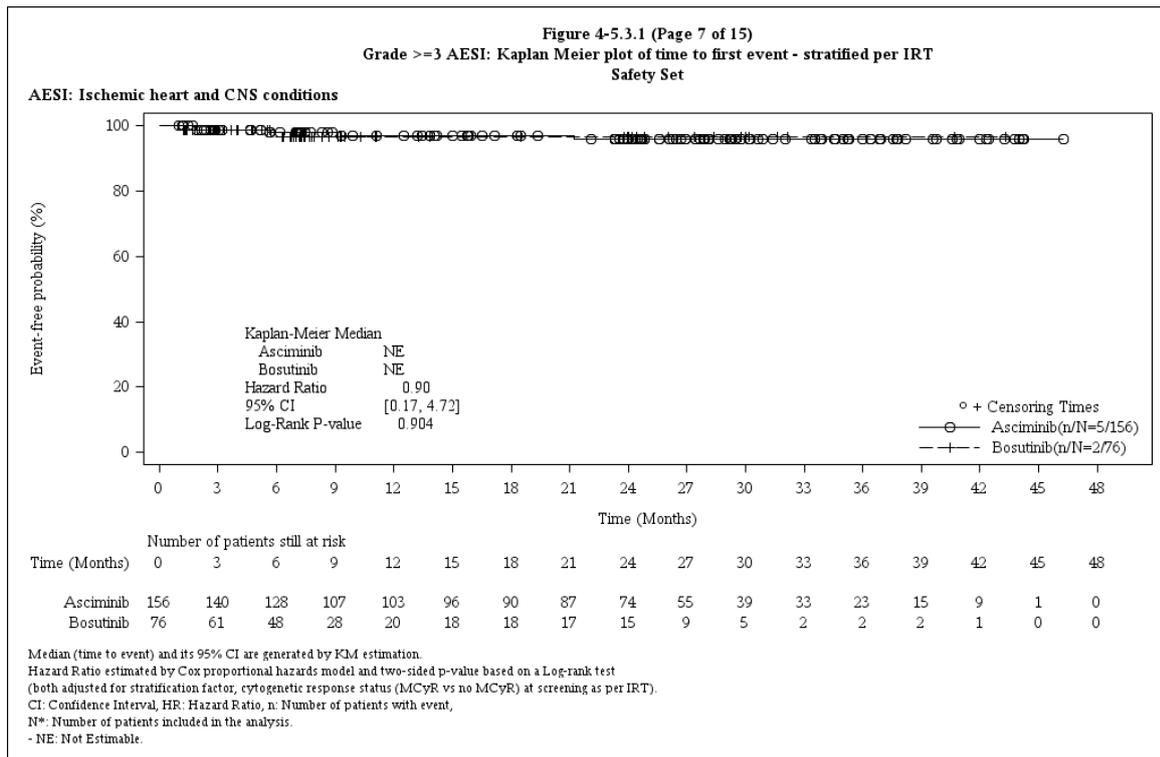


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (CTCAE-Grad ≥ 3)

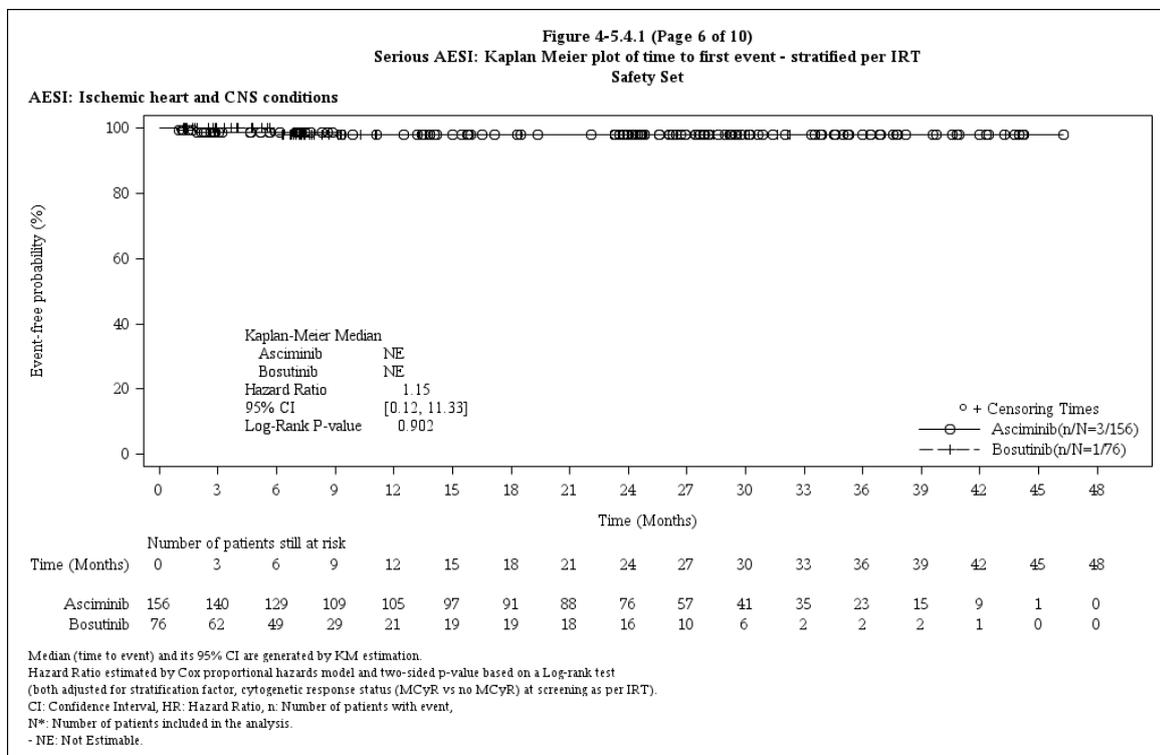


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (Schwerwiegend)

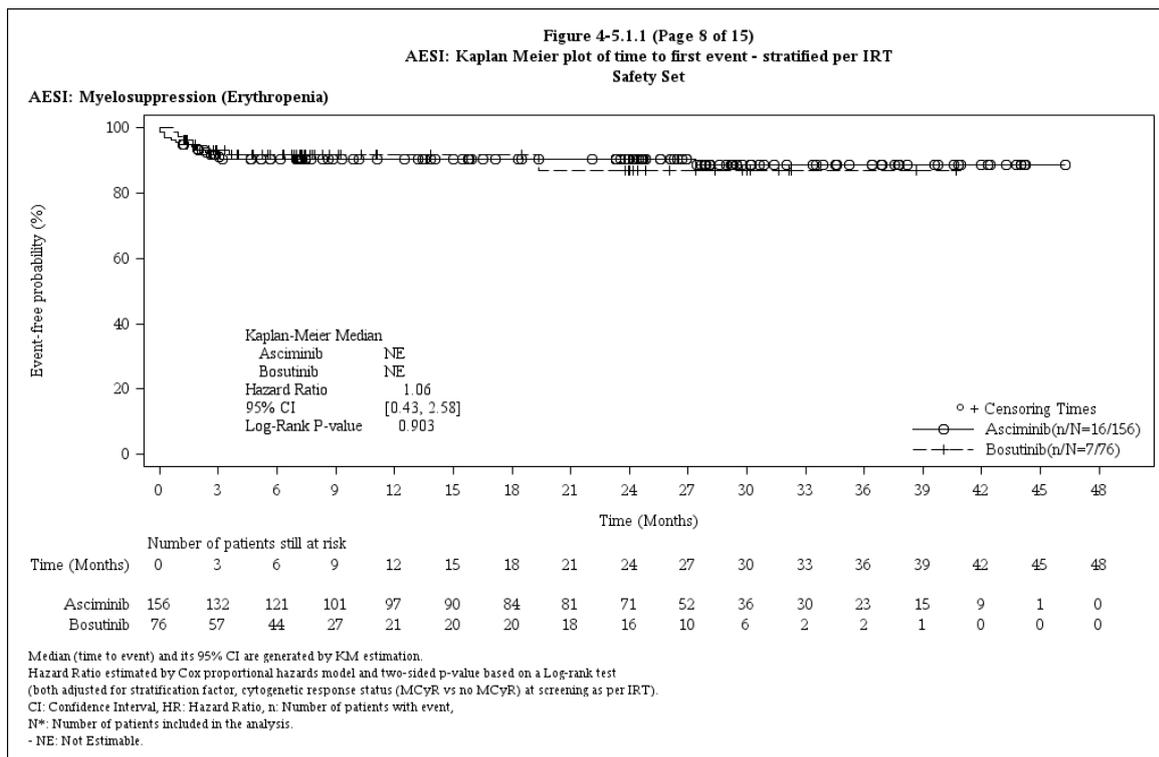


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (jeglicher Schweregrad)

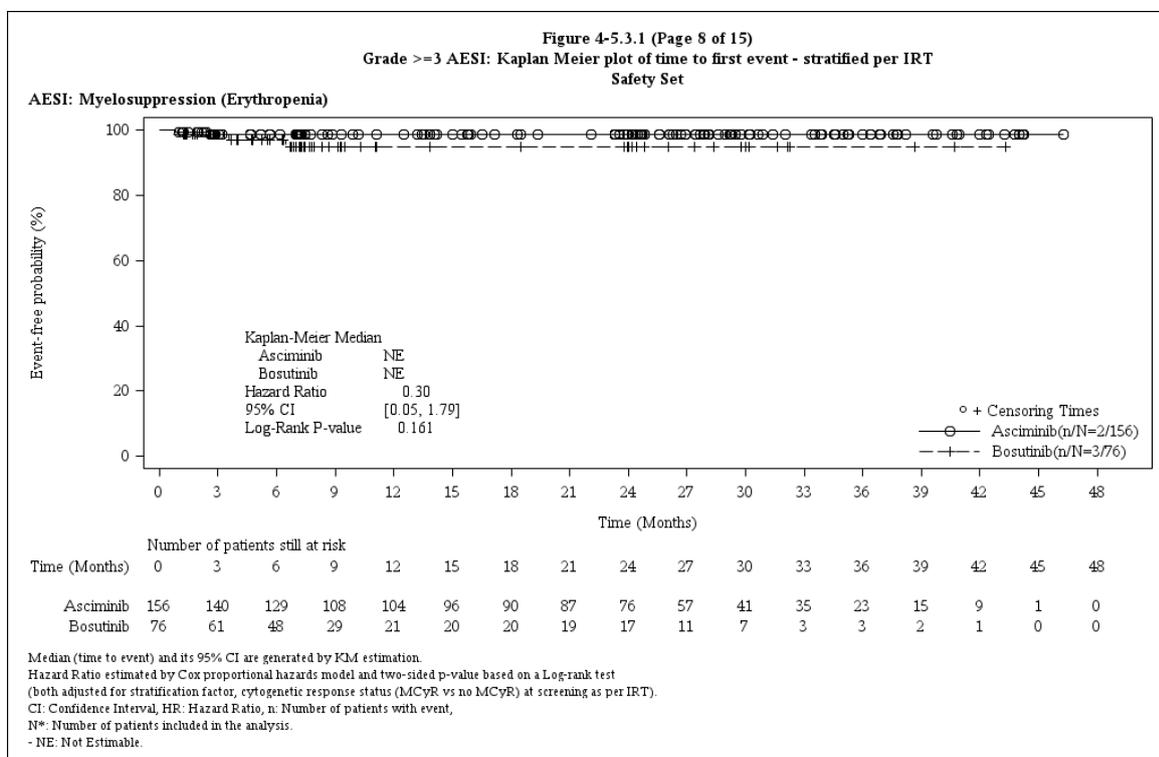


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (CTCAE-Grad ≥3)

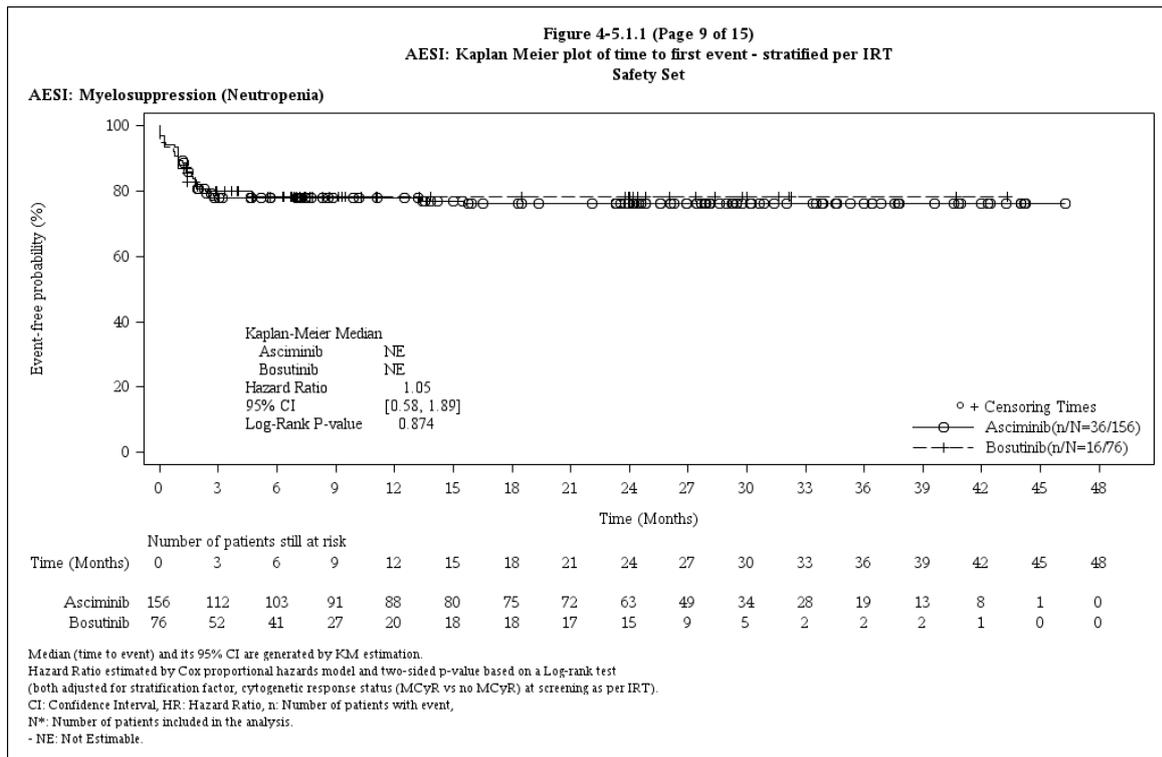


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (jeglicher Schweregrad)

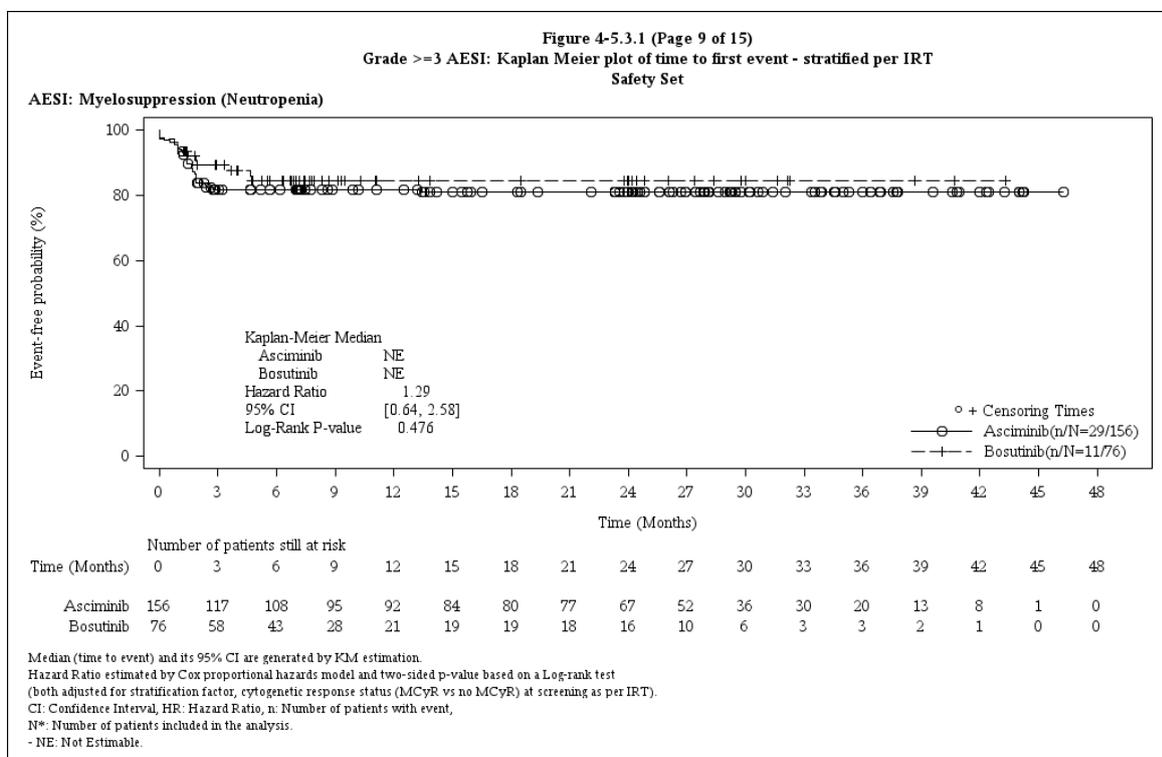


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (CTCAE-Grad ≥3)

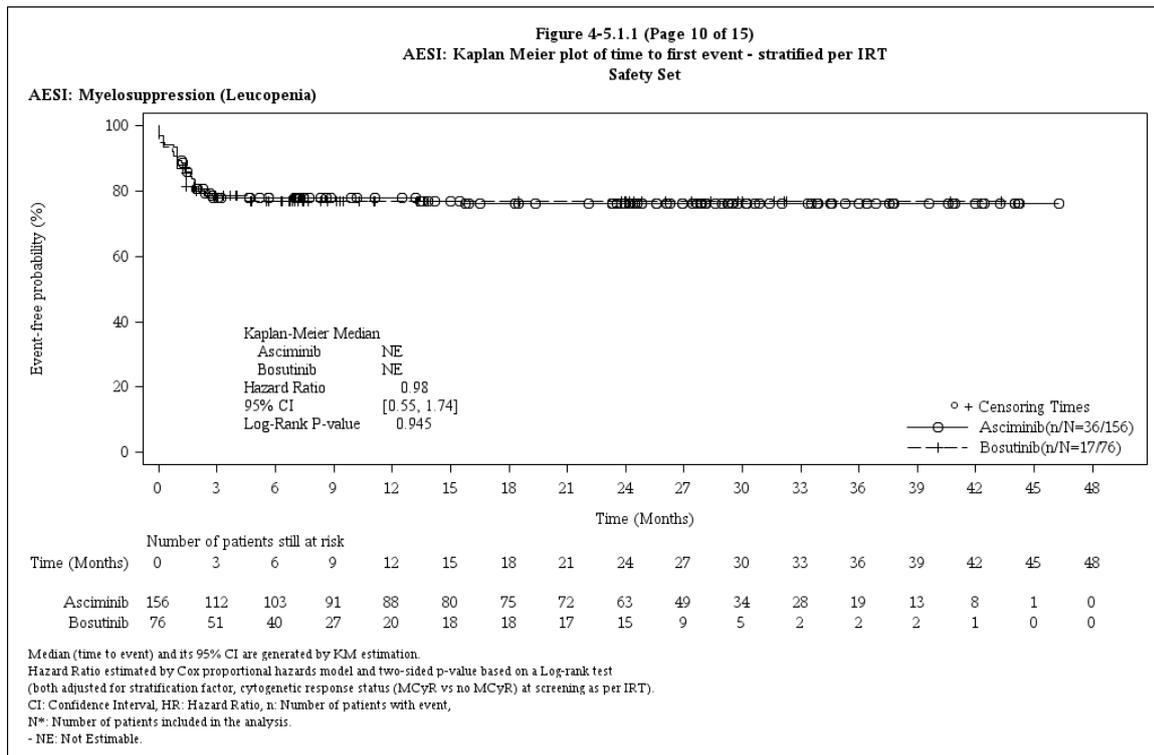


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (jeglicher Schweregrad)

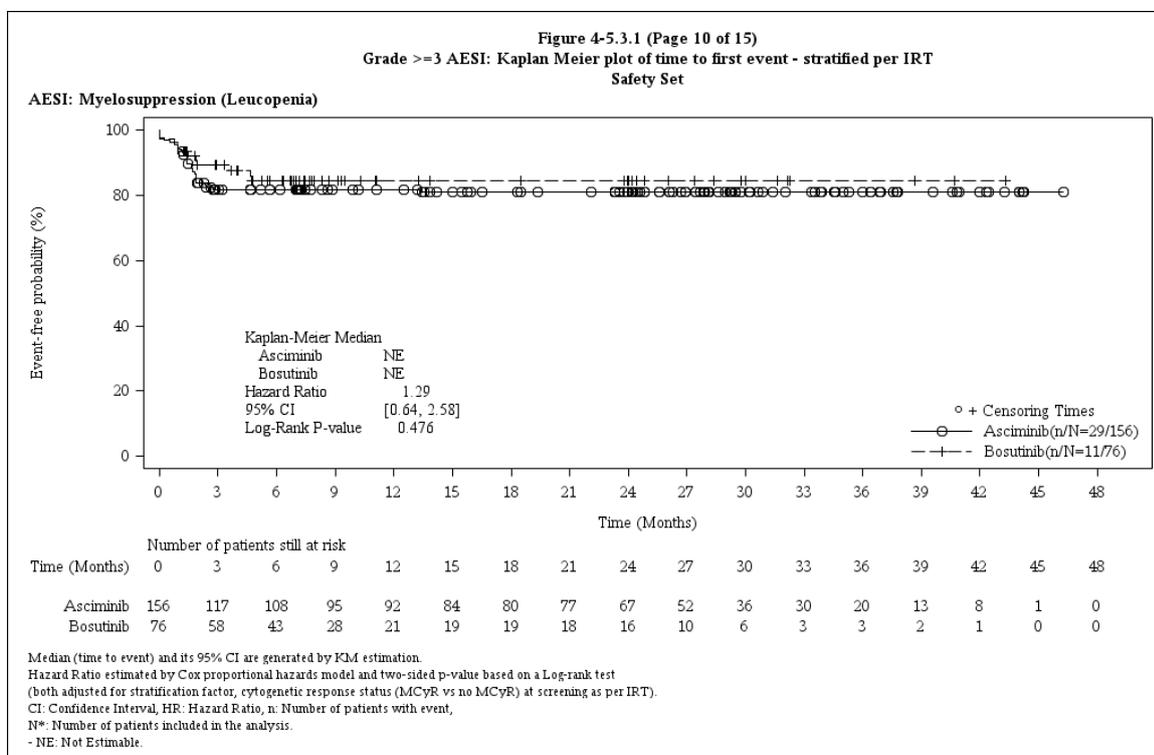


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (CTCAE-Grad ≥3)

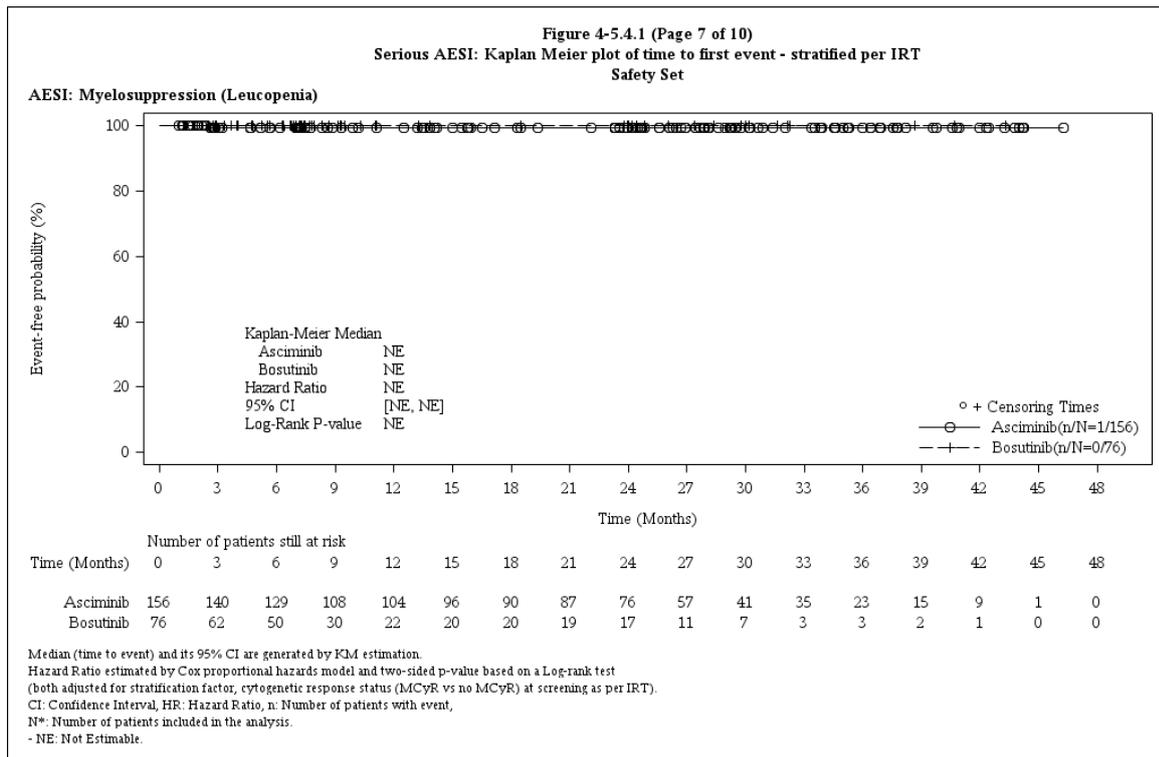


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (Schwerwiegend)

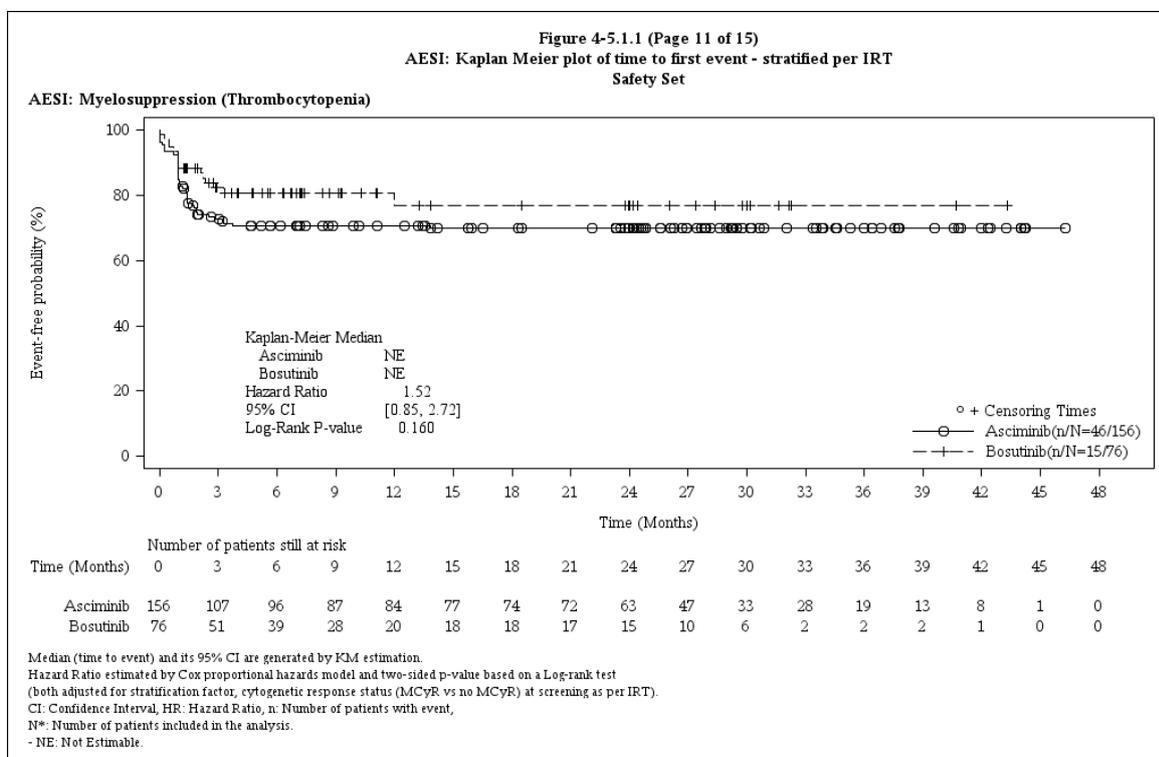


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (jeglicher Schweregrad)

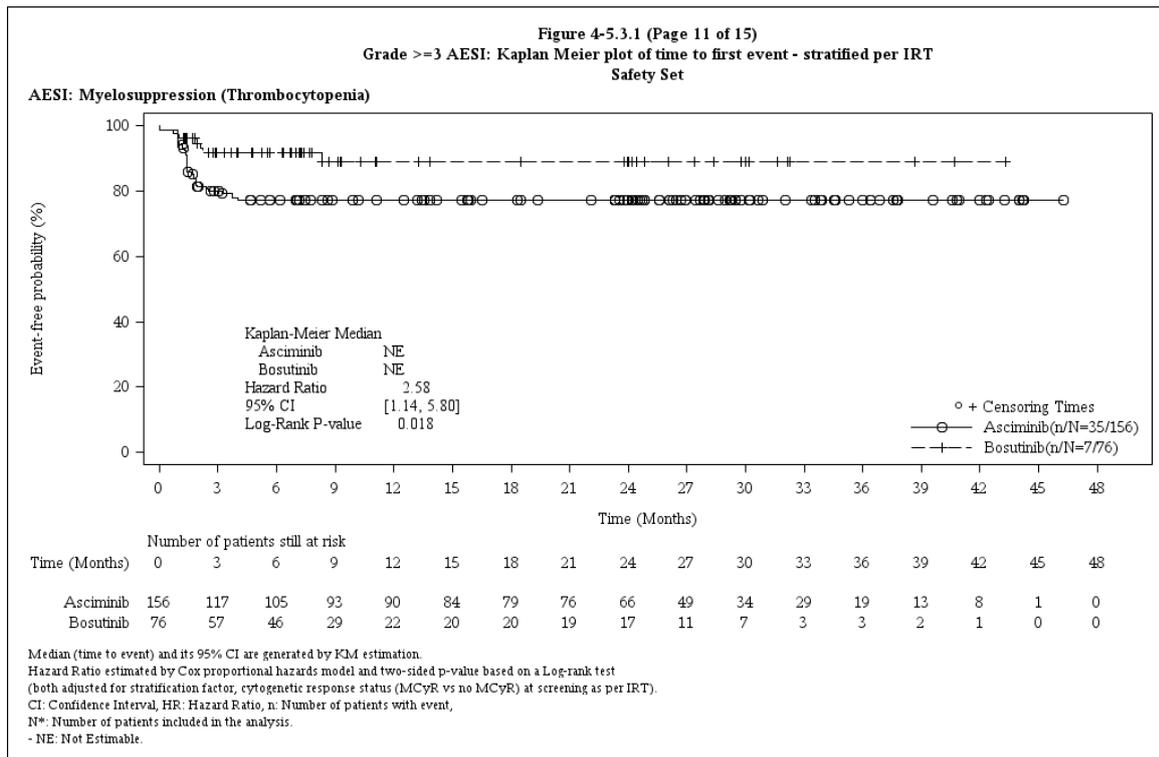


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3)

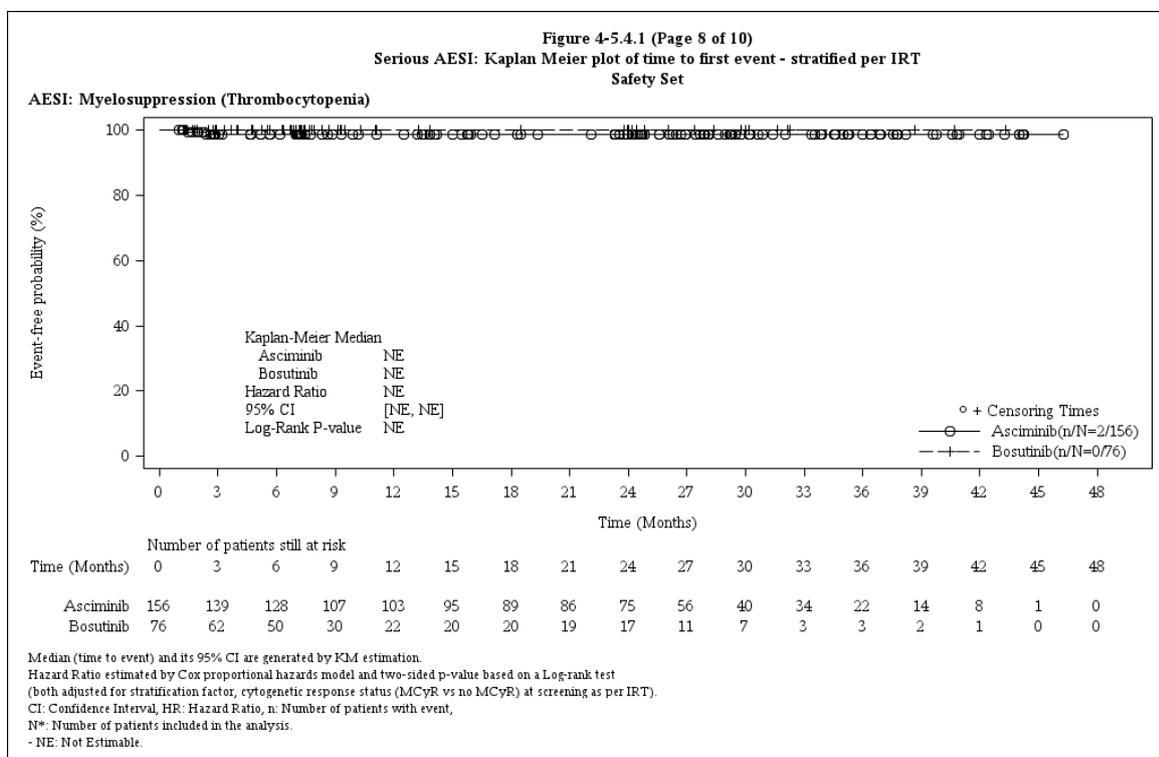


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (Schwerwiegend)

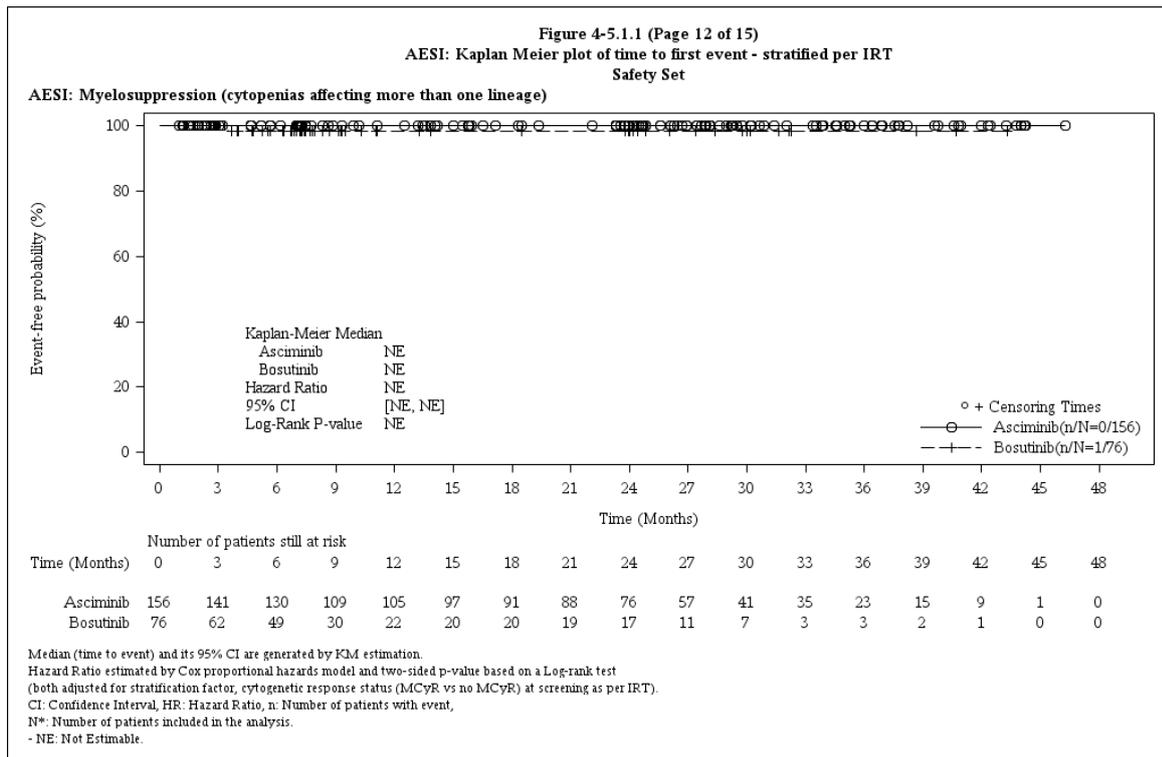


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (jeglicher Schweregrad)

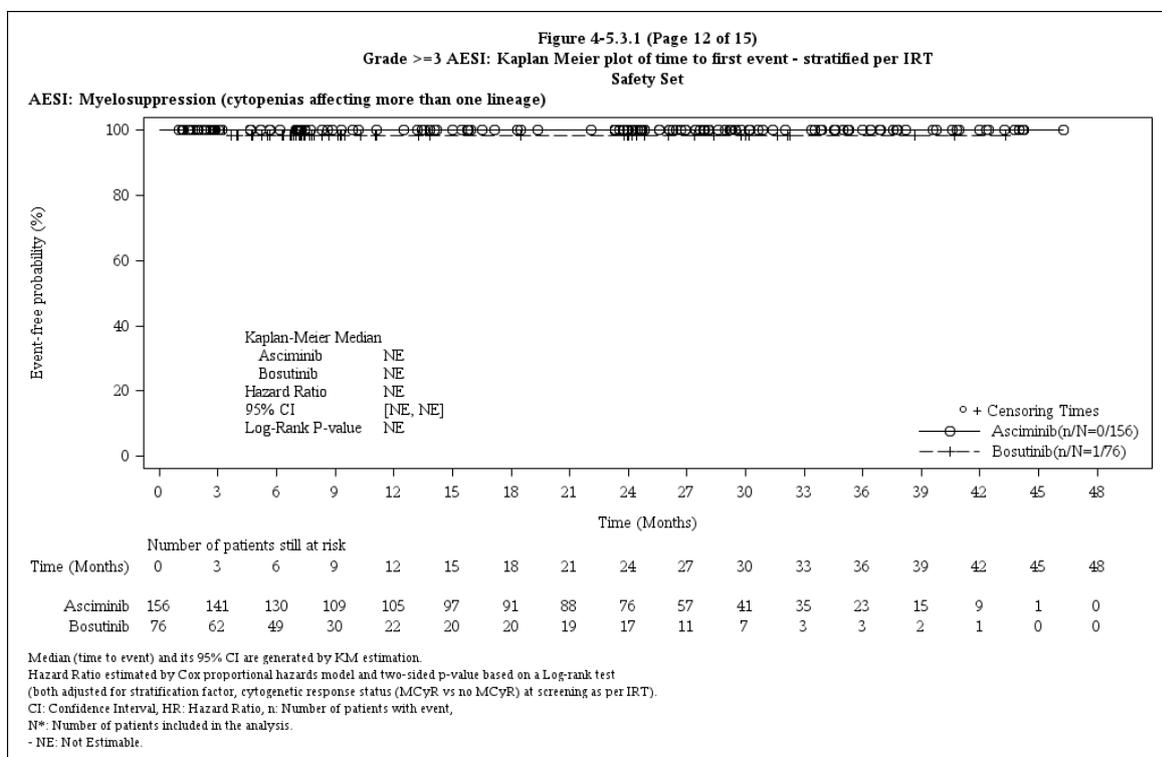


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (CTCAE-Grad ≥ 3)

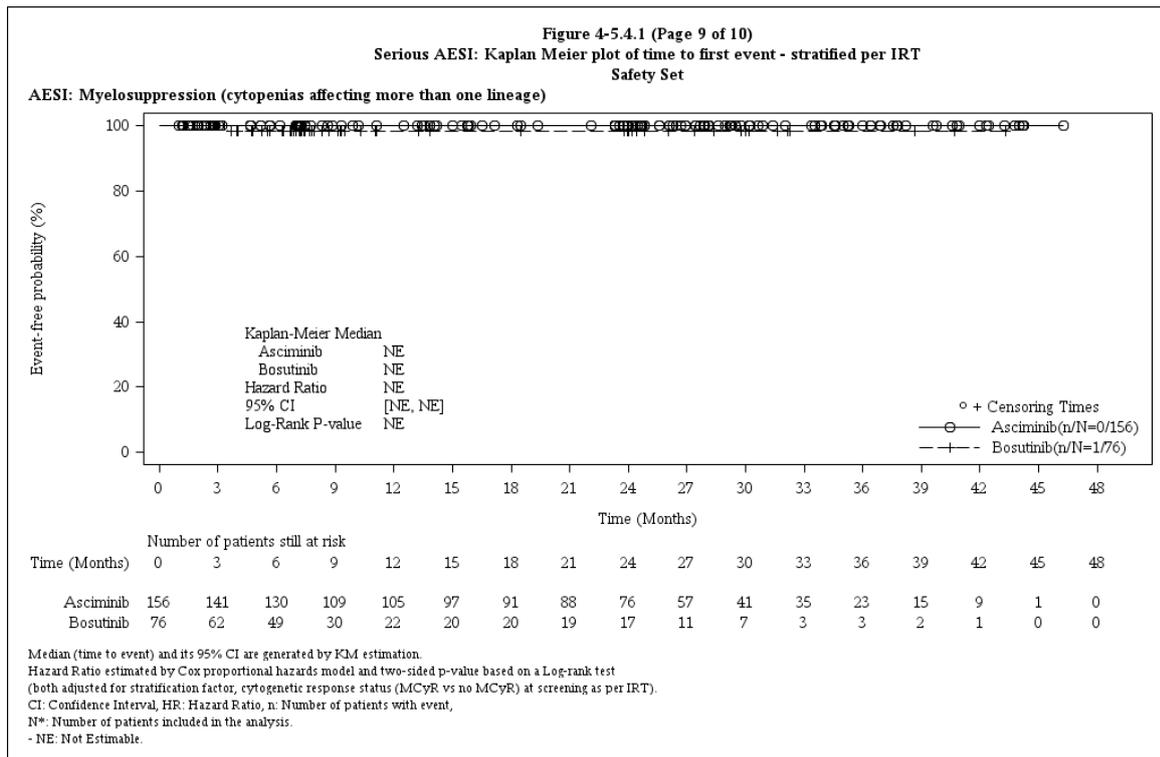


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (Schwerwiegend)

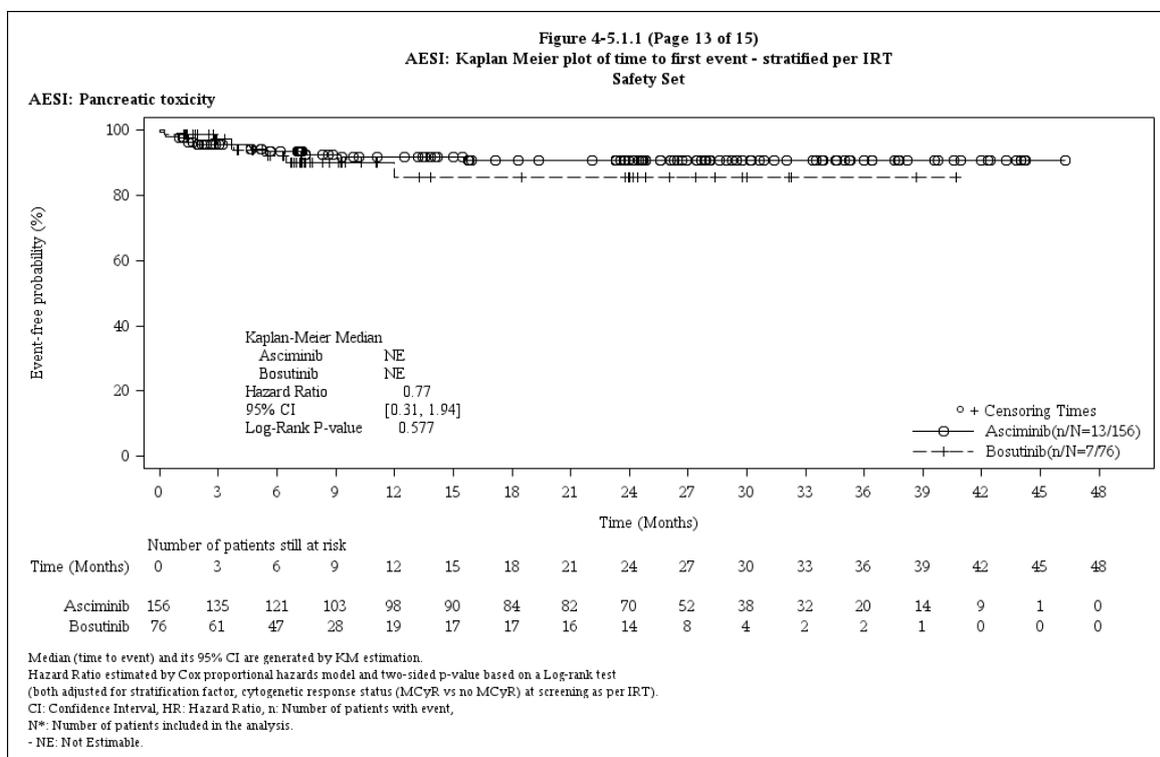


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (jeglicher Schweregrad)

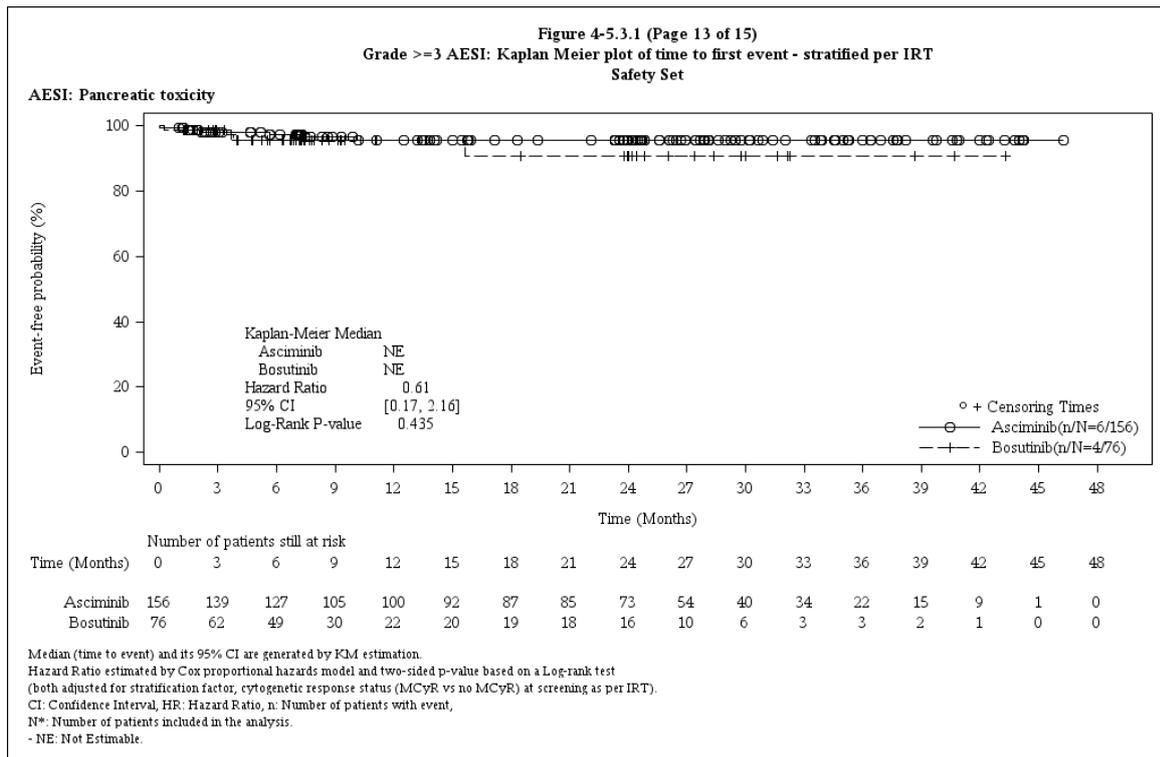


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3)

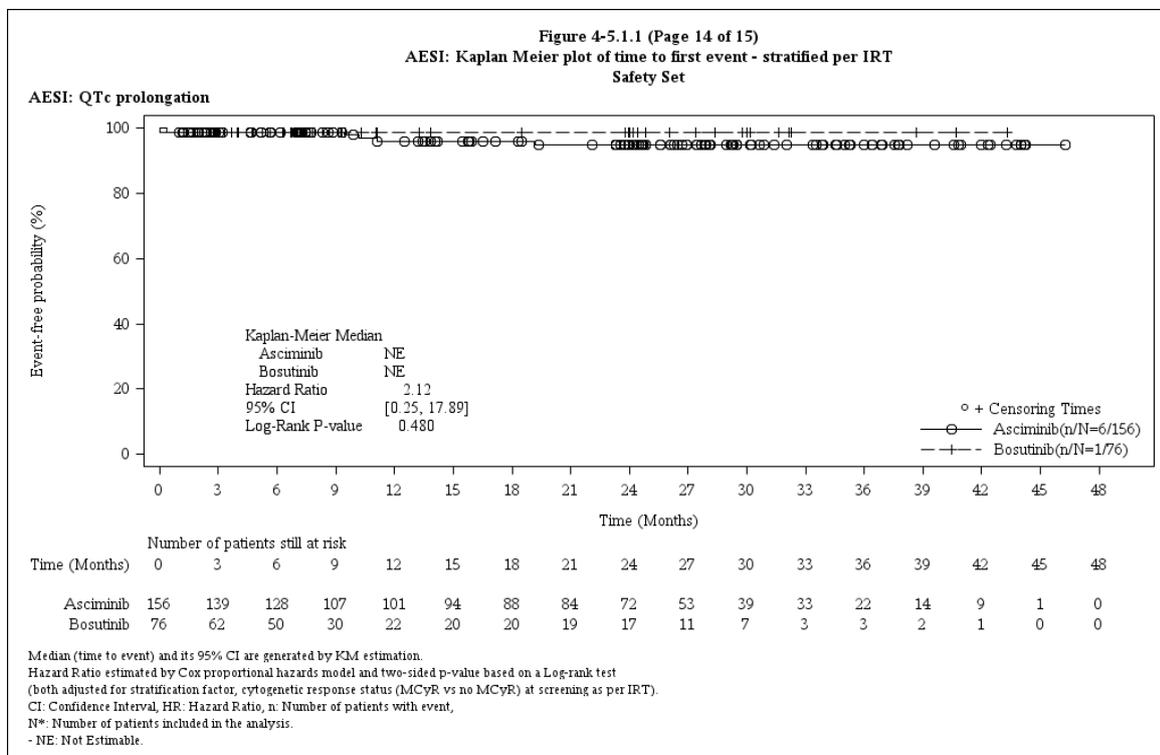


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (jeglicher Schweregrad)

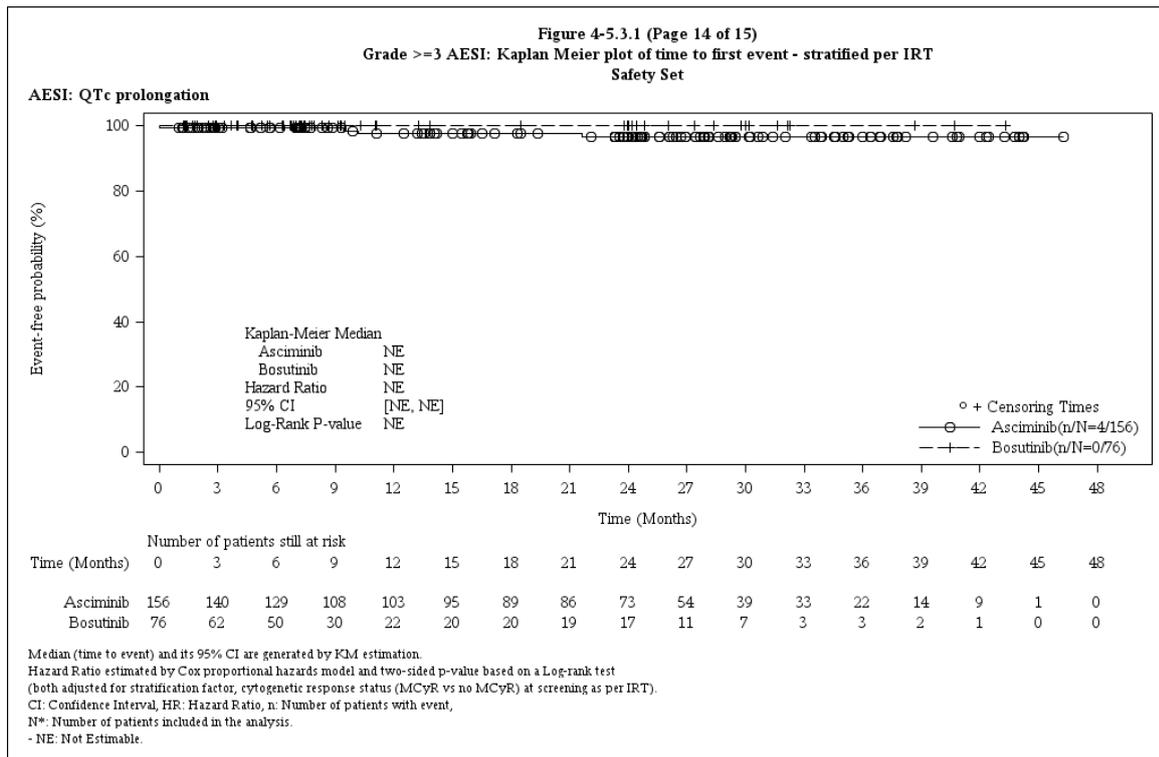


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (CTCAE-Grad ≥ 3)

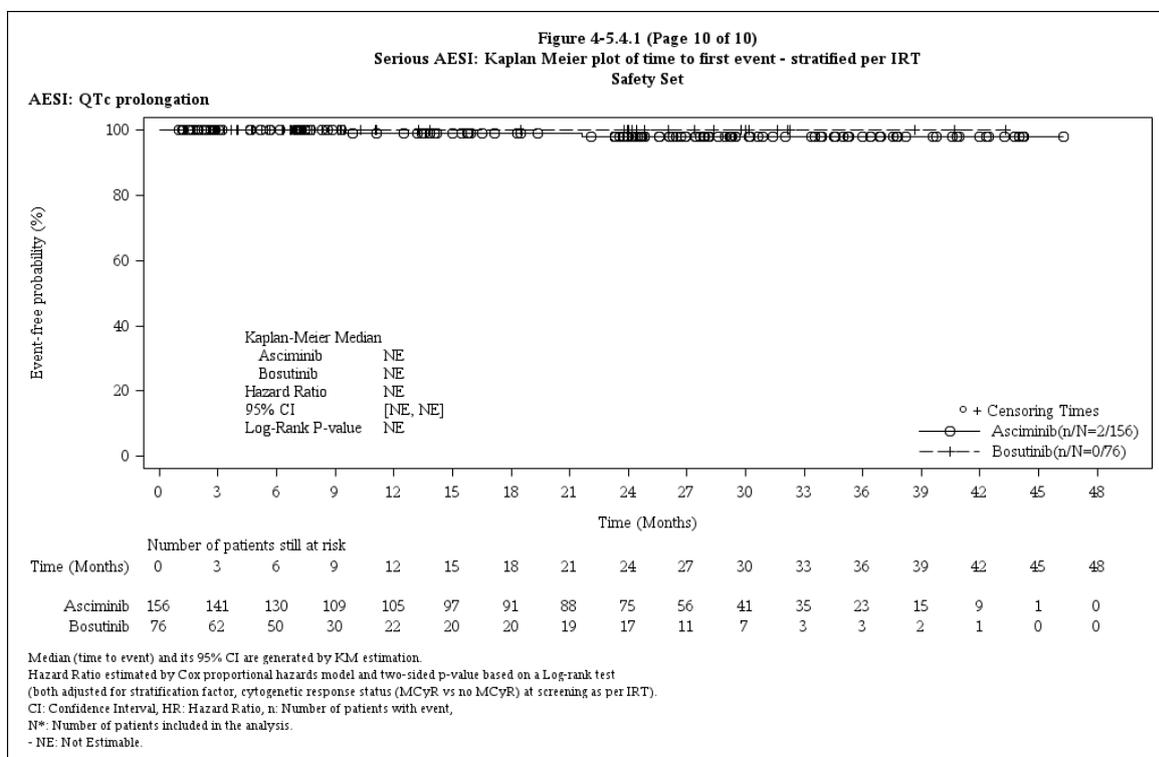


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (Schwerwiegend)

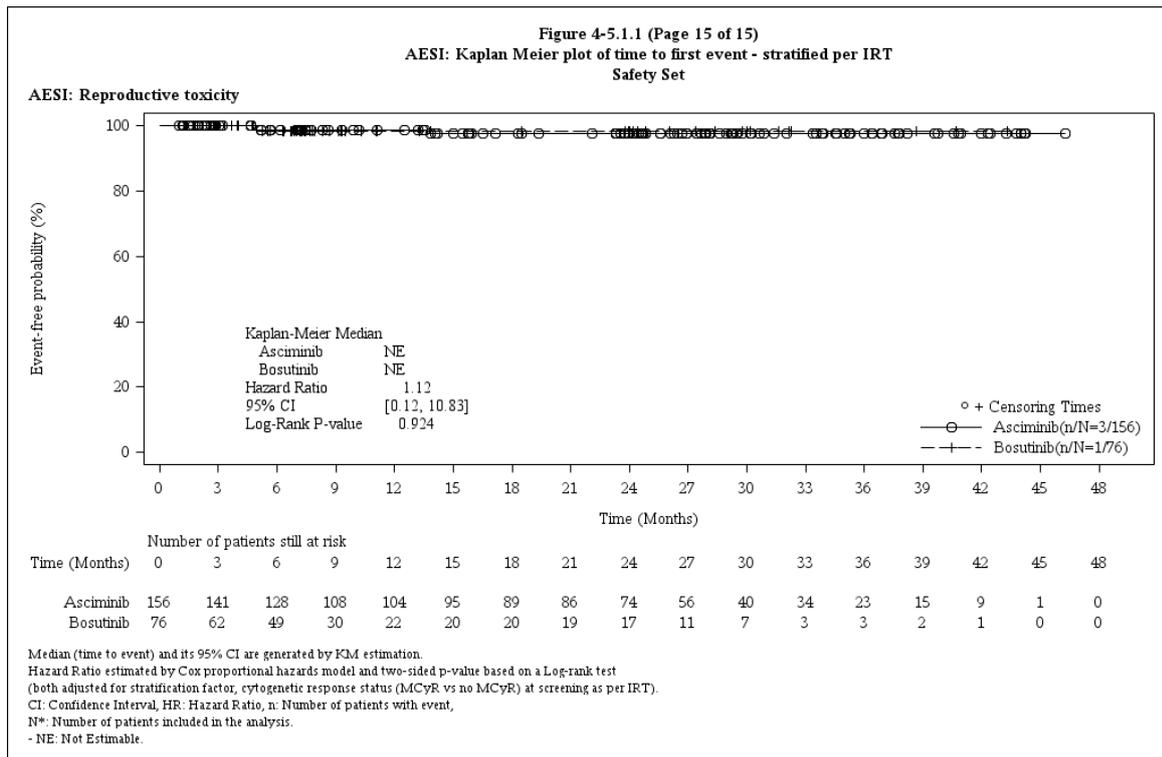


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (jeglicher Schweregrad)

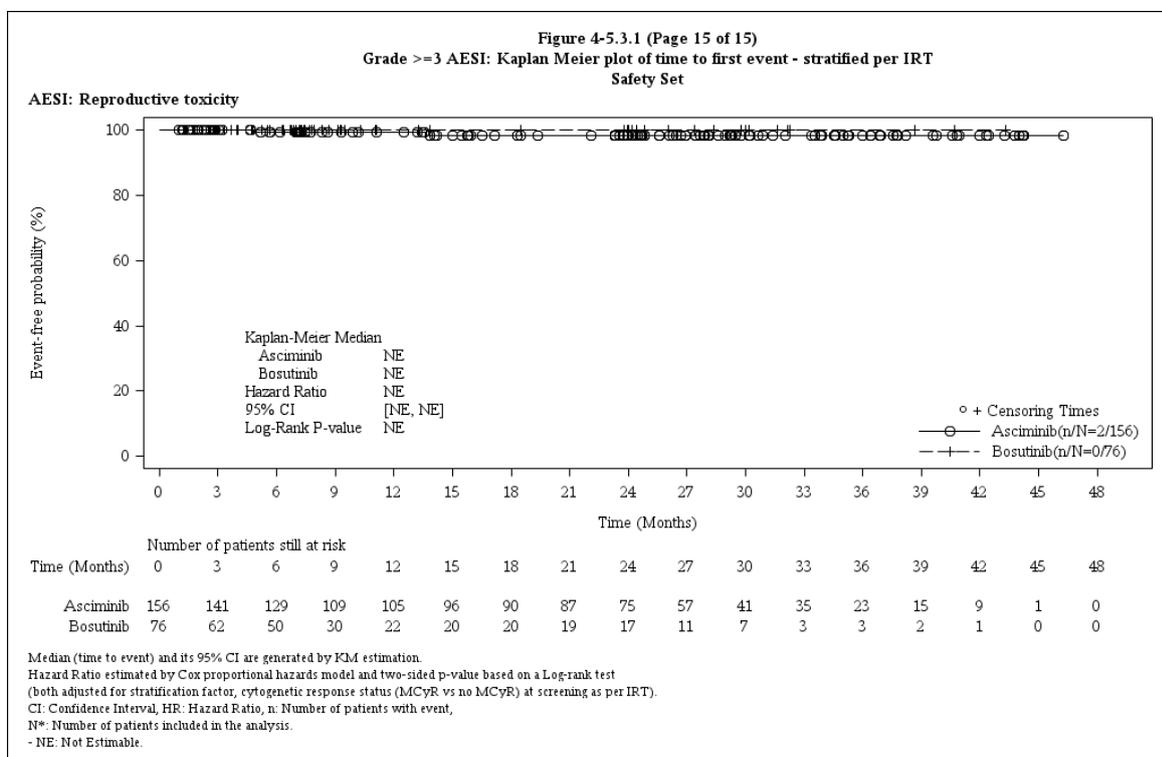


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (CTCAE-Grad ≥3)

Die Kaplan-Meier-Kurven zu UE von besonderem Interesse (AESI, *Adverse event of special interest*) mit Schweregrad CTCAE-Grad 1-2 sind im Anhang 4-G.2 dargestellt.

Gastrointestinale Toxizität

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert) bezüglich des AESI Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad: 0,18 [0,12; 0,27]; <0,001). Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1-2 (0,18 [0,12; 0,26]; <0,001), während schwere (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,18 [0,05; 0,58]; 0,001) und schwerwiegende Ereignisse (0,77 [0,07; 8,70]; 0,834) nur selten auftraten.

Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert) bezüglich des AESI Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad: 0,23 [0,12; 0,44]; <0,001). Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1-2 (0,27 [0,14; 0,52]; <0,001), während schwere (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,09 [0,03; 0,32]; <0,001) nur selten und schwerwiegende Ereignisse gar nicht auftraten.

Überempfindlichkeit

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert) bezüglich des AESI Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad: 0,45 [0,26; 0,76]; 0,002). Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1-2 (0,51 [0,30; 0,89]; 0,015), während schwere Ereignisse nur selten (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,06 [0,01; 0,53]; <0,001) und schwerwiegende Ereignisse nur bei 4 Patienten des Bosutinib-Arms (HR nicht berechenbar) auftraten.

Myelosuppression (Thrombozytopenie)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3 : HR 2,58 95%-KI [1,14; 5,80]; 0,018). Bezüglich Thrombozytopenien jeglichen oder anderen Schweregrads einschließlich schwerwiegender Thrombozytopenien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (siehe Tabelle 4-66).

Die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien (CTCAE-Grad ≥ 3) traten hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf (siehe Tabelle 4-67). Beim überwiegenden Teil der Patienten traten diese Ereignisse zudem nur einmalig auf (23 (65,7%) von 35 Patienten mit nur einem Ereignis).

Bei den unter Asciminib von mindestens einer Thrombozytopenie vom CTCAE-Grad ≥ 3 betroffenen Patienten (n=35) bildeten sich die Ereignisse im Median nach 30,0 Tagen (Kaplan-Meier-Schätzung im Median 1,05 Monate, siehe Abbildung 89), bei Betrachtung der einzelnen

Ereignisse (n=51, alle Ereignisse aller betroffenen Patienten) im Median nach nur 22,0 Tagen zurück auf einen CTCAE-Grad ≤ 2 ¹⁶.

Bei 31 von 35 Patienten (88,6%) unter Asciminib mit einer Thrombozytopenie vom CTCAE-Grad ≥ 3 konnte diese mit einer Dosisreduktion/-unterbrechung behandelt werden. Bei diesen 31 Patienten dauerten die Ereignisse im Median 0,9 Monate an. Bei lediglich 5 Patienten (14,3%) musste die Behandlung mit Asciminib abgebrochen werden.

Die statistischen Auswertungen zu den oben beschriebenen Angaben sind in Anhang 4-G.3 dargestellt.

Tabelle 4-67: Auftreten des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Asciminib nach Zeiträumen

Anzahl (%) Patienten mit neu auftretenden, wiederkehrenden oder andauernden Ereignissen des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Asciminib			
0- <6 Monate	6 Monate - <12 Monate	12 Monate - <18 Monate	≥ 18 Monate
35/156 (22,4)	8/128 (6,3)	1/104 (1,0)	1/89 (1,1)
Die Anteile beziehen sich auf die Anzahl Patienten zu Beginn des jeweiligen Zeitraums. Patienten mit mehreren Ereignissen des gleichen Preferred Terms innerhalb eines Zeitraums wurden nur einmal in diesem Zeitraum gezählt.			

¹⁶ Trat das Ereignis bei einem Patienten mehrmals auf, wird das Zusammenfügen der einzelnen Episoden als ein Ereignis des AESI betrachtet.

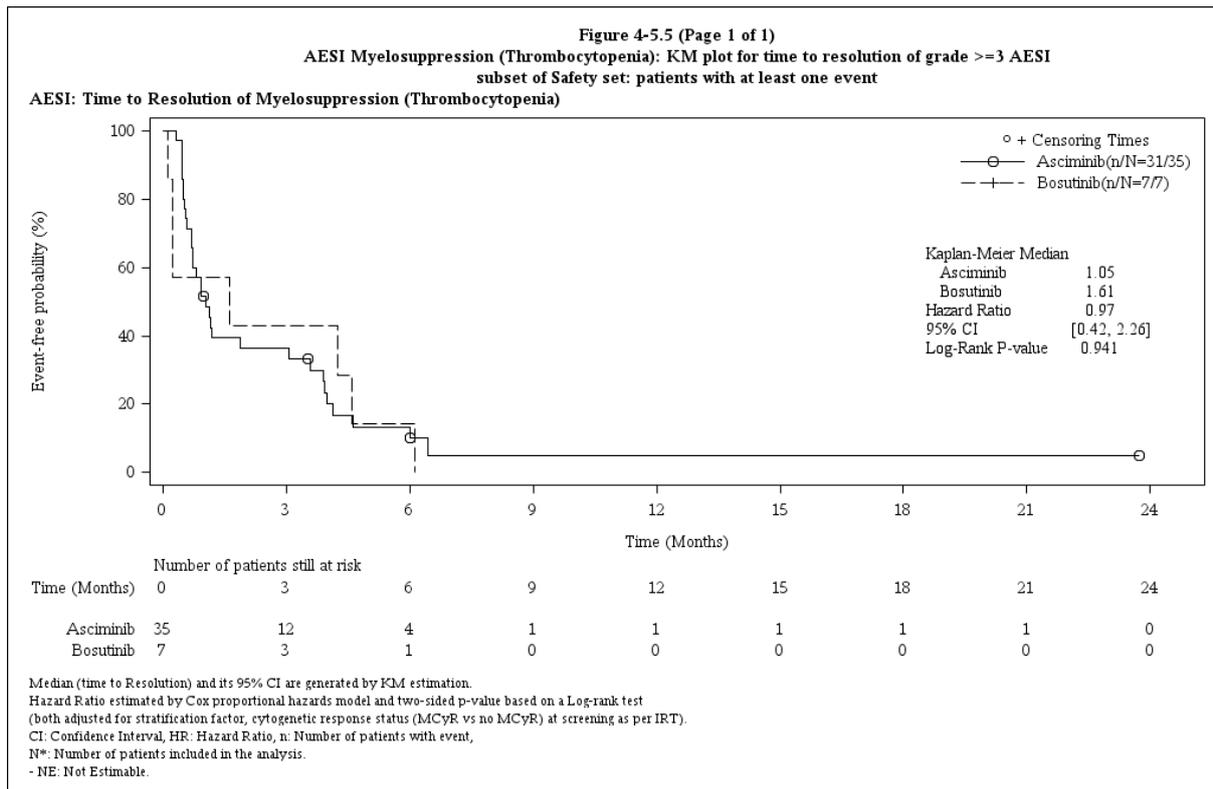


Abbildung 93: Reversibilität auf CTCAE-Grad ≤ 2 von Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3)

Thrombozytopenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Thrombozytopenien sind somit zunächst Laborbefunde, die für die Patienten erst dann direkt spürbar werden, wenn sie zu Blutungen führen. Blutungen wurden in der Studien ASCEMBL als separates AESI erfasst und traten insgesamt selten sowie in einer zwischen Asciminib und Bosutinib vergleichbaren Häufigkeit auf (siehe Tabelle 4-66). Es zeigten sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib. Die aufgetretenen Blutungen waren größtenteils vom CTCAE-Schweregrad 1-2, schwere bzw. schwerwiegende Blutungen unter Asciminib traten in lediglich 3 bzw. 2 Fällen auf. Die unter Asciminib aufgetretenen Blutungen bildeten sich bei 18 von 19 betroffenen Patienten vollständig zurück und führten in keinem Fall zu einem Abbruch der Studie (siehe Anhang 4-G.4).

In der Gesamtschau waren die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien gut behandelbar und transient. Bezüglich Blutungen als mögliche Folgekomplikation einer Thrombozytopenie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität, vielmehr jedoch statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib. Entsprechende Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Asciminib [42–44].

Bezüglich der ansonsten berichteten AESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (siehe Tabelle 4-66). Dies betrifft ebenso die ansonsten definierten AESI (Hepatotoxizität (klinische Ereignisse), Reaktivierung Hepatitis-B-Virus, Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse), Phototoxizität); siehe Tabelle 4-60), für die in keinem der beiden Studienarme Ereignisse auftraten.

4.3.1.3.10.3 Unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis hatten

Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie [4]) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierter Kriterien [5] und sofern dies nach Maßgabe des Prüfarztes im Interesse der Patienten war, innerhalb von 96 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, zu einer Therapie mit Asciminib wechseln. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.10.2021 haben 24 Patienten von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht und die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt. Die diesbezügliche Beobachtungszeit bis zum Wechsel der Therapie auf Asciminib betrug im Median 7,2 Monate (siehe Tabelle 4-15). Obgleich die Patienten die Therapie mit Bosutinib wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen, konnten die Patienten im Anschluss noch von einer im Median 9,8 Monate andauernden Therapie mit Asciminib profitieren.

Um eine zweckmäßige und wirkstoffbezogene Erfassung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zu gewährleisten, wurden diejenigen Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, separat ausgewertet. Eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip würde dazu führen, dass die nach einem Therapiewechsel unter Asciminib aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fälschlicherweise dem Bosutinib-Arm zugerechnet werden würden. Weiterhin werden durch die vorliegende Auswertung Ereignisse berücksichtigt, die durch die Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis der vergleichenden Phase nicht mehr gezählt werden würden. Die vorliegende Auswertung stellt daher eine konservative Betrachtungsweise der unter Asciminib neu aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dar.

Die Ergebnisse derjenigen Patienten, die die Therapie von Bosutinib zu Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein entsprechendes unerwünschtes Ereignis hatten, sind in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 angegeben.

Tabelle 4-68: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis hatten

Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis hatten ^a	Bosutinib → Asciminib (N=24)	
	Jeglicher Schweregrad - n (%)	CTCAE-Grad ≥3 - n (%)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	18 (75,0)	7 (29,2)
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation	10 (41,7)	5 (20,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2 (8,3)	2 (8,3)
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,2)	1 (4,2)
Tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0	0
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation	0	0
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (4,2)	1 (4,2)
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Anpassung/Unterbrechung der Dosierung geführt haben	8 (33,3)	5 (20,8)
Unerwünschte Ereignisse, die einer zusätzlichen Behandlung bedurften	7 (29,2)	3 (12,5)
<p>a: Bei den je Zeile angegebenen Patienten trat vor dem Therapiewechsel kein Ereignis der jeweiligen Kategorie auf.</p> <p>Bei Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis in mehreren Schweregraden auftrat, wurde der höchste Schweregrad angegeben.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>		

Tabelle 4-69: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse hatten

Erstmaliges Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse hatten ^a	Bosutinib → Asciminib (N=24)	
	Jeglicher Schweregrad - n (%)	CTCAE-Grad ≥3 - n (%)
Datenschnitt: 06.10.2021		
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	6 (25,0)	1 (4,2)
Myelosuppression ^b	1 (4,2)	1 (4,2)
Überempfindlichkeit	3 (12,5)	0
Ödem und Flüssigkeitsretention	2 (8,3)	0
<p>a: Bei den je Zeile angegebenen Patienten trat vor dem Therapiewechsel kein Ereignis der jeweiligen Kategorie auf.</p> <p>b: Myelosuppression beinhaltet Erythropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft</p> <p>Bei Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis in mehreren Schweregraden auftrat, wurde der höchste Schweregrad angegeben.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>		

4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Endpunkt Mortalität										
Gesamtüberleben	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endpunkt Morbidität - Progressionsfreies Überleben										
Progressionsfreies Überleben	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	○	○	n.d.
Endpunkt Morbidität - Progression in die Blastenkrise										
Progression in die Blastenkrise	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endpunkt Morbidität - Zeit bis zum Therapieversagen										
Zeit bis zum Therapieversagen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkt Morbidität - Ansprechen										
Gutes molekulares Ansprechen										
MMR an Woche 24	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
MMR an Woche 48	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MMR an Woche 96	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
MMR bis zu Woche 24	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MMR bis zu Woche 48	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MMR bis zu Woche 96	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum MMR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauer des MMR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endpunkt Morbidität - Symptomatik gemäß MDASI-CML										
Symptomatik gemäß MDASI-CML – alle Items	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Endpunkt Morbidität - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS										
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – alle Auswertungen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkt Morbidität - Gesundheitszustand gemäß PGIC										
Gesundheitszustand gemäß PGIC	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkt Lebensqualität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML										
Anteil der versäumten Arbeitszeit	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.	○
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
Anteil der insgesamten Beeinträchtigung der Arbeit	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Endpunkt Verträglichkeit – Gesamtraten UE – alle Operationalisierungen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkt Verträglichkeit - AESI										
Herzversagen (klinische Ereignisse)										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ödem und Flüssigkeitsretention										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gastrointestinale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Blutung										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Überempfindlichkeit										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems										
Jeglicher Schweregrad	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Myelosuppression (Erythropenie)										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Myelosuppression (Neutropenie)										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Myelosuppression (Leukopenie)										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Myelosuppression (Thrombozytopenie)										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Pankreatische Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad 1-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verlängerung des QTc-Intervalls										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Reproduktionstoxizität										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Phototoxizität										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalysen wurden nur dann durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>AESI: UE von besonderem Interesse; BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CML: Chronisch myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; IRT: Interactive Response Technology; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; PGIC: Patient Global Impression of Change; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>										

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-71 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Endpunkt Mortalität										
Gesamtüberleben	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endpunkt Morbidität - Progressionsfreies Überleben										
Progressionsfreies Überleben	n.d.	n.d.	n.d.	0,990	0,994	n.d.	n.d.	0,994	0,993	n.d.
Endpunkt Morbidität - Progression in die Blastenkrise										
Progression in die Blastenkrise	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endpunkt Morbidität - Zeit bis zum Therapieversagen										
Zeit bis zum Therapieversagen	0,006	0,011	0,404	0,260	0,838	0,668	0,412	0,226	0,599	0,796
Endpunkt Morbidität - Ansprechen										
Gutes molekulares Ansprechen										
MMR an Woche 24	0,302	0,101	0,889	0,913	0,091	0,995	0,962	0,653	0,271	0,212
MMR an Woche 48	0,227	0,042	0,791	0,284	0,097	0,266	0,208	0,614	0,435	0,681
MMR an Woche 96	0,128	0,014	0,876	0,096	0,146	0,438	0,412	0,684	0,684	0,740

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
MMR bis zu Woche 24	0,294	0,143	0,775	0,575	0,044	0,973	0,982	0,668	0,276	0,330
MMR bis zu Woche 48	0,367	0,012	0,549	0,313	0,024	0,940	0,926	0,267	0,155	0,622
MMR bis zu Woche 96	0,107	0,002	0,952	0,152	0,058	0,874	0,892	0,366	0,458	0,950
Zeit bis zum MMR	0,143	0,003	0,878	0,117	0,020	<0,001	<0,001	0,384	0,220	0,876
Dauer des MMR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endpunkt Morbidität - Symptomatik gemäß MDASI-CML										
Schmerzen ^a	0,1422	0,1701	0,9870	0,7968	0,9251	0,4694	0,0790	0,4990	0,1753	0,2399
Fatigue ^a	0,0310	0,0313	0,7251	0,8304	0,6980	0,9762	0,4694	0,7033	0,9914	0,3055
Übelkeit ^a	0,6206	0,1816	0,9695	0,1384	0,4121	0,5571	0,4887	0,9929	0,9913	0,9571
Schlafstörungen ^a	0,4741	0,8148	0,7164	0,1776	0,4775	0,3473	0,0748	0,8357	0,0253	0,1466
Gefühl der Sorge und Kummer ^a	0,8697	0,2086	0,9010	0,1088	0,9946	0,8439	0,3285	0,4879	0,5251	0,2517
Kurzatmigkeit ^a	0,4167	0,4198	0,8724	0,8211	0,4564	0,6525	0,1348	0,9901	0,7944	0,3686
Gedächtnisprobleme ^a	0,9124	0,0680	0,3947	0,8831	0,1282	0,4177	0,4737	0,9893	0,9912	0,5846
Appetitlosigkeit ^a	0,7460	0,1345	0,9469	0,1602	0,1886	0,8147	0,6516	0,9934	0,7908	0,0283

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^a	0,1828	0,2463	0,8638	0,5270	0,4929	0,5528	0,8235	0,4368	0,1045	0,3216
Mundtrockenheit ^a	0,7159	0,1994	0,6458	0,5140	0,3453	0,4116	0,8683	0,0650	0,0620	0,5228
Gefühl von Traurigkeit ^a	0,3734	0,3413	0,8731	0,2049	0,5601	0,9985	0,7269	0,9926	0,6694	0,8010
Erbrechen ^a	0,4326	0,0796	0,9146	0,9933	0,1415	0,4539	0,6471	0,9997	0,9998	0,6361
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^a	0,6129	0,8616	0,9555	0,1281	0,2480	0,8079	0,7158	0,0604	0,7040	0,2290
Diarrhö ^a	0,4475	0,0169	0,9999	0,6301	0,5882	0,9261	0,6275	0,5368	0,9901	0,5608
Geschwollene Gliedmaßen ^a	0,5535	0,9914	1,0000	0,9894	0,6408	0,2575	0,1659	0,9999	0,9913	0,3739
Ausschlag ^a	0,6277	0,3151	0,9999	0,9289	0,4033	0,9904	0,1636	0,8475	0,9896	0,0073
Muskelkater/-krämpfe ^a	0,3446	0,3308	0,8605	0,8390	0,5888	0,7431	0,3961	0,9919	0,3817	0,9839
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^a	0,6398	0,1188	1,0000	0,6178	0,5609	0,7743	0,9040	0,1210	0,9999	0,2786
Gefühl von Unwohlsein ^a	0,1340	0,6749	0,9975	0,3318	0,7583	0,5432	0,7837	0,9936	0,0688	0,1963
Kopfschmerzen ^a	0,2651	0,0485	0,7097	0,3133	0,0975	0,0873	0,0345	0,9935	0,1270	0,1425
Alltagstätigkeiten ^a	0,4887	0,0813	0,9131	0,2476	0,6338	0,5338	0,7716	0,9906	0,3224	0,0901
Stimmung ^a	0,5802	0,3192	0,9727	0,3410	0,2278	0,4793	0,8314	0,9280	0,2012	0,8471

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^a	0,2772	0,2523	0,8563	0,8318	0,8068	0,9665	0,5268	0,9552	0,0941	0,5153
Beziehungen zu anderen Menschen ^a	0,1072	0,2296	0,4864	0,7637	0,1573	0,9587	0,4440	0,9917	0,3216	0,2235
Gehen ^a	0,3939	0,2671	1,0000	0,8252	0,5327	0,2039	0,5792	0,9907	0,2003	0,5132
Lebensfreude ^a	0,2453	0,0244	0,7421	0,2369	0,0570	0,6566	0,9832	0,6704	0,2507	0,6157
Symptom Gesamtscore ^b	0,5977	0,3267	0,9213	0,6086	0,5215	0,4694	0,6120	0,9926	0,1507	0,0387
Beeinträchtigung Gesamtscore ^b	0,1201	0,1179	0,9298	0,2450	0,9393	0,2723	0,7003	0,9915	0,1433	0,1596
Endpunkt Morbidität - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS										
EQ-5D VAS ^c	0,3331	0,0213	0,4812	0,3168	0,1364	0,4425	0,5754	0,1329	0,3618	0,7061
EQ-5D VAS ^d	0,3634	0,1353	0,3018	0,1587	0,1745	0,4399	0,3000	0,3829	0,3416	0,9139
EQ-5D VAS ^e	0,4807	0,0273	0,8014	0,3118	0,5974	0,6616	0,2431	0,5519	0,5435	0,8812
Endpunkt Morbidität - Gesundheitszustand gemäß PGIC										
Gesundheitszustand gemäß PGIC ^f	0,9918	0,9528	0,9903	0,9940	0,4747	0,9706	0,6160	0,9949	0,9998	0,9568

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Endpunkt Lebensqualität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML										
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^g	0,9943	0,9955	n.d.	n.d.	0,9944	n.d.	0,6493	0,9946	n.d.	0,9951
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^g	0,2895	0,7074	n.d.	n.d.	0,4736	n.d.	0,9465	n.d.	n.d.	0,8863
Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit ^g	0,9926	0,2032	n.d.	n.d.	0,1439	n.d.	0,7724	n.d.	n.d.	0,6319
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^g	0,2721	0,6883	0,6492	0,1515	0,6184	0,8821	0,7252	0,9999	0,4982	0,4342
Endpunkt Verträglichkeit – Gesamtraten UE										
UE jeglichen Schweregrads	0,772	0,408	0,569	0,864	0,180	0,997	0,820	0,730	0,906	0,666
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,110	0,229	0,439	0,925	0,995	0,852	0,581	0,646	0,119	0,891
Schwerwiegende UE	0,860	0,375	0,380	0,488	0,236	0,593	0,401	0,359	0,115	0,510

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Therapieabbruch aufgrund UE	0,267	0,083	0,957	0,720	0,297	0,136	0,287	1,000	0,429	0,126
Endpunkt Verträglichkeit - AESI										
Herzversagen (klinische Ereignisse)										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ödem und Flüssigkeitsretention										
Jeglicher Schweregrad	0,662	0,334	0,814	0,533	0,123	0,312	0,776	0,927	0,214	0,047
CTCAE-Grad 1-2	0,662	0,334	0,814	0,533	0,123	0,312	0,776	0,927	0,214	0,047
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gastrointestinale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,248	0,375	0,692	0,793	0,776	0,590	0,541	0,625	0,569	0,011
CTCAE-Grad 1-2	0,287	0,459	0,726	0,824	0,671	0,547	0,477	0,647	0,599	0,015
CTCAE-Grad ≥ 3	0,991	n.d.	0,927	0,425	n.d.	n.d.	n.d.	0,992	1,000	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL1-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Blutung										
Jeglicher Schweregrad	0,363	0,216	0,866	0,786	0,657	0,997	0,646	1,000	0,990	0,923
CTCAE-Grad 1-2	0,457	0,265	0,611	0,428	0,584	0,873	0,847	1,000	0,991	0,871
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)										
Jeglicher Schweregrad	0,108	0,044	0,230	0,273	0,777	0,813	0,423	0,958	0,166	0,168
CTCAE-Grad 1-2	0,100	0,026	0,322	0,288	0,600	0,858	0,611	0,898	0,274	0,194
CTCAE-Grad ≥ 3	0,792	n.d.	0,911	0,999	0,990	0,879	0,736	0,992	0,993	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Überempfindlichkeit										
Jeglicher Schweregrad	0,096	0,475	0,043	0,879	0,308	0,731	0,602	0,419	0,334	0,478
CTCAE-Grad 1-2	0,100	0,429	0,054	0,934	0,305	0,588	0,490	0,529	0,889	0,538
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems										
Jeglicher Schweregrad	0,959	0,737	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,136	1,000	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Myelosuppression (Erythropenie)										
Jeglicher Schweregrad	0,138	0,922	0,444	0,988	0,313	0,531	0,918	0,494	0,991	0,569
CTCAE-Grad 1-2	0,112	0,993	0,217	0,989	0,349	0,241	n.d.	0,440	0,992	0,881
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Myelosuppression (Neutropenie)										
Jeglicher Schweregrad	0,403	0,519	0,979	0,960	0,439	0,785	0,833	0,926	0,987	0,920
CTCAE-Grad 1-2	0,518	0,366	0,922	0,870	0,243	0,999	0,805	0,958	0,988	0,940
CTCAE-Grad ≥ 3	0,265	0,409	0,885	0,862	0,114	0,699	0,619	0,989	1,000	0,448
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Myelosuppression (Leukopenie)										
Jeglicher Schweregrad	0,460	0,407	0,998	0,875	0,361	0,897	0,876	0,971	0,986	0,909
CTCAE-Grad 1-2	0,560	0,237	0,895	0,828	0,219	0,995	0,591	0,932	0,988	0,857
CTCAE-Grad ≥ 3	0,265	0,409	0,885	0,862	0,114	0,699	0,619	0,989	1,000	0,448
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Myelosuppression (Thrombozytopenie)										
Jeglicher Schweregrad	0,479	0,708	0,140	0,667	0,157	0,437	0,175	0,180	0,986	0,056
CTCAE-Grad 1-2	0,641	0,944	0,440	0,873	0,139	0,321	0,113	0,237	0,987	0,176
CTCAE-Grad ≥ 3	0,385	0,321	0,278	0,742	0,569	0,336	0,429	0,988	1,000	0,076
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Pankreatische Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,992	0,366	0,844	0,988	0,991	0,911	0,849	0,590	0,991	0,374
CTCAE-Grad 1-2	0,992	0,244	1,000	0,989	0,992	0,998	0,983	0,546	0,991	0,867
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	1,000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verlängerung des QTc-Intervalls										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Reproduktionstoxizität										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Geschlecht	Abstammung	Altersklasse	Grund für den Abbruch des letzten TKI	Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Linie der randomisierten Therapie	Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation an Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn	Geografische Region
Phototoxizität										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
a: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten b: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten c: Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten d: Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten e: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten f: Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7 g: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten n.d.: Subgruppenanalysen wurden nur dann durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Mit der Anzahl durchgeführter Interaktionstests steigt die erwartete Zahl falsch positiver Testergebnisse bei zugrundeliegendem $\alpha=0,05$ je Test. Es wurde kein überzufällig häufiges Ergebnis einer Effektmodifikation innerhalb eines Subgruppenmerkmals festgestellt. In den durchgeführten Interaktionstests zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bzw. keine Effektmodifikationen für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal über eine relevante Anzahl Endpunkte hinweg. In der Gesamtschau ergaben sich homogene und konsistente Ergebnisse zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Faktoren.

Gemäß Verfahrensordnung sind für Orphan Drugs nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [45]. Aus Transparenzgründen sind die Ergebnisse zu den oben genannten Subgruppenanalysen dennoch im Anhang 4-G.9 abgelegt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

ASSEMBL

- Studienbericht [7, 8, 13]
- Protokoll [5]
- Statistischer Analyseplan [12]
- Registereinträge [14–18]
- Publikationen [19, 20]
- Zusätzliche Analysen, siehe Anhang 4-G und [9]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Asciminib den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten [1].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V [2] und § 12 Nr. 1 der Verfo des G-BA [3] gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt [3].

Die vorliegend betrachtete Zulassungsstudie ASCSEMBL ist eine randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte und multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie. Somit entspricht die Studie ASCSEMBL der Evidenzstufe 1b gemäß Verfo des G-BA [3]. Die Studie entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt. Die Studie ASCSEMBL ist die erste randomisierte, kontrollierte Studie bei erwachsenen Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden.

Der Studienkomparator Bosutinib stellt einen für das vorliegende Anwendungsgebiet adäquaten Komparator dar, zudem wird das aktuelle Versorgungsgeschehen adäquat abgebildet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1).

Alle vorliegend betrachteten Endpunkte wurden adäquat operationalisiert, sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.3.1.3ff). Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene und für die meisten Endpunkte als niedrig einzustufen. Die Ergebnisse bezüglich unerwünschter Ereignisse sind, aufgrund der unter Asciminib im Vergleich zu Bosutinib deutlich längeren Behandlungsdauer (89,9 vs. 50,0 Wochen, siehe Tabelle 4-15) und damit erhöhten Wahrscheinlichkeit, ein UE im Asciminib-Behandlungsarm zu beobachten, tendenziell zum Nachteil von Asciminib verzerrt (siehe Anhang 4-F). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.2 bzw. Anhang 4-G.10) bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.

Mit der Anzahl durchgeführter Interaktionstests steigt die erwartete Zahl falsch positiver Testergebnisse bei zugrundeliegendem $\alpha=0,05$ je Test. Es wurde kein überzufällig häufiges Ergebnis einer Effektmodifikation innerhalb eines Subgruppenmerkmals festgestellt. In den durchgeführten Interaktionstests zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen bzw. keine Effektmodifikationen für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal über eine relevante Anzahl Endpunkte hinweg. In der Gesamtschau ergaben sich homogene und konsistente Ergebnisse

zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Faktoren (siehe Anhang 4-G.9 bzw. [9]).

Die Studie ASCEMBL wurde u.a. in Deutschland (ca. 8% aller randomisierten Patienten) und vornehmlich in OECD-Ländern (ca. 67% aller randomisierten Patienten) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3). Zudem ergaben sich in den bezüglich der Merkmale „Abstammung“ und „Geografische Region“ durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen (siehe Anhang 4-G.9 bzw. [9]). Daher sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Insgesamt bietet die Studie ASCEMBL eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ASCEMBL ist daher als „hoch“ einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie ASCEMBL (CABL001A2301) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib gegenüber Bosutinib bei erwachsenen Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden, untersucht.

Aufgrund des randomisierten Studiendesigns, adäquaten Komparators, niedrigen Verzerrungspotenzials für die meisten Endpunkte, robuster und unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Faktoren homogener Ergebnisse sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ASCEMBL als „hoch“ einzustufen (siehe Abschnitt 4.4.1). Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber Bosutinib wird in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

4.4.2.1 Zusatznutzen Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich aufgrund der zu erwartenden geringen Ereigniszahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,29 [0,27; 19,59]; 0,438). Ein Zusatznutzen bezüglich Mortalität ist nicht nachgewiesen.

4.4.2.2 Zusatznutzen Morbidität

Progressionsfreies Überleben / Progression in die Blastenkrise

Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben bzw. Progression in die Blastenkrise zeigte sich, aufgrund der für diese Endpunkte geringen Ereigniszahl, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,68 [0,22; 2,05]; 0,488 bzw. 0,29 [0,06; 1,32]; 0,089).

Zeit bis zum Therapieversagen

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,44 [0,31; 0,61]; <0,001). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum Therapieversagen mehr als fünfmal länger als unter Bosutinib (2,03 Jahre vs. 0,46 Jahre).

Ansprechen

Patientenrelevanz des Endpunktes „Ansprechen“

Für den Endpunkt „Ansprechen“ werden das „Gute molekulare Ansprechen“ (MMR) und ergänzend das „Tiefe molekulare Ansprechen“ (DMR, *Deep Molecular Response*) sowie das „Komplette zytogenetische Ansprechen“ (CCyR) dargestellt. Das MMR, der primäre Endpunkt der Studie ASCEMBL, wurde durch molekulares Monitoring basierend auf dem BCR::ABL1-Transkriptspiegel auf der internationalen Skala (BCR::ABL1^{IS}) bewertet [7] und ist definiert als ein BCR::ABL1^{IS} ≤ 0,1% [7, 26]. Das molekulare Monitoring erfolgte mittels real-time

quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (RQ-PCR) [7]. Eine derartige Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes MMR gilt als ein gemäß Leitlinien und Zulassungsbehörden akzeptiertes Maß für das molekulare Ansprechen auf die Behandlung in der CML-CP [25, 26, 46, 47]. Das MMR wird sowohl von der European Medicines Agency (EMA) als auch von der Food and Drug Administration (FDA) als bewertungs- bzw. klinisch relevant angesehen [46, 47]. Gemäß FDA gilt das Erreichen eines MMR als Konsensziel der CML-Therapie [46]. Entsprechend akzeptierte die EMA ein MMR an Woche 24 in der Drittlinientherapie als primären Endpunkt [47]. Weiterhin wurde in der Studie ASCEMBL das CCyR bewertet und war definiert als keine Philadelphia-Chromosom (Ph)+-Metaphasen im Knochenmark (mindestens 20 analysierte Metaphasen) [7]. Das CCyR an Woche 24 ist einer der sekundären Endpunkte der Studie ASCEMBL und wurde von der EMA als klinisch relevant und aussagekräftig eingestuft [47]. Das DMR wird als MR4 bzw. MR4,5 dargestellt und ist definiert als $BCR::ABL1^{IS} \leq 0,01\%$ (MR4) bzw. $\leq 0,0032\%$ (MR4,5) [26].

Der primäre Endpunkt MMR ist ein prognostischer Faktor für klinische Langzeitergebnisse (Progressionsfreies Überleben (PFS, *Progression-Free Survival*) und Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*)) und aus diesem Grund für den Patienten von besonderer Relevanz. Nachdem die Studie ASCEMBL die erste randomisierte kontrollierte Studie für die Drittlinientherapie (oder höher) in der CP der CML ist [19], werden für die Darstellung des Zusammenhangs vom Erreichen eines MMR und besseren klinischen Langzeitergebnissen Studien aus der Erstlinientherapie mit entsprechend verfügbaren Langzeitdaten herangezogen. Starke Evidenz für die Aussagekraft zu MMR als Marker für das Überleben kommt dabei von der deutschen CML Phase-IV-Studie, in welcher ein MMR nach 12 Monaten mit einem besseren OS (95,3% vs. 89,8%), als auch PFS (95,3% vs. 86,8%), nach 5 Jahren assoziiert war im Vergleich zu den Patienten, die kein MMR erreicht haben [48]. Ebenso konnte basierend auf dem Langzeit Follow-up der IRIS-Studie gezeigt werden, dass sich bei Imatinib-behandelten Patienten mit einem MMR (oder besser) nach 12 Monaten ein besseres geschätztes 10-Jahres-Gesamtüberleben (91,1% vs. 85,3%) und weniger CML-bedingte Todesfälle (2,6% vs. 9,9%) ergaben als bei Patienten, die dieses Ziel verfehlten [49]. Auch aktuelle Leitlinien beschreiben MMR als einen prognostischen Faktor für klinische Langzeitergebnisse [25, 26]. So wird beschrieben, dass ein MMR bei der Behandlung der CML-CP nach 12 Monaten [25] mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression verbunden ist [25, 26]. Des Weiteren führt auch die FDA aus, dass Evidenz für die Korrelation zwischen dem Erreichen eines MMR und besseren klinischen Langzeitergebnissen vorliegt [46]. Die Korrelation zwischen molekularem Ansprechen und klinischen Langzeitergebnissen in der CML wird auch durch den G-BA gesehen, da „aus der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden“ kann [50]. Gleiches gilt für das zytogenetische Ansprechen [50]. Das Erreichen eines CCyR (oder $\leq 1\%$ BCR-ABL1 IS) innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinienbehandlung mit einem TKI wird als ein etablierter prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben angesehen [25] und ist somit für den Patienten ebenso von Relevanz.

Neben der prognostischen Relevanz ist das MMR auch für die weitere Therapieplanung von entscheidender Bedeutung und wird entsprechend vom G-BA als „einen relevanten

Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung“ in der klinischen Praxis angesehen [51]. In der ELN2020 Leitlinie wird das MMR für die Erst- und Zweitlinienbehandlung in den „Meilensteinen der Behandlung“ zum Zeitpunkt „12 Monate“ beispielsweise als optimaler Wert ausgewiesen [26]. Anhand der BCR::ABL1^{IS} zu den „Meilensteinen der Behandlung“ wird dabei unter anderem bestimmt, ob die derzeitige Behandlung fortgesetzt (optimales Ansprechen) oder gewechselt (Versagen/Resistenz) werden soll [26]. Für die Drittlinienbehandlung (oder höher) wird dagegen in der ELN2020 Leitlinie ausgeführt, dass die Definition eines akzeptablen Ansprechens nicht formalisiert werden kann, aber ein BCR::ABL1-Transkriptlevel >1% oder ein nicht komplettes zytogenetisches Ansprechen (Ph+ > 0%) für ein optimales Überleben nicht ausreichend sind [26]. Das Erreichen eines MMR unter Asciminib liegt damit deutlich unter diesem in der Leitlinie genannten Wert für die Drittlinienbehandlung (oder höher). Der für die Erst- und Zweitlinientherapie als optimal ausgewiesene Wert zum Zeitpunkt „6 Monate“ beträgt gemäß ELN2020 Leitlinie BCR::ABL1^{IS} ≤ 1%. Somit liegt der primäre Endpunkt (MMR an Woche 24) der Studie ASCEMBL auch deutlich unter dem Wert, der für die Erst- und Zweitlinientherapie für „6 Monate“ als optimal ausgewiesen wird [26] und das in einem Umfeld, in welchem dem Patienten ohnehin nur noch wenige Therapieoptionen zur Verfügung stehen und ein Therapieversagen aus diesem Grund unbedingt zu vermeiden ist. Eine Therapieumstellung auf Grund von Therapieversagen bedingt als Folge nicht nur generell die Einschränkung bezüglich weiterer Therapieoptionen, sondern erhöht zudem das Risiko für die Bildung von Therapieresistenzen. So erhöht die sequentielle Therapie mit verschiedenen TKI, bei Patienten die bereits mit mindestens zwei TKI erfolglos behandelt wurden, und der damit entstehende Selektionsdruck, die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung weiterer Mutationen [52]. Dies führt letztlich zu einer limitierten Sensitivität gegenüber verbleibenden TKI [53]. Gemäß ELN wird für eine Resistenz gegen zwei TKI ausgeführt, dass dies ein Fortschreiten der Krankheit befürchten lässt [26]. Das frühere Erreichen eines MMR unter Asciminib an Woche 24 geht mit einer stark reduzierten Tumorlast einher. Dies verringert das Risiko der klonalen Evolution und reduziert damit die Progressionswahrscheinlichkeit. Neben dem Erreichen eines MMR ist auch die Dauer des MMR von Bedeutung. So wird für die Erst- und Zweitlinientherapie der Verlust eines MMR zu jeglichem Zeitpunkt als Warnzeichen definiert, d.h. eine Therapiefortsetzung oder ein Therapiewechsel sollte, je nach den Merkmalen der Patienten, deren Begleiterkrankungen und der Verträglichkeit, sorgfältig geprüft werden [26]. Auch der G-BA erkennt die potentiell therapieleitende Relevanz des MMR-Verlusts an und stellt diesen im Verfahren Ponatinib ergänzend als Endpunkt „Dauer der MMR“ dar [54].

Das Ansprechen ist auch für die Therapieplanung im Hinblick auf eine mögliche allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) von entscheidender Tragweite. Entsprechend der ELN wird für Patienten, die in Erst- oder Zweitlinientherapie resistent gegen den ersten TKI der 2. Generation (2GTKI) sind, die Chance, ein dauerhaftes Ansprechen auf einen alternativen 2GTKI zu erreichen, als gering eingestuft [26]. Gemäß Expertenmeinung benötigen Patienten, deren Therapieversagen ihres ersten 2GTKI auf einer echten Resistenz beruht, eine wirksamere Therapie [55]. So sollte bei Patienten mit CP-CML, die gegen einen TKI der zweiten Generation resistent sind, eine Mutationsanalyse durchgeführt, die Komorbiditäten beurteilt und die Suche nach einem geeigneten Spender für eine allo-HSCT eingeleitet werden [55].

Die Behandlung sollte dann auf der Grundlage des Mutationsprofils und der Komorbiditäten entschieden werden [55]. Auch bei suboptimalem Ansprechen auf zwei oder mehr TKI sollte umgehend ein allo-SZT in Erwägung gezogen werden [26]. Die Heterogenität der Transplantationsrisiken (z. B. Nicht-Rezidiv-Mortalität oder Graft-versus-Host Krankheit) bedeutet, dass die Entscheidung für oder gegen eine Transplantation bei Patienten in der chronischen Phase komplex ist. Derzeit gibt es keinen endgültigen Konsens, vielmehr muss jede Entscheidung auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren. Bei einer Transplantation ist zu berücksichtigen, dass diese mit deutlich besseren Resultaten verbunden ist, wenn sich der Patient noch in chronischer Phase befindet [56]. So ist von entscheidender Relevanz, dass durch das Ansprechen eben nicht nur diese Voraussetzung für eine mögliche erfolgreiche allo-SZT erfüllt ist, sondern darüber hinaus auch eine allo-SZT eventuell hinausgezögert bzw. gegebenenfalls gänzlich vermieden werden kann. Das kann beispielsweise für diejenigen Patienten von Relevanz sein, welche für eine allo-SZT nicht in Frage kommen, aber auch für Patienten, welche keinerlei ungünstigen Parameter aufweisen. Gemäß Expertenmeinung kann für die Patienten ohne jegliche ungünstigen Parameter bspw. eine alternative TKI Therapie angebracht sein [55].

Eine Behandlung mit Asciminib eröffnet für die hier betrachtete, stark vorbehandelte Patientenpopulation nicht nur die Möglichkeit eine Progression in dieser späten Therapielinie zu verhindern, sondern bietet darüber hinaus sogar die Chance auf ein DMR. Bei Patienten mit dauerhaftem DMR kann ein Absetzen des TKI erwogen werden mit dem Ziel, eine behandlungsfreie Remission (TFR, *Treatment Free Remission*) zu erreichen [26]. Neben den zwingenden Anforderungen, die für ein Absetzen erfüllt werden müssen, differenziert die Leitlinie zwischen minimalen (Absetzen ist erlaubt) und optimalen Anforderungen (Empfehlung, Absetzen zu überprüfen) [26]. Eine der minimalen Anforderungen umfasst, dass sich die infrage kommenden Patienten in Erstlinientherapie befinden, bzw. in Zweitlinientherapie, wenn eine Unverträglichkeit der einzige Grund für den Wechsel des TKI war. Zur Erfüllung der optimalen Anforderungen sind folgende Kriterien notwendig: Dauer der TKI-Therapie > 5 Jahre, Dauer des DMR > 3 Jahre (wenn MR4), Dauer des DMR > 2 Jahre (wenn MR4,5) [26]. Ausgehend von den vorliegenden Kriterien konnte bis dato nicht erwartet werden, dass in der hier betrachteten Patientenpopulation ein Absetzen der Behandlung in Betracht kommen könnte, mit dem Ziel eine TFR zu erreichen. Unter Asciminib bietet sich nun die Chance ein dauerhaftes DMR in der Drittlinientherapie (oder höher) zu erreichen und damit die perspektivische Hoffnung auf eine erfolgreiche TFR.

Neben diesen prognostischen und therapiedeterministischen Faktoren ist auch die Korrelation zwischen dem Ansprechen und der Lebensqualität von Bedeutung. Untersuchungen haben gezeigt, dass bereits das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression zu Ängsten und Depressionen führen kann [57, 58]. Durch das MMR als Kontrollparameter und relevanter prognostischer Faktor für Progression und Gesamtüberleben ist für den Patienten eine Krankheitskontrolle und der Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation gegeben. Die unmittelbare Relevanz von MMR wird zudem von Patienten bestätigt [59]. Speziell für Patienten mit CML wurde der Zusammenhang zwischen molekularem Ansprechen und Lebensqualität in der Phase-3-Studie BFORE untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung

deuten darauf hin, dass ein besseres Ansprechen auf die TKI-Behandlung (Bosutinib oder Imatinib) generell mit einer verbesserten Lebensqualität verbunden war. So zeigte sich bei Patienten, die ein tiefes molekulares Ansprechen erreichten, das emotionales Wohlbefinden und Leukämie-spezifische Aspekte die größte Verbesserung aufwiesen. Dies zeigte sich auch für Patienten, die ein MMR erreichten, wenn auch in geringerem Umfang [60].

Insgesamt ist das Erreichen eines Ansprechens unter der Behandlung mit Asciminib für die hier betrachtete, stark vorbehandelte Patientenpopulation in Drittlinientherapie (oder höher) in Anbetracht der prognostischen, therapiedeterministischen Faktoren und dem möglichen Einfluss auf die Lebensqualität von unmittelbarer Tragweite und außerordentlicher Relevanz, insbesondere dahingehend, dass ein Eintritt in die fortgeschrittenen Krankheitsphasen in dieser späten Therapielinie verhindert werden kann.

Ergebnisse zum Endpunkt „Ansprechen“

Beim Endpunkt Ansprechen zeigte sich, dass unter Asciminib an bzw. bis zu allen betrachteten Zeitpunkten statistisch signifikant mehr Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (major molecular response, MMR) gegenüber Bosutinib erreichen konnten. Dies war im Asciminib-Arm zum letzten Auswertzeitpunkt (MMR an Woche 96) sogar bei mehr als doppelt so vielen Patienten im Vergleich zum Bosutinib-Arm der Fall (Relatives Risiko ([95%-KI]; p-Wert) 2,38 [1,36; 4,16]; <0,001). Für die Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,19 [1,29; 3,71]; 0,0035).

Für die Dauer des MMR (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,45 [0,04; 5,13]; 0,506) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Symptomatik gemäß MDASI-CML

Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte für den Großteil aller betrachteten Einzelitems des MDASI-CML Fragebogens nachgewiesen werden und insbesondere für die Gesamtscores „Symptom“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002) und „Beeinträchtigung“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073).

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und PGIC

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib ergab sich unter Verwendung der validierten Relevanzschwelle von 7 Punkten für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030) und 10 Punkten (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015). Bei Anwendung einer Relevanzschwelle von 15% ergäbe sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200).

Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte auch durch die Patient Global Impressions Scale (PGIC) belegt werden (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042).

Wie die Ergebnisse zur **Morbidität** zeigen, erreichten unter Asciminib statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (major molecular response (MMR)) als unter Bosutinib. Das Erreichen des MMR bedeutet, dass der BCR::ABL1-Spiegel um das mindestens 1.000-fache unter einen standardisierten Baseline-Wert gesunken ist und die Leukämiezellen entsprechend auf $\leq 0,1$ % reduziert wurden. Da ein Fortschreiten der Krankheit nach Erreichen dieses Grades der Zytoreduktion selten ist, ist das Erreichen einer MMR prädiktiv für eine CML-spezifische Überlebensrate von nahezu 100 %. Es handelt es sich somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.

Im Vergleich zu Bosutinib wurden mit Asciminib statistisch signifikante Vorteile bei der Stabilisierung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC sowie statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden bzw. belastenden Symptome gemäß MDASI-CML nachgewiesen. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und eine „spürbare Linderung der Erkrankung“. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie „Morbidität“ damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

4.4.2.3 Zusatznutzen Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die mittels dem WPAI-CML Fragebogen erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität des WPAI-CML zeigte sich bei allen Items kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit ein Zusatznutzen nicht belegt.

4.4.2.4 Zusatznutzen Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich aller betrachteten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]; p-Wert):

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,68 [0,48; 0,96]; 0,028
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,50 [0,28; 0,90]; 0,018

- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: 0,21 [0,10; 0,44]; <0,001

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3 : HR 2,58 95%-KI [1,14; 5,80]; 0,018).

Weiterhin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der AESI (HR [95%-KI]; p-Wert)

- Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad: 0,18 [0,12; 0,27]; <0,001; CTCAE-Grad 1-2: 0,18 [0,12; 0,26]; <0,001; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,18 [0,05; 0,58]; 0,001)
- Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad: 0,23 [0,12; 0,44]; <0,001; CTCAE-Grad 1-2: 0,27 [0,14; 0,52]; <0,001; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,09 [0,03; 0,32]; <0,001)
- Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad: 0,45 [0,26; 0,76]; 0,002; CTCAE-Grad 1-2: 0,51 [0,30; 0,89]; 0,015; schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,06 [0,01; 0,53]; <0,001)

Bei der Analyse der Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und die zuvor kein unerwünschtes Ereignis hatten, zeigten sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Häufigkeit oder Schwere der unter Asciminib neu aufgetretenen unerwünschten Ereignisse.

In der Gesamtschau zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib sowohl bezüglich aller betrachteten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse als auch bezüglich der AESI Gastrointestinale Toxizität, Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) und Überempfindlichkeit. Diese Vorteile ergaben sich trotz der unter Asciminib im Vergleich zu Bosutinib deutlich längeren Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-15). Demgegenüber ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie). Die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien traten beim überwiegenden Teil der Patienten nur zu Beginn der Behandlung und einmalig auf, bildeten sich in ≤ 1 Monat auf einen CTCAE-Grad ≤ 2 zurück, konnten in den meisten Fällen mit einer Dosisreduktion/-unterbrechung behandelt werden und führten nur in wenigen Fällen zu einem Abbruch der Therapie.

Thrombozytopenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Thrombozytopenien sind somit zunächst Laborbefunde, die für die Patienten erst dann direkt spürbar werden, wenn sie zu Blutungen führen. Blutungen wurden in der Studien ASCEMBL als separates AESI erfasst und traten insgesamt selten sowie in einer zwischen Asciminib und Bosutinib vergleichbaren Häufigkeit auf (siehe Tabelle 4-66). Es zeigten sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib. Die aufgetretenen Blutungen waren

größtenteils vom CTCAE-Schweregrad 1-2, schwere bzw. schwerwiegende Blutungen unter Asciminib traten in lediglich 3 bzw. 2 Fällen auf. Die unter Asciminib aufgetretenen Blutungen bildeten sich bei 18 von 19 betroffenen Patienten vollständig zurück und führten in keinem Fall zu einem Abbruch der Studie (siehe Anhang 4-G.4).

In der Gesamtschau waren die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien gut behandelbar und transient. Bezüglich Blutungen als mögliche Folgekomplikation einer Thrombozytopenie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität, vielmehr jedoch statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib. Entsprechende Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Asciminib [42–44].

Diese unerwünschten Ereignisse bezüglich Myelosuppression (Thrombozytopenie) rechtfertigen im Vergleich zu dem ansonsten deutlich vorteilhaften Verträglichkeitsprofil keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit in der Kategorie Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib

4.4.2.5 Fazit zum Zusatznutzen von Asciminib

Adenosintriphosphat-kompetitive Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die chronische myeloische Leukämie (CML) von einer tödlichen Krankheit in eine Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung transformiert. Einige Patienten sprechen jedoch nicht auf die TKI-Therapie an (primäre Resistenz), verlieren das Ansprechen (sekundäre Resistenz), oder leiden unter Unverträglichkeit. Die bisher verfügbaren Therapien für Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit (R/I) auf ≥ 2 TKI sind oft durch schwache Wirksamkeit, Sicherheitsbedenken oder beides limitiert.

Die bisherigen TKI wirken über die Verdrängung von ATP aus seiner Bindestelle innerhalb der BCR::ABL1-Kinasedomäne. Punktmutationen in diesem Bereich können zu Resistenzen führen. Asciminib ist ein neuartiger, spezifisch gegen die ABL1-Myristoyl-Tasche gerichteter Inhibitor, der die Kinaseaktivität von BCR::ABL1 über allosterische Bindung hemmt (STAMP-Inhibitor). Asciminib hat damit das Potenzial, die Aktivität gegen ABL1-Kinase-Domänen-Mutationen aufrechtzuerhalten, die eine Resistenz gegen die bisher verfügbaren TKI bewirken. Die hohe Spezifität gegenüber der therapeutischen Zielstruktur reduziert darüber hinaus das Risiko für Nebenwirkungen aufgrund sog. „Off-Target“-Effekte.

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCSEMBL. Die Studie ASCSEMBL bietet eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ib) bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der

Studie ASCEMBL ist daher als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dabei begründet sich der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib wie folgt:

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** trat in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Wie die Ergebnisse zur **Morbidität** zeigen, erreichten unter Asciminib statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (major molecular response (MMR)) als unter Bosutinib. Das Erreichen des MMR bedeutet, dass der BCR::ABL1-Spiegel um das mindestens 1.000-fache unter einen standardisierten Baseline-Wert gesunken ist und die Leukämiezellen entsprechend auf $\leq 0,1$ % reduziert wurden. Da ein Fortschreiten der Krankheit nach Erreichen dieses Grades der Zytoreduktion selten ist, ist das Erreichen einer MMR prädiktiv für eine CML-spezifische Überlebensrate von nahezu 100%. Es handelt es sich somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.

Im Vergleich zu Bosutinib wurden mit Asciminib statistisch signifikante Vorteile bei der Stabilisierung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC sowie statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden bzw. belastenden Symptomen gemäß MDASI-CML nachgewiesen. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und eine „spürbare Linderung der Erkrankung“. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie „Morbidität“ damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit ein Zusatznutzen nicht belegt.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, ist die Asciminib-Therapie im Vergleich zu Bosutinib zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert, insbesondere einer bedeutsamen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Nachteile von Asciminib wurden lediglich bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) beobachtet, die Thrombozytopenie war meist transient, gut behandelbar und führte nicht zu mehr Blutungen. Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit in der Kategorie Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

In der **Gesamtschau** zeigte sich unter Asciminib gegenüber Bosutinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Verdoppelung des Anteils Patienten mit MMR; verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen; Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS und PGIC), einer Abschwächung schwerwiegender bzw. belastender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Symptomatik gemäß MDASI-CML) sowie einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (geringere Gesamtraten UE und diverser AESI). In der Gesamtsicht ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber Bosutinib mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

In Tabelle 4-83 werden die Ergebnisse der Studie ASCSEMBL und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Bosutinib zusammengefasst.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Studie ASCSEMBL und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 2,29 [0,27; 19,59]; 0,438	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,68 [0,22; 2,05]; 0,488	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Progression in die Blastenkrise	HR: 0,29 [0,06; 1,32]; 0,089	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,44 [0,31; 0,61]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Gutes molekulares Ansprechen		
MMR an Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]; 0,029	beträchtlicher Zusatznutzen
MMR bis zu Woche 24	RR: 1,89 [1,04; 3,43]; 0,027	
MMR an Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]; 0,007	
MMR bis zu Woche 48	RR: 1,77 [1,08; 2,92]; 0,017	
MMR an Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]; <0,001	
MMR bis zu Woche 96	RR: 1,80 [1,16; 2,80]; 0,005	
Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund)	HR: 2,19 [1,29; 3,71]; 0,0035	
Dauer des MMR	HR: 0,45 [0,04; 5,13]; 0,506	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Symptomatik gemäß MDASI-CML		
Schmerzen ^a	HR: 0,352 [0,171; 0,724]; 0,0046	beträchtlicher Zusatznutzen
Fatigue ^a	HR: 0,412 [0,204; 0,834]; 0,0137	beträchtlicher Zusatznutzen
Übelkeit ^a	HR: 0,162 [0,065; 0,404]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schlafstörungen ^a	HR: 0,559 [0,296; 1,056]; 0,0732	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gefühl der Sorge und Kummer ^a	HR: 0,558 [0,287; 1,085]; 0,0857	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kurzatmigkeit ^a	HR: 0,507 [0,245; 1,050]; 0,0674	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gedächtnisprobleme ^a	HR: 0,722 [0,341; 1,529]; 0,3953	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Appetitlosigkeit ^a	HR: 0,214 [0,097; 0,473]; 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^a	HR: 0,471 [0,243; 0,912]; 0,0257	beträchtlicher Zusatznutzen
Mundtrockenheit ^a	HR: 0,222 [0,085; 0,584]; 0,0023	beträchtlicher Zusatznutzen
Gefühl von Traurigkeit ^a	HR: 0,332 [0,153; 0,724]; 0,0055	beträchtlicher Zusatznutzen
Erbrechen ^a	HR: 0,208 [0,063; 0,687]; 0,0100	beträchtlicher Zusatznutzen
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^a	HR: 0,647 [0,312; 1,341]; 0,2417	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Diarrhö ^a	HR: 0,118 [0,051; 0,274]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Geschwollene Gliedmaßen ^a	HR: 0,732 [0,296; 1,808]; 0,4986	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ausschlag ^a	HR: 0,555 [0,246; 1,251]; 0,1555	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Muskelkater/-krämpfe ^a	HR: 0,410 [0,188; 0,895]; 0,0252	beträchtlicher Zusatznutzen
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^a	HR: 0,710 [0,241; 2,089]; 0,5337	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gefühl von Unwohlsein ^a	HR: 0,246 [0,123; 0,494]; <0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Kopfschmerzen ^a	HR: 0,476 [0,219; 1,037]; 0,0617	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Alltagstätigkeiten ^a	HR: 0,340 [0,177; 0,652]; 0,0012	beträchtlicher Zusatznutzen
Stimmung ^a	HR: 0,268 [0,121; 0,591]; 0,0011	beträchtlicher Zusatznutzen
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^a	HR: 0,384 [0,197; 0,752]; 0,0052	beträchtlicher Zusatznutzen
Beziehungen zu anderen Menschen ^a	HR: 0,300 [0,137; 0,656]; 0,0026	beträchtlicher Zusatznutzen
Gehen ^a	HR: 0,916 [0,398; 2,108]; 0,8359	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lebensfreude ^a	HR: 0,496 [0,214; 1,148]; 0,1015	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Symptom Gesamtscore ^b	HR: 0,137 [0,049; 0,384]; 0,0002	beträchtlicher Zusatznutzen
Beeinträchtigung Gesamtscore ^b	HR: 0,359 [0,170; 0,759]; 0,0073	beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS ^c	HR: 0,446 [0,262; 0,760]; 0,0030	beträchtlicher Zusatznutzen
EQ-5D VAS ^d	HR: 0,399 [0,226; 0,703]; 0,0015	beträchtlicher Zusatznutzen
EQ-5D VAS ^e	HR: 0,635 [0,308; 1,311]; 0,2200	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand gemäß PGIC		
PGIC ^f	HR: 0,168 [0,050; 0,571]; 0,0042	beträchtlicher Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML		
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^e	HR: 1,144 [0,224; 5,838]; 0,8713	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^e	HR: 0,791 [0,190; 3,283]; 0,7463	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit ^e	HR: 0,999 [0,286; 3,490]; 0,9989	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^e	HR: 0,627 [0,279; 1,407]; 0,2575	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	HR: 0,55 [0,41; 0,74]; <0,001	- ^g
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,68 [0,48; 0,96]; 0,028	geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE	HR: 0,50 [0,28; 0,90]; 0,018	beträchtlicher Zusatznutzen
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 0,21 [0,10; 0,44]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Herzversagen (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: 1,16 [0,12; 11,30]; 0,898	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ödem und Flüssigkeitsretention		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,88 [0,36; 2,17]; 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,88 [0,36; 2,17]; 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gastrointestinale Toxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥3	HR: 0,18 [0,05; 0,58]; 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: 0,77 [0,07; 8,70]; 0,834	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Blutung		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,93 [0,40; 2,14]; 0,862	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,92 [0,37; 2,25]; 0,851	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,12 [0,11; 11,03]; 0,923	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,12; 0,44]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,27 [0,14; 0,52]; <0,001	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Überempfindlichkeit		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,45 [0,26; 0,76]; 0,002	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,51 [0,30; 0,89]; 0,015	geringer Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]; <0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,91 [0,28; 2,93]; 0,878	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,73 [0,18; 2,95]; 0,657	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,90 [0,17; 4,72]; 0,904	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: 1,15 [0,12; 11,33]; 0,902	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Erythropenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,06 [0,43; 2,58]; 0,903	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,15 [0,45; 2,97]; 0,774	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,30 [0,05; 1,79]; 0,161	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Neutropenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,05 [0,58; 1,89]; 0,874	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,90 [0,46; 1,76]; 0,763	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,64; 2,58]; 0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
Myelosuppression (Leukopenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,98 [0,55; 1,74]; 0,945	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,86 [0,45; 1,65]; 0,659	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,64; 2,58]; 0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Thrombozytopenie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,52 [0,85; 2,72]; 0,160	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,25 [0,68; 2,32]; 0,480	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]; 0,018	Größerer Schaden
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pankreatische Toxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,77 [0,31; 1,94]; 0,577	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,97 [0,34; 2,76]; 0,947	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,61 [0,17; 2,16]; 0,435	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verlängerung des QTc- Intervalls		
Jeglicher Schweregrad	HR: 2,12 [0,25; 17,89]; 0,480	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 1,60 [0,18; 14,51]; 0,674	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Reproduktionstoxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: 1,12 [0,12; 10,83]; 0,924	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: 0,41 [0,03; 6,61]; 0,519	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Reaktivierung Hepatitis-B-Virus		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt (Datenschnitt: 06.10.2021)	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert)	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Phototoxizität		
Jeglicher Schweregrad	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad 1-2	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegend	HR: n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<p>a: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten b: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten c: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten d: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten e: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten f: Responderanalyse Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7 g: nur ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können</p> <p>CML: Chronisch myeloische Leukämie; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; n.e. Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 25.8.2022 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Scemblix - asciminib", an orphan medicinal product for human use; 2022.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Bundesamt für Justiz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 28. Juni 2022 (BGBl. I S. 969) geändert worden ist; 2022. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf, aufgerufen am 18.07.2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. März 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.06.2022 B2 in Kraft getreten am 25. Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf, aufgerufen am 18.07.2022.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6):872–84.
5. Novartis Pharma GmbH. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CMLCP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors [VERTRAULICH]: Amended Protocol Version. 03 (Clean). 14-Dec-2018; 2018.
6. European Medicines Agency. Scemblix: EPAR - Public Assessment Report; 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 08.09.2022.
7. Novartis Pharma GmbH. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors

- [VERTRAULICH]: Clinical Study Report; Primary endpoint analysis at Week 24. Data cut-off date: 25-May-2020. Report date: 19-Apr-2021; 2021.
8. Novartis Pharma GmbH. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors [VERTRAULICH]: Clinical Study Report; Key secondary endpoint analysis at Week 96. Data cut-off date: 06-Oct-2021; 2022.
 9. Novartis Pharma GmbH. Zusätzliche Analysen zur Studie ASCEMBL für die frühe Nutzenbewertung von Asciminib [VERTRAULICH]; 2022.
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf ((Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). Vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4423/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_BAnz.pdf, aufgerufen am 01.08.2022.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). Vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4428/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518_BAnz.pdf, aufgerufen am 01.08.2022.
 12. Novartis Pharma GmbH. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors [VERTRAULICH]: Statistical Analysis Plan (SAP) – Amendment 3; 2020.
 13. Novartis Pharma GmbH. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors [VERTRAULICH]: Supplementary Clinical Study Report to support the 30-day efficacy and safety update. Data cut-off date: 06-Jan-2021; 2021.
 14. Clinicaltrials.gov. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs: Study details; 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03106779>, aufgerufen am 05.08.2022.
 15. Clinicaltrials.gov. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs: Study results; 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03106779?view=results>, aufgerufen am 05.08.2022.

16. ICTRP WHO. 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; 2022. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019010185>, aufgerufen am 05.08.2022.
17. ICTRP WHO. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs; 2022. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106779>, aufgerufen am 05.08.2022.
18. EU Clinical Trials Register. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002461-66/DE>, aufgerufen am 05.08.2022.
19. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S 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* 2021; 138(21):2031–41.
20. Réa D, Hochhaus A, Mauro MJ, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S et al. Efficacy And Safety Results From ASCSEMBL, A Phase 3 Study Of Asciminib Vs Bosutinib In Patients With Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase After ≥ 2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: Wk 96 Update. Presentation during EHA2022. Abstract S155.
21. Novartis Pharma GmbH. Marktforschungsdaten zu Verordnungsanteilen in der ≥ 3 . Therapielinie (Juni 2022) [VERTRAULICH]; 2022.
22. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim D-W et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012; 119(15):3403–12.
23. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim D-W, Schafhausen P et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 2016; 91(12):1206–14.
24. Cortes JE, Lomaia E, Turkina A, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C et al. Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. *J Clin Oncol (Journal of Clinical Oncology)* 2020; 38(15_suppl):7502.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf, aufgerufen am 29.07.2022.
26. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4):966–84.

27. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan D. Elevated Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Seen in Community-based Oncology Practices in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(10):676–83.
28. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30(1):48–56.
29. Ross DM, Branford S, Moore S, Hughes TP. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia* 2006; 20(4):664–70.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Herzinsuffizienz. Berichtsplan. Version 1.0; 2021. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/v20-05_dmp-herzinsuffizienz_berichtsplan_v1-0.pdf, aufgerufen am 19.07.2021.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Version 1.1; 2009. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a05-03_abschlussbericht_langwirksame_insulinanaloga_bei_diabetes_mellitus_typ_2_v11.pdf?, aufgerufen am 19.07.2021.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Venetoclax. Datum der Veröffentlichung: 3. April 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1760/2017-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Venetoclax-2017-01-01-D-266.pdf, aufgerufen am 21.07.2021.
33. Williams L, Garcia-Gonzalez A, Ault P, Mendoza T, Cleeland C, Mobley G et al. A new symptom measure in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl):abstr e19545.
34. Williams LA, Cortes JE, Ault PS, Garcia-Gonzalez A, Williams JL, Cleeland CS. Including Patient Input In Patient-Reported Outcome Instrument Development: Examples From the MDASI-CML. *Blood* 2010; 116(21):2573.
35. Williams LA, Garcia Gonzalez AG, Ault P, Mendoza TR, Sailors ML, Williams JL et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013; 122(5):641–7.
36. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:70.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. Vom 16. Juli 2015; 2015. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf, aufgerufen am 21.07.2021.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). Vom 22. November 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf, aufgerufen am 21.07.2021.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf, aufgerufen am 21.07.2021.
40. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5):353–65.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Fremanezumab. Vom 7. November 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf, aufgerufen am 21.07.2021.
42. Garcia-Gutiérrez V, Luna A, Alonso-Dominguez JM, Estrada N, Boque C, Xicoy B et al. Safety and efficacy of asciminib treatment in chronic myeloid leukemia patients in real-life clinical practice. *Blood Cancer J* 2021; 11(2):16.
43. Pérez-Lamas L, Luna A, Boque C, Giraldo P, Xicoy B, Casado LF et al. Asciminib in Real-Life Clinical Practice, Safety and Efficacy Profile in Chronic Myeloid Leukemia Pretreated Patients. *Blood* 2021; 138(Supplement 1):2563.
44. Khadadah F, Xenocostas A, Busque L, Jamani K, Cerquozzi S, Kuruvilla P et al. A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Blood* 2021; 138(Supplement 1):3610.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf, aufgerufen am 02.08.2022.

46. Food and Drug Administration. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry; 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/134605/download>, aufgerufen am 27.07.2022.
47. European Medicines Agency. Scientific Advice ABL001 [VERTRAULICH]; 2016.
48. Hehlmann R, Lauseker M, Saußebe S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ 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 (inkl. Supplementary Table 2: Survival and response according to milestones at 3, 6 and 12 months). *Leukemia* 2017; 31(11):2398–406.
49. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376(10):917–27.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ponatinib. Datum der Veröffentlichung: 1. November 2013; 2013. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-347/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>, aufgerufen am 27.07.2022.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bosutinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie). Vom 19. November 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8039/2021-11-19_AM-RL-XII_Bosutinib_D-692_TrG.pdf, aufgerufen am 27.07.2022.
52. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009; 114(10):2168–71.
53. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, Hughes TP, Nicoll JM, Paquette RL et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest* 2007; 117(9):2562–9.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ponatinib. Datum der Veröffentlichung: 1. September 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3763/2020-06.01_Nutzenbewertung-G-BA_Ponatinib_D-554.pdf, aufgerufen am 27.07.2022.

55. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia* 2020; 34(6):1495–502.
56. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A et al. Chronische Myeloische Leukämie (CML) (Stand: Juni 2018); 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@pdf-latest?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>, aufgerufen am 18.07.2022.
57. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91(3):504–11.
58. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res* 2014; 197:11–29.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Bosutinib (D-692) Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Oktober 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-703/2021-10-11_Wortprotokoll_Bosutinib_D-692.pdf, aufgerufen am 27.07.2022.
60. Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Viqueira A, Reisman A et al. Relationship between molecular response and quality of life with bosutinib or imatinib for chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2020; 99(6):1241–9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCSEMBL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib mit Bosutinib bei Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden.</p> <p>Das primäre Studienziel war der Vergleich von Asciminib mit Bosutinib bezüglich der MMR-Rate an Woche 24. Das zentrale sekundäre Studienziel war der Vergleich von Asciminib mit Bosutinib bezüglich der MMR-Rate an Woche 96. Für weitere bzw. explorative Studienziele siehe Item 6a.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische, aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib zur Behandlung von Patienten mit CML-CP, welche zuvor mit zwei oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1, stratifiziert nach MCyR (CCyR oder Partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)) und kein MCyR (mCyR, minCyR, kein Zytogenetisches Ansprechen (CyR)).</p> <p>Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß Leitlinie des ELN 2013) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierter Kriterien, innerhalb von 96 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, zu einer Therapie mit Asciminib wechseln. Die Patienten konnten die Therapie mit Asciminib bis zum Ende der Behandlungsphase erhalten.</p> <p>Die geplante Behandlung in der Studie wurde für jeden Patienten bis zum Ende der Behandlungsphase durchgeführt, d.h. bis zu 96 Wochen nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, oder bis zu 48 Wochen, nachdem der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. Anschließend wurde für alle noch unter Behandlung stehenden Patienten eine Bewertung zum Ende der Studienbehandlung durchgeführt.</p> <p>Patienten, welche die Studienbehandlung zu jedweden Zeitpunkt abgebrochen haben, wurden hinsichtlich Überleben und Progression zur AP/BK bis zu fünf Jahre nachbeobachtet, beginnend ab dem Tag, an dem der letzte Patient die erste Dosis erhalten hatte (unabhängig von einem möglichen Therapiewechsel bei Patienten mit Therapieversagen unter Bosutinib).</p> <p>Es war keine Interimanalyse zur Wirksamkeit geplant. Ein Data Monitoring Committee bewertete die unverblindeten Sicherheitsdaten circa sechs Monate nachdem der erste randomisierte Patient die Studienbehandlung begonnen hatte. Nachfolgende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bewertungen wurden alle sechs Monate durchgeführt bis zur primären Analyse. Die primäre Analyse war geplant, sobald alle randomisierten Patienten die Studienbehandlung 24 Wochen lang erhalten haben oder die Behandlung zuvor abgebrochen haben.</p> <p>Weiterhin waren folgende Analysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse an Woche 96 • Analyse zum Ende der Studienbehandlung mit Datenschnitt 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung • Analyse zu PFS und OS am Ende der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde insgesamt dreimal geändert.</p> <p><u>Amendment 1 vom 10.04.2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrekte Angabe der Mutation „V299L“ im Protokoll anstatt fälschlicherweise „V229L“ • Korrektur von Inkonsistenzen <p><u>Amendment 2 vom 13.07.2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit von Knochenmarkaspiraten zur Durchführung zytogenetischer Analysen wurde verringert in Übereinstimmung mit den Behandlungsleitlinien ELN 2013 und NCCN. Ursprünglich waren Knochenmarkaspirate bei Studienbeginn, anschließend alle 24 Wochen und zum Ende der Studie vorgesehen. Danach waren Knochenmarkaspirate für Patienten mit MMR nur noch zum Ende der Studie für Biomarkeranalysen erforderlich. • Erhöhung der Lipase-Grenzwerte beim Screening von \leqULN auf \leq 1,5-mal ULN (CTCAE-Version 4.03 Grad 1) angehoben. • Die Erforderlichkeit der Amylase-Testung zum Screening wurde entfernt. <p><u>Amendment 3 vom 14.12.2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des BCR::ABL1 \geq 1 % auf BCR::ABL1 $>$ 0,1 % IS für Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber der letzten TKI-Behandlung. • Patienten mit Therapieversagen unter Bosutinib wurde angeboten, die Studie mit Asciminib fortzusetzen, sofern prädefinierte Kriterien erfüllt waren und dies nach Maßgabe des Prüfarztes im Interesse des Patienten ist. <p>Aufgrund der COVID-19 Pandemie mussten Veränderungen bei der Studiendurchführung vorgenommen werden, einschließlich Fernvisiten statt Vor-Ort-Visiten, Entnahme von BCR::ABL1 zu Hause, Änderungen bei geplanten Visiten und Lieferung der Studienmedikation. In diesem Zusammenhang wurden folgende neue Analysen einbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue Übersichtstabelle zu COVID-19 bezogenen Protokollverletzungen • COVID-19-Sensitivitätsanalysen für den primären und den zentralen sekundären Studienendpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre mit Diagnose einer CML-CP, die zuvor eine Therapie mit mindestens zwei ATP-kompetitiven TKI (d.h. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Radotinib oder Ponatinib) erhalten haben und deren Therapie versagt hat (gemäß ELN Leitlinien 2013, Baccarani et al. 2013) oder die eine Unverträglichkeit gegenüber dem letzten TKI entwickelt haben. • Patienten mit Therapieversagen unter der letzten TKI-Therapie sollten einen BCR::ABL1-Transkriptspiegel $> 0,1$ % aufweisen, um die Drittlinietherapie-Population adäquat abzubilden. • Adäquate Leber- und Nierenfunktion. • ECOG-Performance Status ≤ 2 • Elektrolyte einschließlich Kalium, Calcium und Magnesium innerhalb normaler Werte oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation mittels Nahrungsergänzungsmitteln auf Normalwerte korrigiert. • Verzicht auf den Verzehr von Grapefruit, Bitterorangen oder Produkten, die diesen Saft enthalten, während der gesamten Studie und vorzugsweise sieben Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation aufgrund potentieller CYP3A4-Interaktionen; Orangensaft ist erlaubt. • Unterschriebene Einverständniserklärung vor jeder Screening-bezogenen Maßnahme. • Nachweis von typischem BCR::ABL1-Transkript [e14a2 und/oder e13a2] beim Screening. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte T315I-Mutation oder V299L-Mutation im BCR::ABL1 zu jeder Zeit vor Studieneintritt • Bekannte zweite CP der CML nach vorheriger Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise • Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation oder geplante allogene Stammzelltransplantation • Vorliegen kardialer oder kardialer Repolarisations-Abnormalitäten, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Koronararterienbypass, klinisch bedeutsame kardiale Arrhythmien, Risikofaktoren für Torsades de Pointes oder Begleitmedikation mit bekanntem Risiko für Torsades de Pointes in der Anamnese. • Schwere und/oder unkontrollierte gleichzeitige Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes unzulässige Sicherheitsrisiken darstellt oder die Einhaltung des Studienprotokolls beeinträchtigen kann (z.B. unkontrollierter Diabetes, aktive oder unkontrollierte Infektion, pulmonale Hypertension). • Anamnestische akute Pankreatitis (innerhalb von einem Jahr vor Studieneintritt oder chronische Pankreatitis in der Anamnese),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>akute oder chronische Lebererkrankung, Infektionen (einschließlich Human Immunodeficiency Virus (HIV), chronische Hepatitis B oder C), Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktion oder gastrointestinale Erkrankung oder andere aktive maligne Erkrankung in den letzten drei Jahren vor Studieneintritt ausgenommen vorangegangenes oder vorliegendes Basalzellkarzinom der Haut und kurativ behandelte in-situ Karzinome.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer bedeutsamen angeborenen oder erworbenen Blutungsstörung, die nicht Krebs-bezogen ist • Behandlung mit moderaten oder starken Induktoren/Hemmern von CYP3A, die nicht mindestens eine Woche vor dem Start der Studienmedikation beendet werden kann. • Vorherige Behandlung mit bekannter/vermuteter Überempfindlichkeit bezüglich Asciminib/Bosutinib oder einem der Bestandteile. • Teilnahme in einer vorherigen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung oder fünf Halbwertszeiten der Prüfmedikation, je nachdem, was länger ist. • Schwangere oder stillende Frauen • Gebärfähige Frauen, es sei denn, sie verwenden hochwirksame Verhütungsmethoden während der Einnahme der Studienmedikation und für mindestens drei Tage nach der letzten Einnahme von Asciminib oder einen Monat nach der letzten Einnahme von Bosutinib.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Studiensponsor ist Novartis • 87 Zentren in 25 Ländern mit gescreenten Patienten (Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Libanon, Mexiko, Niederlande, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Schweiz, Serbien, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Asciminib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Asciminib 40 mg BID zur oralen Einnahme als Tablette. • Asciminib sollte nüchtern eingenommen werden. Mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Einnahme sollte auf Essen verzichtet werden. Das Trinken von Wasser war erlaubt. <p><u>Bosutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bosutinib 500 mg QD zur oralen Einnahme als Tablette. • Bosutinib sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden. <p><u>Dauer der Behandlung</u></p> <p>Die geplante Behandlung in der Studie wurde für jeden Patienten bis zum Ende der Behandlungsphase durchgeführt, d.h. bis zu 96 Wochen nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, oder bis zu 48 Wochen, nachdem der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem was länger</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. <u>Anschließend wurde für alle noch unter Behandlung stehenden Patienten eine Bewertung zum Ende der Studienbehandlung durchgeführt.</u></p> <p><u>Begleitmedikation</u></p> <p>Jede Begleitmedikation, die zur unterstützenden Behandlung des Patienten als notwendig erachtet wurde, war erlaubt, außer: Explizit verboten waren, je nach Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asciminib: Andere Anti-Tumor-Medikamente; starke Hemmer/Induktoren von CYP3A4/5 und starke Induktoren von UGT1A/2B; Wirkstoffe mit bekanntem, möglichem oder konditionalem Risiko für Torsades de Pointes; pflanzliche Präparate/Medikationen • Bosutinib: Andere Anti-Tumor-Medikamente; starke oder moderate Hemmer/Induktoren von CYP3A; pH-verändernde Medikationen <p><u>Dosisanpassungen</u></p> <p>Im Falle von Unverträglichkeiten bezüglich der Studienmedikation konnte die Gabe unterbrochen oder die Dosis reduziert werden. Die Kriterien sind im Protokoll hinterlegt [5]. Für Asciminib war nur eine Dosisreduktion erlaubt (40 mg BID auf 20 mg BID) für Bosutinib waren zwei Dosisreduktionen erlaubt (500 mg QD auf 4x100 mg QD auf 3x 100 mg QD). Für Asciminib waren Dosiserhöhungen nicht erlaubt. Für Bosutinib war eine Erhöhung der Dosis auf 600 mg QD erlaubt, sofern keine UE ≥ Grad 3 auftraten und bis zu Woche 8 kein CHR oder bis zu Woche 12 kein CCyR erreicht wurde.</p> <p><u>Beendigung der Studienmedikation</u></p> <p>Den Patienten war es freigestellt, die Studie jederzeit aus jedwedem Grund zu beenden.</p> <p>Zudem sollten die Patienten die Studienmedikation beenden, wenn einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient ist ungeeignet für die Studie • Mangelhafte Compliance • Verpasste/ungeplante/unvollständige/falsche Erhebungen • Schwere Protokollverletzung • Verwendung nicht erlaubter Therapien • Jegliche andere Protokollverletzung, die ein bedeutsames Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellt <p>Zusätzlich zu den allgemeinen Abbruchkriterien führten folgende studienspezifischen Gründe zu einem Abbruch der Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten einer T315I- oder V299L-Mutation zu jedwedem Zeitpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Trat eine Schwangerschaft auf und die Patientin wollte die Schwangerschaft fortführen, musste die Studienmedikation beendet werden. Im Falle einer Fehlgeburt oder eines bewussten Schwangerschaftsabbruchs, konnte die Patientin die Studie fortsetzen. • Bei Versagen der Therapie. Bosutinib-Patienten mit Therapieversagen wurde angeboten auf eine Therapie mit Asciminib zu wechseln, sofern prädefinierte Kriterien erfüllt waren. • Bei Progress der CML-Erkrankung (CML-bezogener Tod, AP, BK)
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bezüglich der MMR-Rate an Woche 24; Response-Kriterien basierend auf den ELN-Kriterien, ergänzt um Abbruch der randomisierten Studientherapie.</p> <p>Patienten mit fehlender PCR-Bewertung an Woche 24 werden als Patienten ohne Ansprechen gewertet. Ergaben die PCR-Bewertungen an Woche 16 und an Woche 36 jedoch ein MMR, wurde angenommen, dass das MMR zwischen diesen beiden Zeitpunkten angehalten hat. In diesem Fall erfolgte eine Imputation für den Zeitpunkt Woche 24, bei dem die Patienten als Patienten mit Ansprechen gewertet wurden.</p> <p><u>Zentrales sekundäres Studienziel:</u></p> <p>Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bezüglich der MMR-Rate an Woche 96</p> <p><u>Weitere sekundäre Studienziele:</u></p> <p>Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bezüglich weiterer Wirksamkeitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate des zytogenetischen Ansprechens (CCyR, PCyR, MCyR, mCyR, minCyR, kein CyR) an und bis zu allen Erhebungszeitpunkten, einschließlich Woche 24, 48 und 96 • MMR an allen Erhebungszeitpunkten in der Studie (ausgenommen Woche 24 und 96, siehe primäres und zentrales sekundäres Studienziel) • MMR bis zu allen Erhebungszeitpunkten, einschließlich Woche 24, 48 und 96 (d.h. ein Ansprechen wird gewertet, soweit es an oder vor dem jeweiligen Zeitpunkt aufgetreten ist, unabhängig davon ob es später verloren gegangen ist) • Zeit bis zum MMR • Dauer des MMR • Zeit bis zum CCyR • Dauer des CCyR • Zeit bis zum Therapieversagen • PFS • OS

		<p>Vergleich des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Asciminib versus Bosutinib einschließlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art, Häufigkeit und Schweregrad von UE • Veränderungen von Laborparametern mit Werten außerhalb prädefinierter Wertebereiche sowie klinisch relevante Veränderungen von Elektrokardiogramm (EKG) und weiteren Sicherheitsparametern (Vitalzeichen, körperliche Untersuchung) <p>Charakterisierung der Pharmakokinetik von Asciminib in der CML-CP Population mittels Plasmakonzentrationen und pharmakokinetischen Parametern (C_{max}, T_{max}, AUC_{0-12h}, CL/F)</p> <p>Beurteilung der Sicherheit der Therapie mit Asciminib nach Einsatz bei Therapieversagen unter Bosutinib gemäß Leitlinie des ELN 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art, Häufigkeit und Schweregrad von UE • Veränderungen von Laborparametern mit Werten außerhalb prädefinierter Wertebereiche sowie klinisch relevante Veränderungen von EKG und weiteren Sicherheitsparametern (Vitalzeichen, körperliche Untersuchung) <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Einflusses von Faktoren wie der CyR zu Studienbeginn, Versagen/Unverträglichkeit vorheriger TKI, Therapielinie, Geschlecht, Alter und Abstammung auf die Wirksamkeit von Asciminib in Bezug auf den primären Endpunkt MMR Rate zu Woche 24. • Untersuchung des Zusammenhangs von Exposition und Ansprechen bezüglich Asciminib; Bewertung der Wirkung von populationsbezogenen Kovariaten (Analysen bezüglich des Zusammenhangs von Exposition und Sicherheit sowie von Exposition und Pharmakodynamik) • Charakterisierung der Mutationen im BCR::ABL1-Gen zu Woche 1 Tag 1, bei bestätigtem Verlust des molekularen Ansprechens und/oder am Behandlungsende und Untersuchung des Zusammenhanges der Mutationen bezüglich molekularem und zytogenetischem Ansprechen von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib (Bestimmung der BCR::ABL1-Genmutationen durch Sanger-Sequenzierung zu Woche 1 Tag 1, bei bestätigtem Verlust des molekularen Ansprechens und/oder am Behandlungsende). • Verständnis der Biologie der CML und der Knochenmarks-Mikroumgebung im Hinblick auf die Eradikation leukämischer Stammzellen, einschließlich der Immunogenität der Patienten (Charakterisierung von Knochenmarksbiopsien für die adaptive Immunantwort durch Immunhistochemie; Durchführung von Knochenmarkaspirationen zur Bewertung der Wirkung der Behandlung auf die Menge der leukämischen Stammzellen und die Veränderung der Immunzelluntergruppen durch Durchflusszytometrie. • Untersuchung der klonalen Evolution während der Behandlung mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib (Bewertung niedriger
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>BCR::ABL1-Mutationsprofile, welche bei bestätigtem Verlust des MMR und/oder am Behandlungsende mittels Massenspektrometrie an Woche 1 Tag 1 gemessen werden; Klonale Evolution verschiedener an CML beteiligter Gene, bewertet durch Next Generation Sequencing-Methoden).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung löslicher/entzündlicher Faktoren, die mit dem Ansprechen auf die Behandlung mit Asciminib im Vergleich zu Bosutinib korrelieren (Zytokinexpression im Plasma zu Studienbeginn und diesbezügliche Veränderung gegenüber Studienbeginn). • Vergleich der Auswirkungen der Behandlung auf PROs, einschließlich CML-spezifischer Symptome, Lebensqualität Arbeitsproduktivität und die Beeinträchtigung von Aktivitäten von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung zwischen den Behandlungsarmen bei allen Patienten (Symptomlast und Beeinträchtigung zu Studienbeginn und im Zeitverlauf mittels MDASI-CML; Einschätzung der CML-Symptomatik mittels PGIC; Nutzwerte und Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L; Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkung mittels WPAI) • Vergleich der Auswirkungen der Behandlung auf die Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens zwischen den Behandlungsarmen bei allen Patienten (Inanspruchnahme von Ressourcen im Zeitverlauf) • Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib als Behandlung nach Versagen von Bosutinib gemäß den ELN-Leitlinien 2013 (Rate des zytogenetischen Ansprechens (CCyR, PCyR, MCyR, mCyR, minCyR, kein CyR) an und bis zu allen Erhebungszeitpunkten; MMR an und bis zu allen Erhebungszeitpunkten; Zeit bis zum MMR; Dauer des MMR; Zeit bis zum CCyR; Dauer des CCyR; Zeit bis zum Therapieversagen) <p><u>Erhebungszeitpunkte zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Blutuntersuchungen bei primären Zielkriterium MMR</u> <ul style="list-style-type: none"> - Blut zur BCR::ABL1 Bestimmung mittels RQ-PCR: zu Studienbeginn, Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende der Studienbehandlung - Blut zur BCR::ABL1 Mutationsanalyse mittels Sanger-Sequenzierung: Woche 1 Tag 1, jederzeit bei bestätigtem Verlust von MMR und/oder Ende der Studienbehandlung - Blut zur BCR::ABL1 Mutationsanalyse nur bei Patienten mit Mutation an Woche 1 und Tag 1: Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende der Studienbehandlung • <u>Knochenmarkaspirate für zytogenetische Analysen:</u> zu Studienbeginn (bis zu 56 Tage vor Woche 1 Tag 1), Woche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24, 48, 72, 96 bis der Patient ein MMR noch nicht erreicht hat und zum Ende der Studienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hämatologische Untersuchungen</u>: zu Studienbeginn, Woche 1 Tag 1, Woche 2 Tag 1, alle zwei Wochen Woche 4 bis 16, danach alle vier Wochen bis Woche 96, anschließend alle 12 Wochen und zum Ende der Studienbehandlung <p>Es gelten die gleichen Erhebungszeitpunkte für Patienten, die auf eine Therapie mit Asciminib nach Therapieversagen unter Bosutinib gewechselt haben.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>UE wurden kodiert mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 und nach Schweregrad gemäß CTCAE, Version 4.03.</p> <p>Es erfolgte eine kontinuierliche Überwachung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienbehandlung.</p> <p>Soweit möglich, sollte für jedes UE das Folgende erhoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad (CTCAE Grad 1-5) • Dauer (Datum von Beginn und Ende) • Zusammenhang mit der Studienmedikation (nein, ja) • Ergriffene Maßnahmen (keine, Dosisanpassung, vorübergehende Unterbrechung, permanente Unterbrechung, unbekannt, nicht zutreffend) • Gabe einer Medikation oder Therapie • Ob das UE schwerwiegend war, inkl. Dokumentation des Kriteriums, das zur Einstufung als schwerwiegend geführt hat • Ergebnis (nicht genesen, genesen, Genesung andauernd, genesen mit Folgeschäden, tödlich, unbekannt) <p>Der Progress oder die Verschlechterung der Grunderkrankung (einschließlich Verlust des Ansprechens, Progress in die AP oder BK oder Tod aufgrund eines Krankheitsprogresses) werden im Rahmen der Wirksamkeitsparameter erfasst und nicht als UE/SUE dokumentiert.</p> <p>Anzeichen und Symptome, die eindeutig der Grunderkrankung zuzuordnen sind, sollen nicht als UE dokumentiert werden, es sei denn, sie treten neu auf, sind nach Maßgabe des Prüfarztes ungewöhnlich schwer oder beschleunigt oder direkt auf die Studienmedikation zurückzuführen. Bei diesbezüglichen Unklarheiten sollte das Ereignis als UE bzw. SUE dokumentiert werden.</p> <p><u>Sicherstellung der Datenqualität</u></p> <p>Das Prüfpersonal durfte erst nach einem erfolgreich absolvierten Training die vorliegenden Daten im elektronischen Prüfbogen (CRF) eintragen. Mittels eines automatischen Validierungsverfahrens wurden die Daten im System auf Unstimmigkeiten während und nach der Dateneingabe geprüft.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Prüfarzt war dafür verantwortlich, dass alle eingegebenen Daten im CRF vollständig und richtig waren. Die Daten, die von Dritten erhoben wurden (Biochemie, PCR-Analysen, Biomarker, Pharmakokinetik), wurden elektronisch an Novartis verschickt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die im Protokoll angegebenen Analysen wurden wie folgt geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmacokinetic Analysis Set: Bedingungen hinsichtlich auswertbarer Konzentrationen bei Auftreten von Erbrechen wurden entfernt, da das Auftreten und der Zeitpunkt von Erbrechen nicht im CRF erhoben wurden. • Per-Protocol Set: Da die Beschreibung der Schätzer für den primären und den zentralen sekundären Endpunkt umgesetzt wurde, wurden das Per-Protocol Set und die zugehörigen Analysen entfernt. • Die Subgruppe bezüglich vorheriger <i>BCR::ABL1</i>-Mutationen wurde entfernt, da sie nicht als klinisch bedeutsam angesehen wurde. Es wurden nur diejenigen Mutationen, die an Woche 1 Tag 1 dokumentiert wurden, berücksichtigt. • Folgende Analysen wurden ergänzt: ECOG-Status, Ereigniszeitanalysen für die Dauer des MMR und CCyR, behandlungsdauer-adjustierte Inzidenzen von UE und jährliche Inzidenz von UE. <p>Die folgenden Auswertungen wurden nach Datenbankschluss für den primären Endpunkt ergänzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur MMR unter Berücksichtigung jeglichen Behandlungsabbruchs, ohne vorheriges Erreichen eines MMR als konkurrierendes Ereignis • Auswertung der MMR-Rate mit der Anzahl der Patienten mit adäquater Nachbeobachtung als Nenner. • Protokollverletzungen während der Switchphase wurden separat berichtet • Post-hoc Analysen zum Behandlungseffekt in verschiedenen Subgruppen und bezüglich unterschiedlich verteilter Patientencharakteristika zu Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde auf Basis der folgenden Annahmen zur primären Analyse des MMR an Woche 24 bestimmt:</p> <p>Es wurde angenommen, dass es unter Asciminib zu einer 20 % höheren MMR-Rate an Woche 24 kommt als unter Bosutinib, d.h. 35 % im Vergleich zu 15 %, was einem Odds Ratio von 3,05 entspricht. Die angenommene MMR-Rate an Woche 24 von 15 % für Bosutinib basiert auf vorausgegangenen klinischen Studien, welche die Therapie mit Bosutinib bei Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen TKI-Therapien untersuchte [Khoury 2012, Gambacorti-Passerini 2014, García-Gutiérrez 2015]).</p> <p>Um die Nullhypothese, dass die MMR-Rate an Woche 24 in den beiden Behandlungsgruppen gleich ist, auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und mit einer Power von 90 % zu testen,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden 222 Patienten benötigt (d.h. 148 Patienten in der Asciminib-Gruppe und 74 Patienten in der Bosutinib-Gruppe bei einem 2:1-Randomisierungsverhältnis).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe einer IRT (Interactive Response Technology), welches ein IVRS (Interactive Voice Response System) und IWRS (Interactive Web Response System) beinhaltet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach CyR zu Studienbeginn (MCyR versus kein MCyR).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Mit dem IRT war eine unverzerrte und gegenüber den Patienten und dem Prüfpersonal verdeckte Zuteilung zur Studienmedikation gewährleistet. Der für das IRT zuständige Dienstleister erstellte eine Randomisierungsliste anhand eines validierten Systems, bei der die Patientennummern zufällig einer Randomisierungsnummer zugeteilt wurden. Diese Randomisierungsnummern sind den beiden Behandlungsarmen zugeordnet, welche wiederum Medikationsnummern zugeordnet sind. Eine separate Medikations-Randomisierungsliste wurde durch das Novartis Drug Supply Management anhand eines validierten Systems erstellt, bei der die Medikationsnummern zufällig den Packungen mit der Studienmedikation zugeordnet werden. Das IRT wies jedem Patienten, der die Einschlusskriterien erfüllte, eine Randomisierungsnummer zu, mit welcher der Patient wiederum einem Behandlungsarm und einer Medikationsnummer zugeordnet wurde. Die Randomisierungsnummer wurde nicht kommuniziert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom für das IRT zuständigen Dienstleister erstellt (siehe Item 9). Die Patienten wurden von den Prüfarzten in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden den beiden Studienarmen nach Anruf / Einwahl durch den Prüfarzt und Bestätigung, dass der Patient die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, mit dem IRT zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt: MMR an Woche 24</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierter (MCyR vs. kein MCyR) Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test, zweiseitiges Signifikanzniveau in Höhe von 5% • 95%-KI für die MMR-Rate an Woche 24 nach Clopper-Pearson • 95%-KI für den Behandlungsunterschied nach Wald • Risikodifferenz und zugehöriges 95%-KI nach Mantel-Haenszel <p><u>Zentraler sekundärer Endpunkt: MMR an Woche 96</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierter (MCyR vs. kein MCyR) Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test, zweiseitiges Signifikanzniveau in Höhe von 5% • 95%-KI für die MMR-Rate an Woche 96 nach Clopper-Pearson • 95%-KI für den Behandlungsunterschied nach Wald • Risikodifferenz und zugehöriges 95%-KI nach Mantel-Haenszel <p><u>Statistische Methoden für weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MMR- und CCyR-Raten an und bis zu allen Zeitpunkten wie zum primären Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ 95%-KI für die Rate der einzelnen Behandlungsarme nach Clopper-Pearson ○ 95%-KI für den Behandlungsunterschied nach Wald ○ Stratifizierter (MCyR vs. kein MCyR) Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ○ Risikodifferenz und zugehöriges 95%-KI nach Mantel-Haenszel ○ Auswertung der MMR-Rate mit der Anzahl der Patienten mit adäquater Nachbeobachtung als Nenner. Dabei wurden für jeden Zeitpunkt (Woche x) nur Patienten berücksichtigt, die mindestens x Wochen vor dem Datenschnitt randomisiert wurden. ○ Grafische Darstellung der kumulativen Inzidenz des MMR/CCyR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • CyR <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistiken zu allen CyR-Kategorien ○ Veränderungstabellen (CyR zu Studienbeginn vs. bestes CyR nach Studienbeginn) • Zeit bis zum Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistiken für Patienten mit Ansprechen ○ Kaplan-Meier-Methode ○ Zeit bis zur MMR unter Berücksichtigung jeglichen Behandlungsabbruchs, ohne vorheriges Erreichen eines MMR als konkurrierendes Ereignis in einer ergänzenden Analyse • Dauer des Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> ○ Kaplan-Meier-Methode • Zeit bis zum Therapieversagen, PFS, OS <ul style="list-style-type: none"> ○ Kaplan-Meier-Methode ○ Stratifizierter (MCyR vs. kein MCyR) Log-Rank-Test ○ Hazard Ratio und 95%-KI mittels stratifiziertem Cox-Modell • Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistiken: Anteil Patienten mit UE unter Behandlung, Inzidenzrate für UE, um für unterschiedliche Behandlungsdauern zwischen Studienarmen zu adjustieren, UE gruppiert nach Zeitintervall des erstmaligen Auftretens. • Pharmakokinetik <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistiken • Patientenberichtete Endpunkte (MDASI-CML, PGIC, EQ-5D, WPAI-CML) <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung zu Studienbeginn und ○ Fehlende Angaben einer Skala wurden gemäß jeweiligem Handbuch behandelt ○ Es wurde keine Imputation für eine fehlende Gesamt- oder Subskala vorgenommen ○ Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mittels Modell mit Messwiederholungen mit den Termen Behandlung, Stratifizierungsfaktor, Zeit, Wert zu Studienbeginn als Haupteffekte und der Interaktion aus Behandlung*Zeit.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Analysen für den primären Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ Präspezifizierte Subgruppenanalysen ○ Logistische Regression adjustiert nach <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stratifizierungsfaktor ▪ Stratifizierungsfaktoren und anderen wichtigen Variablen, die in den Subgruppenanalysen identifiziert wurden ○ Wiederholung des Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Tests für die MMR-Rate an Woche 24 unter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschluss von Patienten mit nachgewiesener T315I- oder V299L-Mutation an Woche 1 und Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ Wiederholung des Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Tests mit der im CRF angegebenen Stratifizierung (MCyR vs kein MCyR zu Studienbeginn) ○ Wiederholung des Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Tests unter Ausschluss von Patienten, deren Visite an Woche 24 nach dem Start der COVID-19-Epidemie geplant war ○ Wiederholung des Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Tests ohne Imputation für fehlende Werte bei fehlender PCR-Bewertung an Woche 24. • Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ Stratifizierungsfaktor gemäß IRT: MCyR vs. kein MCyR ○ Stratifizierungsfaktor gemäß CRF: MCyR vs. kein MCyR ○ Geschlecht: Weiblich vs. Männlich ○ Abstammung: Asiatisch vs. kaukasisch vs. andere ○ Altersklasse: ≥ 18 bis < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre ○ Grund für den Abbruch der letzten TKI-Therapie: Therapieversagen vs. Unverträglichkeit ○ Anzahl vorheriger TKI-Therapien: 2 vs. 3 vs. ≥ 4 ○ Linie der randomisierten Therapie: Drittlinie vs. Viertlinie vs. Fünftlinie ○ Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation (außer T315I oder V299L) an Woche 1 Tag 1: Wildtyp vs. mutiert ○ BCR::ABL Rate zu Studienbeginn: $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ • Zur Adjustierung gegenüber unterschiedlichen Expositionsdauern wird die expositionsadjustierte Inzidenzrate von Unerwünschten Ereignissen (Inzidenzrate pro 100 Patientenjahren Exposition) berechnet • Adjustierung für multiples Testen für den wesentlichen sekundären Endpunkt anhand einer gatekeeping Prozedur; der formale statistische Test erfolgt nur, wenn der primäre Endpunkt signifikant ist, um das globale Signifikanzniveau einzuhalten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<p>a) Anzahl randomisierter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asciminib: n = 157 • Bosutinib: n = 76 <p>b) Anzahl tatsächlich behandelter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asciminib: n = 156

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																			
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ul style="list-style-type: none"> Bosutinib: n = 76 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten <ul style="list-style-type: none"> Asciminib: n = 157 Bosutinib: n = 76 																																																			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt des Datenschnitts: 06.10.2021</th> <th>Asciminib (N=157)</th> <th>Bosutinib (N=76)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Laufende Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts</td> <td>84 (53,5 %)</td> <td>15 (19,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch der Behandlung</td> <td>72 (45,9 %)</td> <td>61 (80,3 %)</td> </tr> <tr> <td>< Woche 24</td> <td>26 (16,6 %)</td> <td>25 (32,9 %)</td> </tr> <tr> <td>≥ Woche 24 und < Woche 48</td> <td>25 (15,9 %)</td> <td>29 (38,2 %)</td> </tr> <tr> <td>≥ Woche 48 und < Woche 96</td> <td>17 (10,8 %)</td> <td>3 (3,9 %)</td> </tr> <tr> <td>≥ Woche 96</td> <td>4 (2,5 %)</td> <td>4 (5,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Gründe für Abbruch</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mangelnde Wirksamkeit</td> <td>38 (24,2 %)</td> <td>27 (35,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Prüfarztes</td> <td>14 (8,9 %)</td> <td>6 (7,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis</td> <td>11 (7,0 %)</td> <td>19 (25,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Patienten</td> <td>5 (3,2 %)</td> <td>4 (5,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>1 (0,6 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Lost-to-Follow-up</td> <td>1 (0,6 %)</td> <td>2 (2,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Progressive Erkrankung</td> <td>1 (0,6 %)</td> <td>3 (3,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>1 (0,6 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Behandlungswechsel zu Asciminib</td> <td>-</td> <td>24 (31,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitpunkt des Datenschnitts: 06.10.2021	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	Laufende Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts	84 (53,5 %)	15 (19,7 %)	Abbruch der Behandlung	72 (45,9 %)	61 (80,3 %)	< Woche 24	26 (16,6 %)	25 (32,9 %)	≥ Woche 24 und < Woche 48	25 (15,9 %)	29 (38,2 %)	≥ Woche 48 und < Woche 96	17 (10,8 %)	3 (3,9 %)	≥ Woche 96	4 (2,5 %)	4 (5,3 %)	Gründe für Abbruch			Mangelnde Wirksamkeit	38 (24,2 %)	27 (35,5 %)	Entscheidung des Prüfarztes	14 (8,9 %)	6 (7,9 %)	Unerwünschtes Ereignis	11 (7,0 %)	19 (25,0 %)	Entscheidung des Patienten	5 (3,2 %)	4 (5,3 %)	Tod	1 (0,6 %)	0	Lost-to-Follow-up	1 (0,6 %)	2 (2,6 %)	Progressive Erkrankung	1 (0,6 %)	3 (3,9 %)	Protokollverletzung	1 (0,6 %)	0	Behandlungswechsel zu Asciminib	-	24 (31,6)
Zeitpunkt des Datenschnitts: 06.10.2021	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)																																																			
Laufende Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts	84 (53,5 %)	15 (19,7 %)																																																			
Abbruch der Behandlung	72 (45,9 %)	61 (80,3 %)																																																			
< Woche 24	26 (16,6 %)	25 (32,9 %)																																																			
≥ Woche 24 und < Woche 48	25 (15,9 %)	29 (38,2 %)																																																			
≥ Woche 48 und < Woche 96	17 (10,8 %)	3 (3,9 %)																																																			
≥ Woche 96	4 (2,5 %)	4 (5,3 %)																																																			
Gründe für Abbruch																																																					
Mangelnde Wirksamkeit	38 (24,2 %)	27 (35,5 %)																																																			
Entscheidung des Prüfarztes	14 (8,9 %)	6 (7,9 %)																																																			
Unerwünschtes Ereignis	11 (7,0 %)	19 (25,0 %)																																																			
Entscheidung des Patienten	5 (3,2 %)	4 (5,3 %)																																																			
Tod	1 (0,6 %)	0																																																			
Lost-to-Follow-up	1 (0,6 %)	2 (2,6 %)																																																			
Progressive Erkrankung	1 (0,6 %)	3 (3,9 %)																																																			
Protokollverletzung	1 (0,6 %)	0																																																			
Behandlungswechsel zu Asciminib	-	24 (31,6)																																																			
14	Aufnahme / Rekrutierung																																																				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 26.10.2017 (erster Patient, erste Visite) Datenschnitt: 25.05.2020 (Auswertung des primären Endpunkts, Studie noch laufend) Letzter verfügbarer Datenschnitt: 06.10.2021 Studienende/Follow-Up: Das Studienende, inkl. Survival-Follow-Up, erfolgt nach fünf Jahren, ab dem Tag, nachdem der letzte in die Studie eingeschlossene Patient die erste Dosis der Studienmedikation																																																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erhalten hat. Der letzte Patient wurde am 04.12.2019 in die Studie randomisiert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, Studie noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

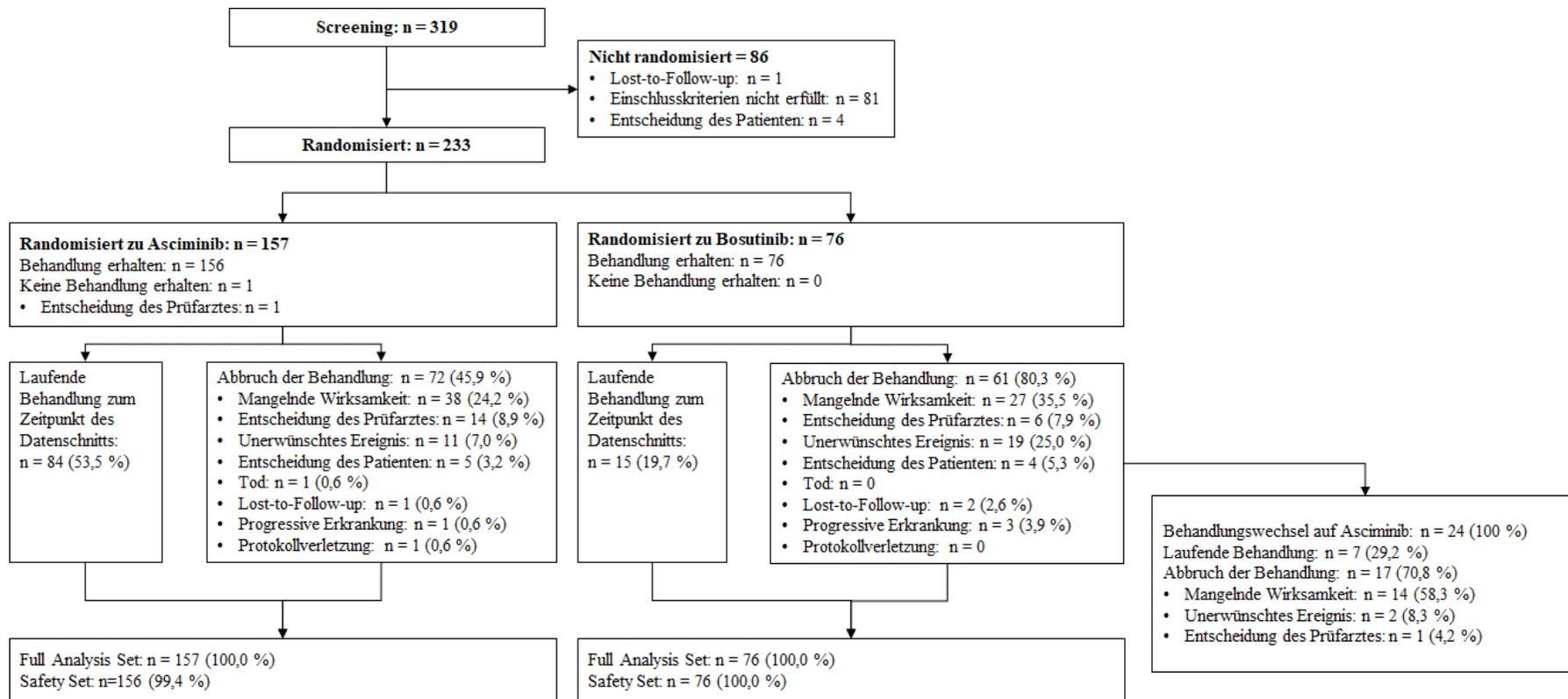


Abbildung 94 (Anhang): Patientenfluss der Studie ASCEMBL (Datenschnitt vom 06.10.2021)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCSEMBL

Studie: ASCSEMBL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [7, 8, 13]	A
Protokoll [5]	B
Statistischer Analyseplan [12]	C
Registereinträge [14–18]	D
Publikationen [19, 20]	E
Zusätzliche Analysen, siehe Anhang 4-G und [9]	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ASCSEMBL wurde randomisiert durchgeführt.

A-F

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat gemäß den Daten aus IRT erzeugt.

A-F

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT.

A-F

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-F

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-F

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A-F

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie [4]) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierten Kriterien [5] und sofern dies nach Maßgabe des Prüfarztes im Interesse der Patienten war, innerhalb von 96 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, zu einer Therapie mit Asciminib wechseln. Aufgrund der endpunktspezifischen Auswertungen (siehe Bewertung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Endpunkte) führt der mögliche Therapiewechsel zu keiner endpunktübergreifenden Ergebnisverzerrung.

Ansonsten liegen keine weiteren endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ASCSEMBL wurde randomisiert durchgeführt.
Die Randomisierungssequenz wurde adäquat gemäß den Daten aus IRT erzeugt.
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen (Einnahme von Asciminib nüchtern vs. Einnahme von Bosutinib zu einer Mahlzeit) ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [31].
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.
Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Dem durch den etwaigen Wechsel der Therapie von Bosutinib auf Asciminib möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Dem durch den etwaigen Wechsel der Therapie von Bosutinib auf Asciminib möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-F

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Dem durch den etwaigen Wechsel der Therapie von Bosutinib auf Asciminib möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.
Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Dem durch den etwaigen Wechsel der Therapie von Bosutinib auf Asciminib möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-F

Endpunkt: Progression in die Blastenkrise**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.
Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.
Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-F

Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-F

Endpunkt: Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, mit Ausnahme für die Auswertung der Dauer des MMR, die basierend auf dem MMR Responder Set erfolgte. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Verzerrung für diesen Endpunkt aufgrund des möglichen Wechsels der Therapie von Bosutinib auf Asciminib liegt allenfalls zum Nachteil von Asciminib vor, da diese Patienten als „Non-Responder“ gewertet wurden.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, mit Ausnahme für die Auswertung der Dauer des MMR, die basierend auf dem MMR Responder Set erfolgte. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Verzerrung für diesen Endpunkt aufgrund des möglichen Wechsels der Therapie von Bosutinib auf Asciminib liegt nicht vor, da diese Patienten als „Non-Responder“ gewertet wurden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-F

Endpunkt: Symptomatik gemäß MDASI-CML**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-F

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-F

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß PGIC**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-F

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betragen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-F

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Set, das im Vergleich zum FAS einen Patient aus dem Asciminib-Behandlungsarm weniger enthält, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

A-F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, wurden separat ausgewertet.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unter Asciminib im Vergleich zu Bosutinib deutlich längeren Behandlungsdauer (89,9 vs. 50,0 Wochen, siehe Tabelle 4-15) ist die Wahrscheinlichkeit, ein UE im Asciminib-Behandlungsarm zu beobachten erhöht und somit sind die Ergebnisse tendenziell zum Nachteil von Asciminib verzerrt.

A-F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, wurden separat ausgewertet.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Aufgrund der unter Asciminib im Vergleich zu Bosutinib deutlich längeren Behandlungsdauer (89,9 vs. 50,0 Wochen, siehe Tabelle 4-15), sind die Ergebnisse tendenziell zum Nachteil von Asciminib verzerrt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-F

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Analysen

Anhang 4-G.1: Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Anhang 4-G.1.1: Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
MDASI-CML:														
Pain	2	152	67 (44.1%)	85 (55.9%)	8.44	(4.86, N.A.)	70	27 (38.6%)	43 (61.4%)	8.54	(4.11, N.A.)	0.986	(0.628, 1.549)	0.9521
Fatigue (Tiredness)	2	152	47 (30.9%)	105 (69.1%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	25 (35.7%)	45 (64.3%)	11.30	(5.49, N.A.)	0.769	(0.469, 1.260)	0.2970
Nausea	2	152	30 (19.7%)	122 (80.3%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	32 (45.7%)	38 (54.3%)	3.75	(1.02, N.A.)	0.249	(0.149, 0.419)	<0.0001
Disturbed Sleep	2	152	63 (41.4%)	89 (58.6%)	N.A.	(8.31, N.A.)	70	25 (35.7%)	45 (64.3%)	21.85	(8.28, N.A.)	1.140	(0.712, 1.824)	0.5855

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-1 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
Distressed (Upset)	2	152	53 (34.9%)	99 (65.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A. (5.32, N.A.)	0.910	(0.560, 1.481)	0.7049
Shortness of Breath	2	152	58 (38.2%)	94 (61.8%)	N.A. (10.94, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.228	(0.741, 2.038)	0.4256
Remembering Things	2	152	49 (32.2%)	103 (67.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	11.07 (5.55, N.A.)	0.739	(0.451, 1.209)	0.2282
Lack of Appetite	of2	152	41 (27.0%)	111 (73.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	33 (47.1%)	37 (52.9%)	2.92 (1.87, N.A.)	0.413	(0.258, 0.661)	0.0002

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-1 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
Drowsy (Sleepy)	2	152	60 (39.5%)	92 (60.5%)	22.28 (22.08, N.A.)	70	29 (41.4%)	41 (58.6%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.917	(0.585, 1.435)	0.7038
Dry Mouth	2	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.885	(0.522, 1.500)	0.6494
Sad	2	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.835	(0.490, 1.425)	0.5090
Vomiting	2	152	15 (9.9%)	137 (90.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.232	(0.116, 0.462)	<0.0001

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-1 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
Numbness	or2	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A.	(22.11, N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	N.A.	(22.11, N.A.)	1.071	(0.612, 1.875)
Tingling													0.8092
Diarrhea	2	152	33 (21.7%)	119 (78.3%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	40 (57.1%)	30 (42.9%)	1.91	(0.99, 3.78)	0.203	(0.125, 0.329)
Swollen limbs	2	152	42 (27.6%)	110 (72.4%)	N.A.	(22.21, N.A.)	70	16 (22.9%)	54 (77.1%)	N.A.	(N.A., N.A.)	1.063	(0.594, 1.903)
Rash	2	152	60 (39.5%)	92 (60.5%)	22.28	(5.72, N.A.)	70	31 (44.3%)	39 (55.7%)	8.31	(2.79, N.A.)	0.784	(0.505, 1.216)
													0.2764

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-1 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2]	p-value	
Muscle Soreness	2	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A.	(22.11, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A.	(5.55, N.A.)	1.011	(0.605, 1.688)	0.9681
Bruising Bleeding	or2	152	39 (25.7%)	113 (74.3%)	N.A.	(22.24, N.A.)	70	14 (20.0%)	56 (80.0%)	N.A.	(N.A., N.A.)	1.004	(0.540, 1.866)	0.9891
Malaise	2	152	49 (32.2%)	103 (67.8%)	N.A.	(22.11, N.A.)	70	30 (42.9%)	40 (57.1%)	11.07	(2.73, N.A.)	0.530	(0.332, 0.847)	0.0080
Headache	2	152	54 (35.5%)	98 (64.5%)	N.A.	(11.07, N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A.	(N.A., N.A.)	1.120	(0.667, 1.882)	0.6678

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-1 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
General Activity	2	152	51 (33.6%)	101 (66.4%)	22.57	(22.11, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A.	(5.55, N.A.)	0.754	(0.461, 1.235)	0.2619
Mood	2	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	23 (32.9%)	47 (67.1%)	N.A.	(5.55, N.A.)	0.770	(0.464, 1.279)	0.3127
Work (Including House Work)	2	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A.	(22.11, N.A.)	70	28 (40.0%)	42 (60.0%)	10.84	(3.68, N.A.)	0.676	(0.422, 1.080)	0.1017
Relations with Other People	2	152	45 (29.6%)	107 (70.4%)	N.A.	(22.18, N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A.	(22.11, N.A.)	0.833	(0.489, 1.418)	0.4997

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-1 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
		N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value
Walking	2	152	51 (33.6%)	101 (66.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	70	16 (22.9%)	54 (77.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.308	(0.742, 2.303) 0.3531
Enjoyment of Life	2	152	39 (25.7%)	113 (74.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.735	(0.429, 1.259) 0.2626
Symptom Total Score	1.5	152	19 (12.5%)	133 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.313	(0.167, 0.588) 0.0003
Interference Total Score	1.5	152	36 (23.7%)	116 (76.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.558	(0.330, 0.942) 0.0290

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

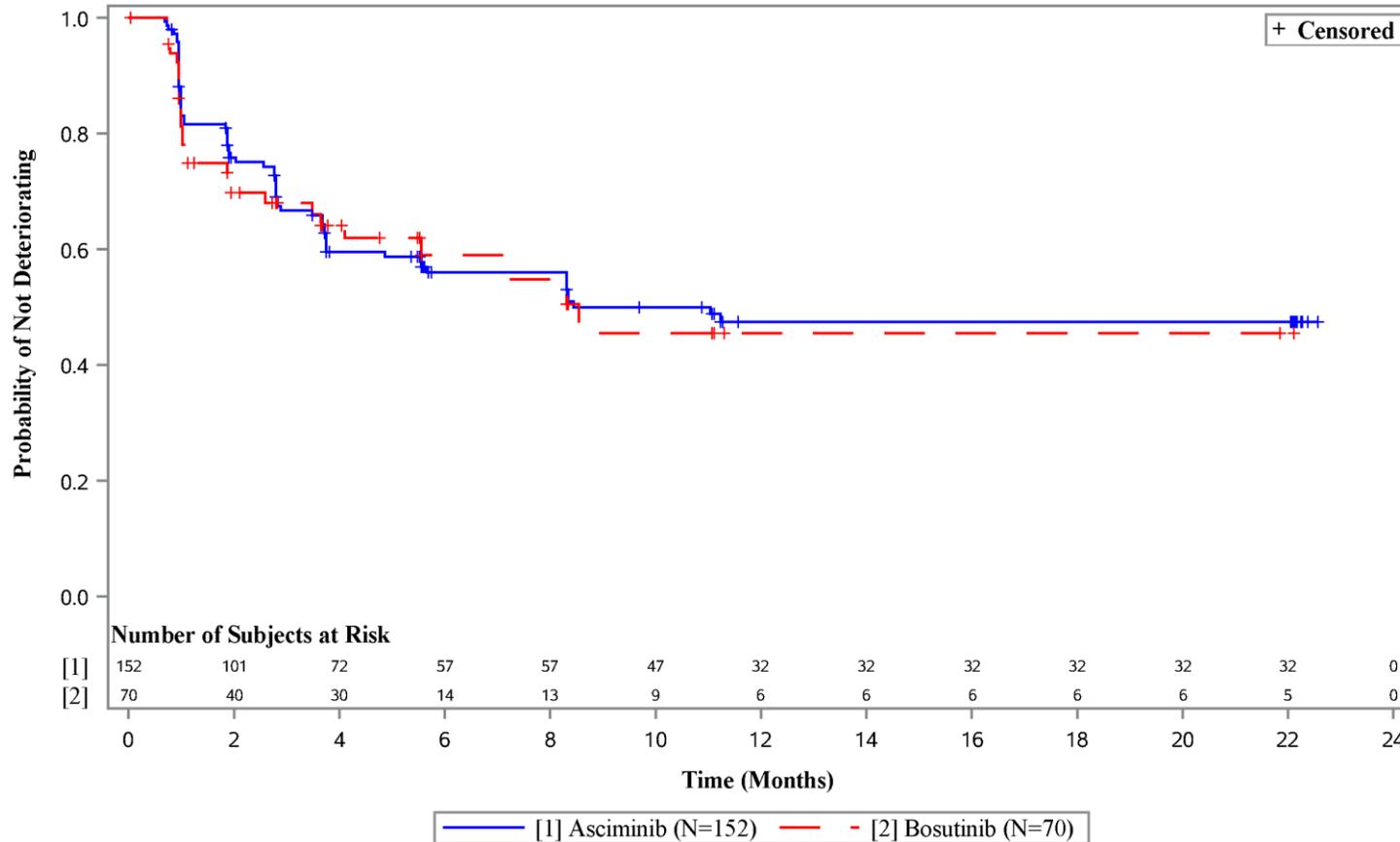
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas

EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Pain (MID=2)



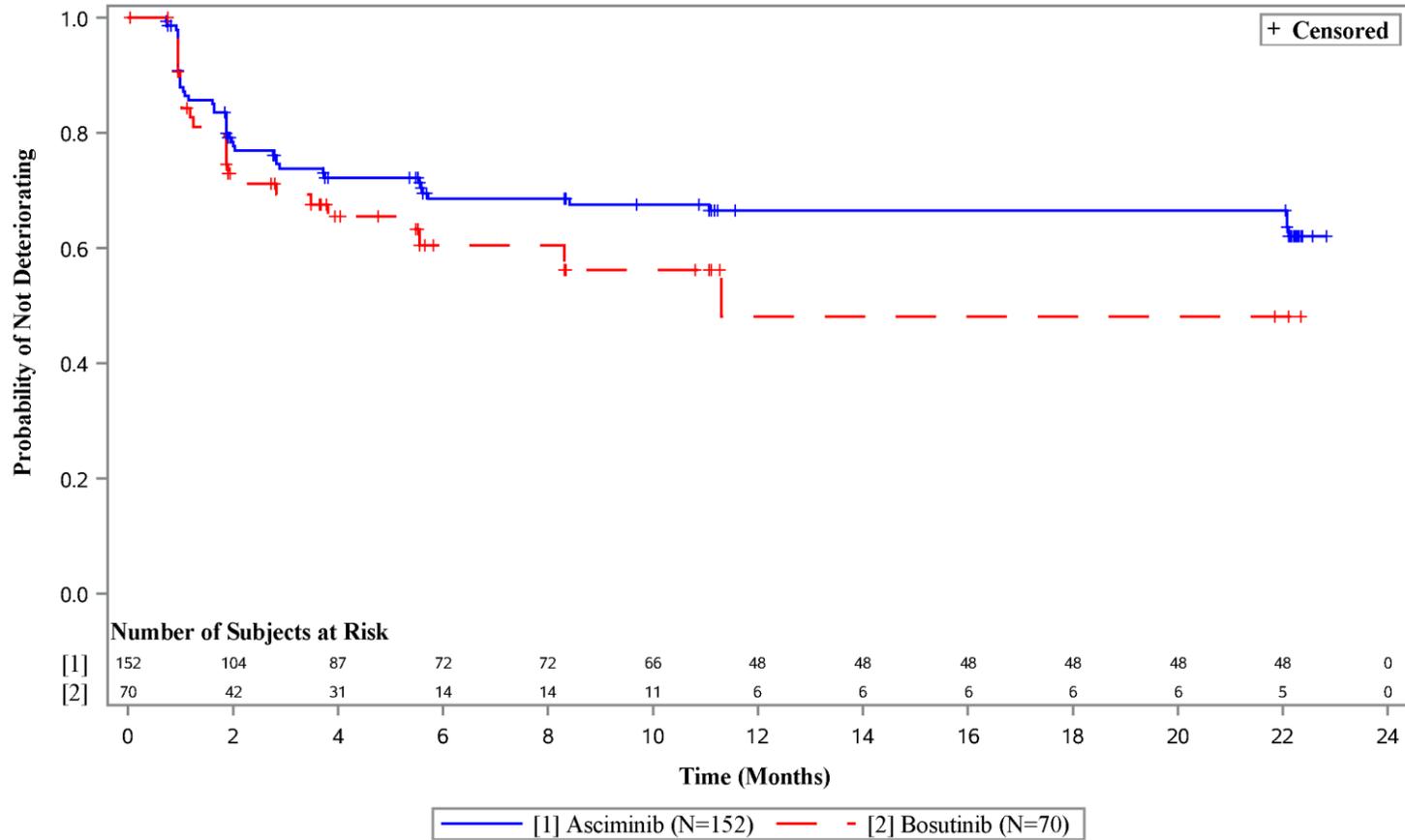
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)



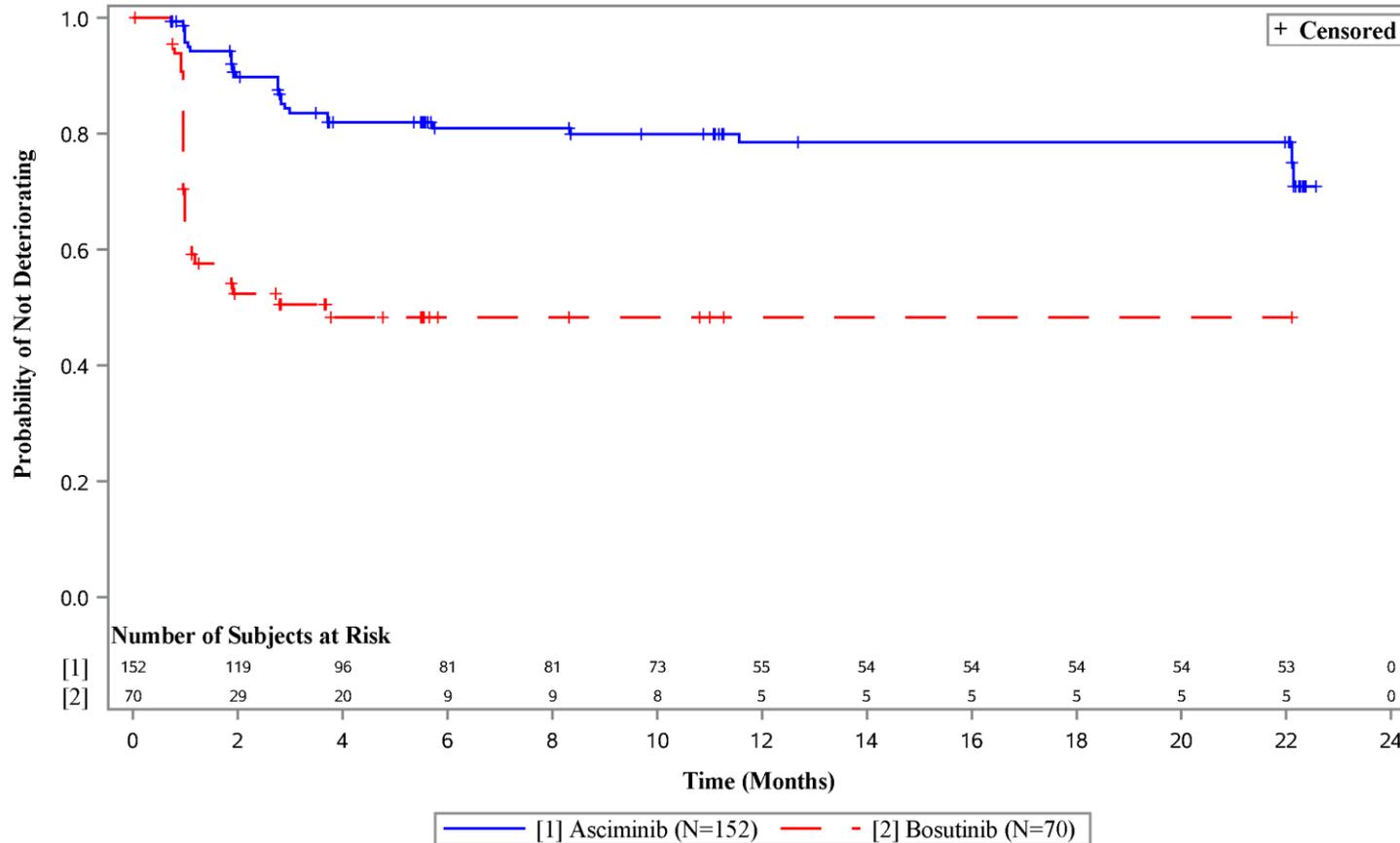
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Nausea (MID=2)



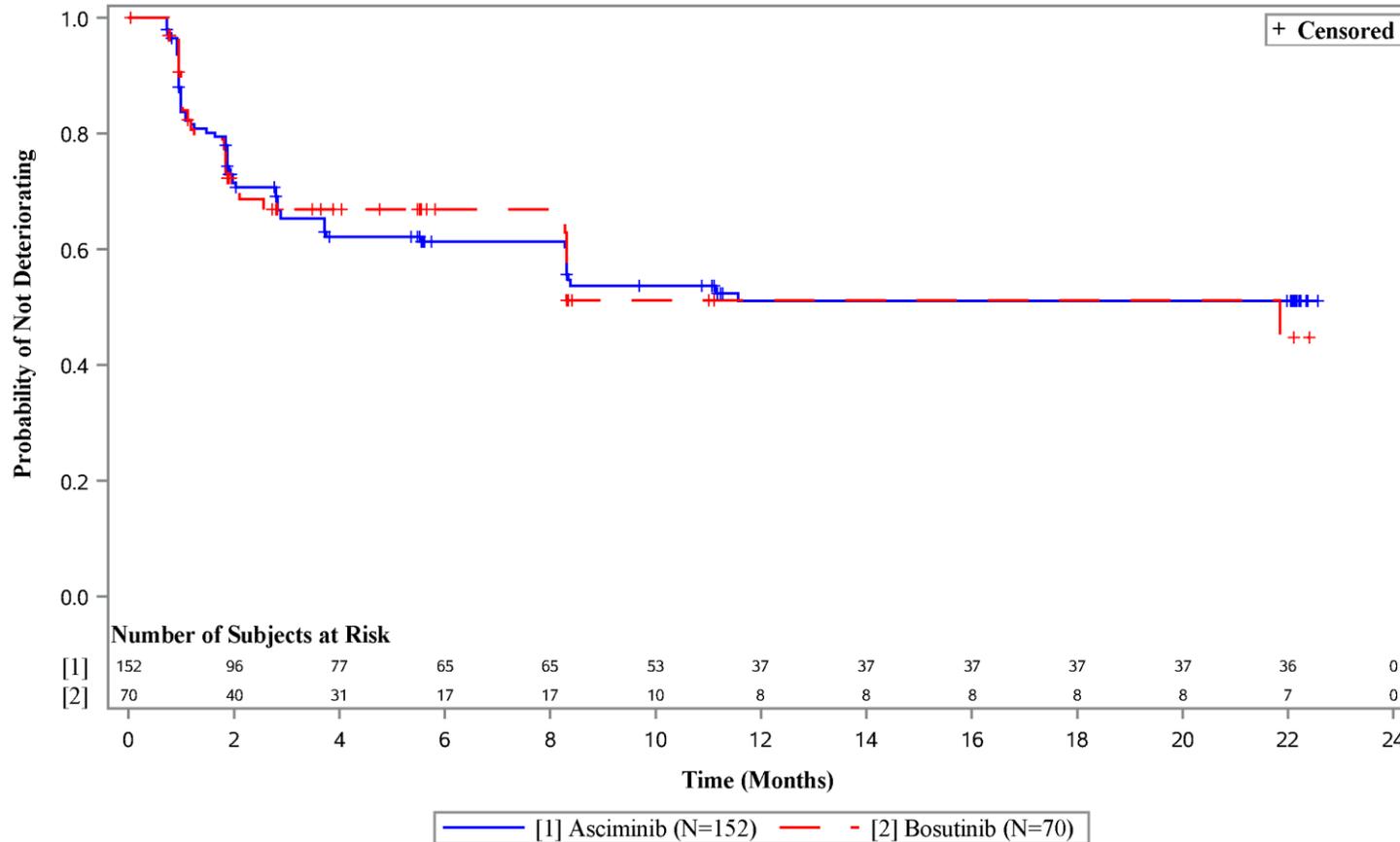
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)



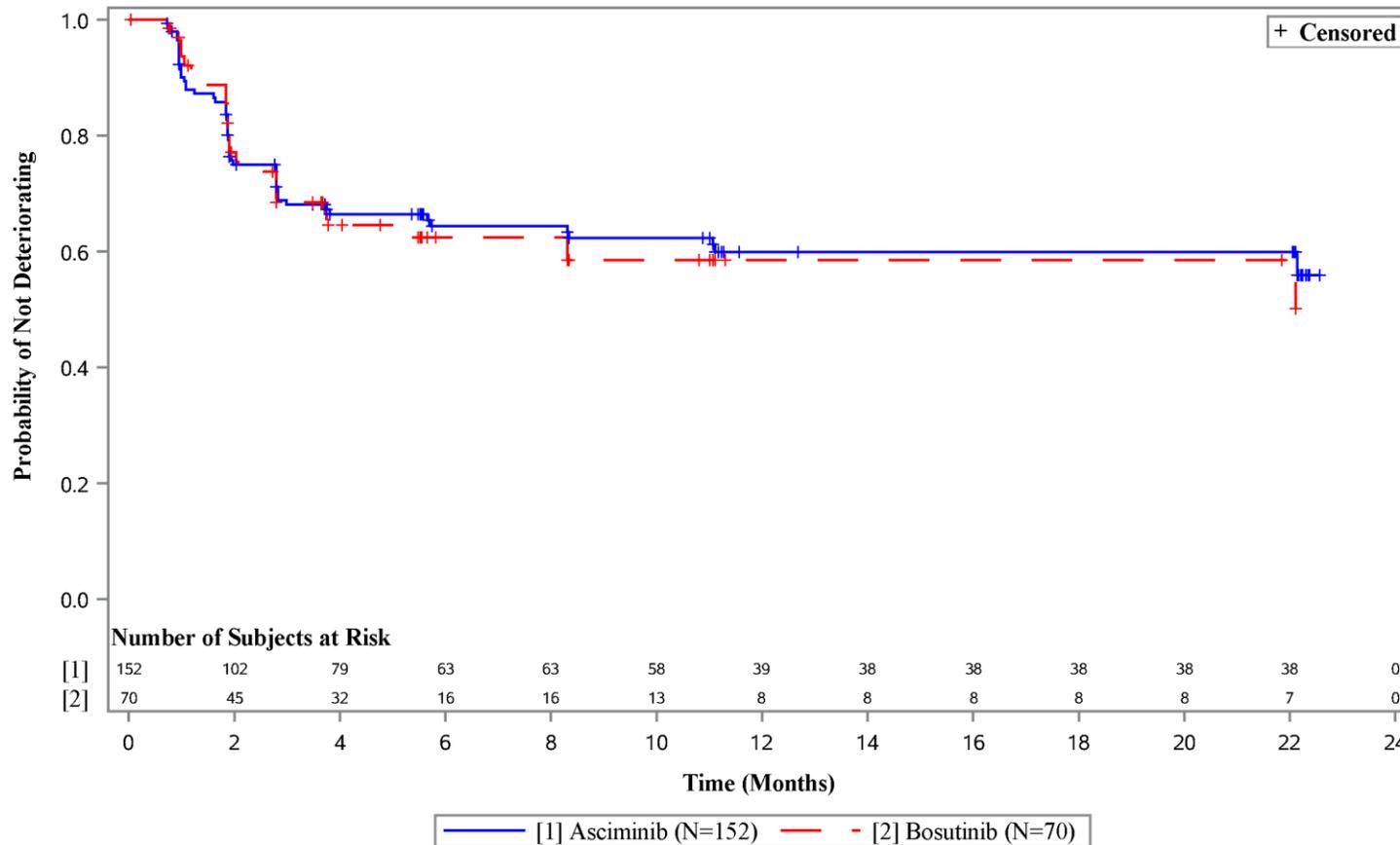
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)



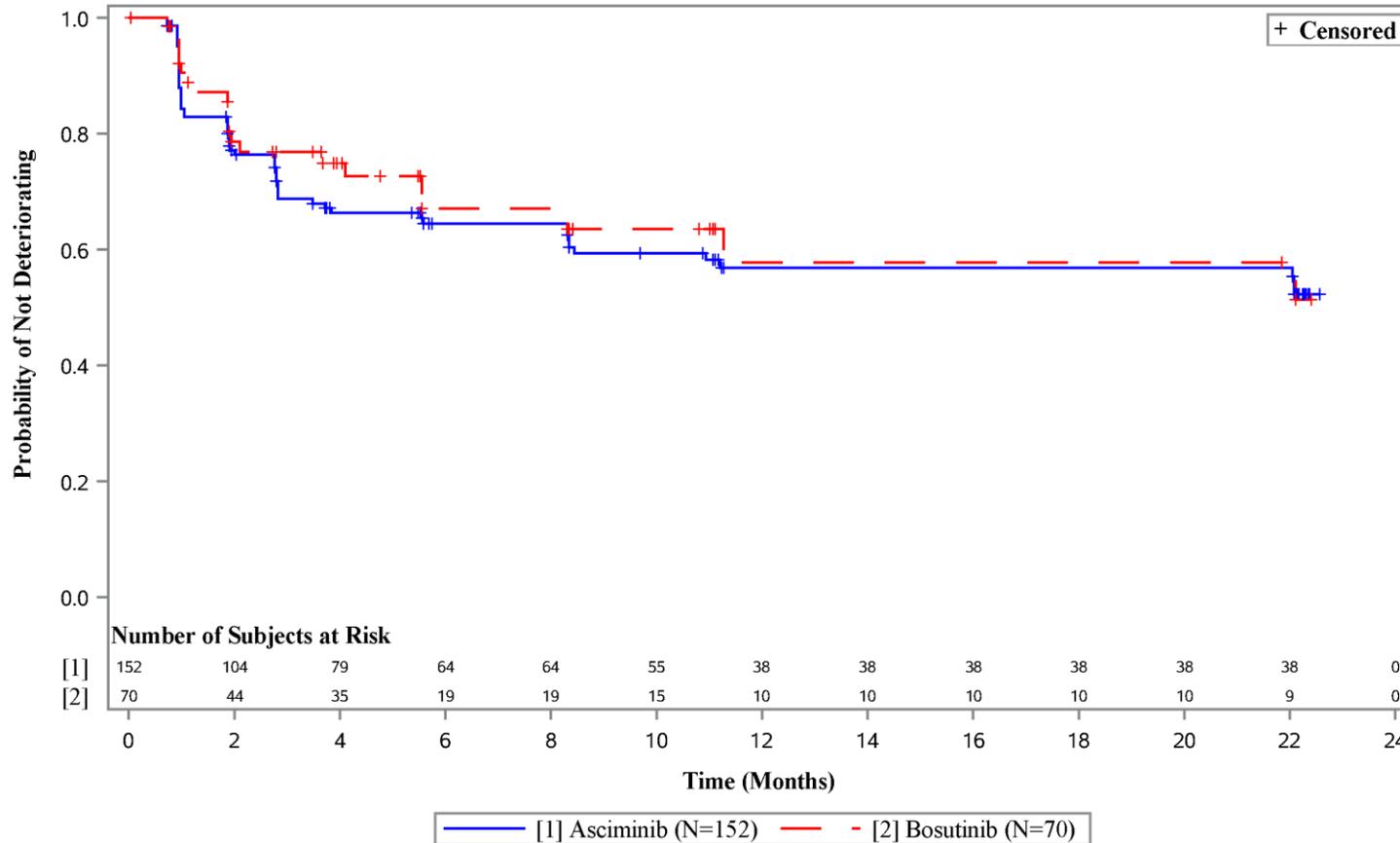
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)



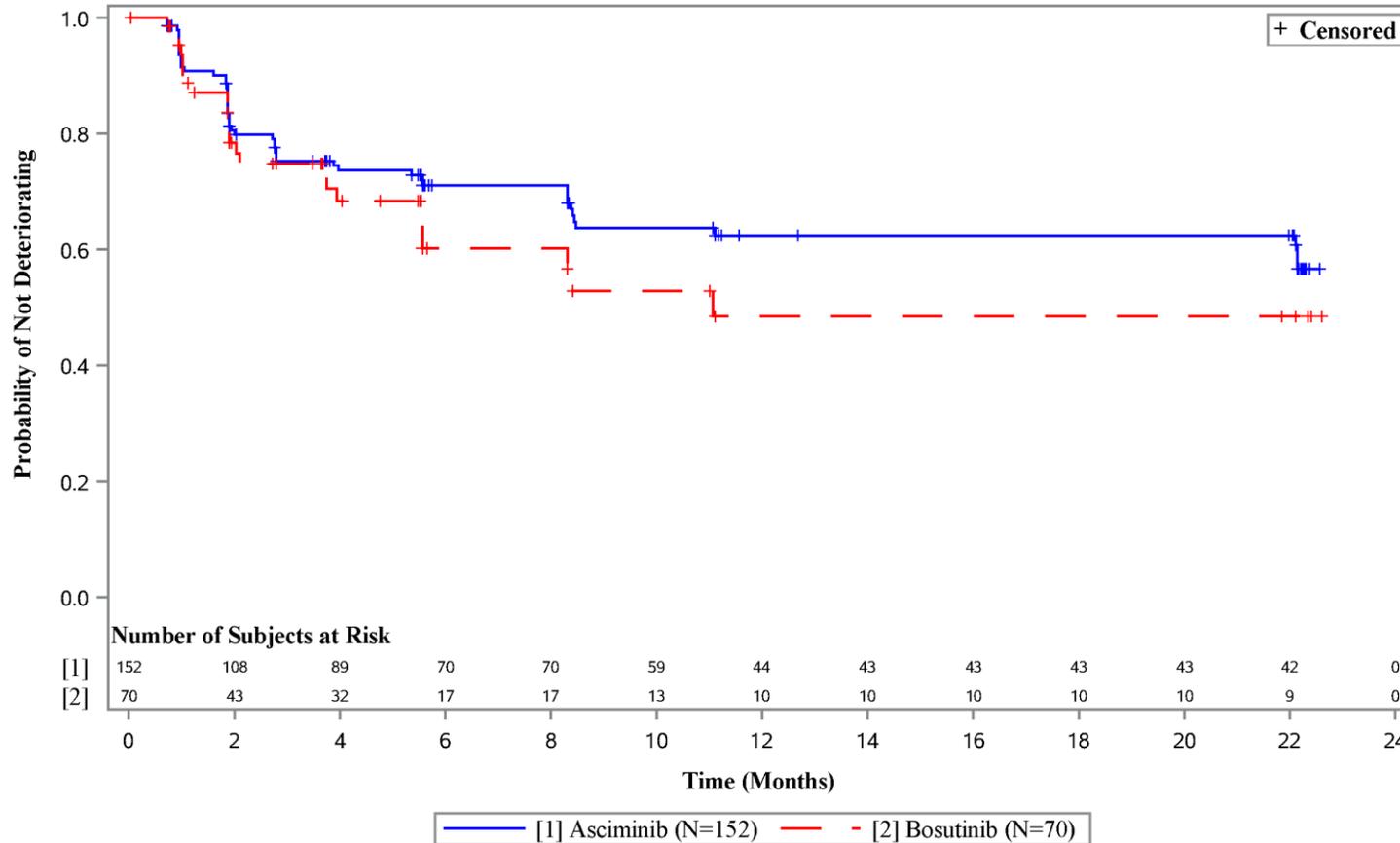
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)



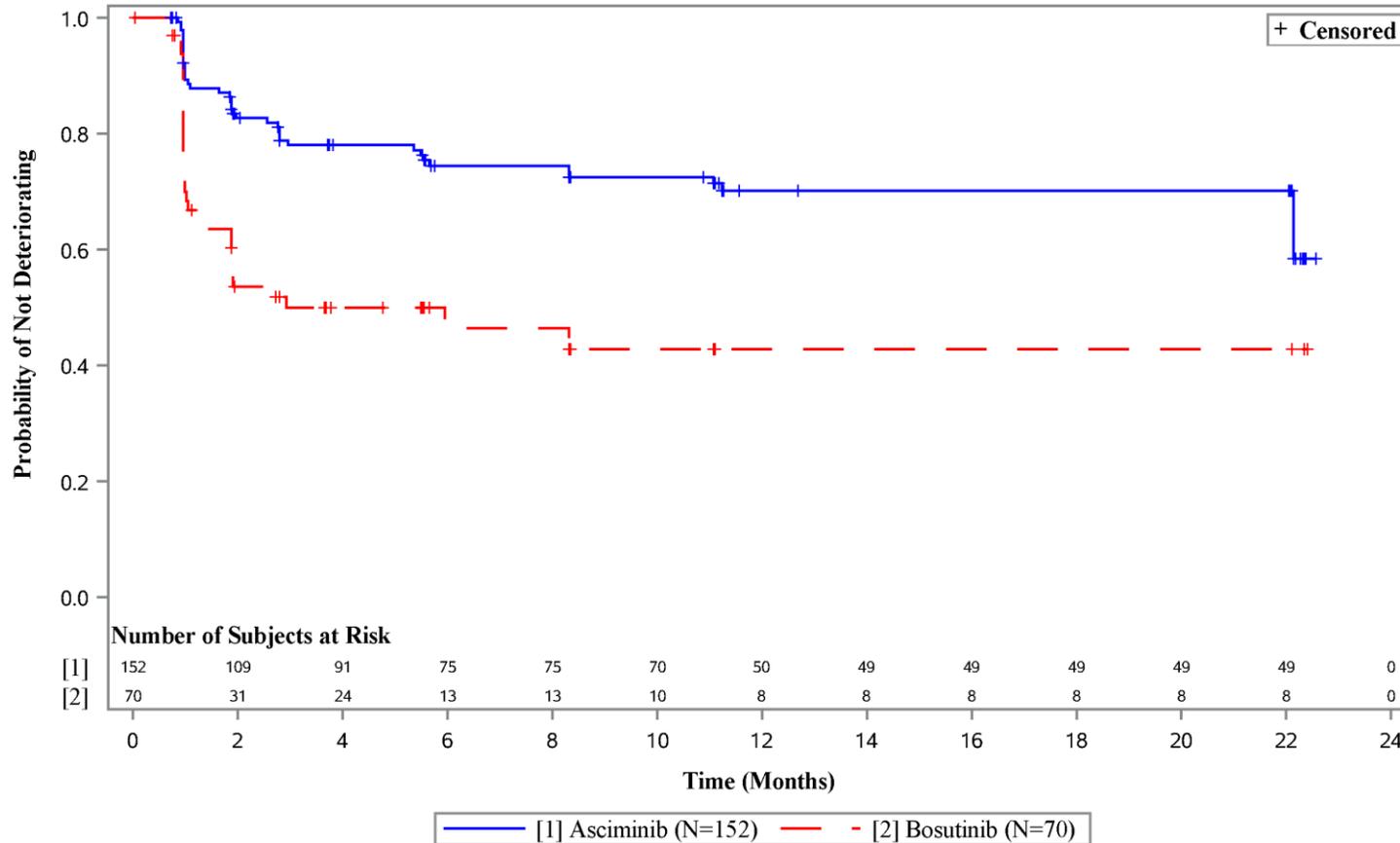
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)



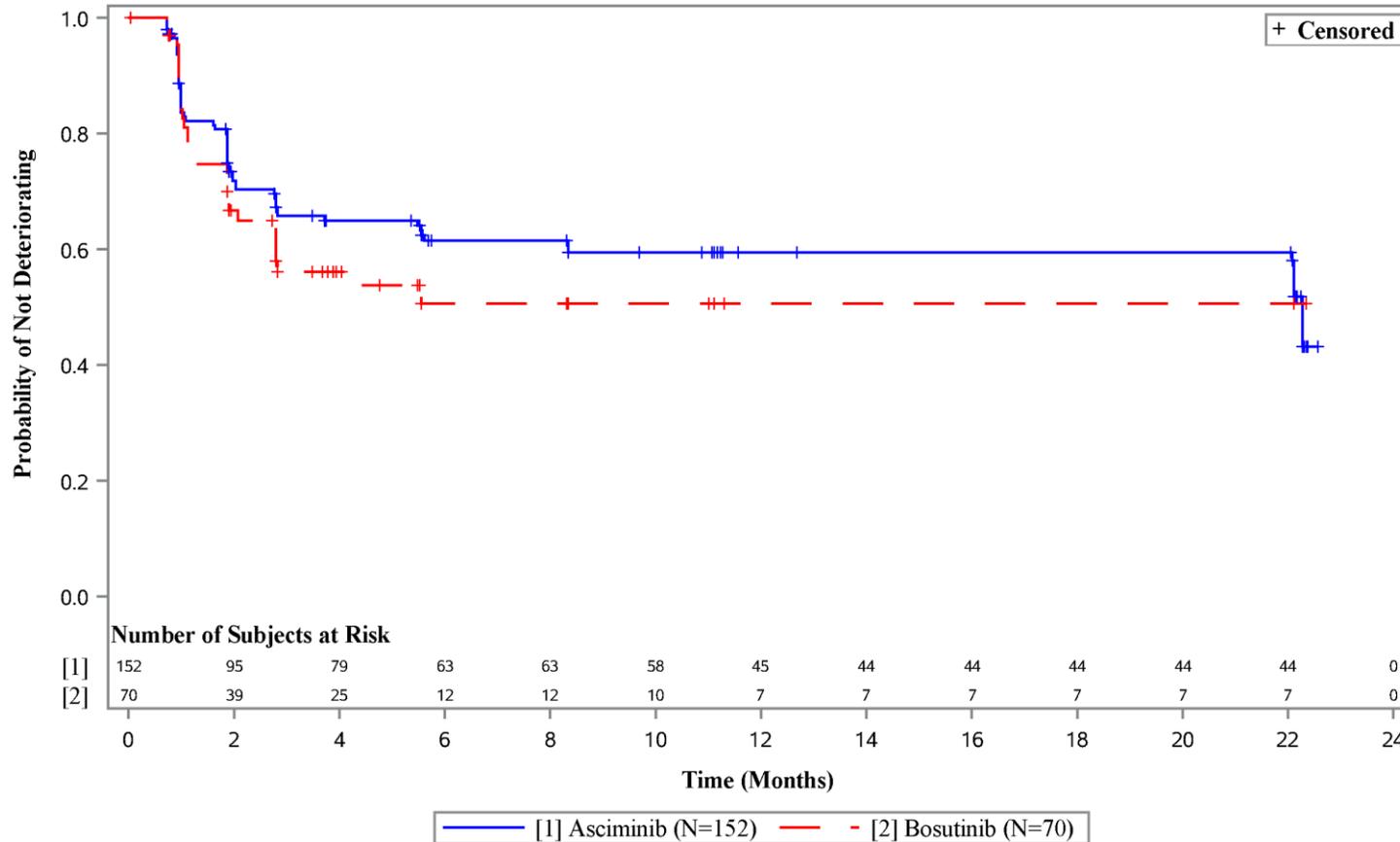
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)



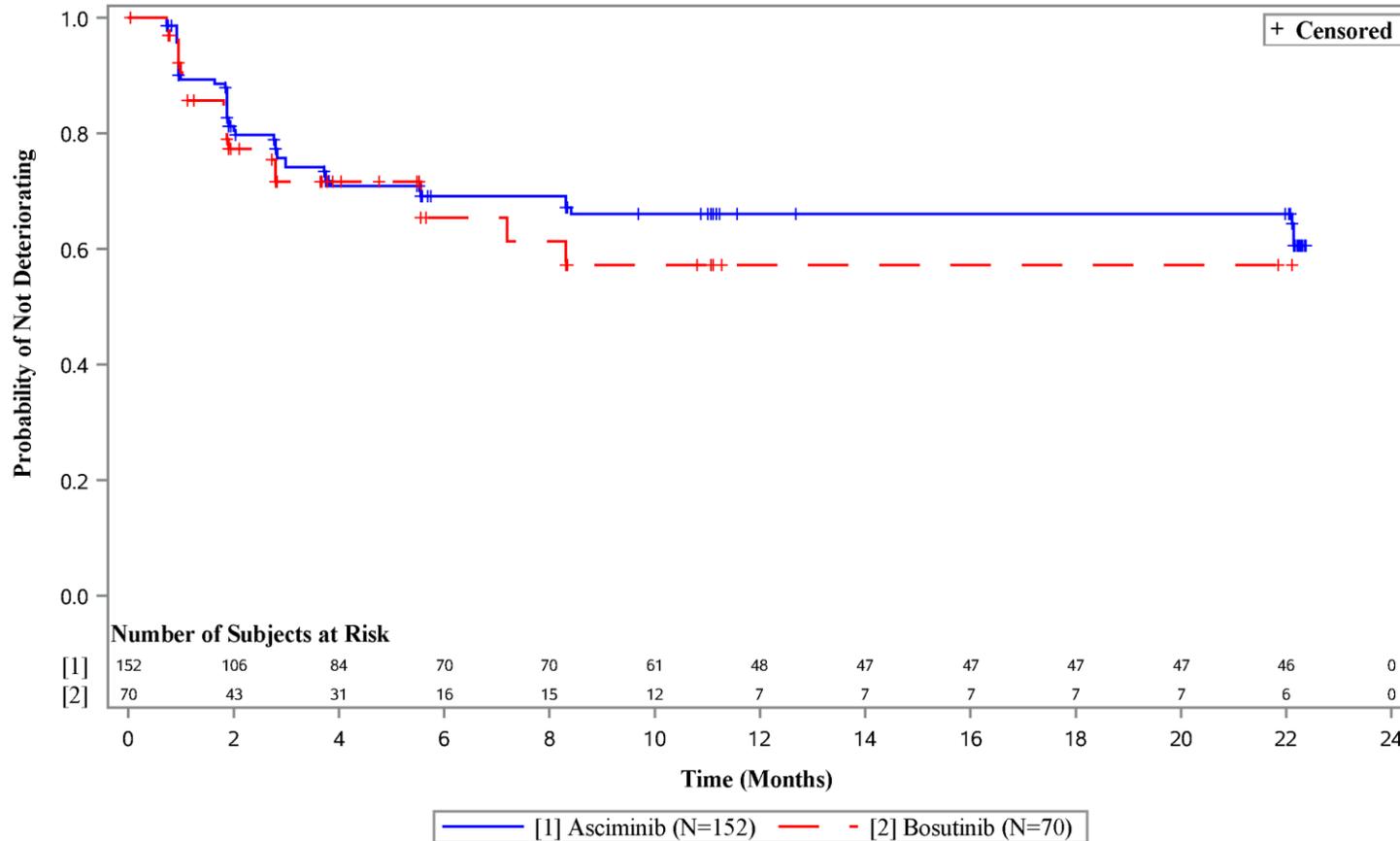
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)



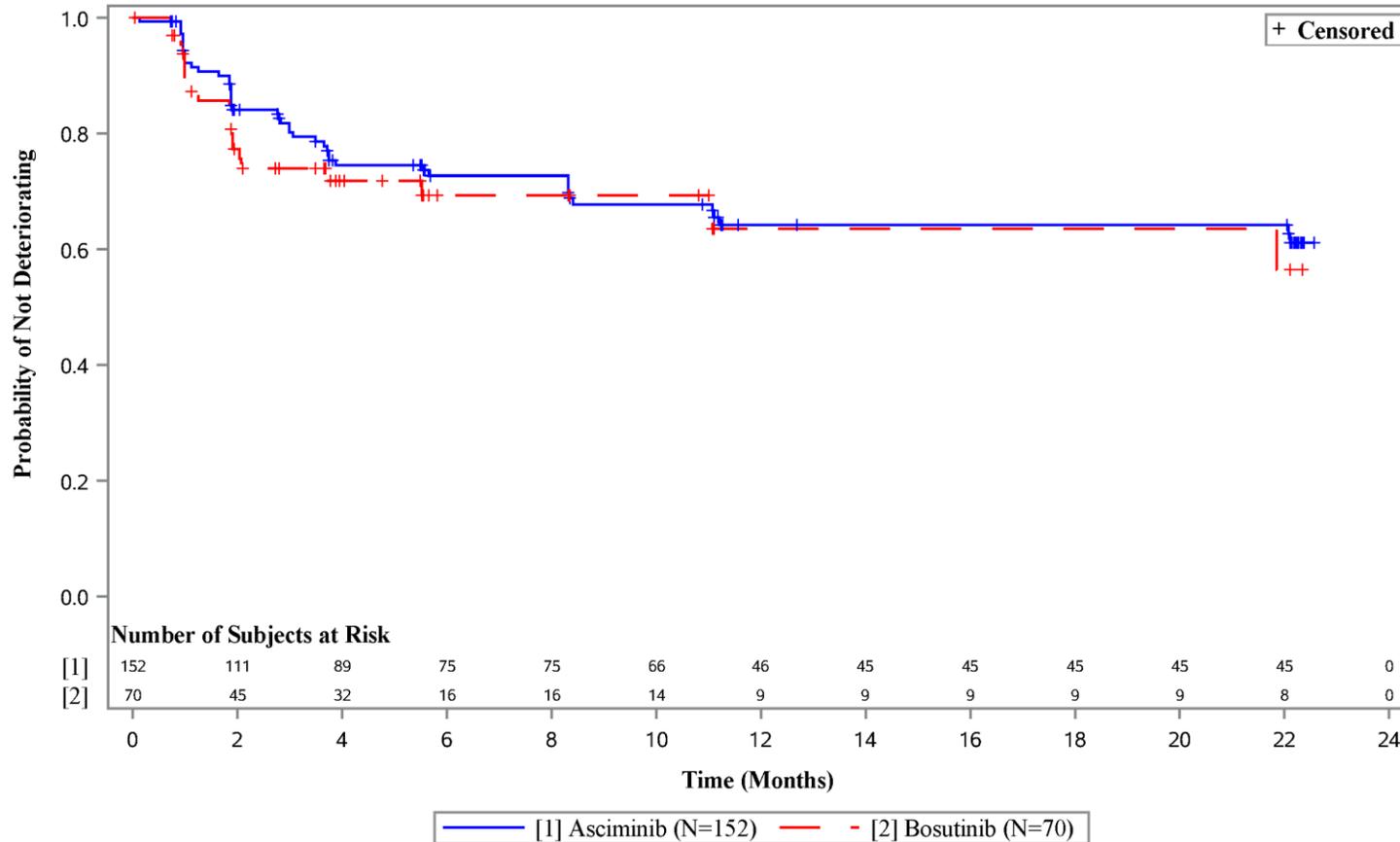
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Sad (MID=2)



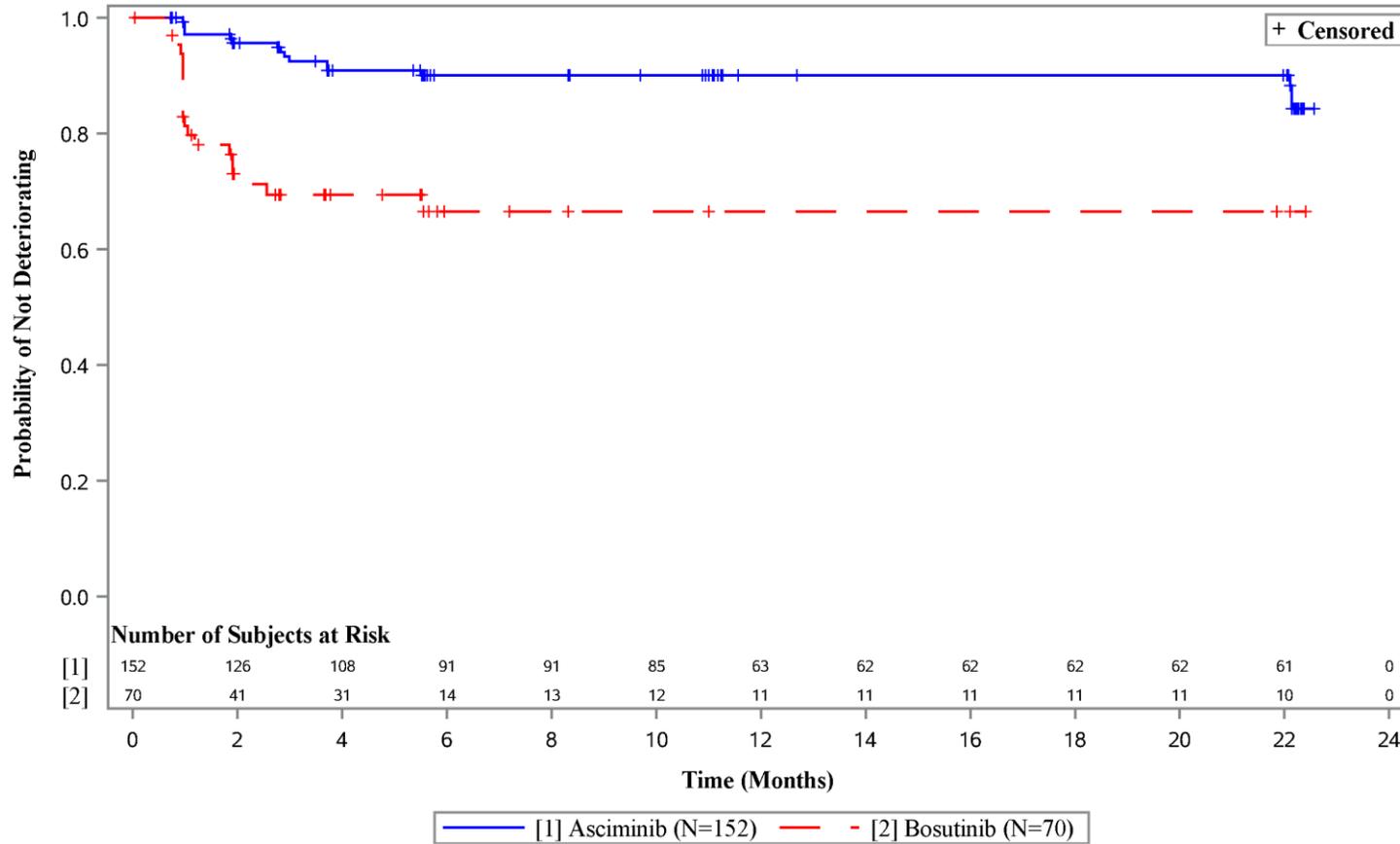
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Vomiting (MID=2)



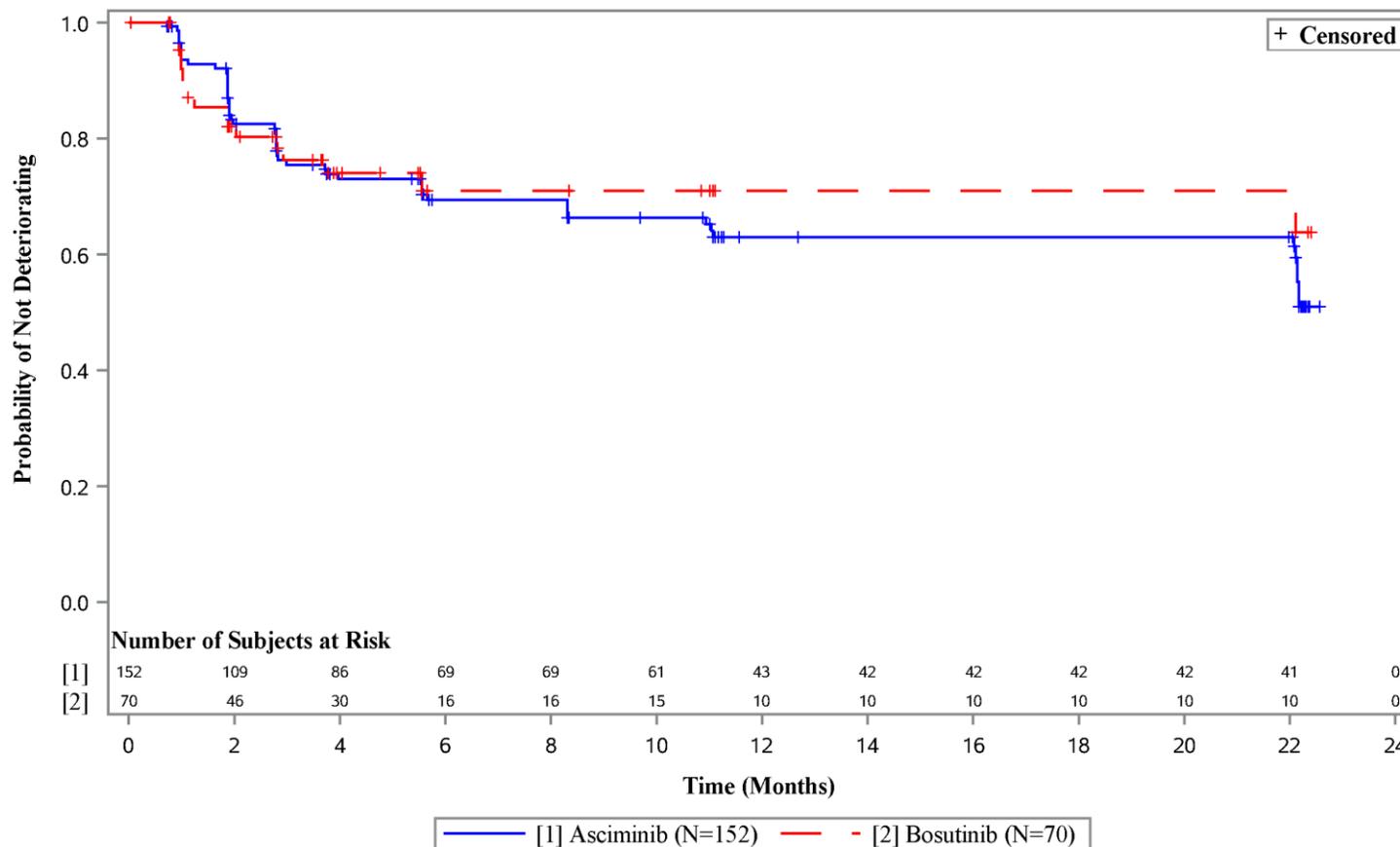
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)



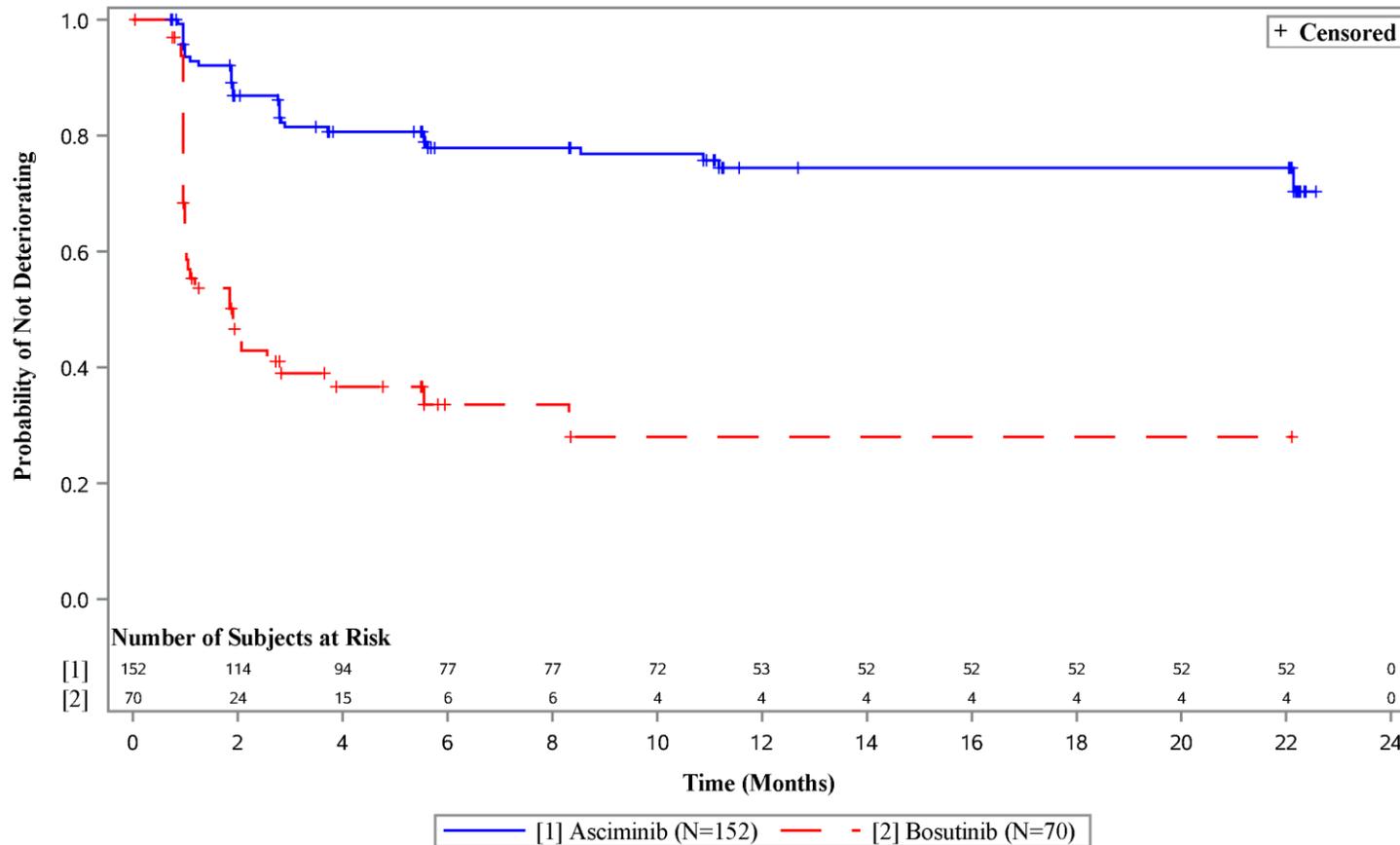
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)



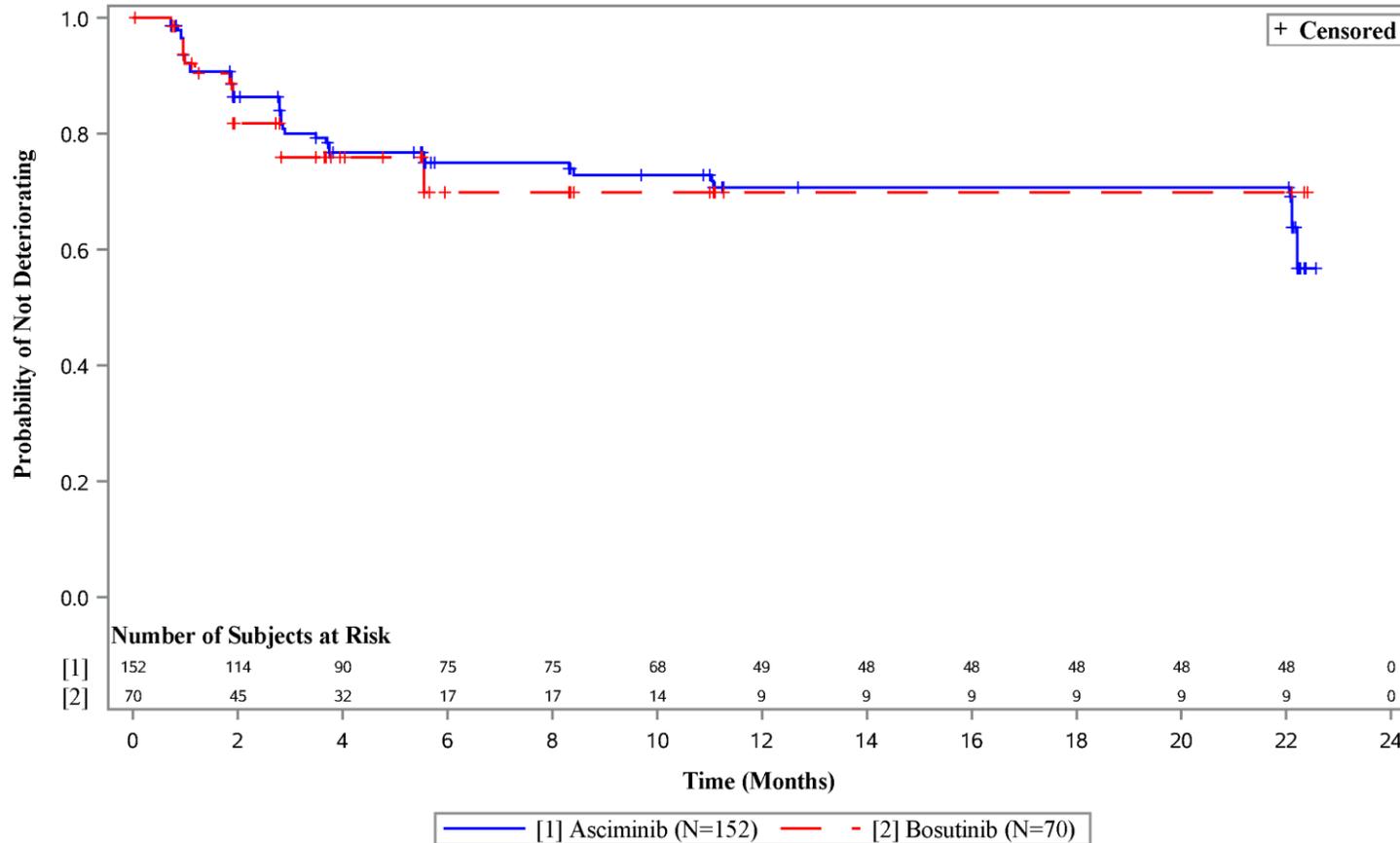
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)



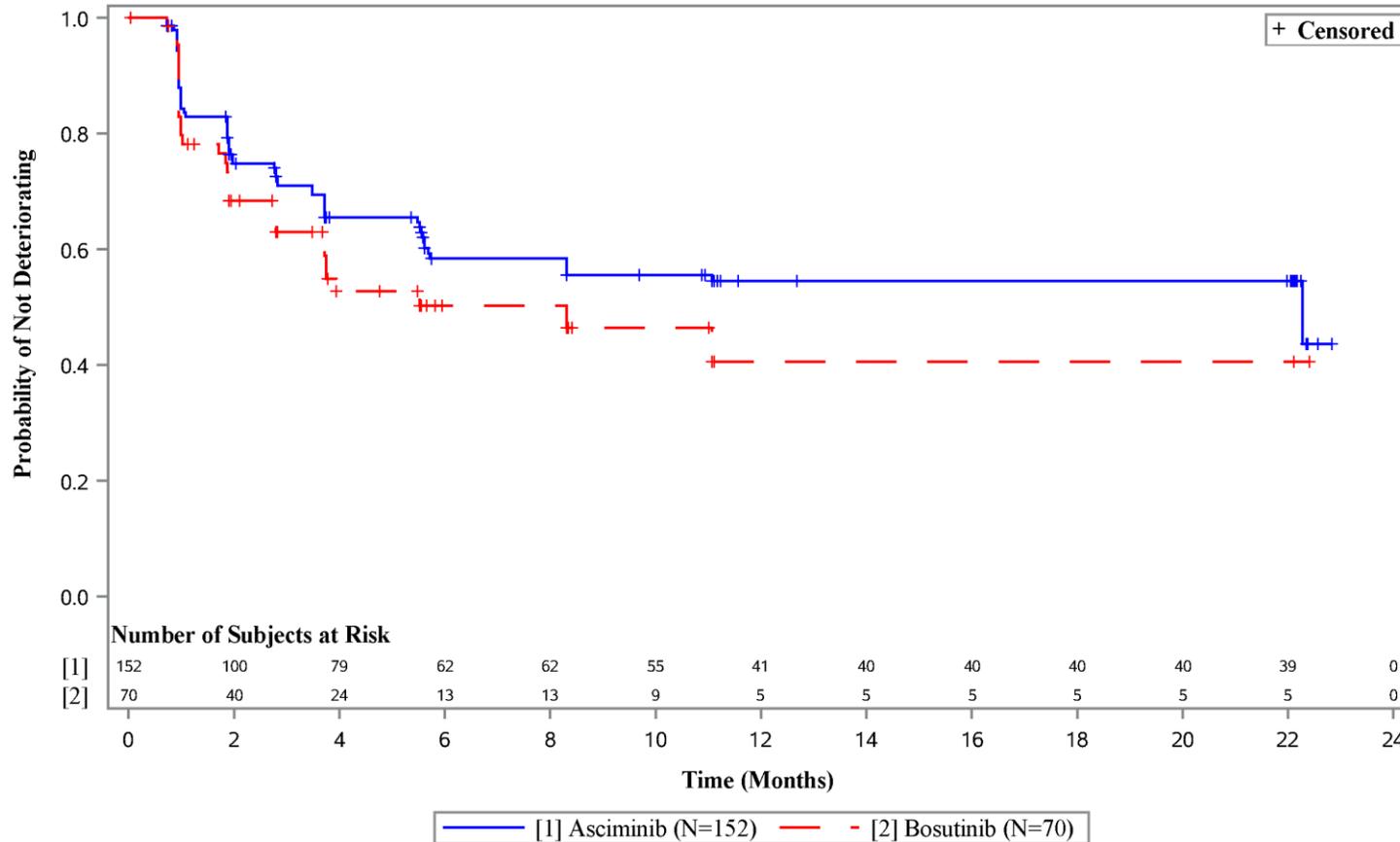
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Rash (MID=2)



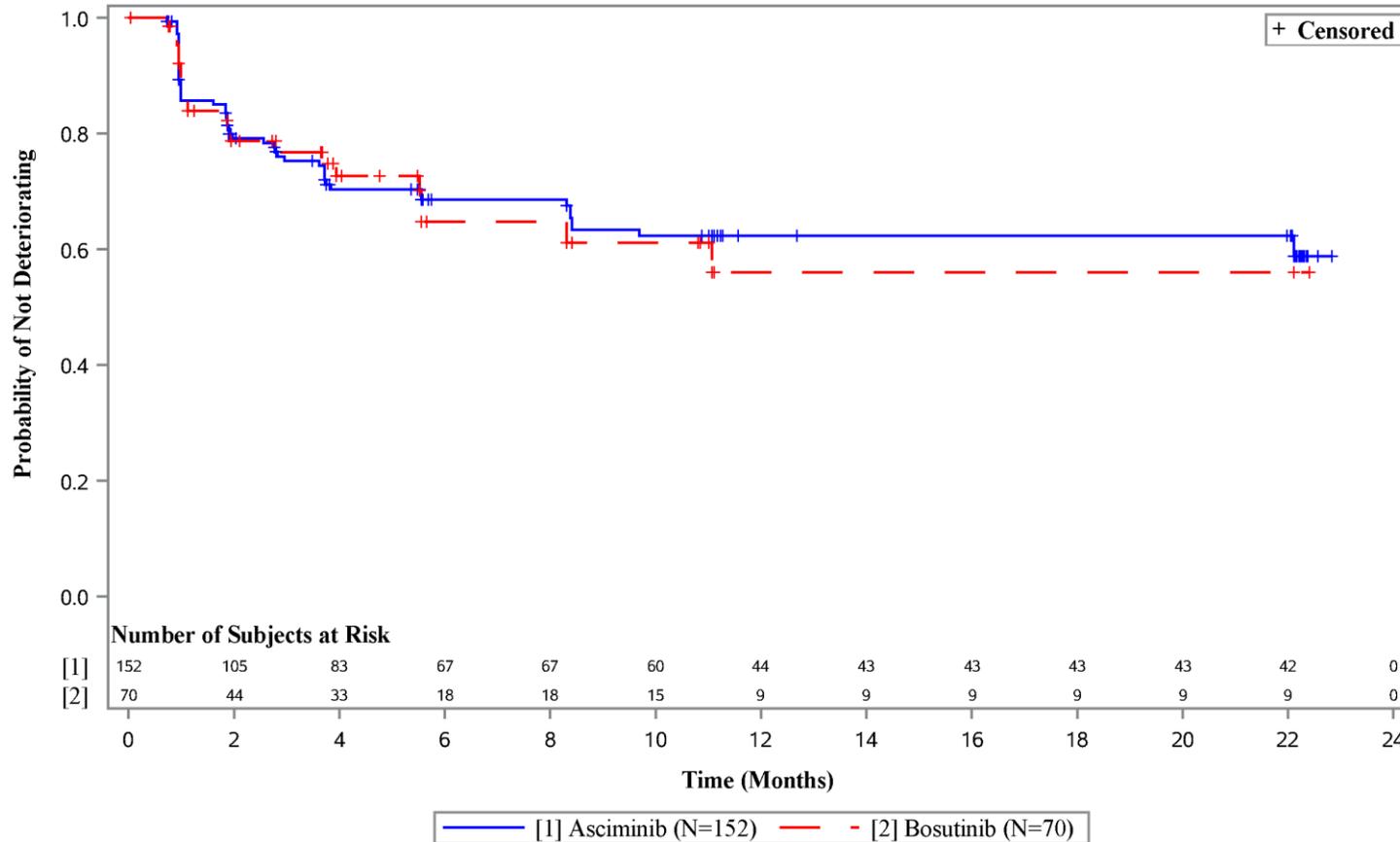
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)



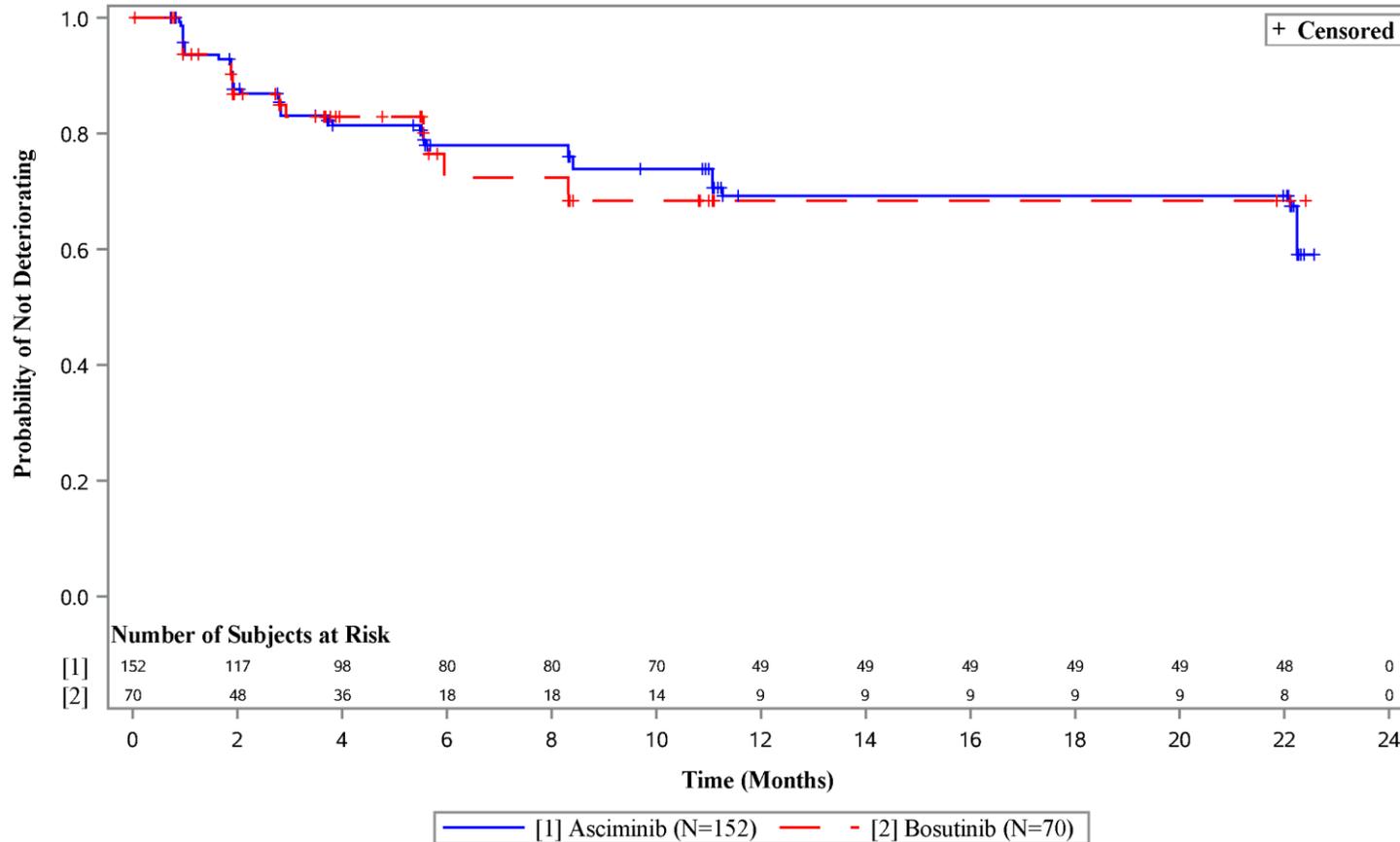
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)



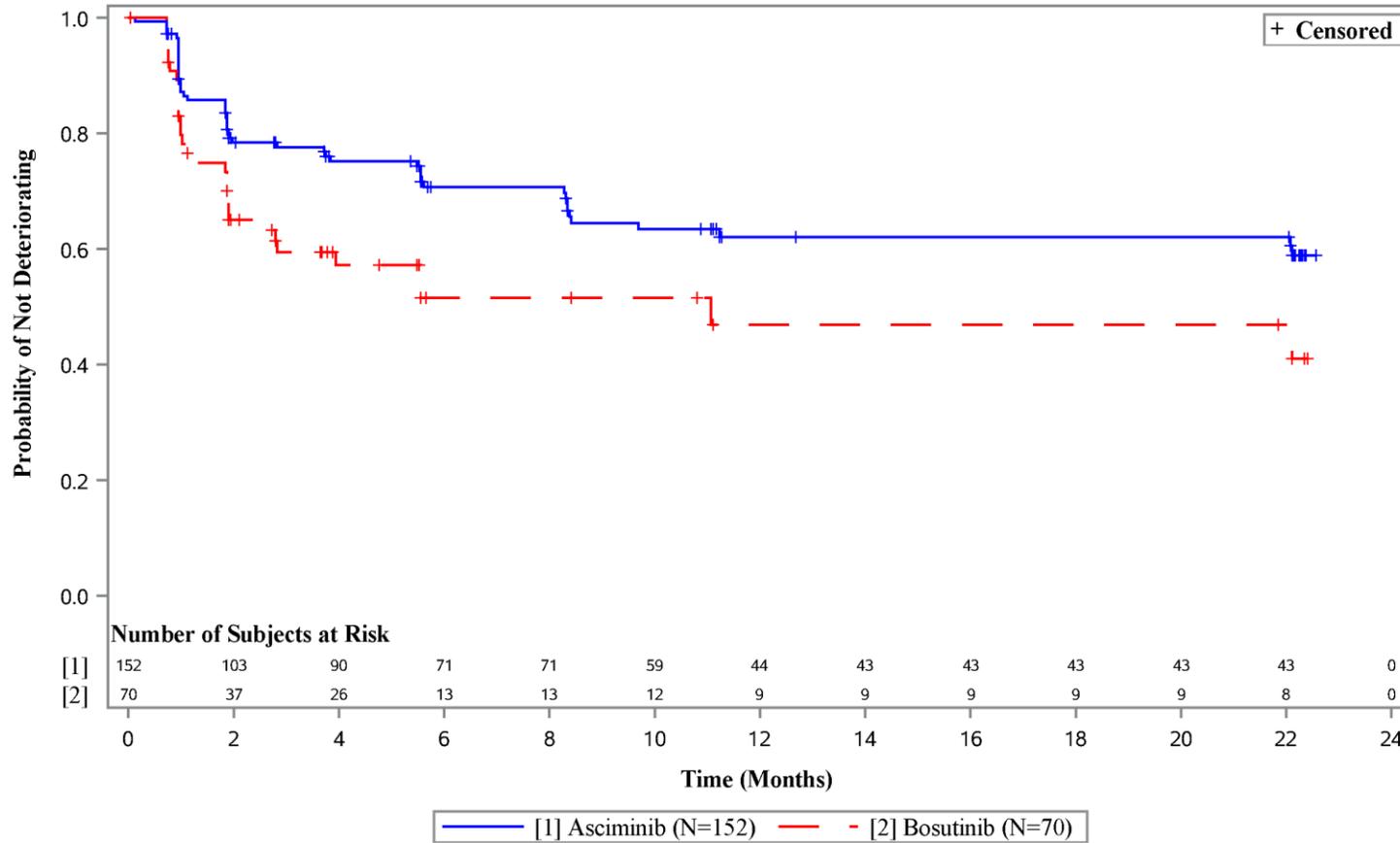
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Malaise (MID=2)



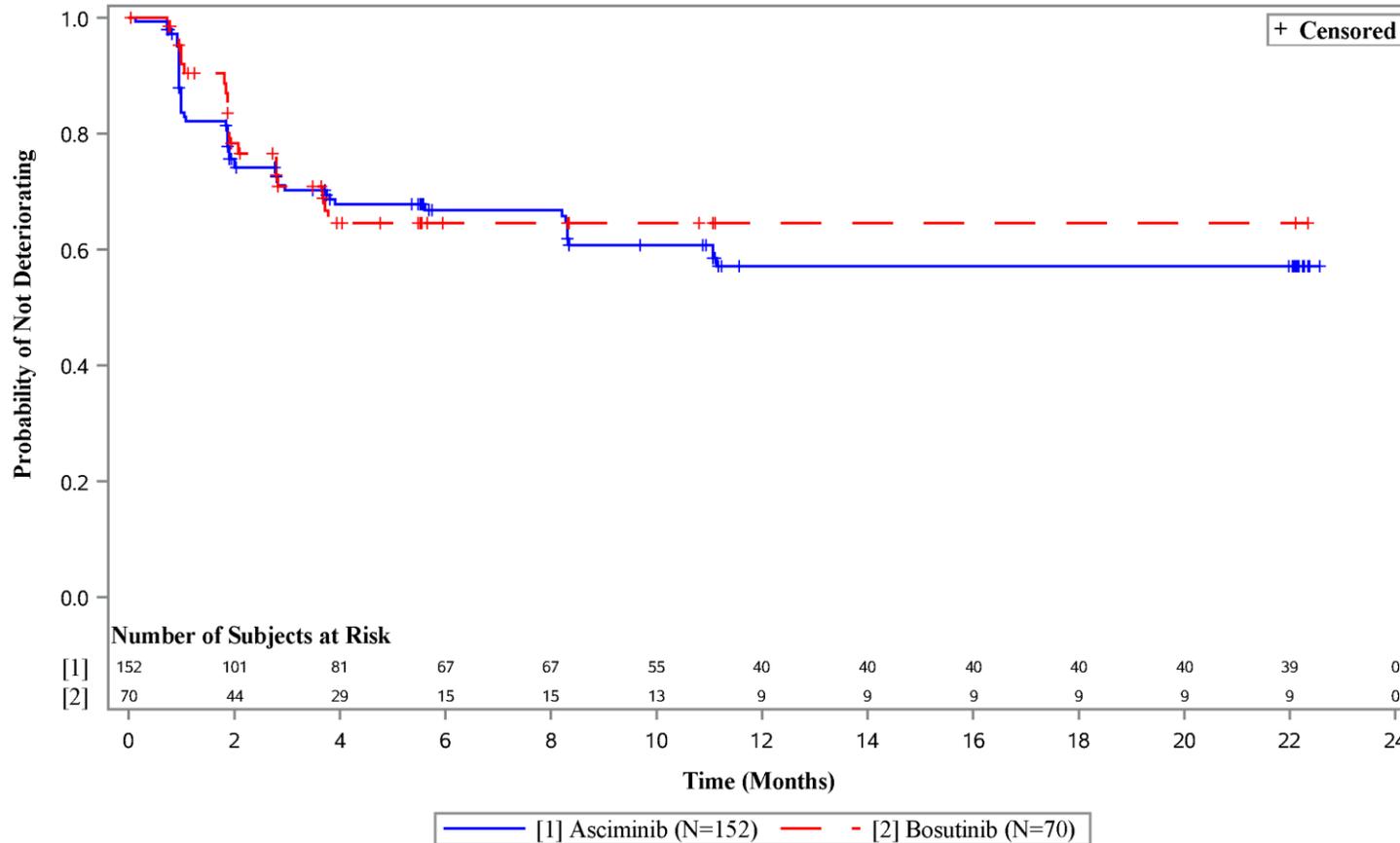
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2)



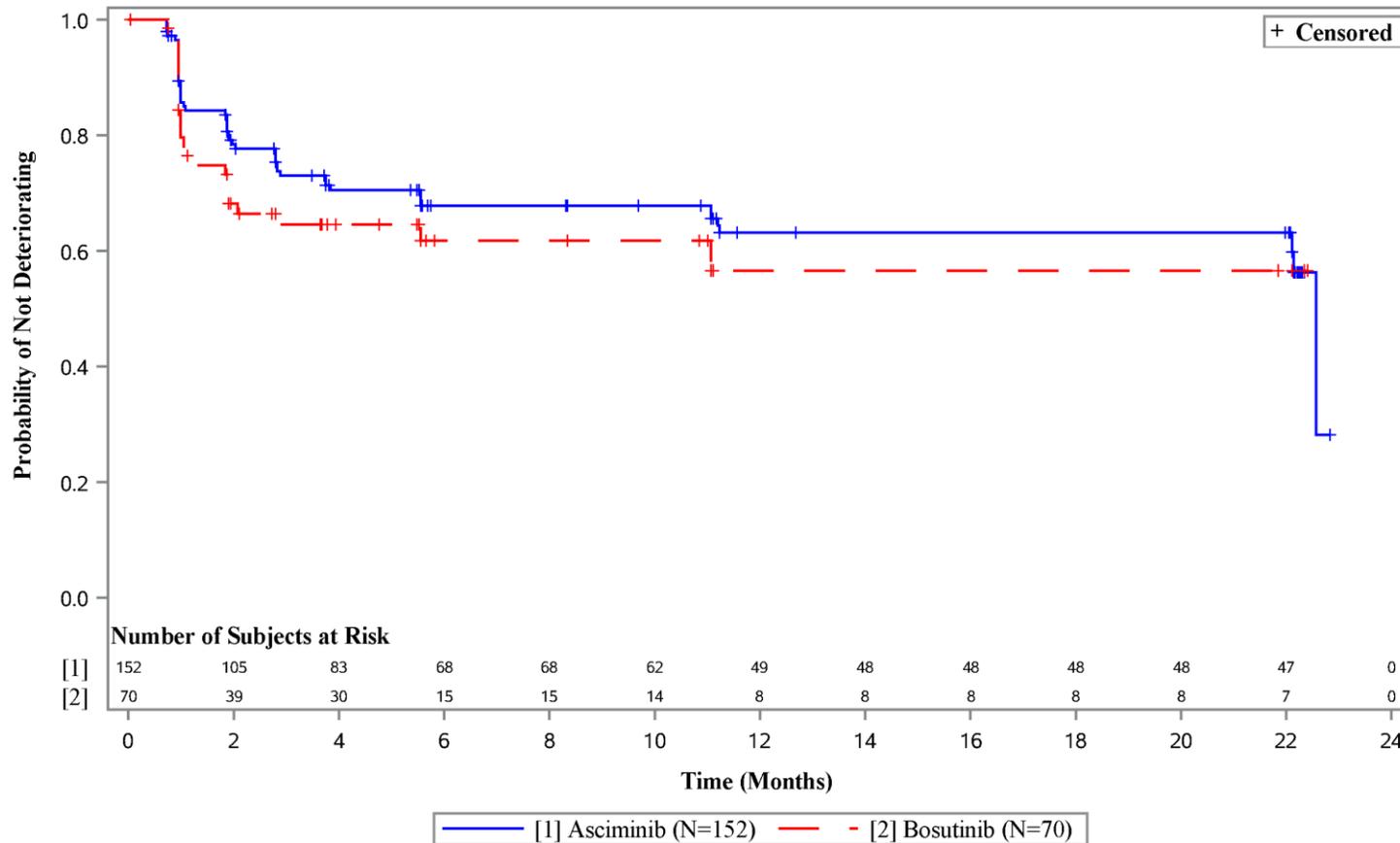
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: General Activity (MID=2)



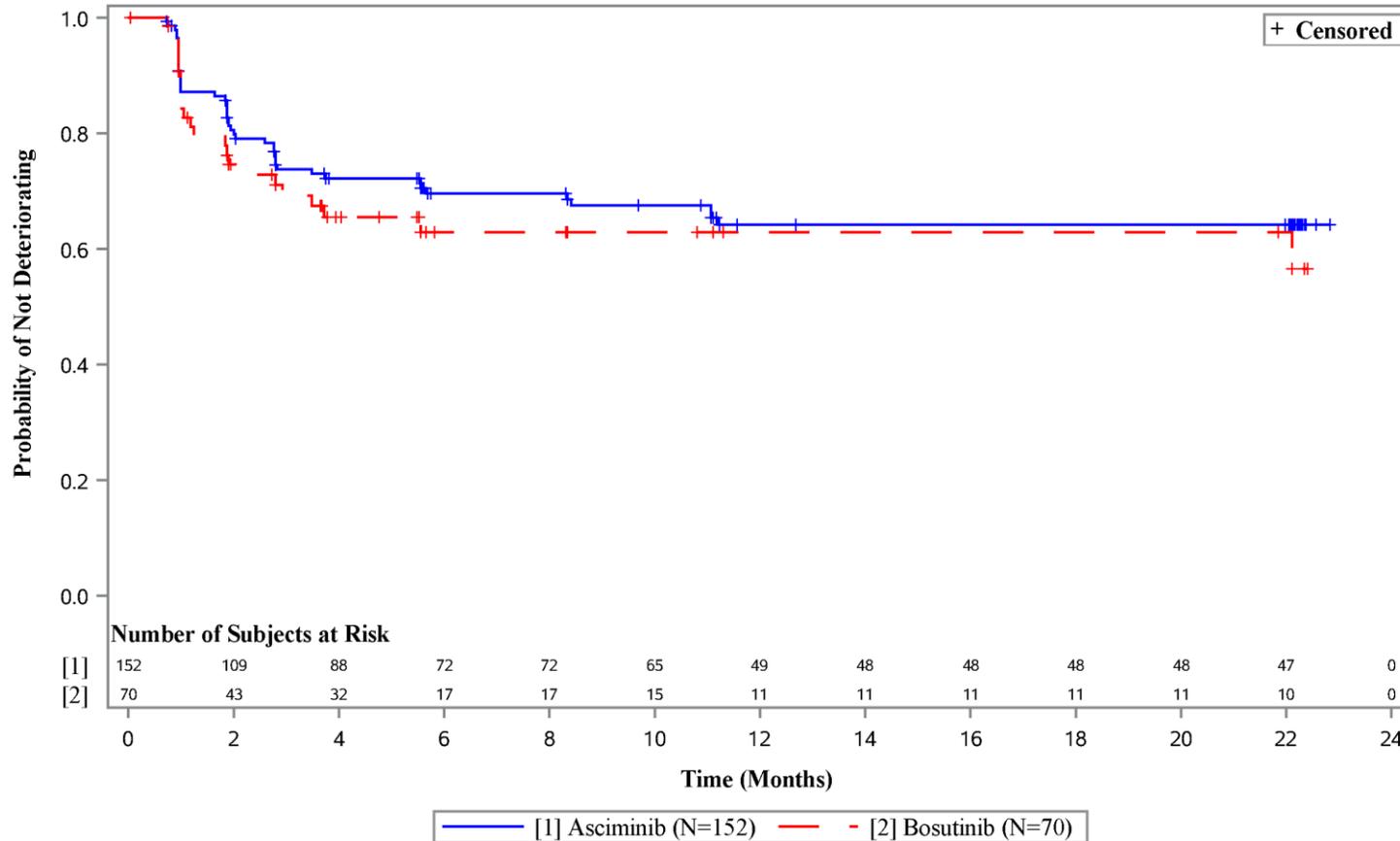
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Mood (MID=2)



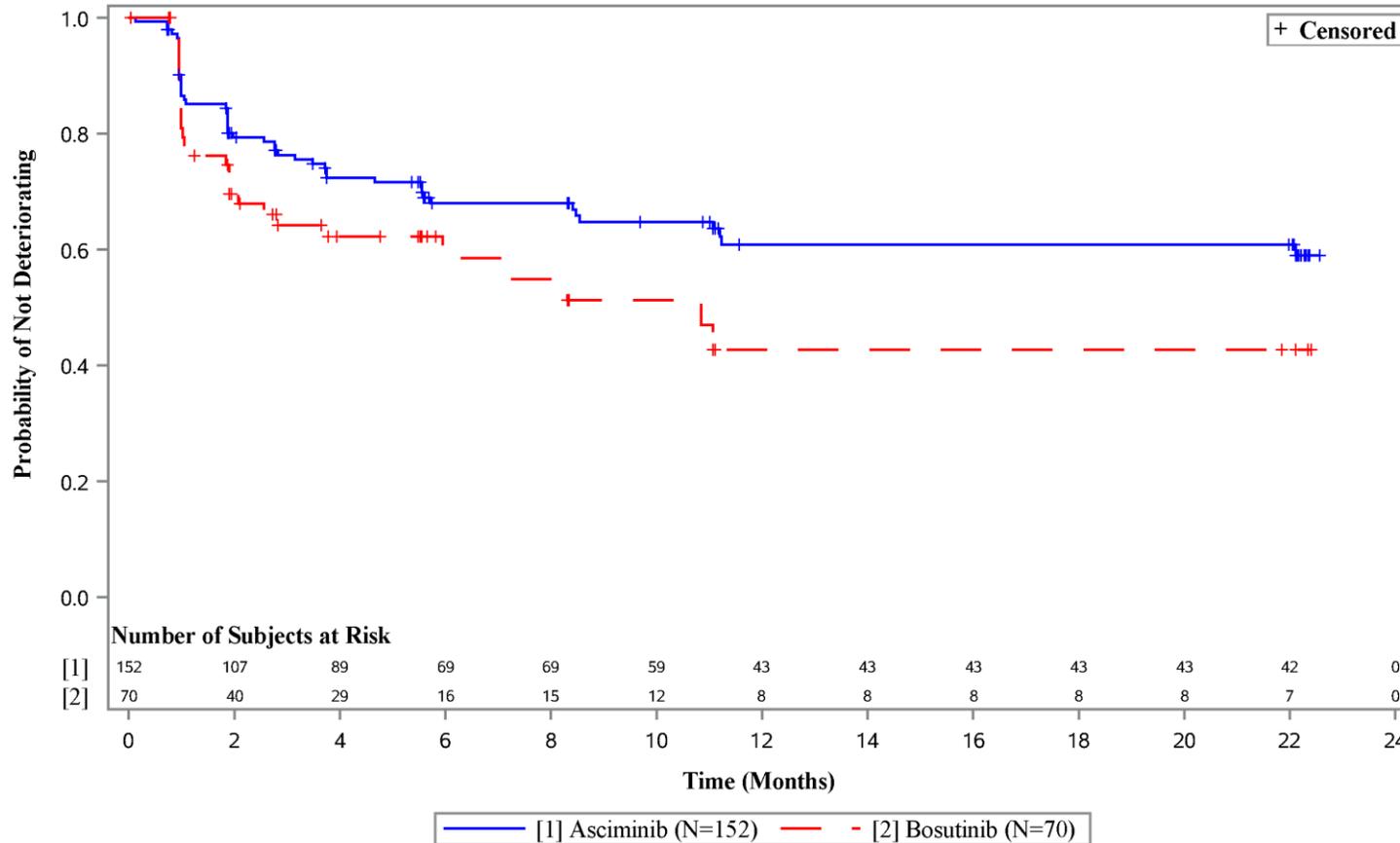
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)



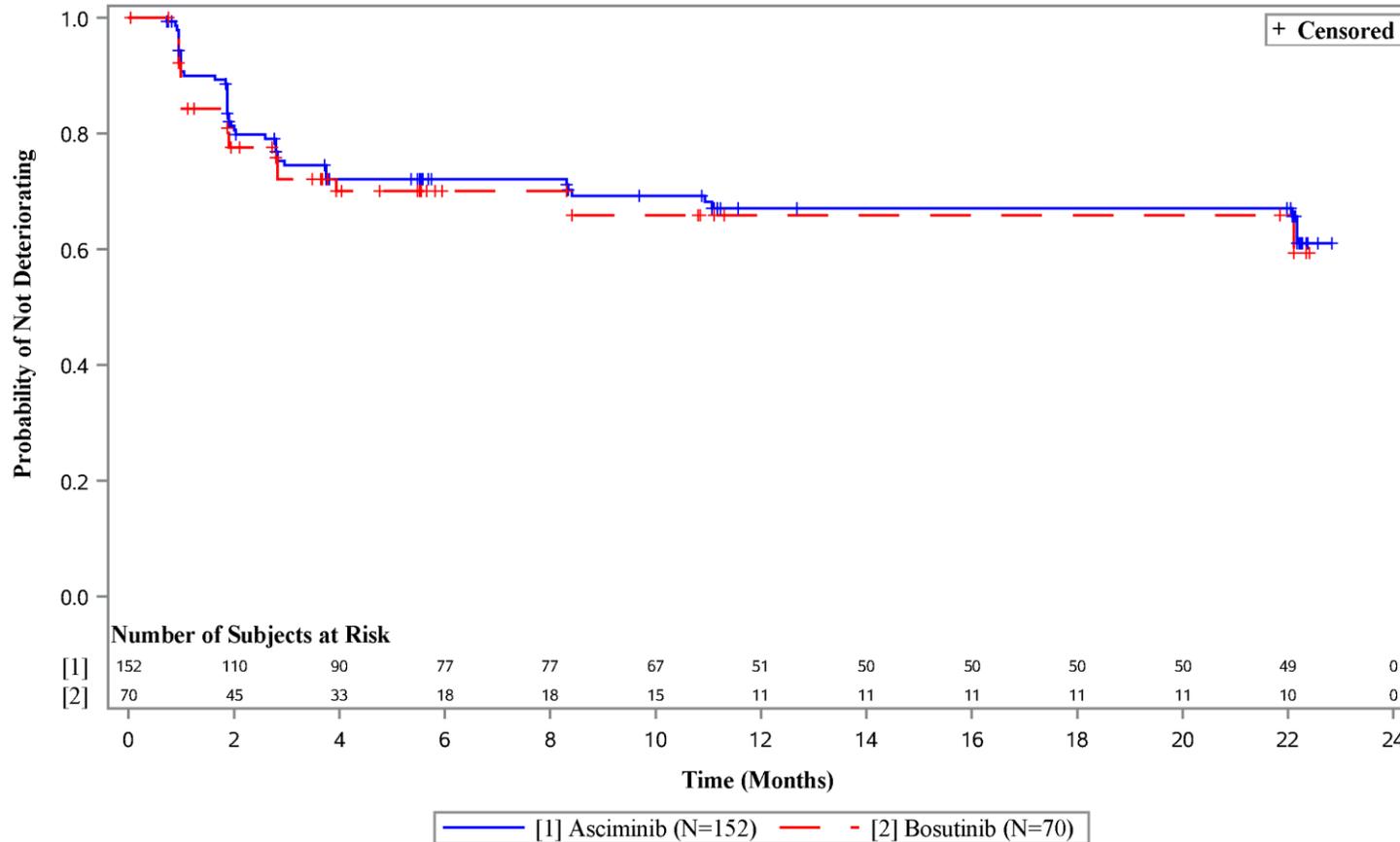
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)



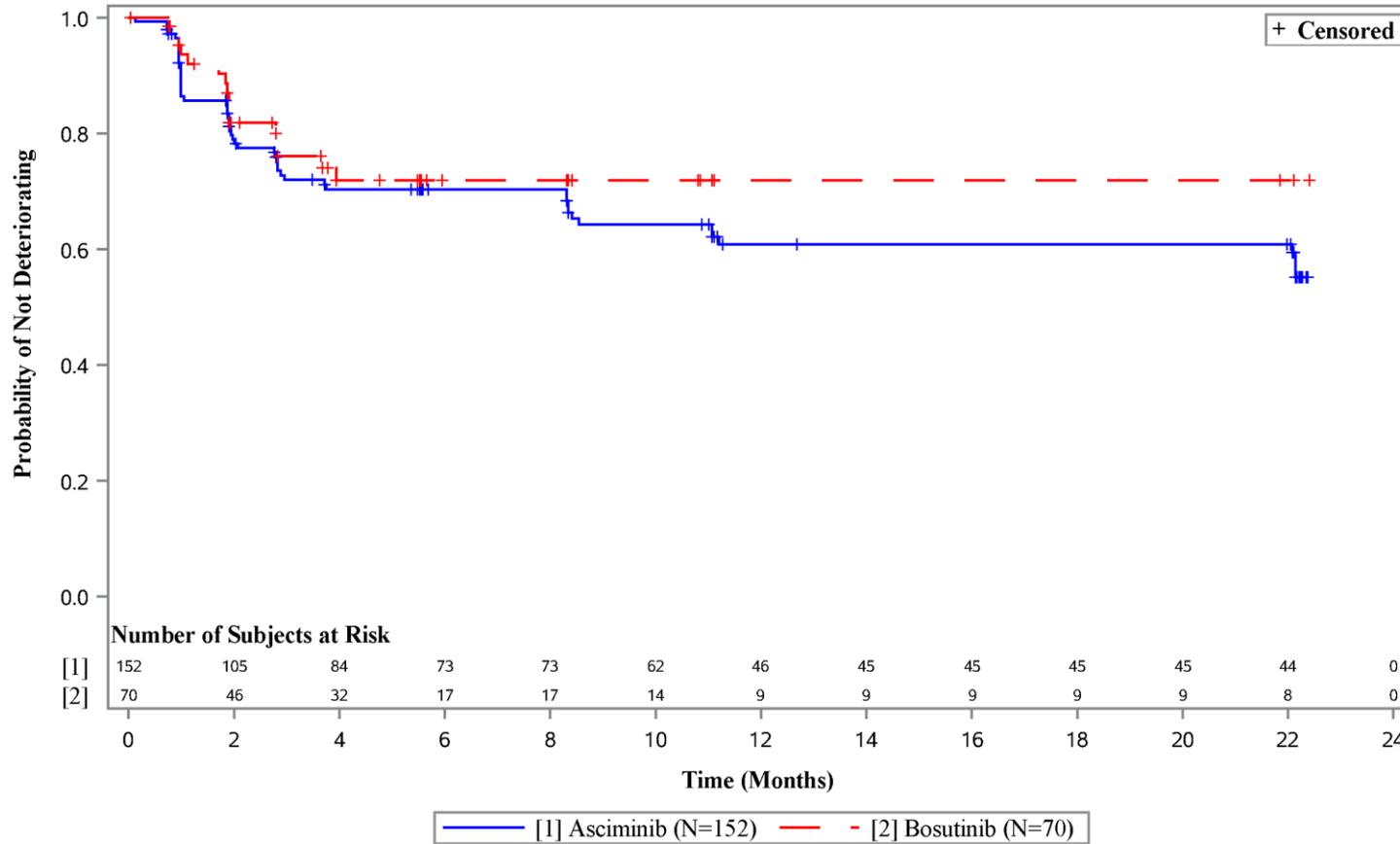
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Walking (MID=2)



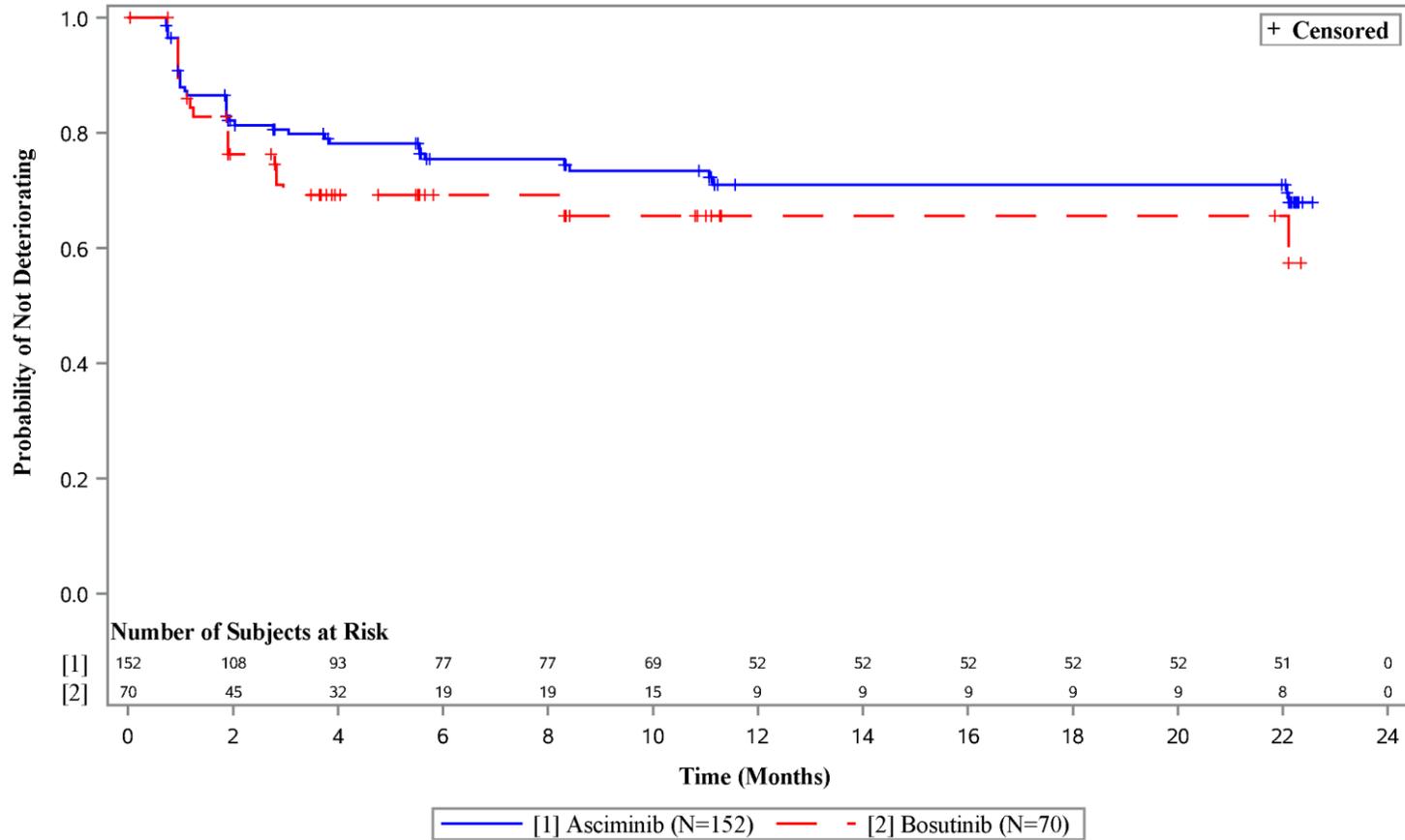
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)



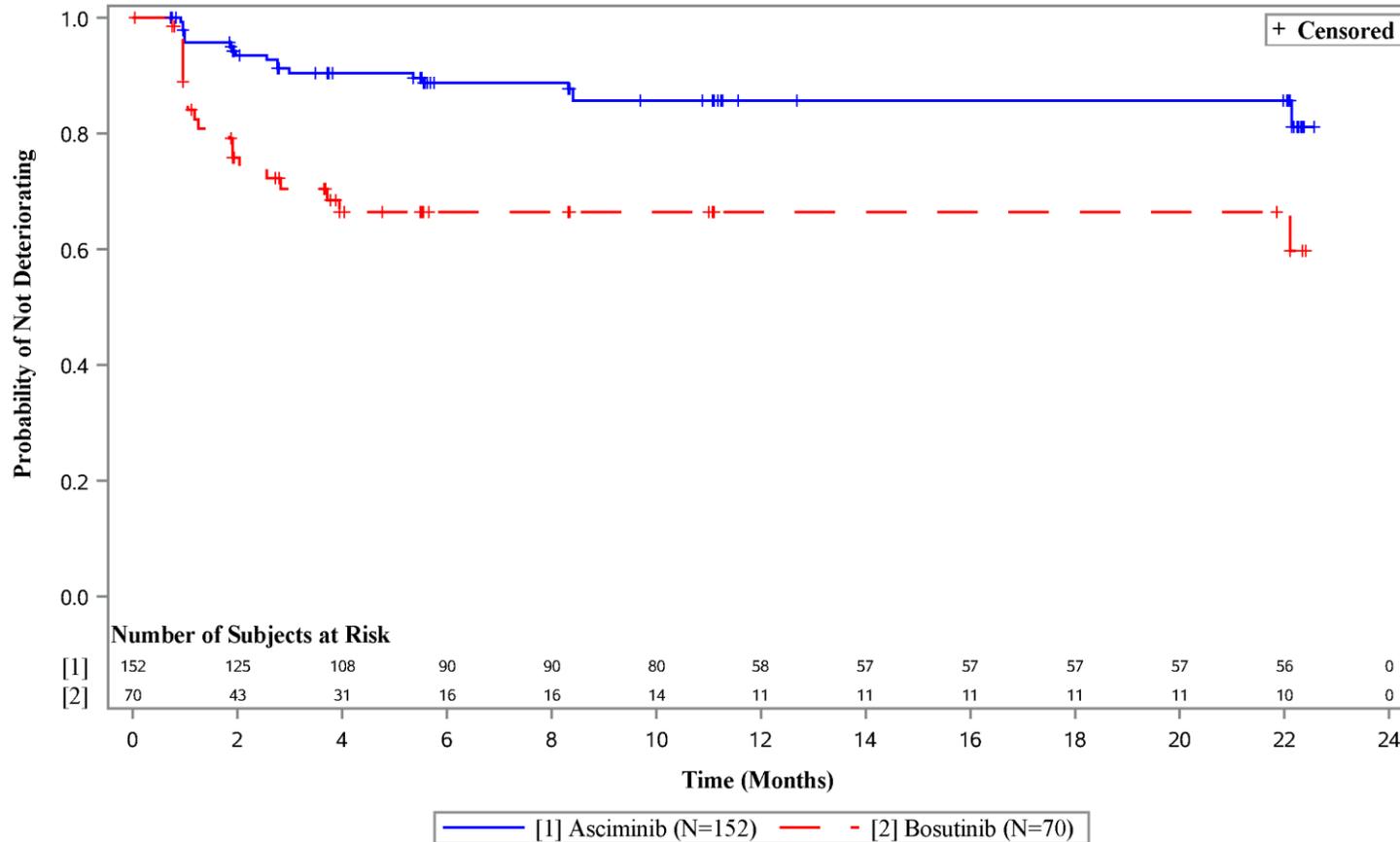
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)



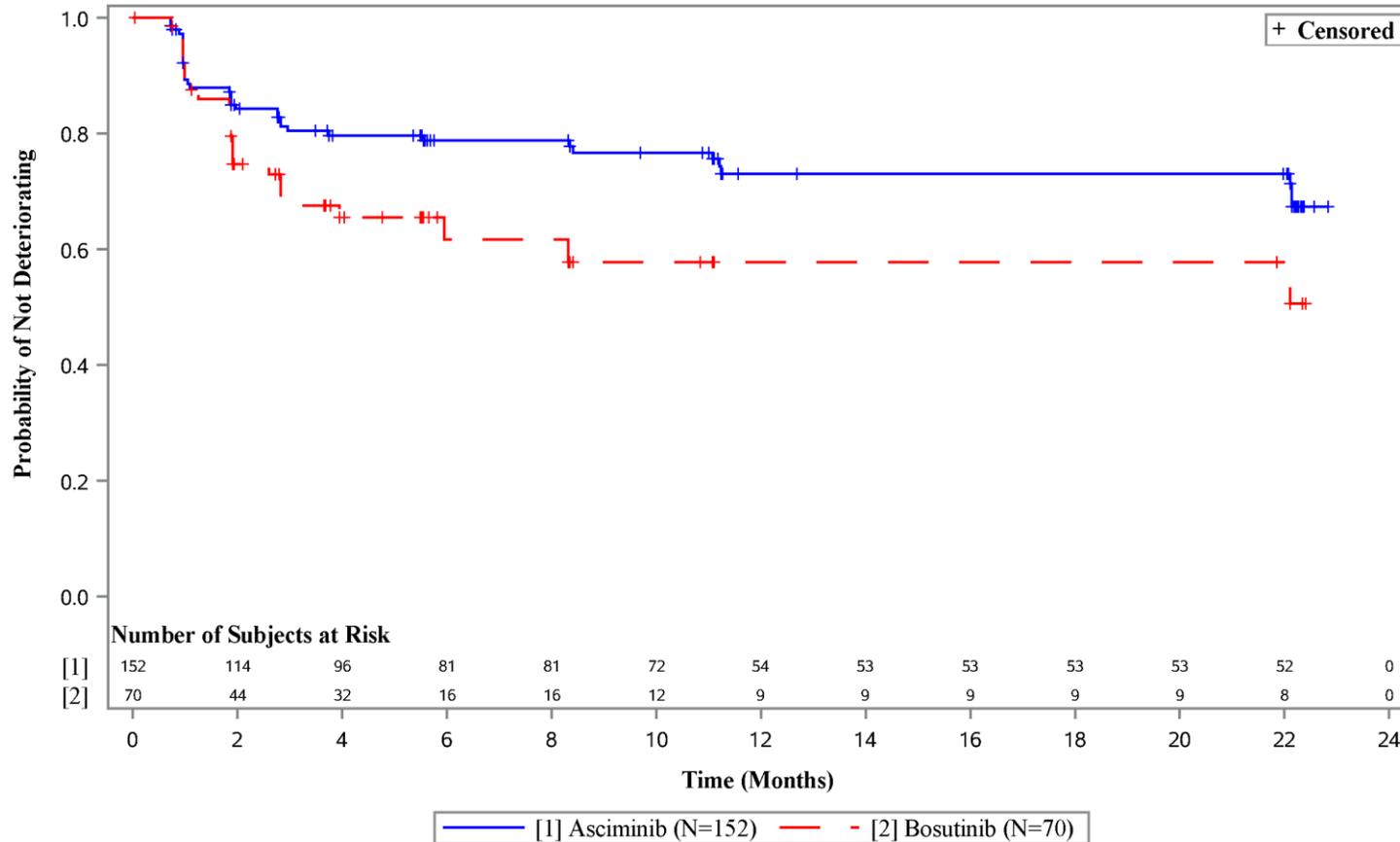
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-3-1: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Anhang 4-G.1.2: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-1-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	HR [2] [95% CI]
EQ-5D-5L:												
VAS	7	150	71 (47.3%)	79 (52.7%)	8.31	(2.83, N.A.)	69	39 (56.5%)	30 (43.5%)	1.87	(1.05, 5.55)	0.696 (0.467, 1.037) 0.0748
VAS	10	150	63 (42.0%)	87 (58.0%)	22.28	(5.68, N.A.)	69	35 (50.7%)	34 (49.3%)	2.83	(1.87, N.A.)	0.736 (0.484, 1.122) 0.1541
VAS	15	150	46 (30.7%)	104 (69.3%)	N.A.	(N.A., N.A.)	69	24 (34.8%)	45 (65.2%)	N.A.	(3.68, N.A.)	0.771 (0.467, 1.270) 0.3070

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

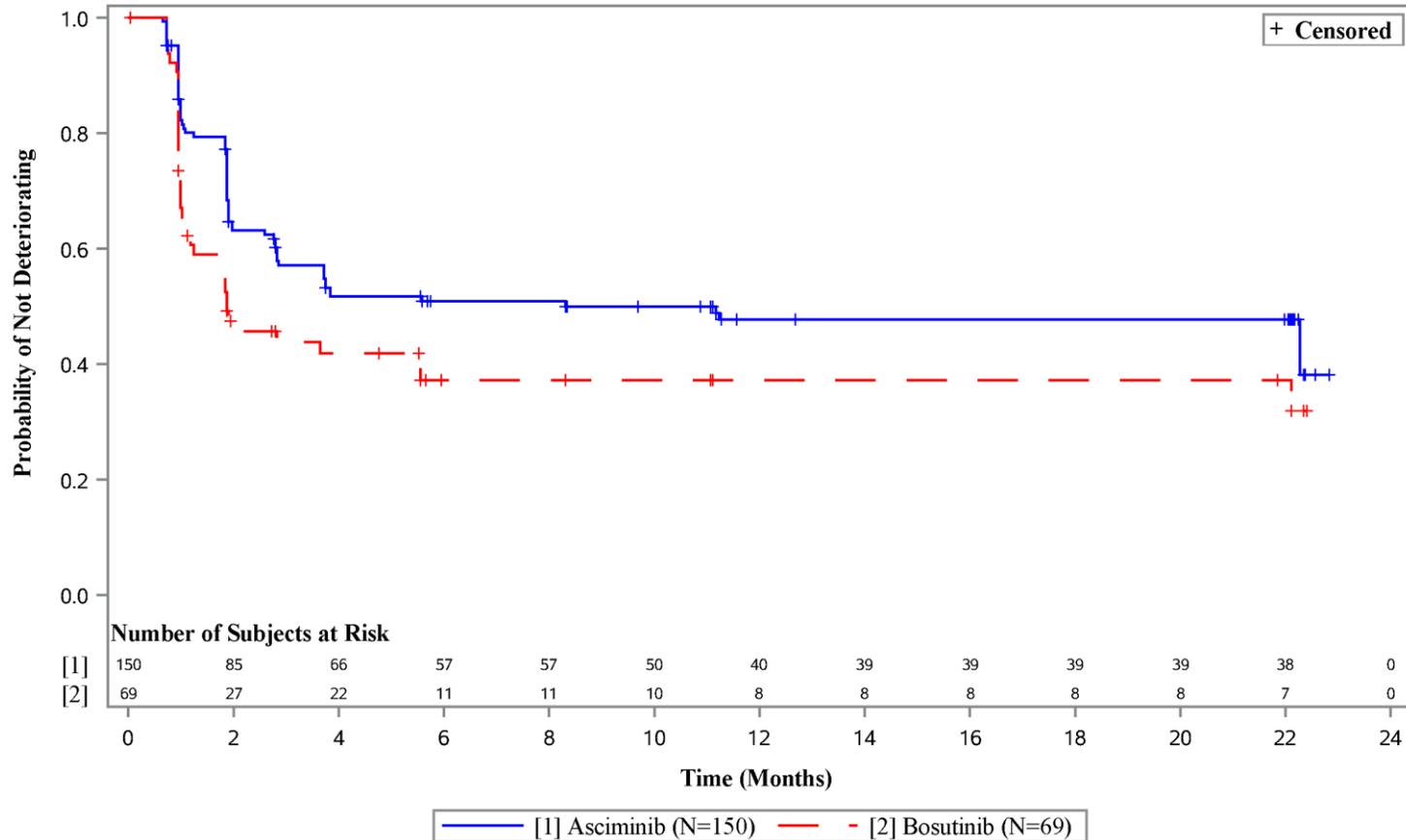
[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-1-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7)



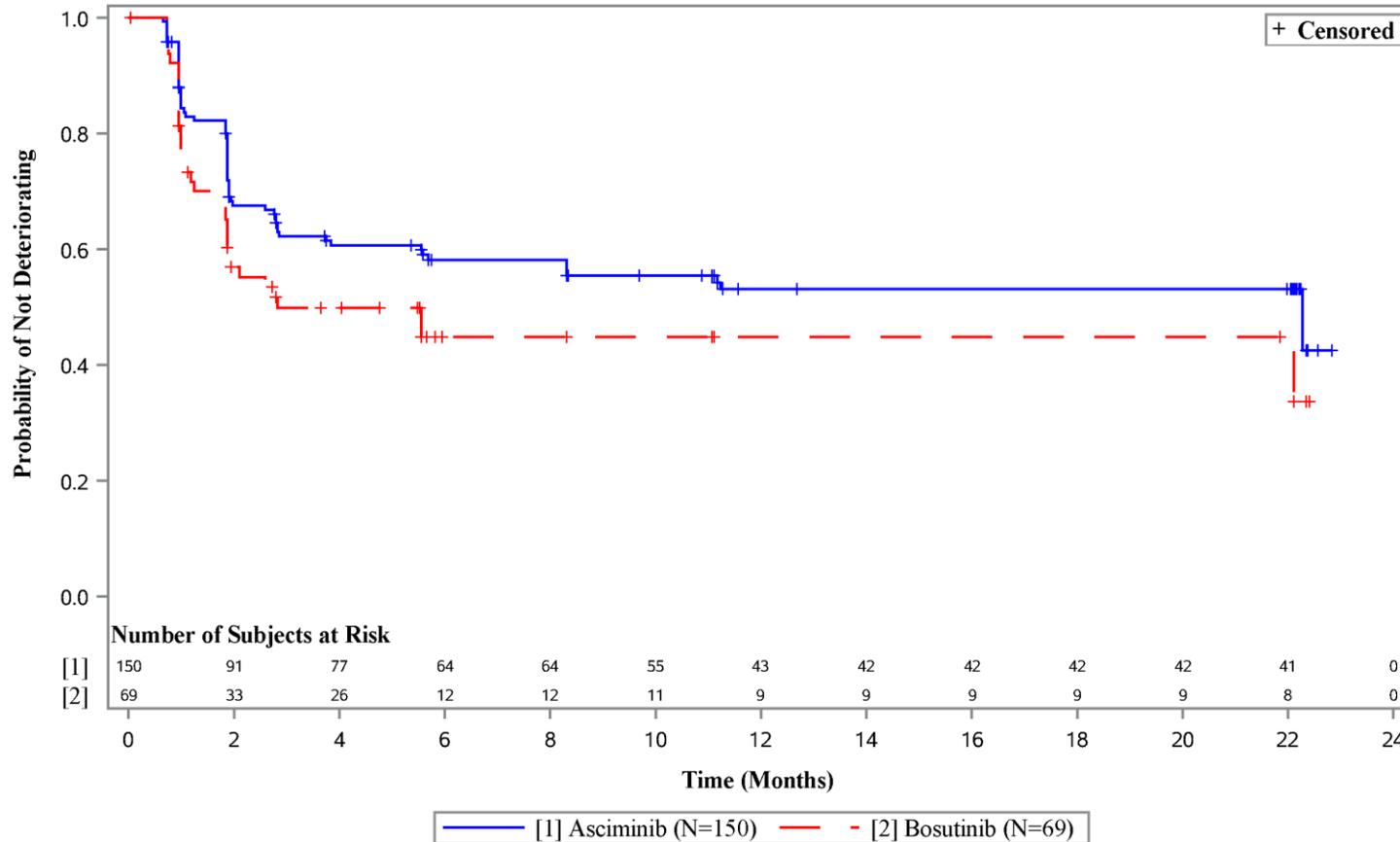
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-1-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=10)



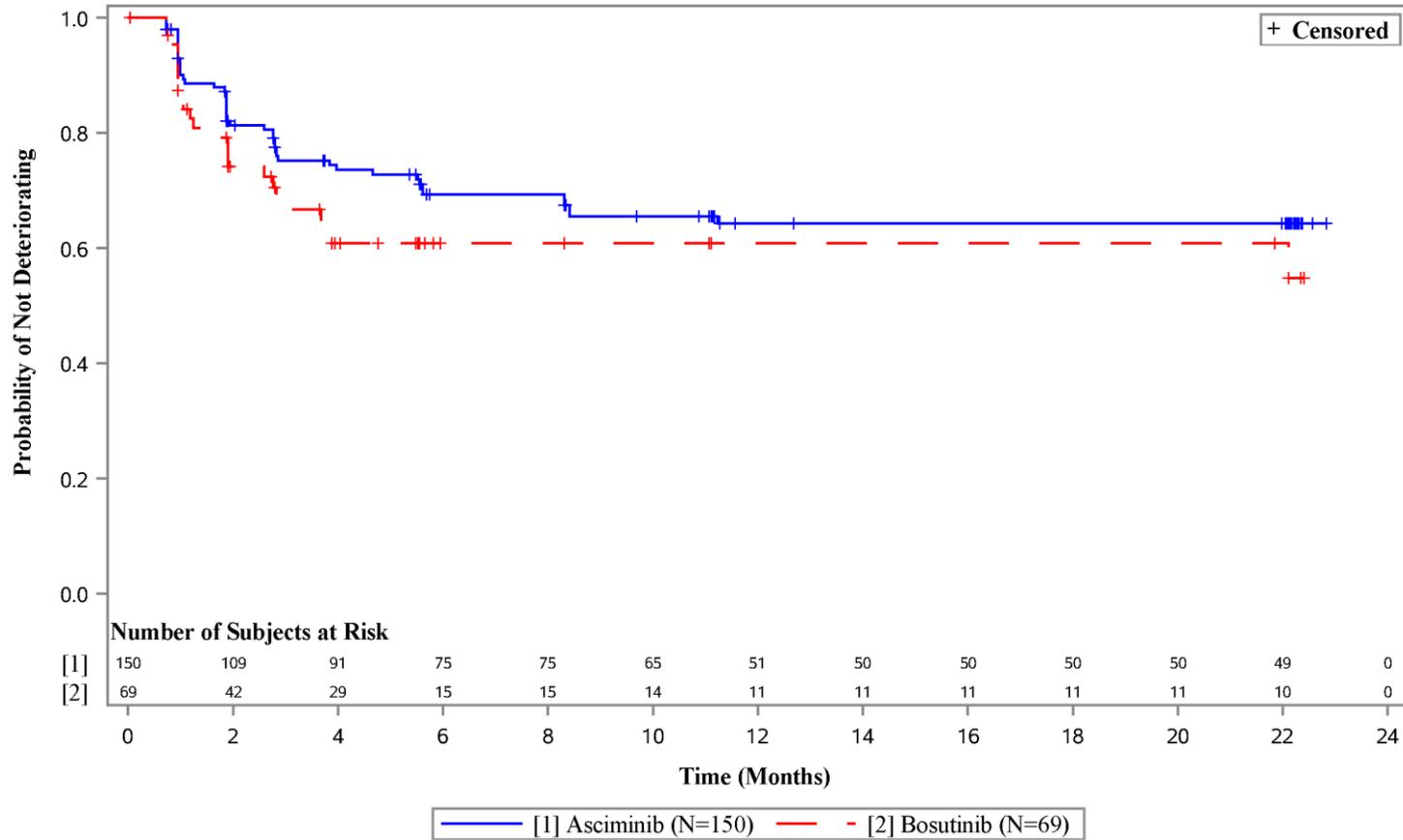
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-1-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=15)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Anhang 4-G.1.3: Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 8-1-4-4-1: PGIC-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value
PGIC-CML:													
PGIC	5,6,7	157	19 (12.1%)	138 (87.9%)	N.A.	(N.A., N.A.)	76	13 (17.1%)	63 (82.9%)	N.A.	(N.A., N.A.)	0.583 (0.286, 1.189)	0.1381

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

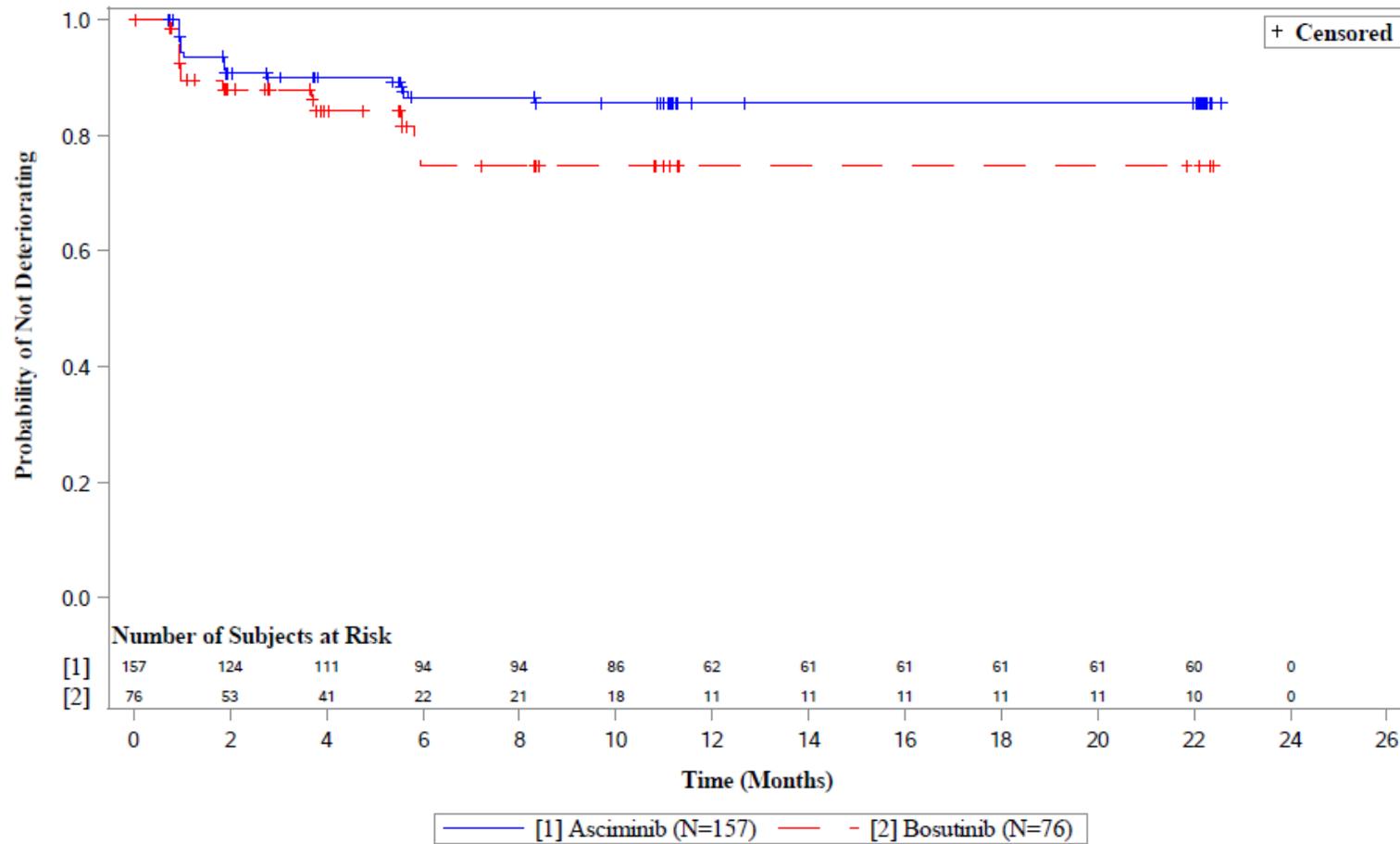
[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05a-Time to Event (PGIC New)
v0_2.sas EXECUTED: May 16, 2022 at 12:05 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 8-1-4-4-1: PGIC: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)
 PGIC (MID=5,6,7)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -06a- KM Plots (PGIC New) v0_1.sas
 EXECUTED: April 7, 2022 at 08:57 by CY

Anhang 4-G.1.4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-2-1: WPAI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
WPAI-CML:												
Percent work time missed due to problem	15	64	17 (26.6%)	47 (73.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	2.152	(0.618, 7.494)	0.2288
Percent impairment while working due to problem	15	57	10 (17.5%)	47 (82.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.178	(0.364, 3.816)	0.7850
Percent overall work impairment due to problem	15	57	17 (29.8%)	40 (70.2%)	22.31 (22.08, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.574	(0.557, 4.448)	0.3920
Percent activity impairment due to problem	15	150	41 (27.3%)	109 (72.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	69	16 (23.2%)	53 (76.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.972	(0.540, 1.752)	0.9257

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

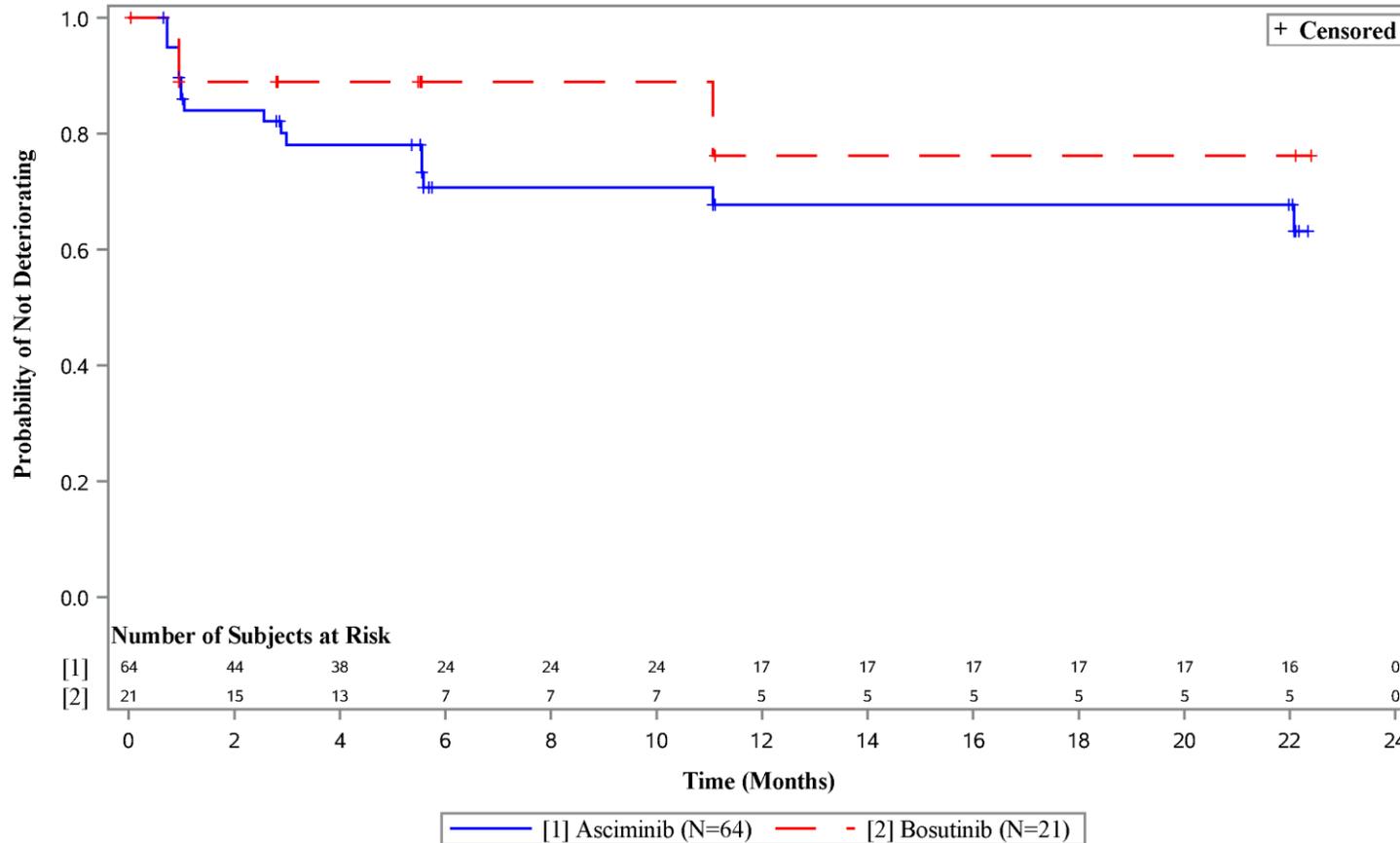
[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-2-1: WPAI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)



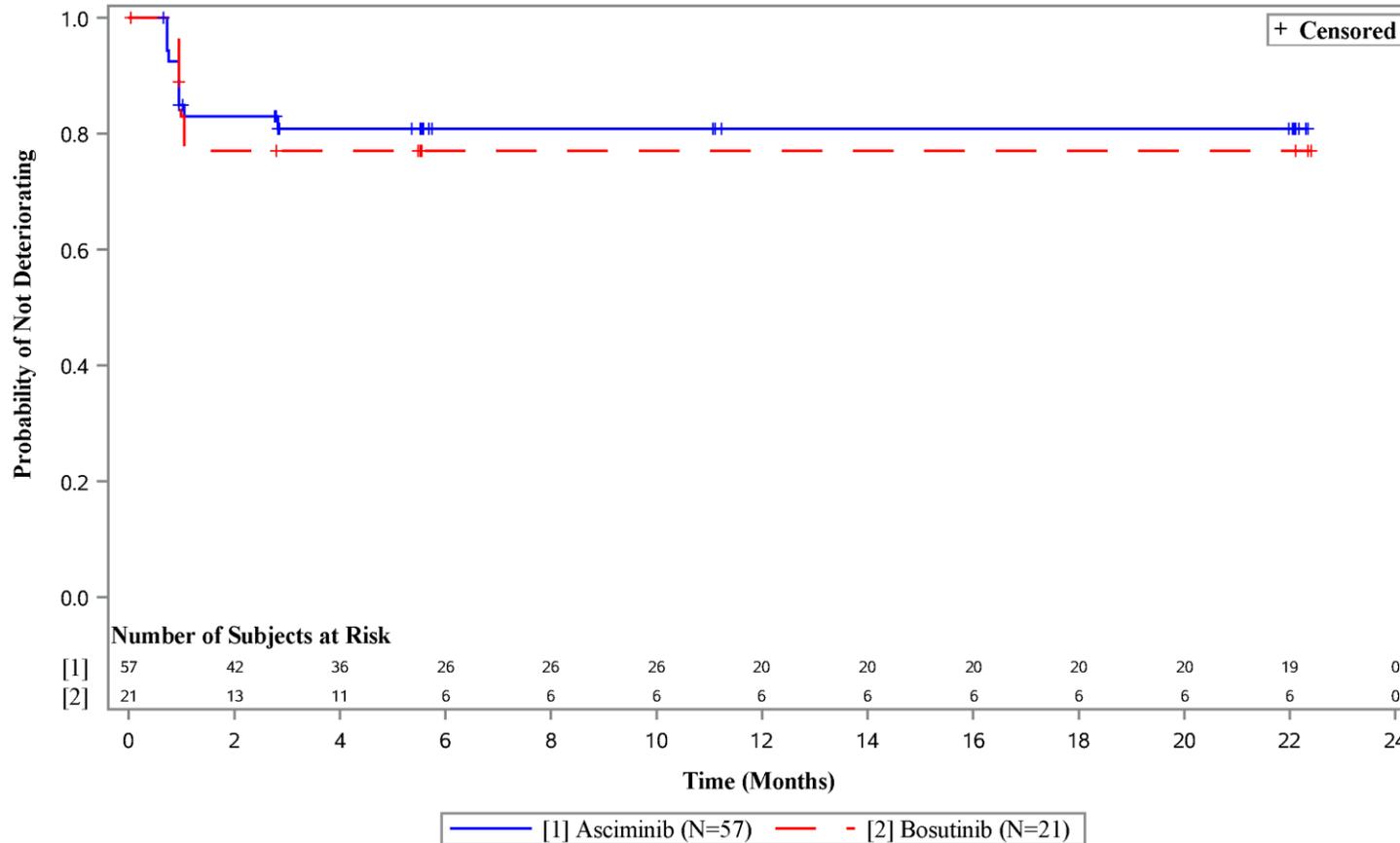
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-2-1: WPAI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)



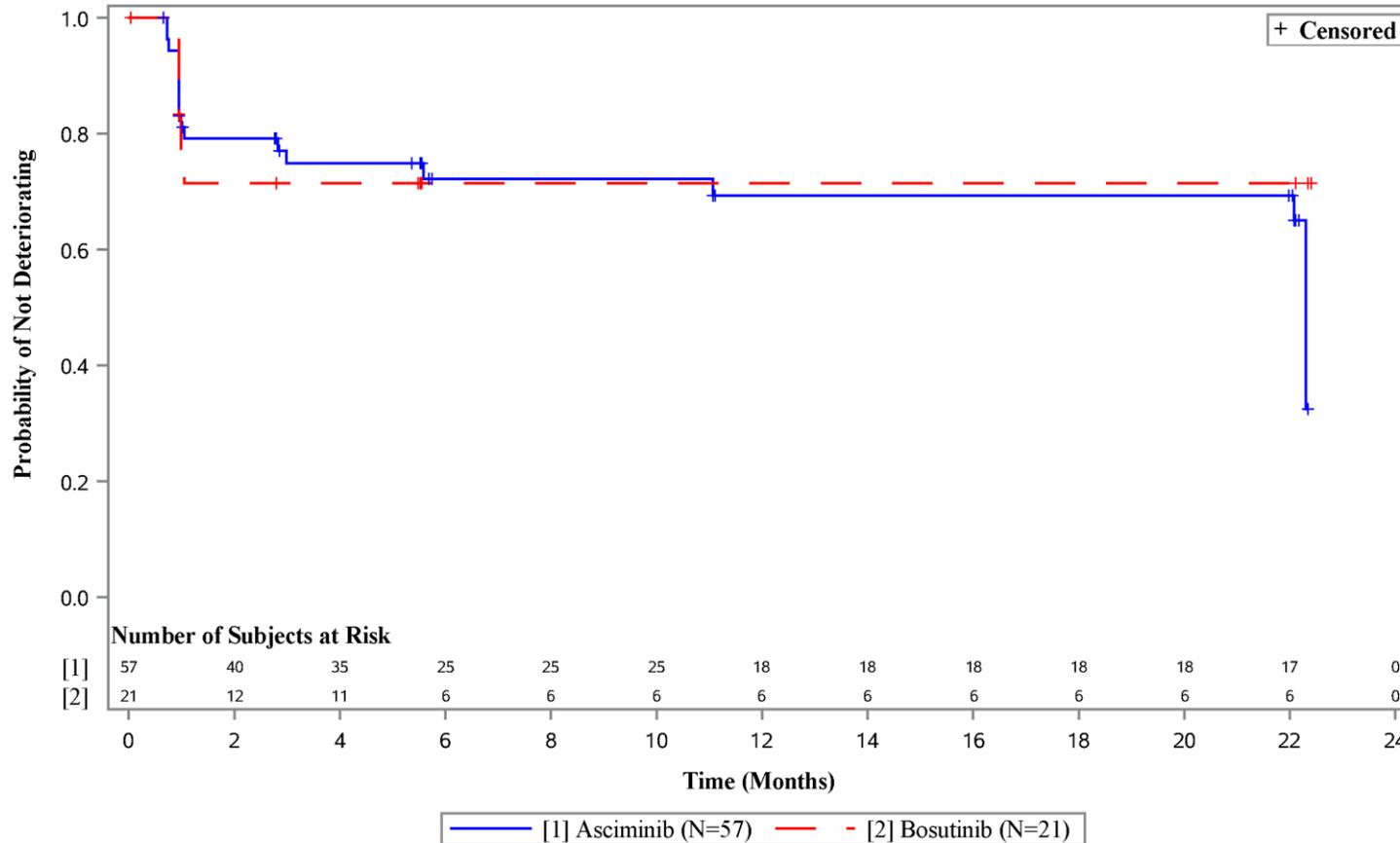
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-2-1: WPAI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)



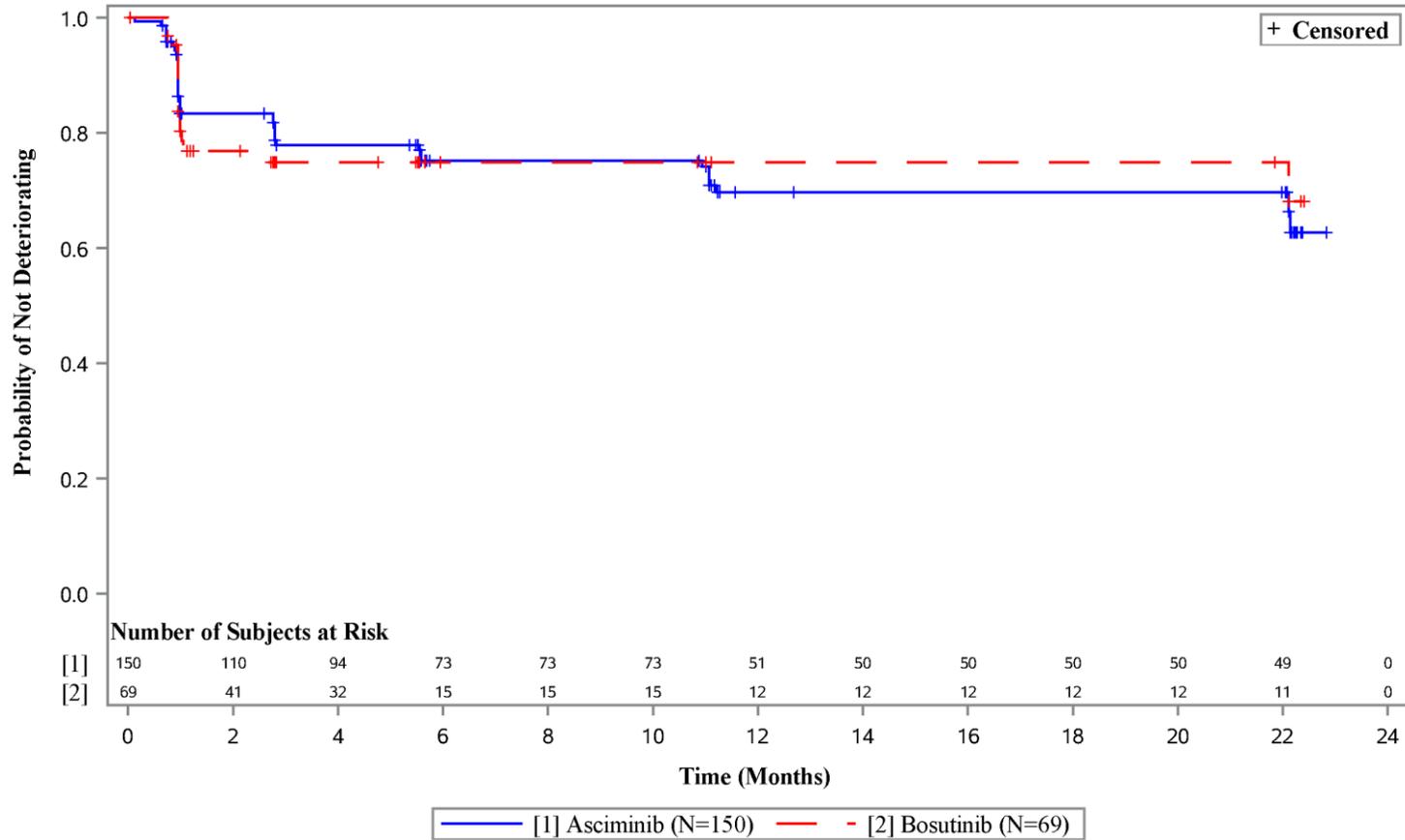
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 3-1-4-2-1: WPAI-CML: Time to first deterioration, stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

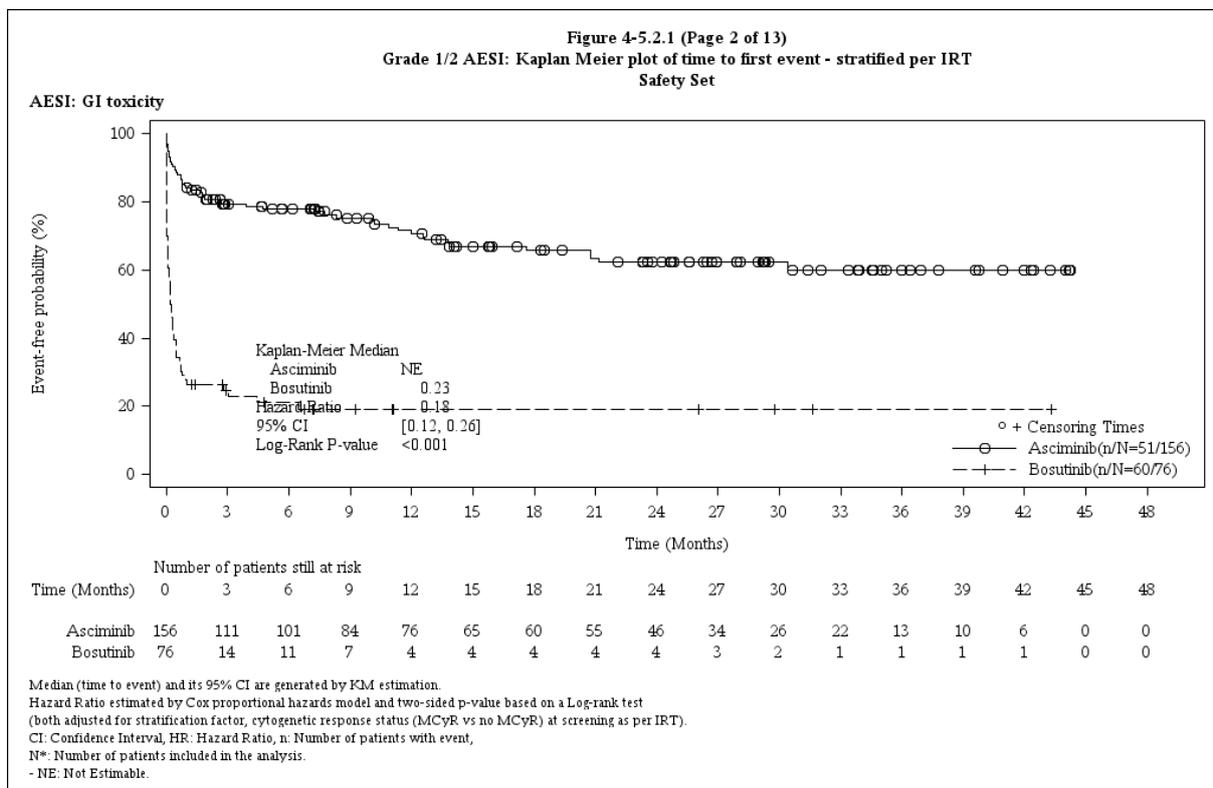
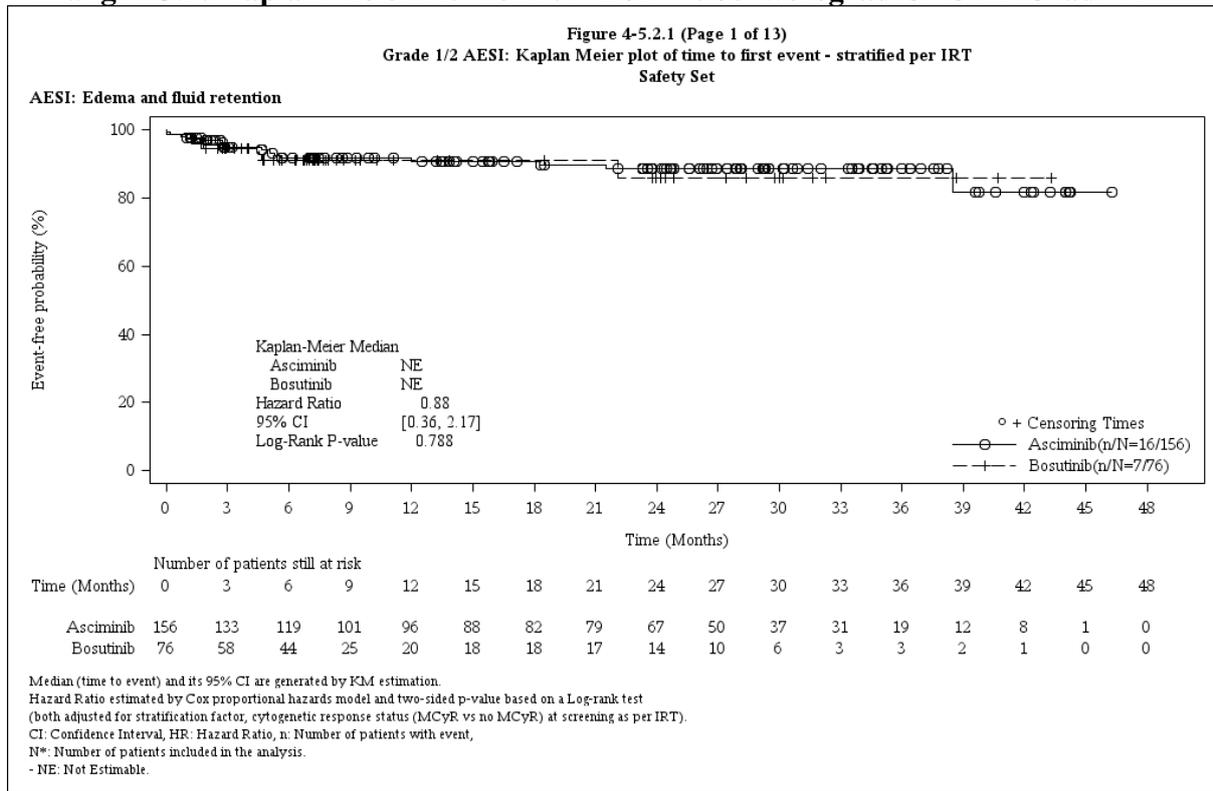
WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

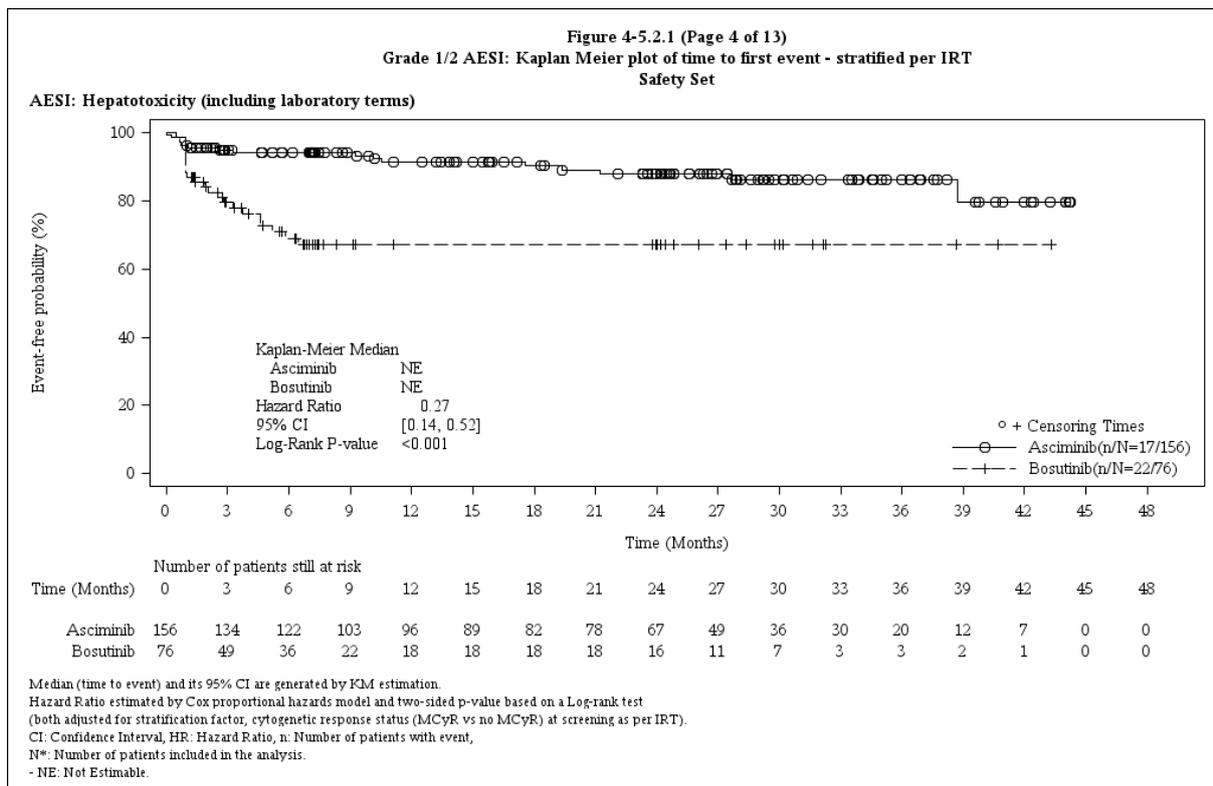
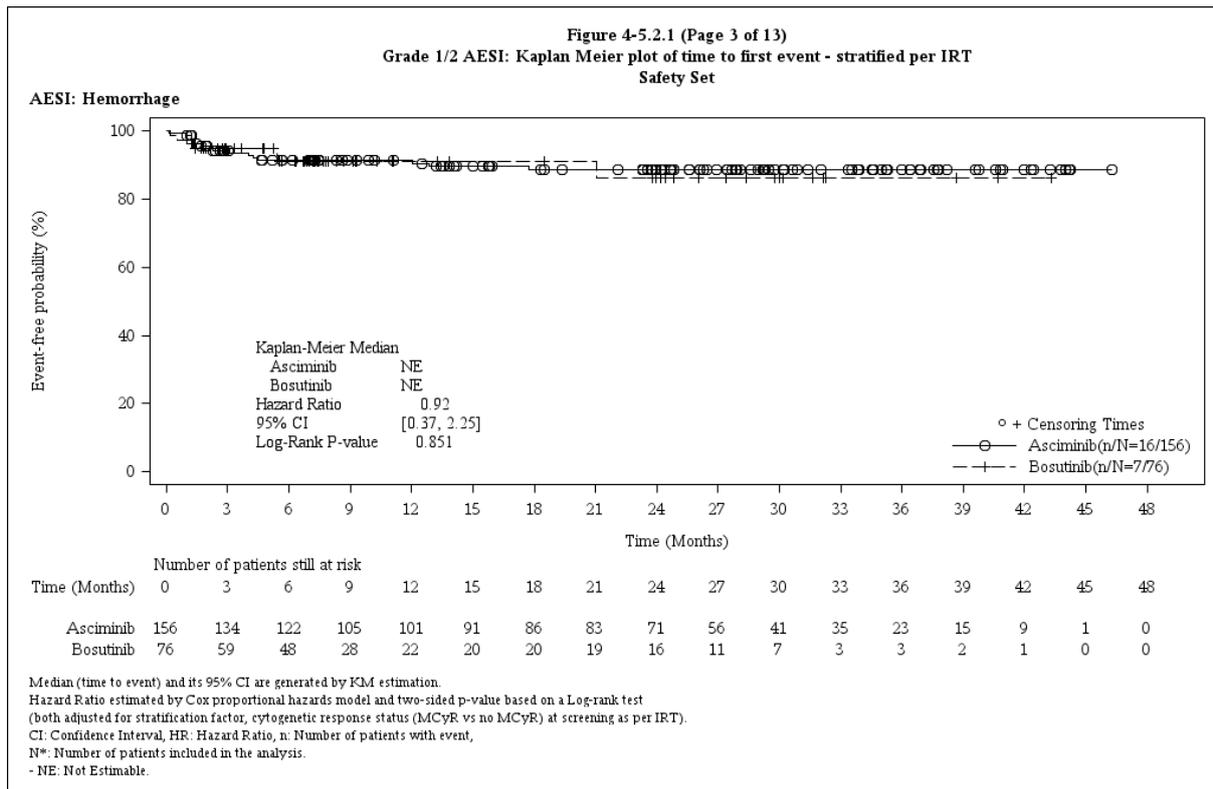


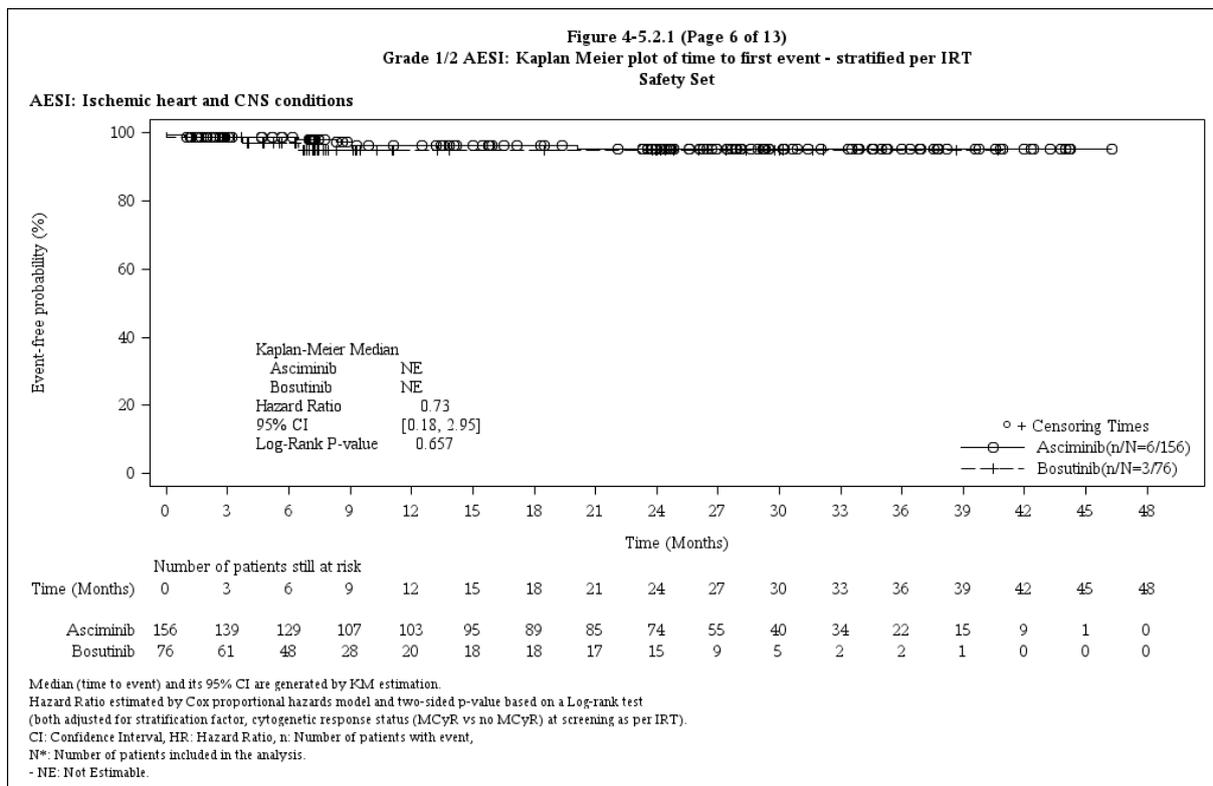
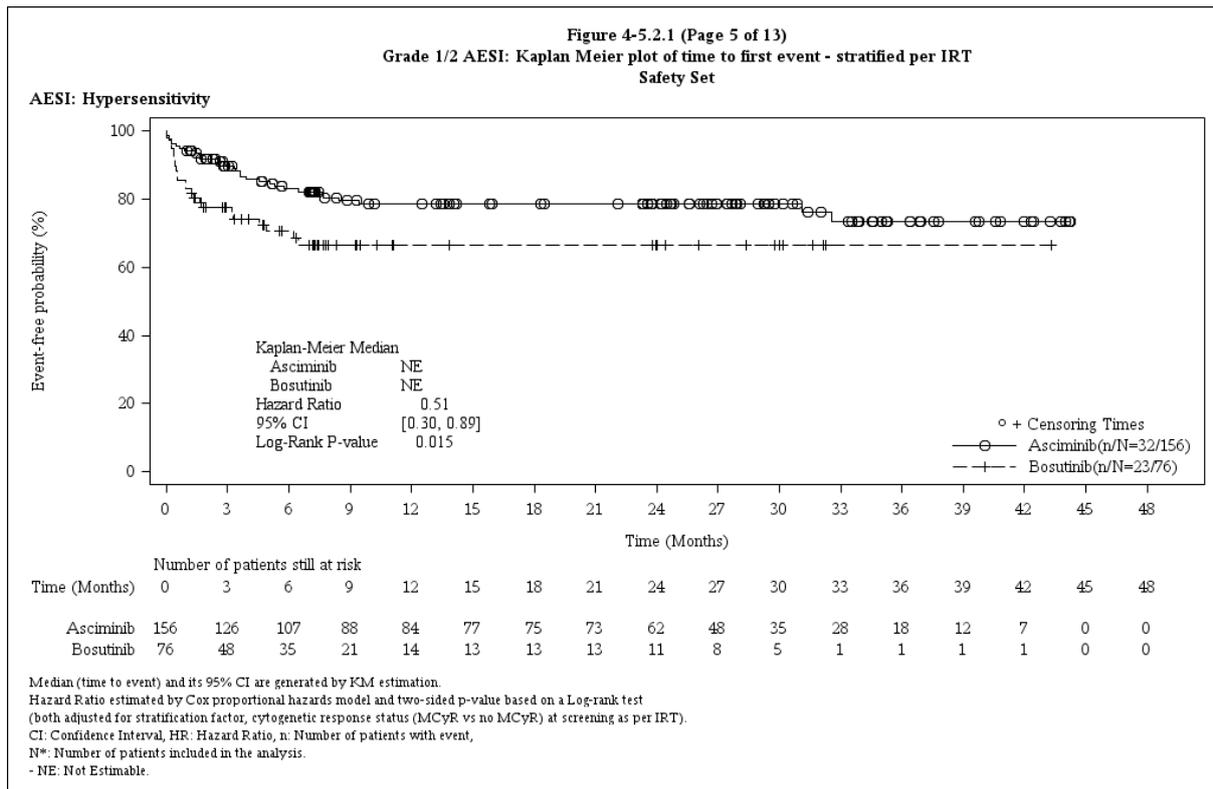
Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

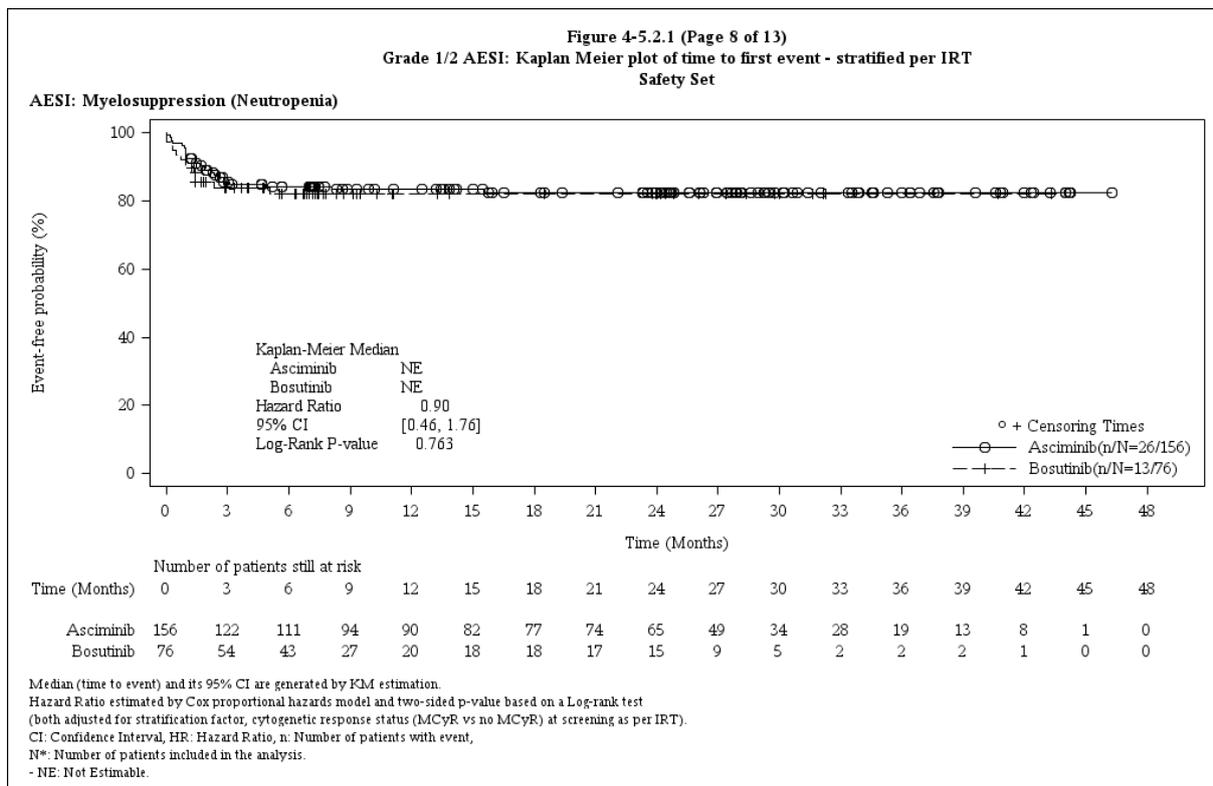
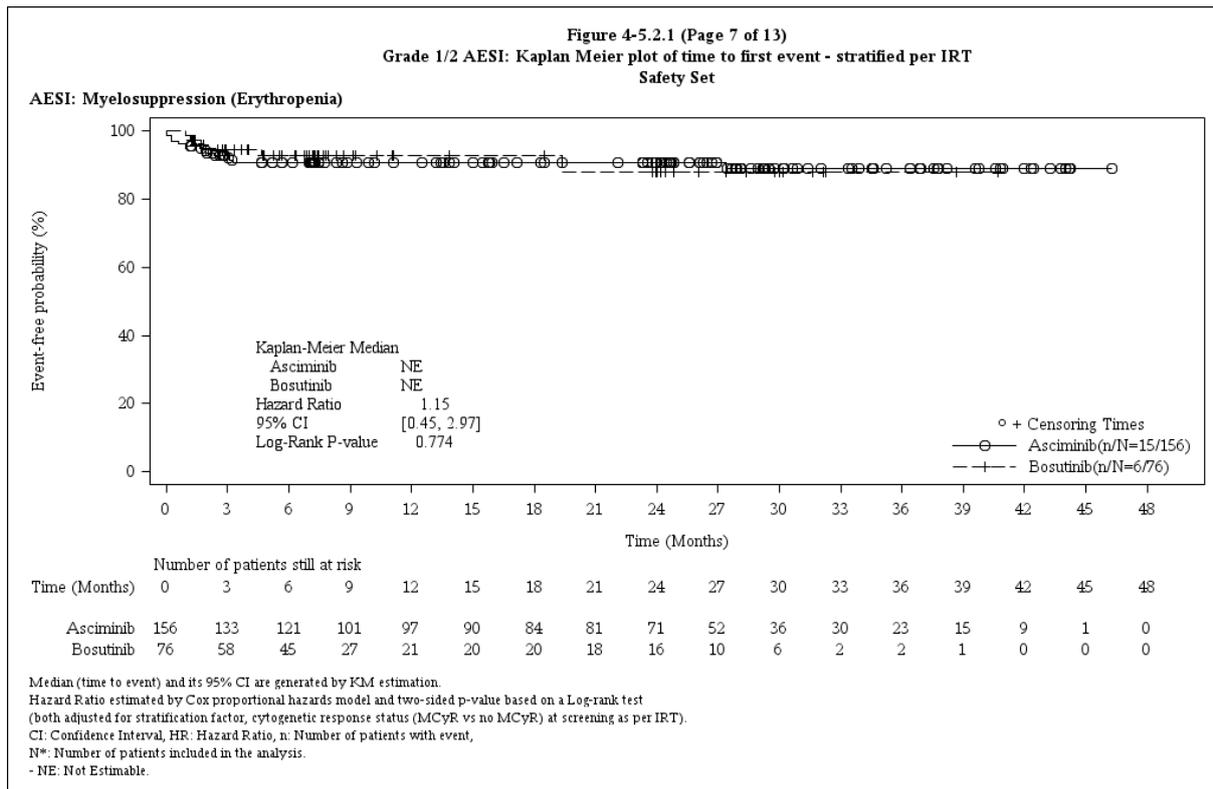
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -06- KM Plots v0_4.sas EXECUTED: June 21, 2022 at 16:13 by CY

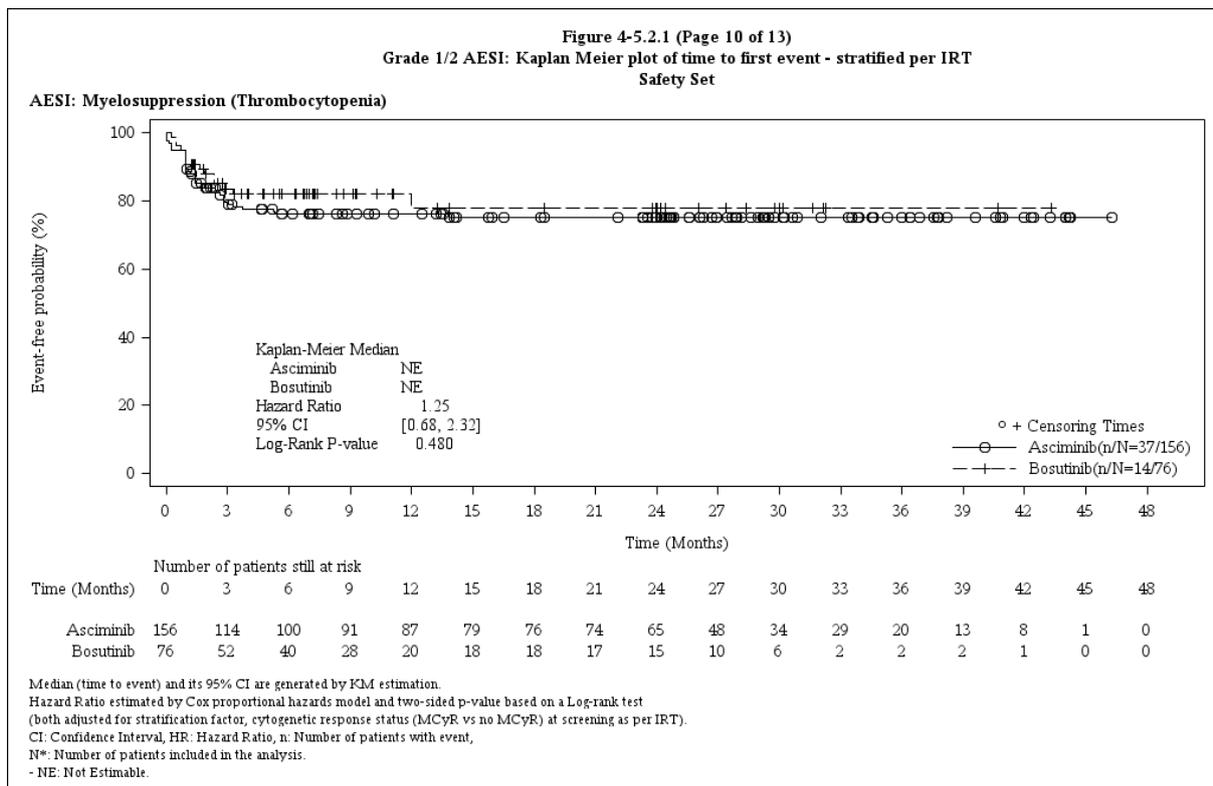
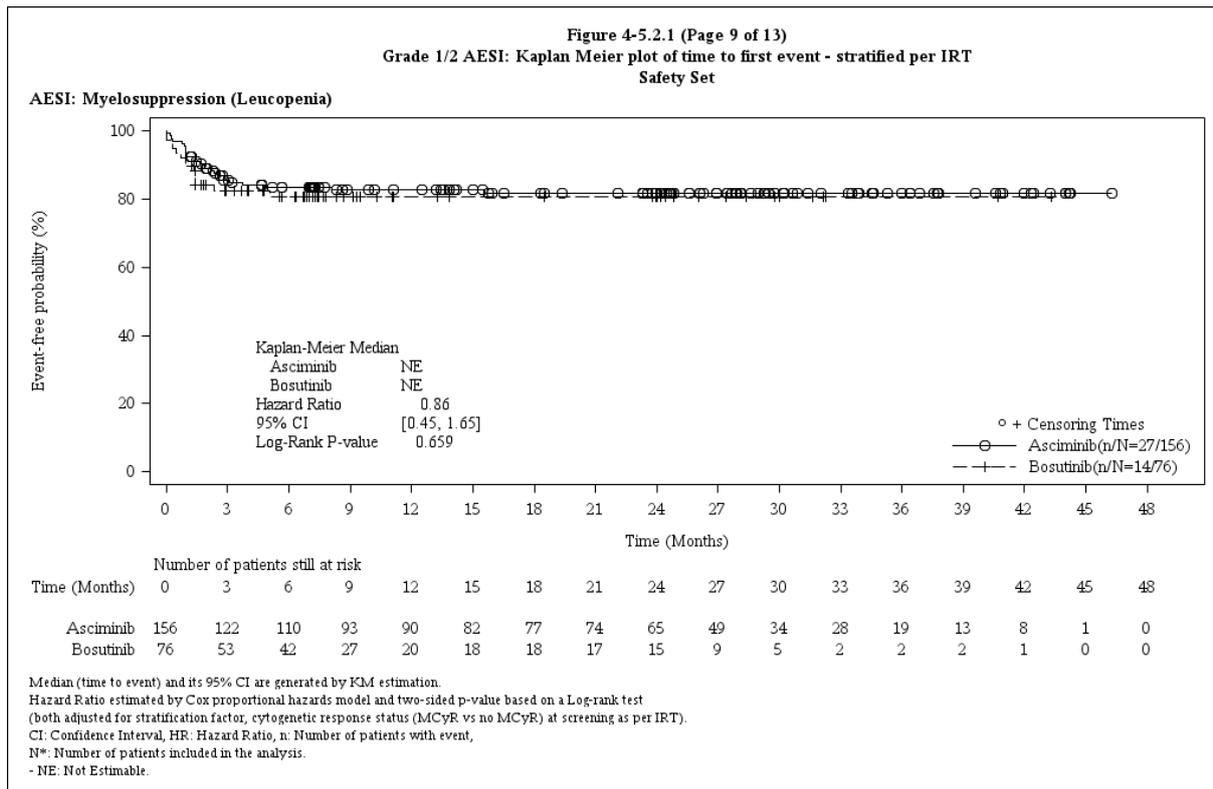
Anhang 4-G.2: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI mit Schweregrad CTCAE-Grad 1-2

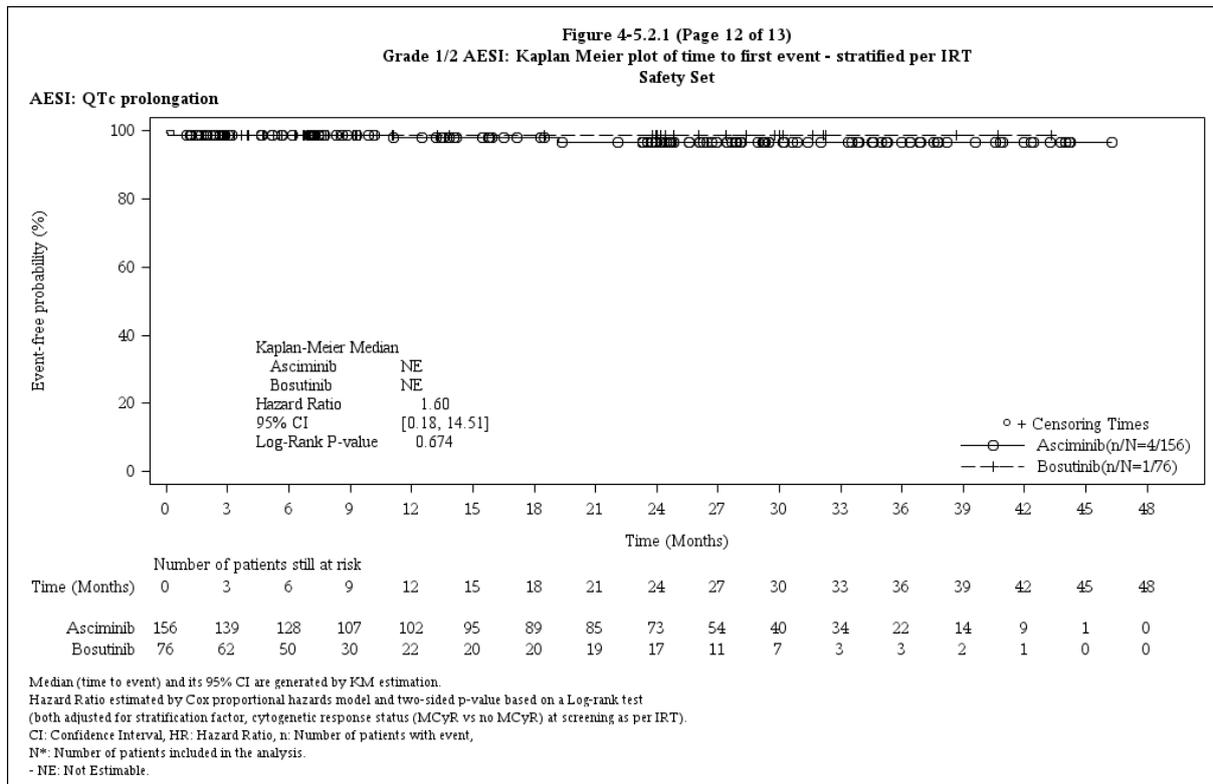
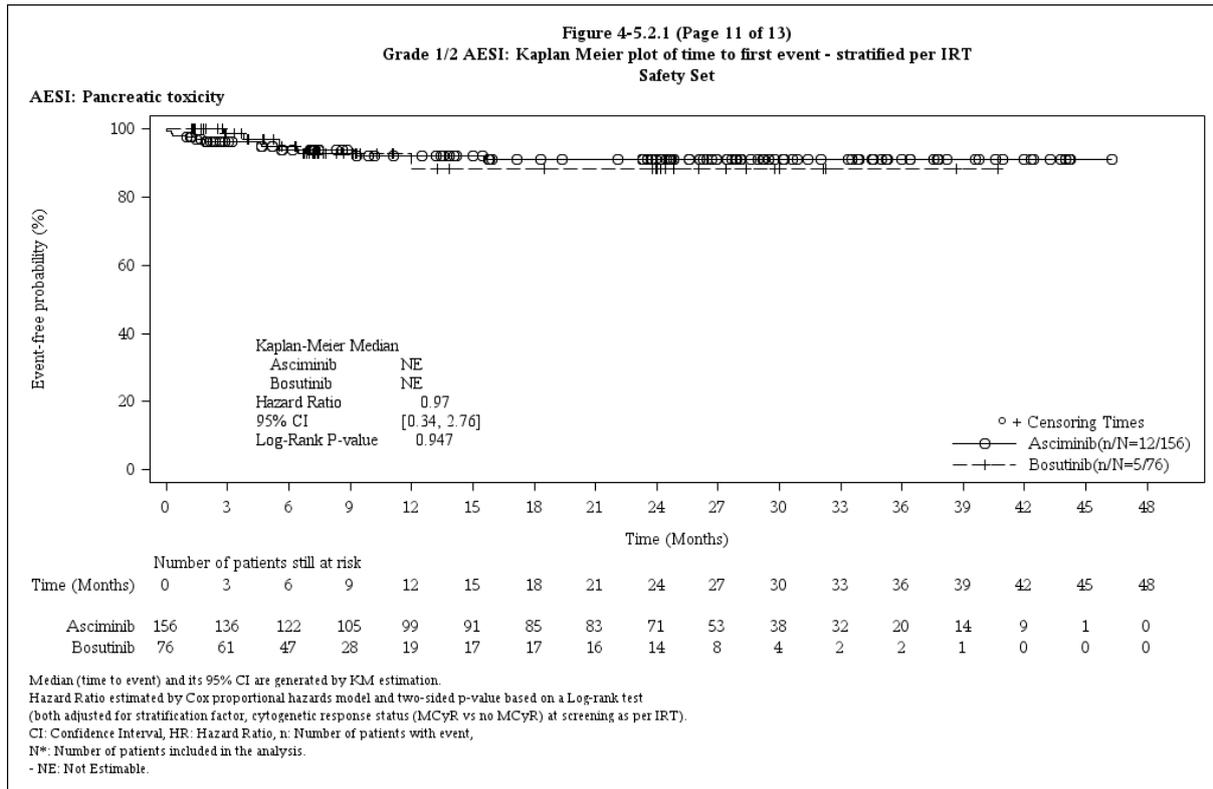


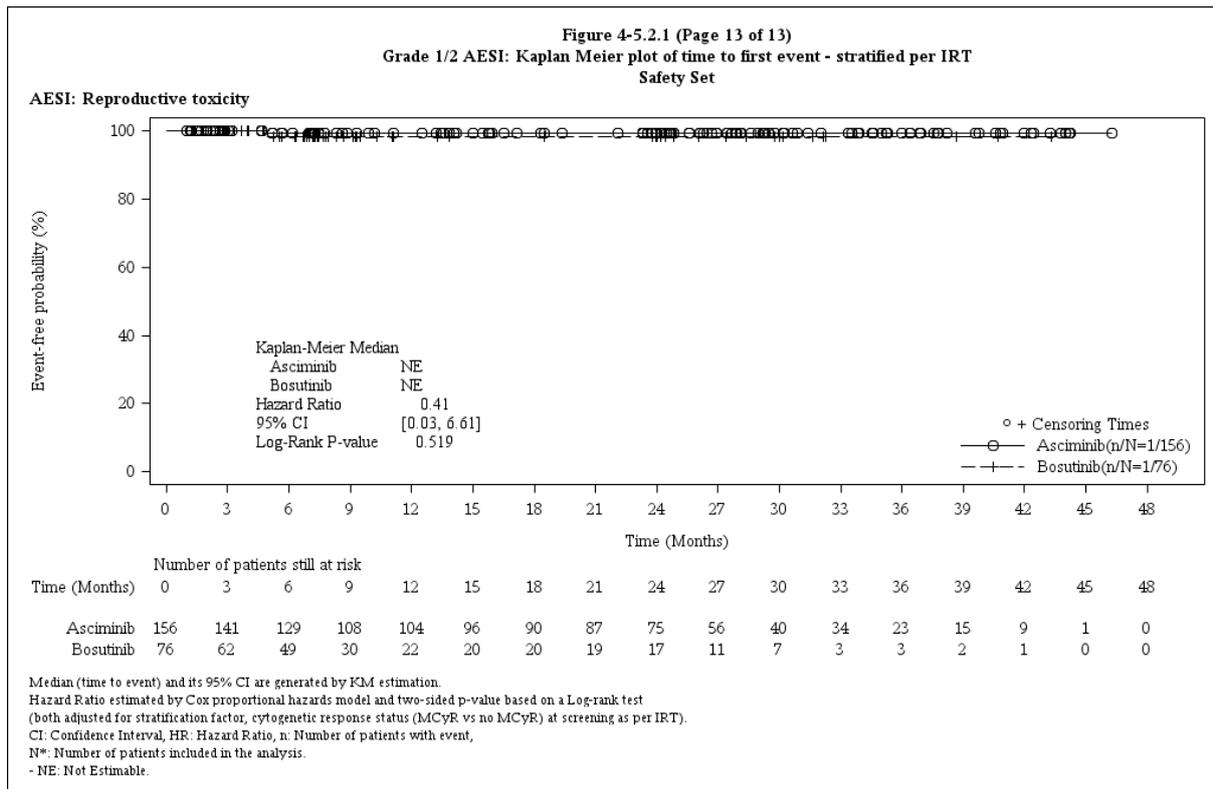












Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.3: Zusatzanalysen zum Endpunkt AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3)

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.4 (Page 1 of 1)

AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): number and percentage of episodes of grade ≥ 3 event
subset of Safety set: patients with at least one event

	Asciminib N=35	Bosutinib N=7
Number of episodes, n (%)		
1	23 (65.7)	4 (57.1)
2	9 (25.7)	1 (14.3)
≥ 3	3 (8.6)	2 (28.6)

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.5 (Page 1 of 1)
AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): duration of grade ≥ 3 event
subset of Safety set: patients with at least one event

	Asciminib N=35	Bosutinib N=7	All subjects N=42
Duration			
N Patients	35	7	42
Mean (SD)	56.0 (119.39)	33.1 (36.48)	52.2 (109.96)
Median	30.0	7.0	29.0
Min-Max	10-722	4-95	4-722

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_5.sas@@/main/2-21MAR2022:11:17

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.1 (Page 1 of 2)

AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): time to resolution of grade >=3 AESI myelosuppression (thrombocytopenia) subset of Safety set: patients with at least one event

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=35	Bosutinib N=7	HR	[95% CI]	p-value
Time to Resolution of Myelosuppression (Thrombocytopenia)					
N*	35	7			
Number of patients, n (%)					
with resolution					
AE	31 (88.6)	7 (100.0)			
censored	1 (2.9)				
Discontinued from study treatment	3 (8.6)	0			
Total number of episodes	47	13			
Total resolved among all episodes	17	7			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	0.56 [0.46, 0.72]	0.23 [0.13, 1.61]			
median	1.05 [0.69, 3.06]	1.61 [0.13, 4.60]	0.97	[0.42, 2.26]	0.941
75th	3.94 [1.18, 6.01]	4.60 [0.23, NE]			
Kaplan Meier Resolution probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.36 [0.21, 0.52]	0.43 [0.10, 0.73]			
Month 6	0.13 [0.04, 0.27]	0.14 [0.01, 0.46]			

Median (time to Resolution) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis.
 - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_1.sas@@/main/2 15MAR22:07:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.1 (Page 2 of 2)

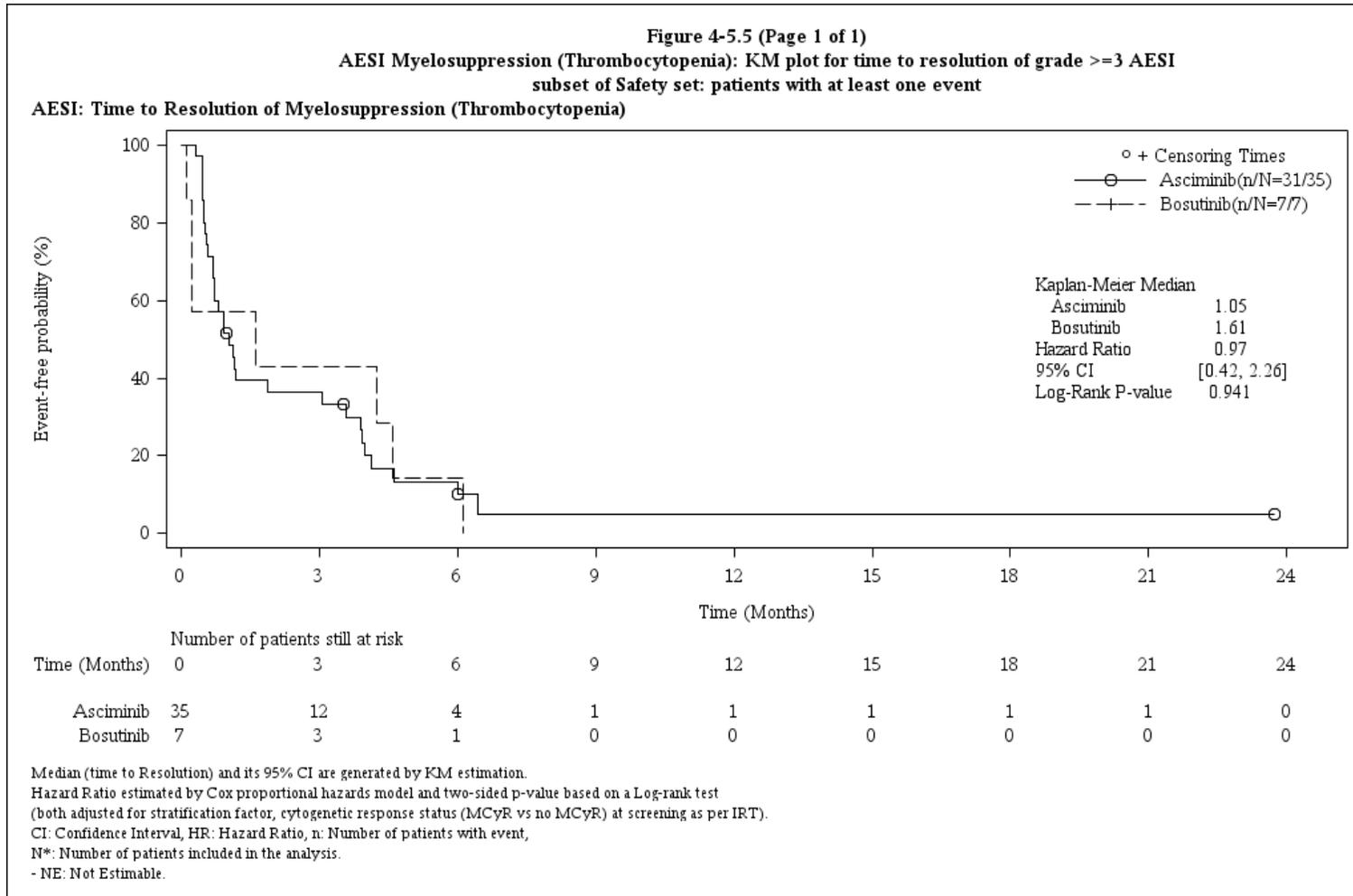
AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): time to resolution of grade >=3 AESI myelosuppression (thrombocytopenia)
subset of Safety set: patients with at least one event

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=35	Bosutinib N=7	HR	[95% CI]	p-value
Month 9	0.05 [0.00, 0.19]	0.00 [NE, NE]			
Month 12	0.05 [0.00, 0.19]	0.00 [NE, NE]			
Month 15	0.05 [0.00, 0.19]	0.00 [NE, NE]			
Month 18	0.05 [0.00, 0.19]	0.00 [NE, NE]			
Month 21	0.05 [0.00, 0.19]	0.00 [NE, NE]			
Month 24	NE [NE, NE]	0.00 [NE, NE]			

Median (time to Resolution) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis.
- NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_1.sas@@/main/2 15MAR22:07:53

Draft



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.6 (Page 1 of 1)
AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): duration of days of grade ≥ 3 event
subset of Safety set: patients with at least one event

	Asciminib N=35	Bosutinib N=7	All subjects N=42
Duration of episodes			
N Episodes	51	13	64
Mean (SD)	38.4 (99.16)	17.8 (14.02)	34.3 (88.95)
Median	22.0	18.0	21.0
Min-Max	8-722	3-49	3-722
Statistic should refer to individual episodes, regardless of the fact that a patient had more than one record.			

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_6.sas@@/main/2-21MAR2022:11:17

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.3 (Page 1 of 1)

AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): number and percentage of patients with grade ≥ 3 AESI myelosuppression (thrombocytopenia) leads to dose reduction/drug interruption or treatment discontinuation
subset of Safety set: patients with at least one event

	Asciminib N=35	Bosutinib N=7
Event leads to dose reduction / drug interruption	31 (88.6)	6 (85.7)
Event leads to treatment discontinuation	5 (14.3)	2 (28.6)

N: Subset population of grade ≥ 3 myelosuppression (thrombocytopenia).

n: represent counts of subjects of individual category.

Same Subject have multiple values (Drug interruption/Drug Withdrawn) then count the subject in both categories.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_3.sas@@/main/1 15MAR22:07:53

Draft

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)**Table 4-5.5.2 (Page 1 of 1)**

**AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): time to resolution of grade ≥ 3 AESI myelosuppression (thrombocytopenia)
descriptive summary
subset of Safety set: patients with at least one event**

	Asciminib N=35	Bosutinib N=7	All subjects N=42
Time to Resolution (months)			
n	31	7	38
Mean (SD)	1.8 (1.81)	2.4 (2.49)	1.9 (1.93)
Median	0.9	1.6	0.9
Min-Max	0-6	0-6	0-6

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_2.sas@@/main/5-25MAR2022: 6:20

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.7 (Page 1 of 2)
 AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): Grade >=3 events by time interval
 Safety Set

AESI	N=156			
	0-<6M n/N* (%)	6M-<12M n/N* (%)	12M-<18M n/N* (%)	>=18M n/N* (%)
Grade >=3 AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia)	35/156 (22.4)	8/128 (6.3)	1/104 (1.0)	1/ 89 (1.1)

Table displays number of subjects with new, recurring or ongoing event/sample size.
 Sample size N* is the number of subjects at the beginning of the interval
 A subject with multiple occurrences of an AE with the same preferred term within the same time interval under one
 treatment is counted only once in that time interval for that treatment.
 MedDRA version 24.1, CTCAE version 4.03.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_7.sas@@/main/1 15MAR22:07:55

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.7 (Page 2 of 2)
 AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia): Grade >=3 events by time interval
 Safety Set

AESI	N=76			
	0-<6M n/N* (%)	6M-<12M n/N* (%)	12M-<18M n/N* (%)	>=18M n/N* (%)
Grade >=3 AESI Myelosuppression (Thrombocytopenia)	6/ 76 (7.9)	3/ 49 (6.1)	0/ 22 (0.0)	0/ 20 (0.0)

Table displays number of subjects with new, recurring or ongoing event/sample size.
 Sample size N* is the number of subjects at the beginning of the interval
 A subject with multiple occurrences of an AE with the same preferred term within the same time interval under one
 treatment is counted only once in that time interval for that treatment.
 MedDRA version 24.1, CTCAE version 4.03.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_7.sas@@/main/1 15MAR22:07:55

Draft

Anhang 4-G.4: Zusatzanalysen zum Endpunkt AESI Blutung

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-5.5.8 (Page 1 of 1)

AESI Hemorrhage: number and percentage of patients with AESI Hemorrhage in which the event outcome was recovered/resolved or leads to treatment discontinuation
subset of Safety set: patients with at least one event

	Asciminib N=19	Bosutinib N=8
Event outcome was recovered/resolved	18 (94.7)	8 (100)
Event leads to treatment discontinuation	0	0

N: Subset population of Hemorrhage.

n: represent counts of subjects of individual category.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t45_5_8.sas@@/main/2 15MAR22:07:55

Draft

Anhang 4-G.5: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term

Anhang 4-G.5.1: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach System Organ Class (Analysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 1 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Blood and lymphatic system disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	54 (34.6)	24 (31.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	35 (22.4)	27 (35.5)			
Ongoing without event	65 (41.7)	10 (13.2)			
Treatment switched	0	14 (18.4)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	1.41 [0.95, 2.76]	3.68 [0.95, 19.35]			
median	NE [NE, NE]	NE [17.51, NE]	1.08	[0.67, 1.75]	0.767
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.68 [0.60, 0.74]	0.76 [0.64, 0.84]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 2 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.67 [0.59, 0.74]	0.71 [0.58, 0.80]			
Month 9	0.67 [0.59, 0.74]	0.71 [0.58, 0.80]			
Month 12	0.67 [0.59, 0.74]	0.67 [0.53, 0.78]			
Month 15	0.65 [0.57, 0.72]	0.67 [0.53, 0.78]			
Month 18	0.65 [0.57, 0.72]	0.63 [0.48, 0.75]			
Month 21	0.65 [0.57, 0.72]	0.59 [0.42, 0.72]			
Month 24	0.65 [0.57, 0.72]	0.59 [0.42, 0.72]			
Month 27	0.65 [0.57, 0.72]	0.59 [0.42, 0.72]			
Month 30	0.64 [0.55, 0.71]	0.59 [0.42, 0.72]			
Month 33	0.64 [0.55, 0.71]	0.59 [0.42, 0.72]			
Month 36	0.64 [0.55, 0.71]	0.59 [0.42, 0.72]			
Month 39	0.64 [0.55, 0.71]	0.59 [0.42, 0.72]			
Month 42	0.64 [0.55, 0.71]	NE [NE, NE]			
Month 45	0.64 [0.55, 0.71]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 3 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Cardiac disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	16 (10.3)	6 (7.9)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	63 (40.4)	35 (46.1)			
Ongoing without event	75 (48.1)	12 (15.8)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [34.33, NE]	NE [22.57, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.96	[0.37, 2.49]	0.941
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.93, 0.99]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 4 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 9	0.91 [0.85, 0.95]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 12	0.89 [0.82, 0.94]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 15	0.89 [0.82, 0.94]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 18	0.89 [0.82, 0.94]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 21	0.89 [0.82, 0.94]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 24	0.88 [0.81, 0.93]	0.86 [0.68, 0.94]			
Month 27	0.88 [0.81, 0.93]	0.86 [0.68, 0.94]			
Month 30	0.88 [0.81, 0.93]	0.86 [0.68, 0.94]			
Month 33	0.88 [0.81, 0.93]	0.86 [0.68, 0.94]			
Month 36	0.85 [0.74, 0.91]	0.86 [0.68, 0.94]			
Month 39	0.85 [0.74, 0.91]	0.86 [0.68, 0.94]			
Month 42	0.85 [0.74, 0.91]	0.86 [0.68, 0.94]			
Month 45	0.85 [0.74, 0.91]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 5 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Eye disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	15 (9.6)	6 (7.9)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	66 (42.3)	34 (44.7)			
Ongoing without event	74 (47.4)	11 (14.5)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [12.94, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.99	[0.38, 2.57]	0.986
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.95 [0.91, 0.98]	0.97 [0.89, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 6 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.92 [0.87, 0.96]	0.94 [0.84, 0.98]			
Month 9	0.92 [0.87, 0.96]	0.94 [0.84, 0.98]			
Month 12	0.91 [0.84, 0.94]	0.94 [0.84, 0.98]			
Month 15	0.90 [0.83, 0.94]	0.89 [0.72, 0.96]			
Month 18	0.88 [0.81, 0.93]	0.89 [0.72, 0.96]			
Month 21	0.88 [0.81, 0.93]	0.89 [0.72, 0.96]			
Month 24	0.88 [0.81, 0.93]	0.83 [0.61, 0.93]			
Month 27	0.88 [0.81, 0.93]	0.83 [0.61, 0.93]			
Month 30	0.88 [0.81, 0.93]	0.83 [0.61, 0.93]			
Month 33	0.88 [0.81, 0.93]	0.83 [0.61, 0.93]			
Month 36	0.88 [0.81, 0.93]	0.83 [0.61, 0.93]			
Month 39	0.88 [0.81, 0.93]	0.83 [0.61, 0.93]			
Month 42	0.88 [0.81, 0.93]	0.83 [0.61, 0.93]			
Month 45	0.88 [0.81, 0.93]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 7 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Gastrointestinal disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	66 (42.3)	61 (80.3)			
censored					
Death	1 (0.6)	0			
Discontinued from study treatment	47 (30.1)	7 (9.2)			
Ongoing without event	42 (26.9)	3 (3.9)			
Treatment switched	0	5 (6.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	2.04 [0.95, 7.29]	0.03 [0.03, 0.07]			
median	32.33 [13.77, NE]	0.26 [0.07, 0.36]	0.22	[0.15, 0.32]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	0.99 [0.49, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.74 [0.66, 0.80]	0.22 [0.13, 0.32]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 8 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.71 [0.63, 0.77]	0.20 [0.12, 0.30]			
Month 9	0.66 [0.57, 0.73]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 12	0.59 [0.50, 0.67]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 15	0.57 [0.48, 0.65]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 18	0.55 [0.46, 0.63]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 21	0.53 [0.43, 0.61]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 24	0.52 [0.42, 0.60]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 27	0.52 [0.42, 0.60]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 30	0.52 [0.42, 0.60]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 33	0.48 [0.38, 0.58]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 36	0.48 [0.38, 0.58]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 39	0.48 [0.38, 0.58]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 42	0.48 [0.38, 0.58]	0.18 [0.10, 0.28]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 9 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
General disorders and administration site conditions					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	48 (30.8)	23 (30.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	0			
Discontinued from study treatment	57 (36.5)	24 (31.6)			
Ongoing without event	49 (31.4)	10 (13.2)			
Treatment switched	0	19 (25.0)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	9.23 [3.71, 20.76]	6.21 [1.41, 15.44]			
median	NE [38.51, NE]	NE [15.44, NE]	0.79	[0.48, 1.30]	0.350
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 10 of 34)
 Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 3	0.83 [0.76, 0.88]	0.78 [0.67, 0.86]			
Month 6	0.78 [0.70, 0.84]	0.77 [0.65, 0.85]			
Month 9	0.76 [0.68, 0.82]	0.67 [0.53, 0.78]			
Month 12	0.72 [0.64, 0.79]	0.67 [0.53, 0.78]			
Month 15	0.70 [0.61, 0.77]	0.67 [0.53, 0.78]			
Month 18	0.70 [0.61, 0.77]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 21	0.66 [0.57, 0.74]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 24	0.64 [0.54, 0.72]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 27	0.64 [0.54, 0.72]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 30	0.64 [0.54, 0.72]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 33	0.64 [0.54, 0.72]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 36	0.61 [0.50, 0.70]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 39	0.54 [0.38, 0.68]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 42	0.54 [0.38, 0.68]	0.57 [0.40, 0.72]			
Month 45	0.54 [0.38, 0.68]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 11 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Infections and infestations					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	69 (44.2)	21 (27.6)			
censored					
Death	1 (0.6)	0			
Discontinued from study treatment	48 (30.8)	31 (40.8)			
Ongoing without event	38 (24.4)	8 (10.5)			
Treatment switched	0	16 (21.1)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	3.78 [2.46, 5.22]	5.62 [3.48, 16.89]			
median	20.11 [10.81, NE]	33.12 [16.89, NE]	1.36	[0.83, 2.23]	0.215
75th	NE [NE, NE]	NE [33.12, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.79 [0.72, 0.85]	0.90 [0.81, 0.95]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 12 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.67 [0.59, 0.74]	0.75 [0.62, 0.84]			
Month 9	0.62 [0.53, 0.69]	0.70 [0.56, 0.80]			
Month 12	0.57 [0.48, 0.65]	0.66 [0.50, 0.77]			
Month 15	0.53 [0.44, 0.61]	0.66 [0.50, 0.77]			
Month 18	0.51 [0.42, 0.59]	0.60 [0.41, 0.74]			
Month 21	0.50 [0.40, 0.58]	0.60 [0.41, 0.74]			
Month 24	0.50 [0.40, 0.58]	0.60 [0.41, 0.74]			
Month 27	0.50 [0.40, 0.58]	0.60 [0.41, 0.74]			
Month 30	0.45 [0.35, 0.55]	0.60 [0.41, 0.74]			
Month 33	0.45 [0.35, 0.55]	0.60 [0.41, 0.74]			
Month 36	0.45 [0.35, 0.55]	0.30 [0.02, 0.69]			
Month 39	0.45 [0.35, 0.55]	NE	[NE, NE]		
Month 42	0.45 [0.35, 0.55]	NE	[NE, NE]		
Month 45	0.45 [0.35, 0.55]	NE	[NE, NE]		

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 13 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Injury, poisoning and procedural complications					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	24 (15.4)	6 (7.9)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	60 (38.5)	33 (43.4)			
Ongoing without event	71 (45.5)	13 (17.1)			
Treatment switched	0	23 (30.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	43.20 [21.65, NE]	NE [18.43, NE]			
median	NE [43.20, NE]	NE [NE, NE]	1.48	[0.60, 3.65]	0.387
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 14 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 3	0.95 [0.90, 0.97]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 6	0.91 [0.85, 0.95]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 9	0.90 [0.84, 0.94]	0.90 [0.77, 0.96]			
Month 12	0.87 [0.81, 0.92]	0.90 [0.77, 0.96]			
Month 15	0.86 [0.78, 0.91]	0.90 [0.77, 0.96]			
Month 18	0.86 [0.78, 0.91]	0.90 [0.77, 0.96]			
Month 21	0.83 [0.75, 0.89]	0.85 [0.68, 0.94]			
Month 24	0.82 [0.74, 0.88]	0.85 [0.68, 0.94]			
Month 27	0.81 [0.72, 0.87]	0.85 [0.68, 0.94]			
Month 30	0.81 [0.72, 0.87]	0.85 [0.68, 0.94]			
Month 33	0.81 [0.72, 0.87]	0.85 [0.68, 0.94]			
Month 36	0.81 [0.72, 0.87]	0.85 [0.68, 0.94]			
Month 39	0.81 [0.72, 0.87]	0.85 [0.68, 0.94]			
Month 42	0.81 [0.72, 0.87]	0.85 [0.68, 0.94]			
Month 45	0.69 [0.42, 0.86]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 15 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Investigations					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	55 (35.3)	40 (52.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	46 (29.5)	18 (23.7)			
Ongoing without event	53 (34.0)	7 (9.2)			
Treatment switched	0	10 (13.2)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	4.63 [1.74, 10.18]	1.25 [0.95, 2.23]			
median	NE [31.24, NE]	6.60 [2.79, 25.10]	0.51	[0.34, 0.77]	0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [25.10, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.78 [0.70, 0.84]	0.59 [0.47, 0.70]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 16 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.73 [0.65, 0.79]	0.53 [0.40, 0.64]			
Month 9	0.71 [0.63, 0.78]	0.43 [0.30, 0.55]			
Month 12	0.68 [0.59, 0.75]	0.39 [0.25, 0.53]			
Month 15	0.66 [0.57, 0.73]	0.39 [0.25, 0.53]			
Month 18	0.63 [0.54, 0.71]	0.39 [0.25, 0.53]			
Month 21	0.63 [0.54, 0.71]	0.39 [0.25, 0.53]			
Month 24	0.62 [0.53, 0.70]	0.39 [0.25, 0.53]			
Month 27	0.62 [0.53, 0.70]	0.34 [0.19, 0.49]			
Month 30	0.62 [0.53, 0.70]	0.34 [0.19, 0.49]			
Month 33	0.60 [0.49, 0.68]	0.34 [0.19, 0.49]			
Month 36	0.57 [0.45, 0.67]	0.34 [0.19, 0.49]			
Month 39	0.50 [0.35, 0.64]	0.34 [0.19, 0.49]			
Month 42	0.50 [0.35, 0.64]	NE [NE, NE]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 17 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Metabolism and nutrition disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	32 (20.5)	14 (18.4)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	55 (35.3)	30 (39.5)			
Ongoing without event	67 (42.9)	12 (15.8)			
Treatment switched	0	19 (25.0)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	31.61 [7.39, NE]	19.09 [5.62, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.98	[0.52, 1.84]	0.944
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.88 [0.82, 0.92]	0.86 [0.76, 0.92]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 18 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.85 [0.78, 0.89]	0.85 [0.74, 0.91]			
Month 9	0.82 [0.75, 0.87]	0.83 [0.71, 0.90]			
Month 12	0.80 [0.72, 0.86]	0.83 [0.71, 0.90]			
Month 15	0.78 [0.70, 0.84]	0.83 [0.71, 0.90]			
Month 18	0.77 [0.69, 0.84]	0.83 [0.71, 0.90]			
Month 21	0.77 [0.69, 0.84]	0.74 [0.56, 0.85]			
Month 24	0.77 [0.69, 0.84]	0.74 [0.56, 0.85]			
Month 27	0.77 [0.69, 0.84]	0.74 [0.56, 0.85]			
Month 30	0.77 [0.69, 0.84]	0.74 [0.56, 0.85]			
Month 33	0.75 [0.65, 0.82]	0.74 [0.56, 0.85]			
Month 36	0.75 [0.65, 0.82]	0.74 [0.56, 0.85]			
Month 39	0.75 [0.65, 0.82]	0.74 [0.56, 0.85]			
Month 42	0.75 [0.65, 0.82]	0.74 [0.56, 0.85]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 19 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	54 (34.6)	17 (22.4)			
censored					
Death	2 (1.3)	0			
Discontinued from study treatment	56 (35.9)	31 (40.8)			
Ongoing without event	44 (28.2)	10 (13.2)			
Treatment switched	0	18 (23.7)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	4.70 [1.97, 10.15]	16.46 [2.33, NE]			
median	NE [25.72, NE]	NE [27.63, NE]	1.37	[0.79, 2.36]	0.262
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 20 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 3	0.78 [0.71, 0.84]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 6	0.73 [0.65, 0.80]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 9	0.71 [0.63, 0.77]	0.80 [0.68, 0.88]			
Month 12	0.67 [0.58, 0.74]	0.75 [0.60, 0.85]			
Month 15	0.67 [0.58, 0.74]	0.75 [0.60, 0.85]			
Month 18	0.62 [0.53, 0.70]	0.70 [0.52, 0.82]			
Month 21	0.61 [0.51, 0.69]	0.70 [0.52, 0.82]			
Month 24	0.61 [0.51, 0.69]	0.70 [0.52, 0.82]			
Month 27	0.59 [0.49, 0.68]	0.70 [0.52, 0.82]			
Month 30	0.57 [0.47, 0.66]	0.56 [0.26, 0.78]			
Month 33	0.57 [0.47, 0.66]	0.56 [0.26, 0.78]			
Month 36	0.57 [0.47, 0.66]	0.56 [0.26, 0.78]			
Month 39	0.57 [0.47, 0.66]	0.56 [0.26, 0.78]			
Month 42	0.57 [0.47, 0.66]	0.56 [0.26, 0.78]			
Month 45	0.57 [0.47, 0.66]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 21 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Nervous system disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	52 (33.3)	17 (22.4)			
censored					
Death	0	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	58 (37.2)	30 (39.5)			
Ongoing without event	46 (29.5)	10 (13.2)			
Treatment switched	0	18 (23.7)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	7.16 [1.91, 12.91]	9.26 [3.02, NE]			
median	NE [26.84, NE]	NE [NE, NE]	1.30	[0.75, 2.26]	0.347
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.80 [0.73, 0.85]	0.85 [0.75, 0.92]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 22 of 34)
 Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 9	0.71 [0.62, 0.78]	0.77 [0.65, 0.86]			
Month 12	0.68 [0.59, 0.75]	0.74 [0.59, 0.84]			
Month 15	0.65 [0.55, 0.72]	0.74 [0.59, 0.84]			
Month 18	0.62 [0.53, 0.70]	0.68 [0.51, 0.81]			
Month 21	0.62 [0.53, 0.70]	0.68 [0.51, 0.81]			
Month 24	0.61 [0.51, 0.69]	0.68 [0.51, 0.81]			
Month 27	0.59 [0.49, 0.68]	0.68 [0.51, 0.81]			
Month 30	0.59 [0.49, 0.68]	0.68 [0.51, 0.81]			
Month 33	0.59 [0.49, 0.68]	0.68 [0.51, 0.81]			
Month 36	0.59 [0.49, 0.68]	0.68 [0.51, 0.81]			
Month 39	0.59 [0.49, 0.68]	NE	[NE, NE]		
Month 42	0.59 [0.49, 0.68]	NE	[NE, NE]		
Month 45	0.59 [0.49, 0.68]	NE	[NE, NE]		

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 23 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Psychiatric disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	22 (14.1)	4 (5.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	61 (39.1)	33 (43.4)			
Ongoing without event	71 (45.5)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [30.39, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	2.36	[0.81, 6.88]	0.104
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.92 [0.87, 0.95]	0.96 [0.88, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 24 of 34)
 Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.90 [0.84, 0.94]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 9	0.89 [0.83, 0.93]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 12	0.86 [0.79, 0.91]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 15	0.85 [0.78, 0.90]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 18	0.85 [0.78, 0.90]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 21	0.85 [0.78, 0.90]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 24	0.84 [0.76, 0.89]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 27	0.84 [0.76, 0.89]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 30	0.84 [0.76, 0.89]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 33	0.81 [0.72, 0.88]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 36	0.81 [0.72, 0.88]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 39	0.81 [0.72, 0.88]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 42	0.81 [0.72, 0.88]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 45	0.81 [0.72, 0.88]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 25 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Renal and urinary disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	10 (6.4)	5 (6.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	0			
Discontinued from study treatment	67 (42.9)	34 (44.7)			
Ongoing without event	77 (49.4)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [21.06, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.68	[0.23, 2.01]	0.481
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.99 [0.95, 1.00]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 26 of 34)
 Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.97 [0.93, 0.99]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 9	0.96 [0.91, 0.98]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 12	0.94 [0.89, 0.97]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 15	0.92 [0.86, 0.96]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 18	0.92 [0.86, 0.96]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 21	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 24	0.91 [0.84, 0.95]	0.88 [0.71, 0.96]			
Month 27	0.91 [0.84, 0.95]	0.88 [0.71, 0.96]			
Month 30	0.91 [0.84, 0.95]	0.88 [0.71, 0.96]			
Month 33	0.91 [0.84, 0.95]	0.88 [0.71, 0.96]			
Month 36	0.91 [0.84, 0.95]	0.88 [0.71, 0.96]			
Month 39	0.91 [0.84, 0.95]	0.88 [0.71, 0.96]			
Month 42	0.91 [0.84, 0.95]	0.88 [0.71, 0.96]			
Month 45	0.91 [0.84, 0.95]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 27 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Reproductive system and breast disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	14 (9.0)	5 (6.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	63 (40.4)	35 (46.1)			
Ongoing without event	77 (49.4)	12 (15.8)			
Treatment switched	0	23 (30.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [41.20, NE]	41.30 [19.71, NE]			
median	NE [NE, NE]	41.30 [NE, NE]	1.00	[0.36, 2.81]	0.999
75th	NE [NE, NE]	41.30 [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.95 [0.91, 0.98]	0.99 [0.90, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 28 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.90, 0.97]	0.95 [0.85, 0.98]			
Month 9	0.93 [0.87, 0.96]	0.95 [0.85, 0.98]			
Month 12	0.92 [0.86, 0.96]	0.95 [0.85, 0.98]			
Month 15	0.92 [0.86, 0.96]	0.95 [0.85, 0.98]			
Month 18	0.92 [0.86, 0.96]	0.95 [0.85, 0.98]			
Month 21	0.91 [0.85, 0.95]	0.89 [0.69, 0.97]			
Month 24	0.90 [0.83, 0.94]	0.89 [0.69, 0.97]			
Month 27	0.90 [0.83, 0.94]	0.89 [0.69, 0.97]			
Month 30	0.90 [0.83, 0.94]	0.89 [0.69, 0.97]			
Month 33	0.90 [0.83, 0.94]	0.89 [0.69, 0.97]			
Month 36	0.90 [0.83, 0.94]	0.89 [0.69, 0.97]			
Month 39	0.90 [0.83, 0.94]	0.89 [0.69, 0.97]			
Month 42	0.80 [0.52, 0.93]	0.00 [NE, NE]			
Month 45	0.80 [0.52, 0.93]	0.00 [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 29 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	35 (22.4)	13 (17.1)			
censored					
Death	2 (1.3)	0			
Discontinued from study treatment	58 (37.2)	29 (38.2)			
Ongoing without event	61 (39.1)	11 (14.5)			
Treatment switched	0	23 (30.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	18.43 [8.80, NE]	13.63 [5.65, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [22.08, NE]	1.03	[0.54, 1.96]	0.919
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 30 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 3	0.91 [0.86, 0.95]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 6	0.86 [0.79, 0.90]	0.86 [0.75, 0.93]			
Month 9	0.81 [0.74, 0.87]	0.86 [0.75, 0.93]			
Month 12	0.80 [0.72, 0.86]	0.78 [0.61, 0.88]			
Month 15	0.77 [0.68, 0.83]	0.73 [0.55, 0.85]			
Month 18	0.76 [0.67, 0.82]	0.73 [0.55, 0.85]			
Month 21	0.73 [0.64, 0.80]	0.73 [0.55, 0.85]			
Month 24	0.73 [0.64, 0.80]	0.68 [0.48, 0.82]			
Month 27	0.73 [0.64, 0.80]	0.68 [0.48, 0.82]			
Month 30	0.73 [0.64, 0.80]	0.68 [0.48, 0.82]			
Month 33	0.73 [0.64, 0.80]	0.68 [0.48, 0.82]			
Month 36	0.69 [0.58, 0.79]	0.68 [0.48, 0.82]			
Month 39	0.69 [0.58, 0.79]	0.68 [0.48, 0.82]			
Month 42	0.69 [0.58, 0.79]	0.68 [0.48, 0.82]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 31 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	57 (36.5)	33 (43.4)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	47 (30.1)	16 (21.1)			
Ongoing without event	51 (32.7)	9 (11.8)			
Treatment switched	0	17 (22.4)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	2.83 [1.64, 6.21]	1.08 [0.39, 3.19]			
median	NE [31.08, NE]	22.14 [4.90, NE]	0.72	[0.46, 1.10]	0.125
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.74 [0.67, 0.81]	0.68 [0.56, 0.77]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 32 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.69 [0.61, 0.76]	0.62 [0.49, 0.72]			
Month 9	0.65 [0.57, 0.73]	0.56 [0.43, 0.67]			
Month 12	0.64 [0.55, 0.71]	0.56 [0.43, 0.67]			
Month 15	0.64 [0.55, 0.71]	0.56 [0.43, 0.67]			
Month 18	0.64 [0.55, 0.71]	0.56 [0.43, 0.67]			
Month 21	0.63 [0.54, 0.70]	0.51 [0.36, 0.64]			
Month 24	0.63 [0.54, 0.70]	0.46 [0.31, 0.61]			
Month 27	0.60 [0.50, 0.68]	0.46 [0.31, 0.61]			
Month 30	0.60 [0.50, 0.68]	0.46 [0.31, 0.61]			
Month 33	0.57 [0.47, 0.66]	0.46 [0.31, 0.61]			
Month 36	0.57 [0.47, 0.66]	0.46 [0.31, 0.61]			
Month 39	0.57 [0.47, 0.66]	0.46 [0.31, 0.61]			
Month 42	0.57 [0.47, 0.66]	0.46 [0.31, 0.61]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 33 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Vascular disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	30 (19.2)	6 (7.9)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	58 (37.2)	33 (43.4)			
Ongoing without event	67 (42.9)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	21 (27.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [14.82, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.98	[0.82, 4.77]	0.121
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.92 [0.86, 0.95]	0.96 [0.88, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.2.1 (Page 34 of 34)
Any AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.89 [0.83, 0.93]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 9	0.86 [0.79, 0.91]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 12	0.83 [0.76, 0.89]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 15	0.82 [0.75, 0.88]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 18	0.81 [0.74, 0.87]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 21	0.78 [0.70, 0.85]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 24	0.77 [0.68, 0.84]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 27	0.76 [0.67, 0.83]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 30	0.76 [0.67, 0.83]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 33	0.76 [0.67, 0.83]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 36	0.76 [0.67, 0.83]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 39	0.76 [0.67, 0.83]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 42	0.76 [0.67, 0.83]	0.89 [0.76, 0.95]			
Month 45	0.76 [0.67, 0.83]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

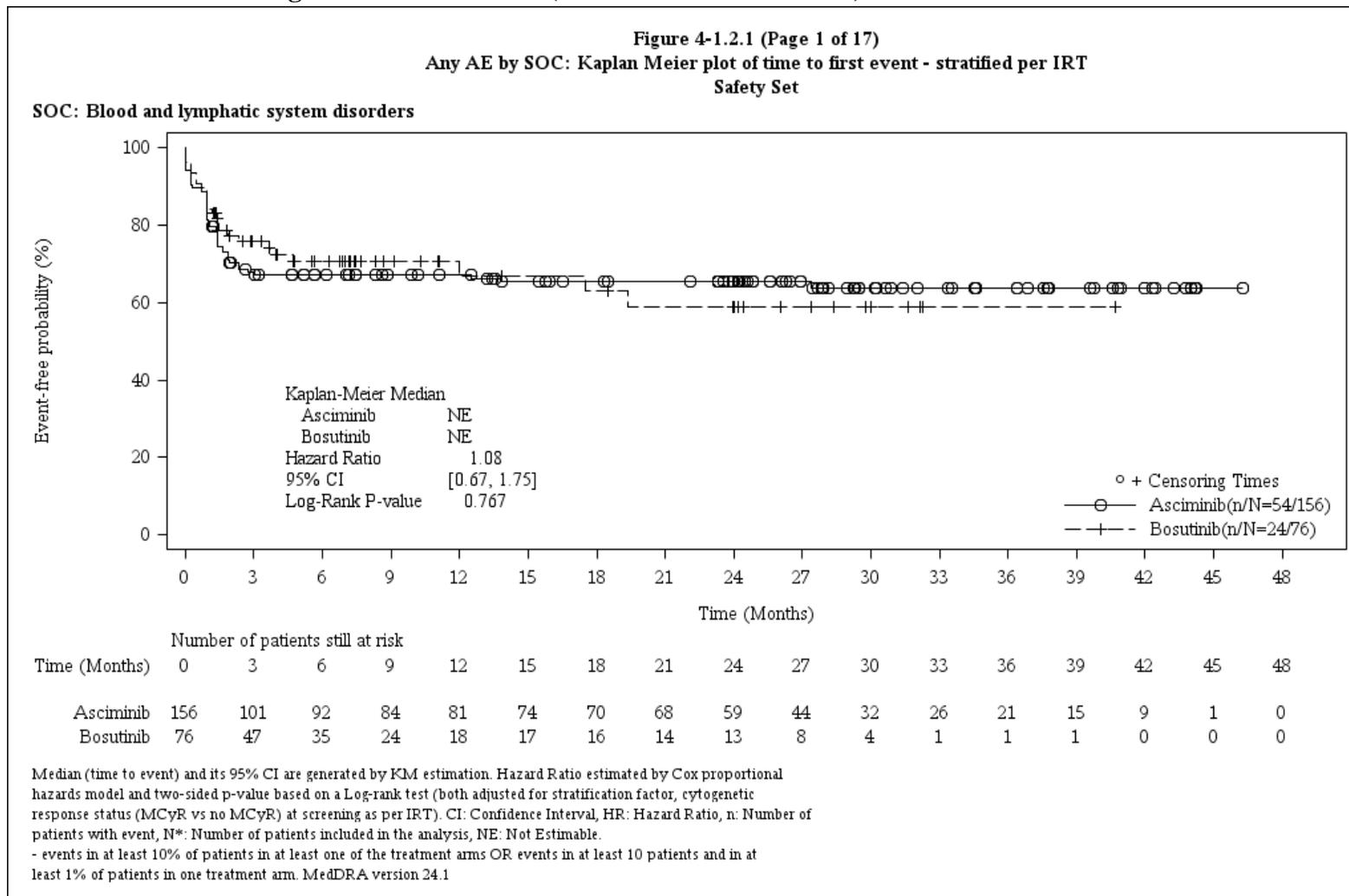
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:50

Draft

Anhang 4-G.5.2: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach System Organ Class (Kaplan-Meier-Kurven)

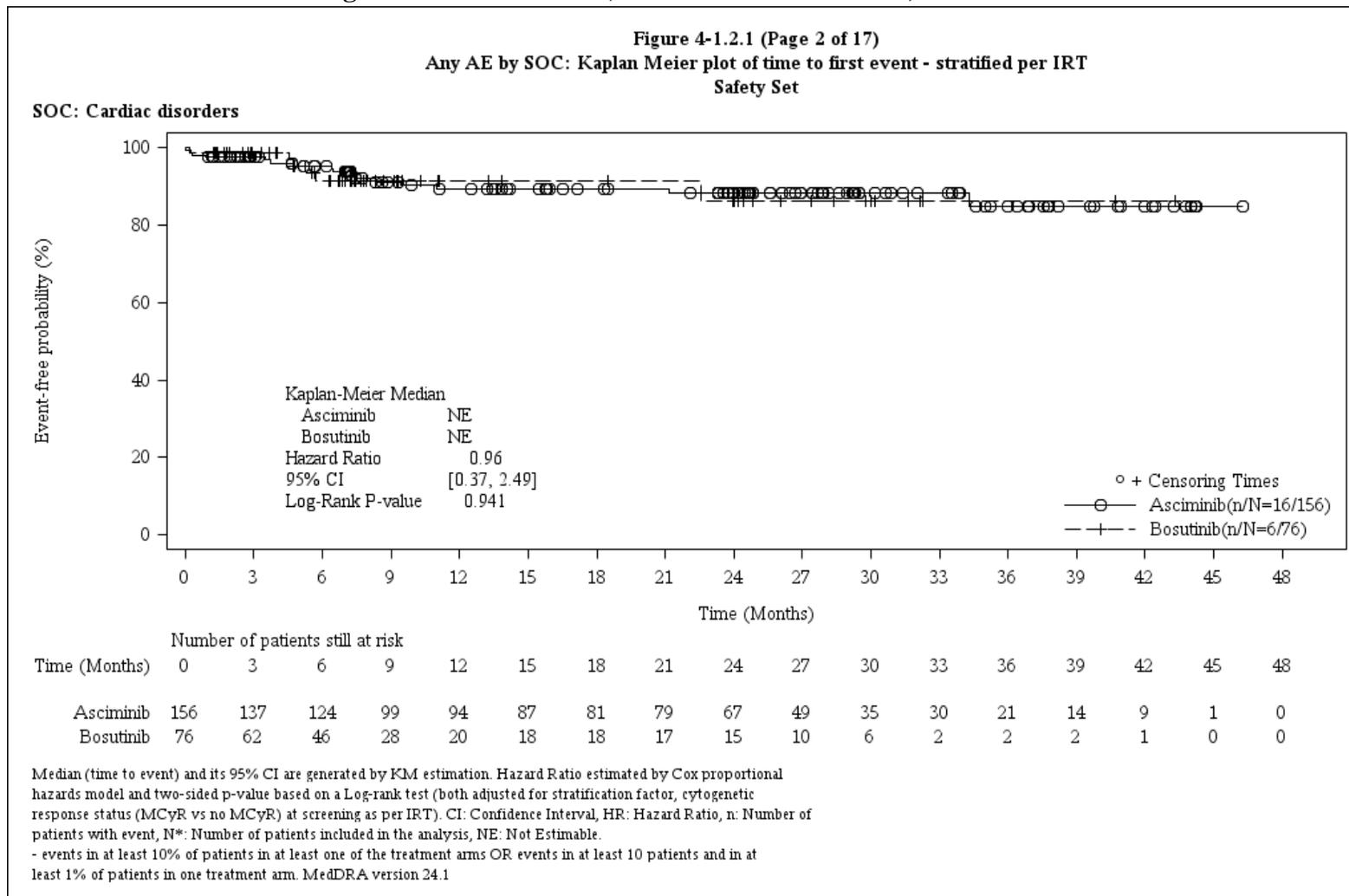
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

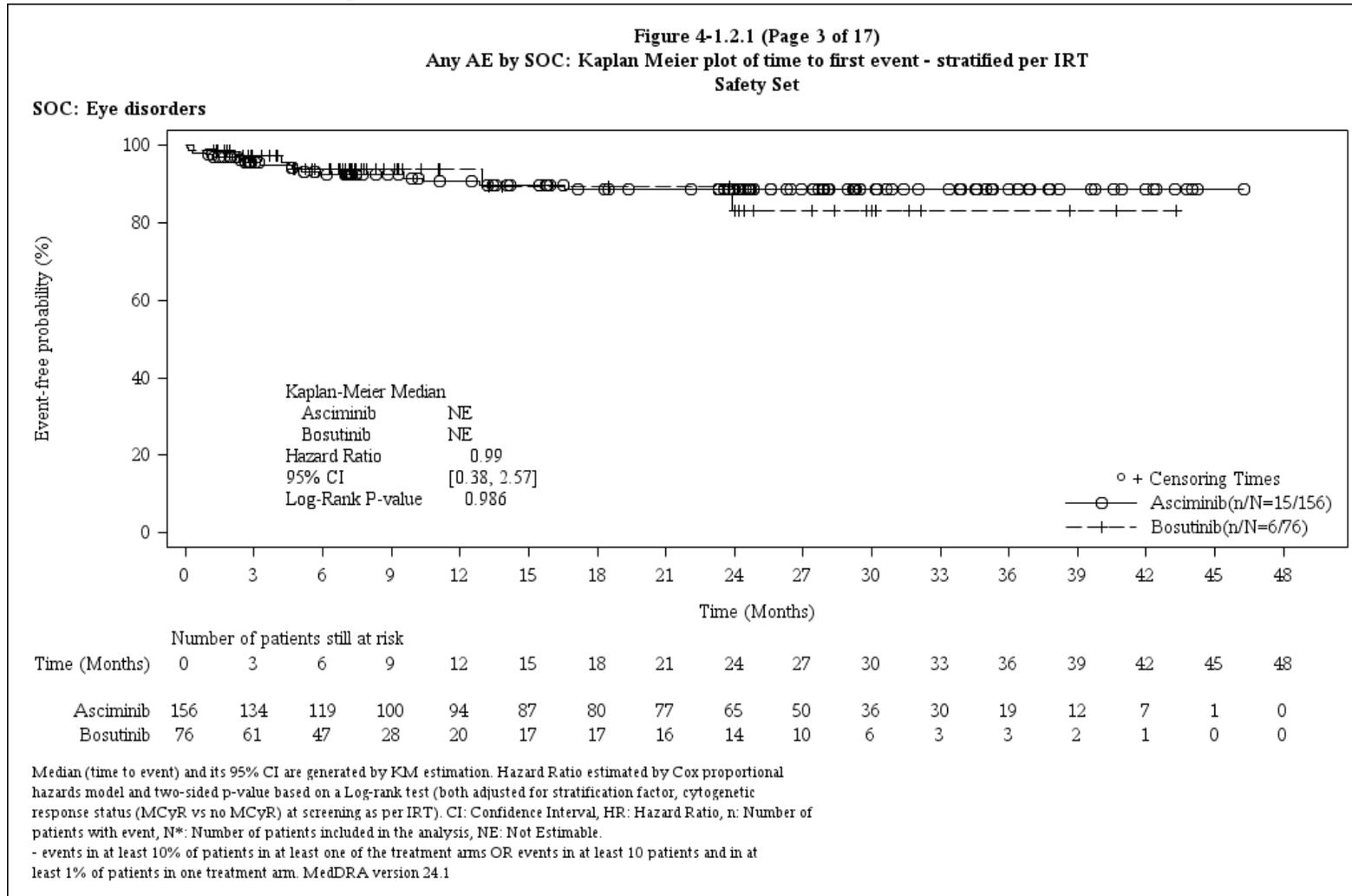
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

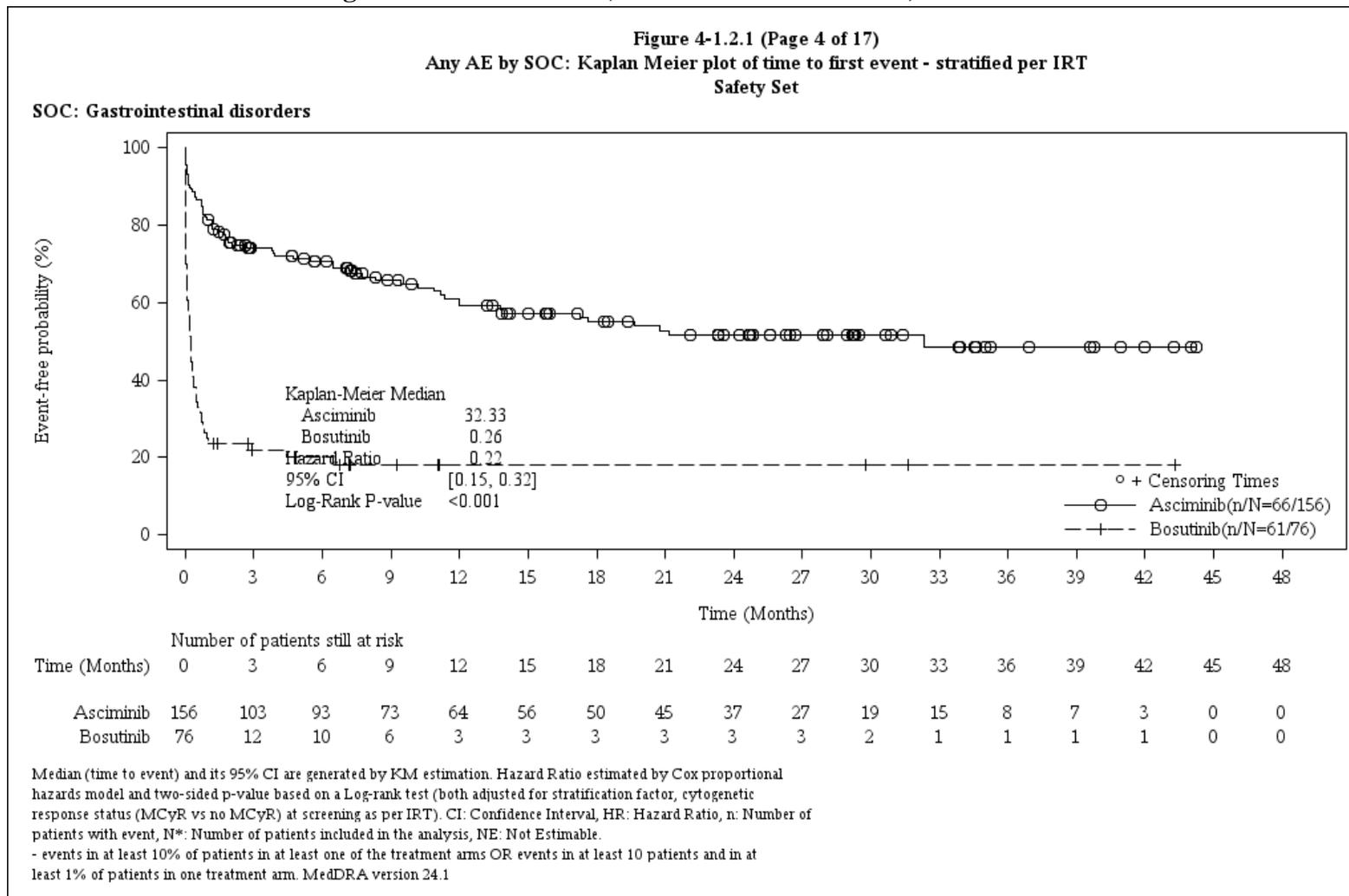
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

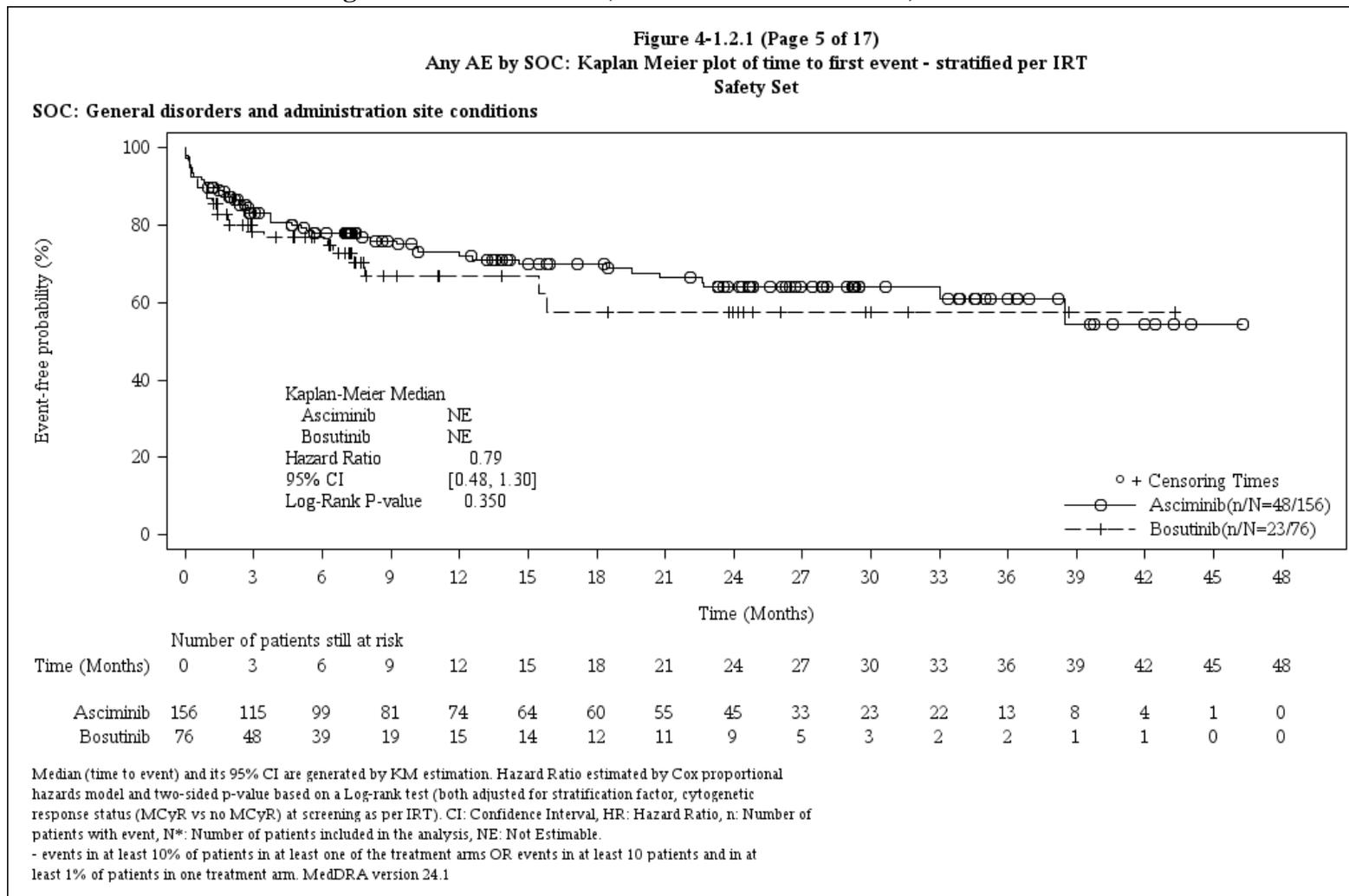
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

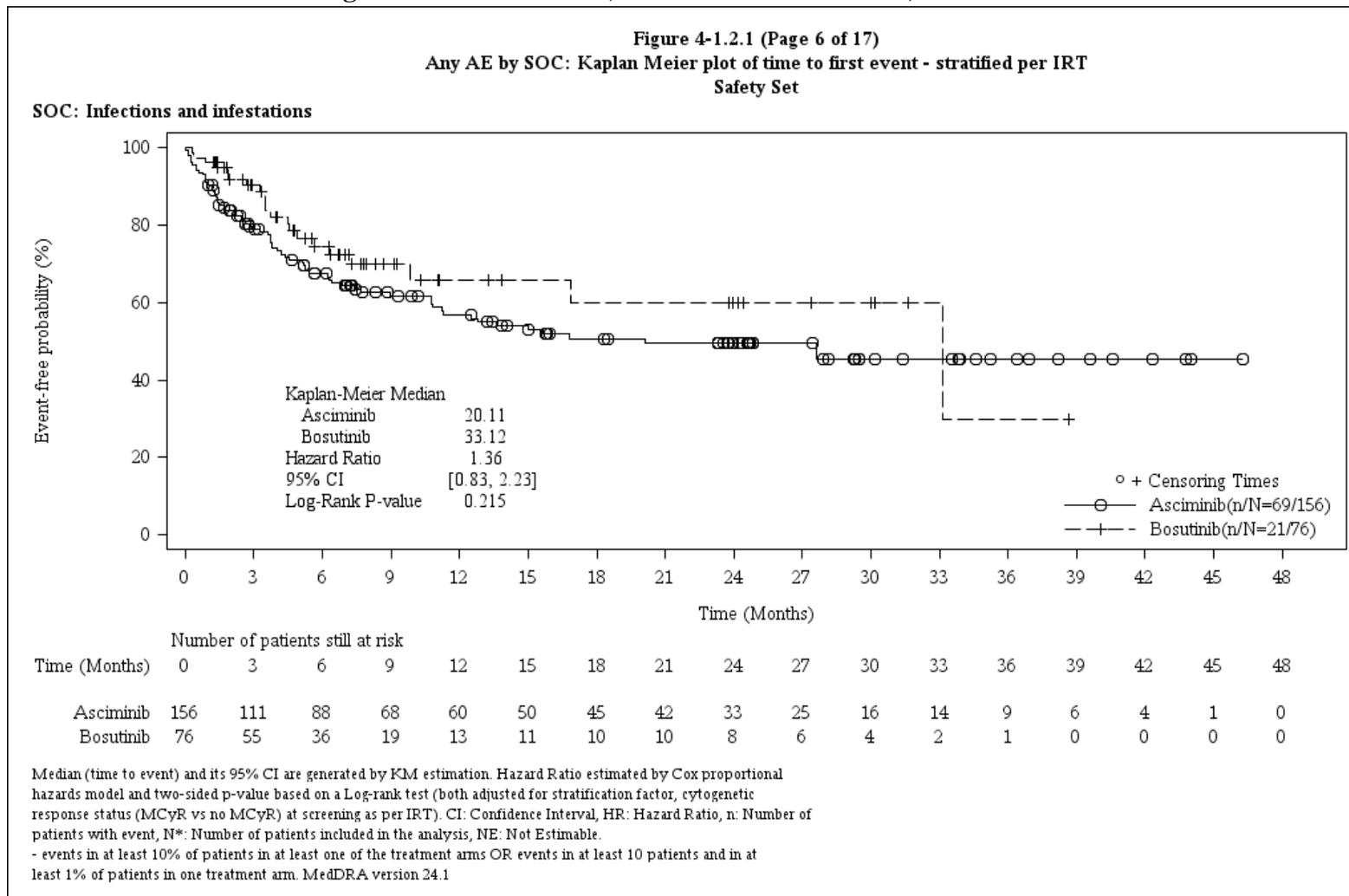
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

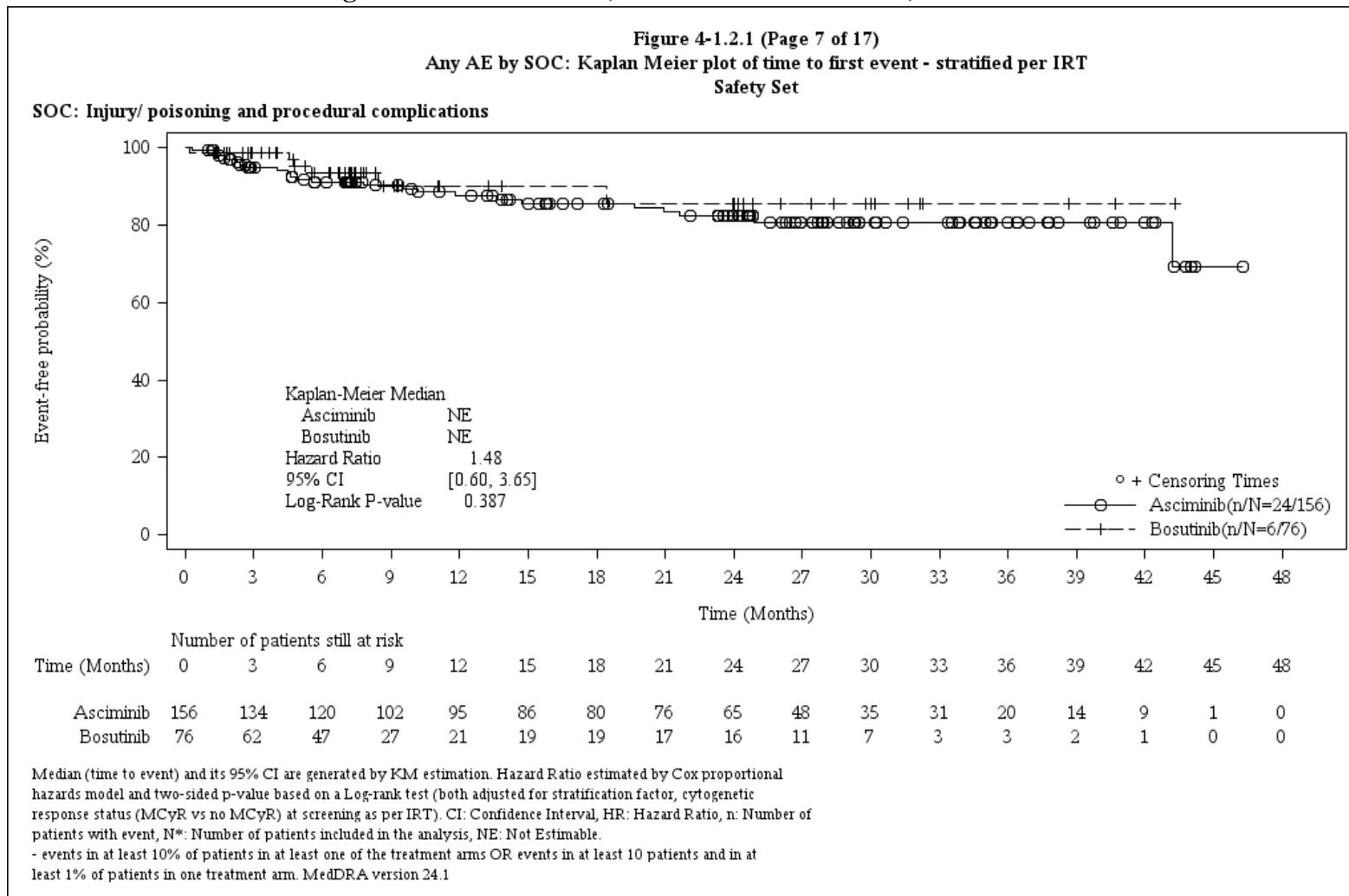
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

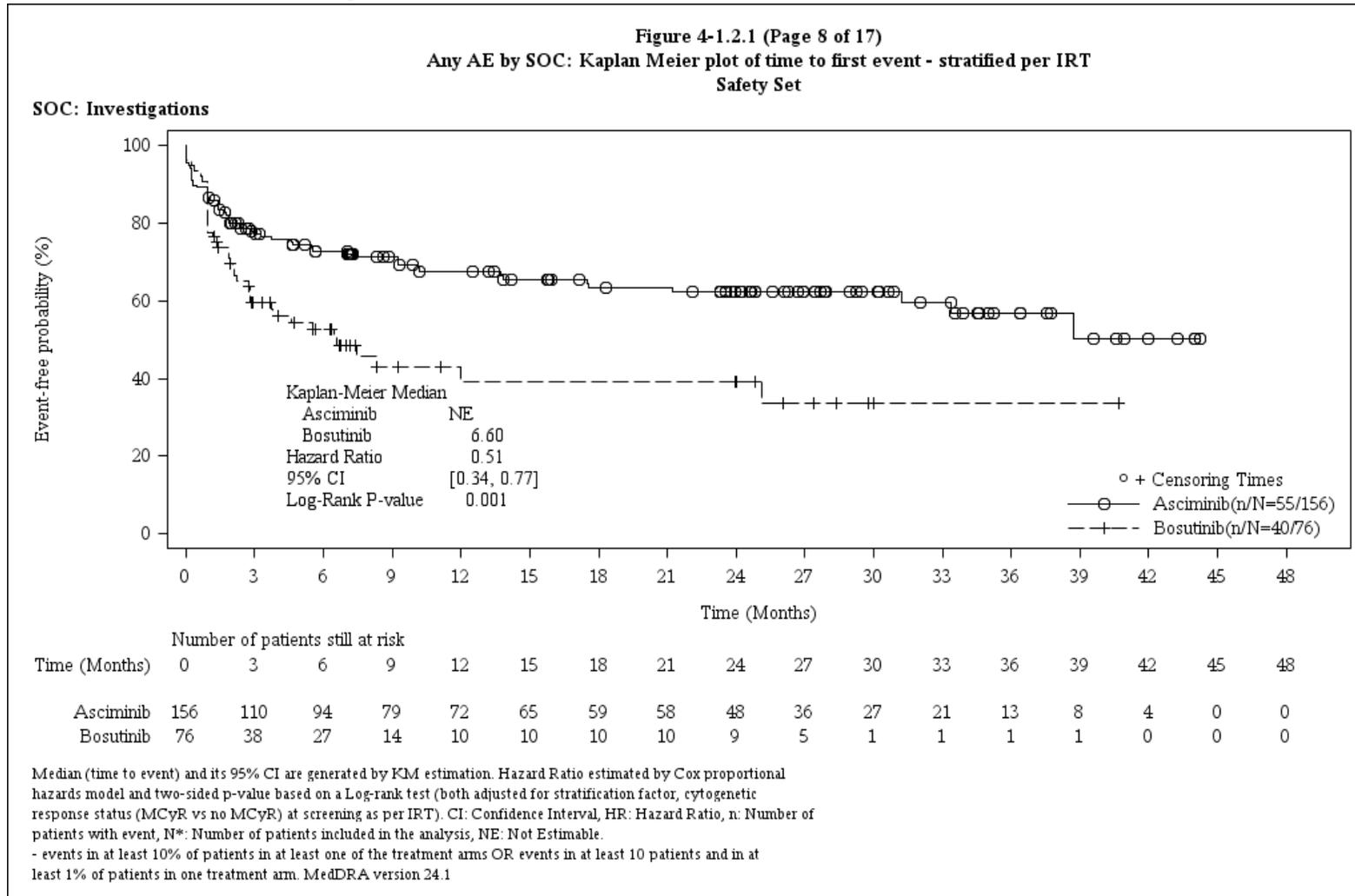
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

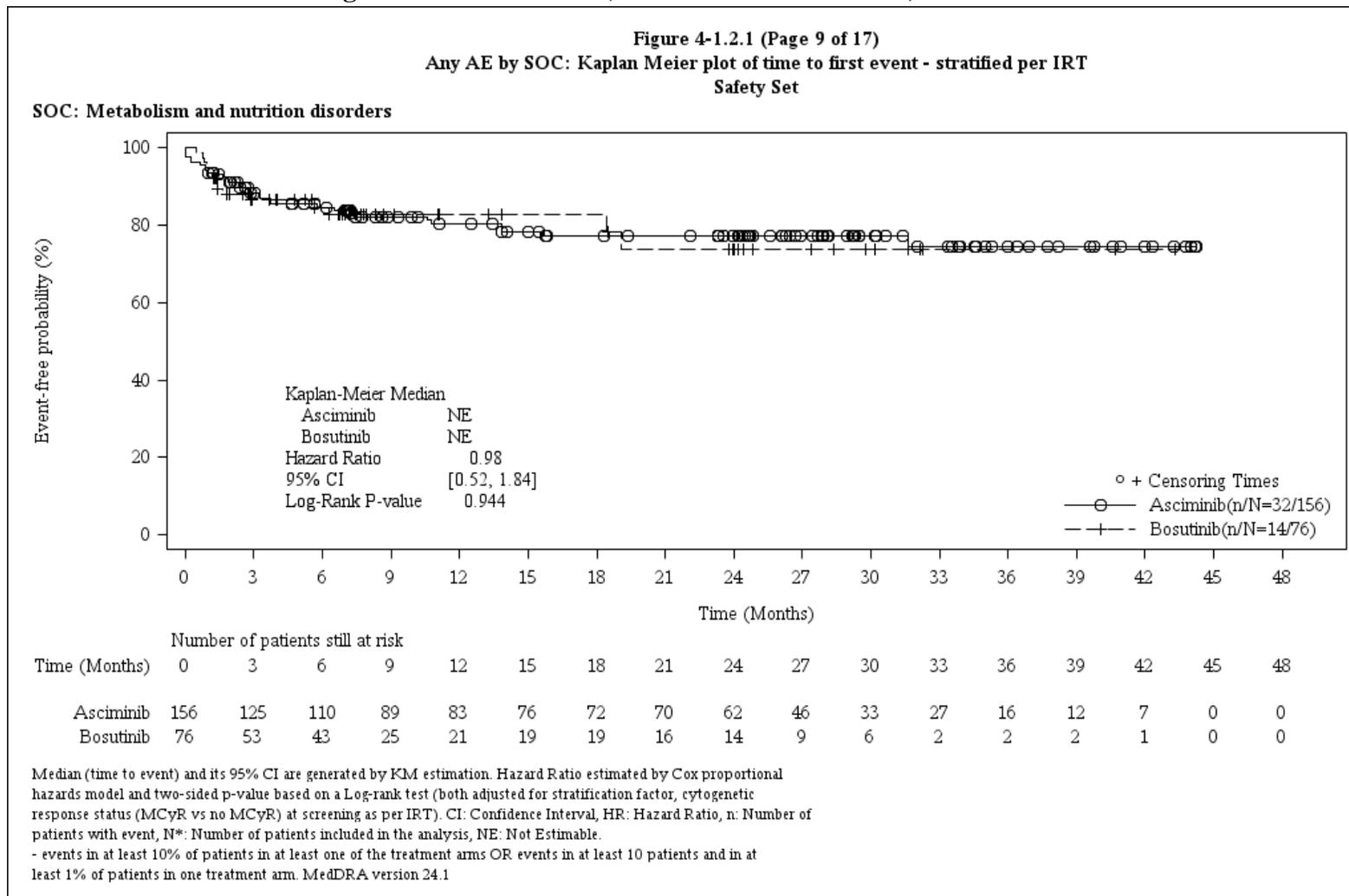
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

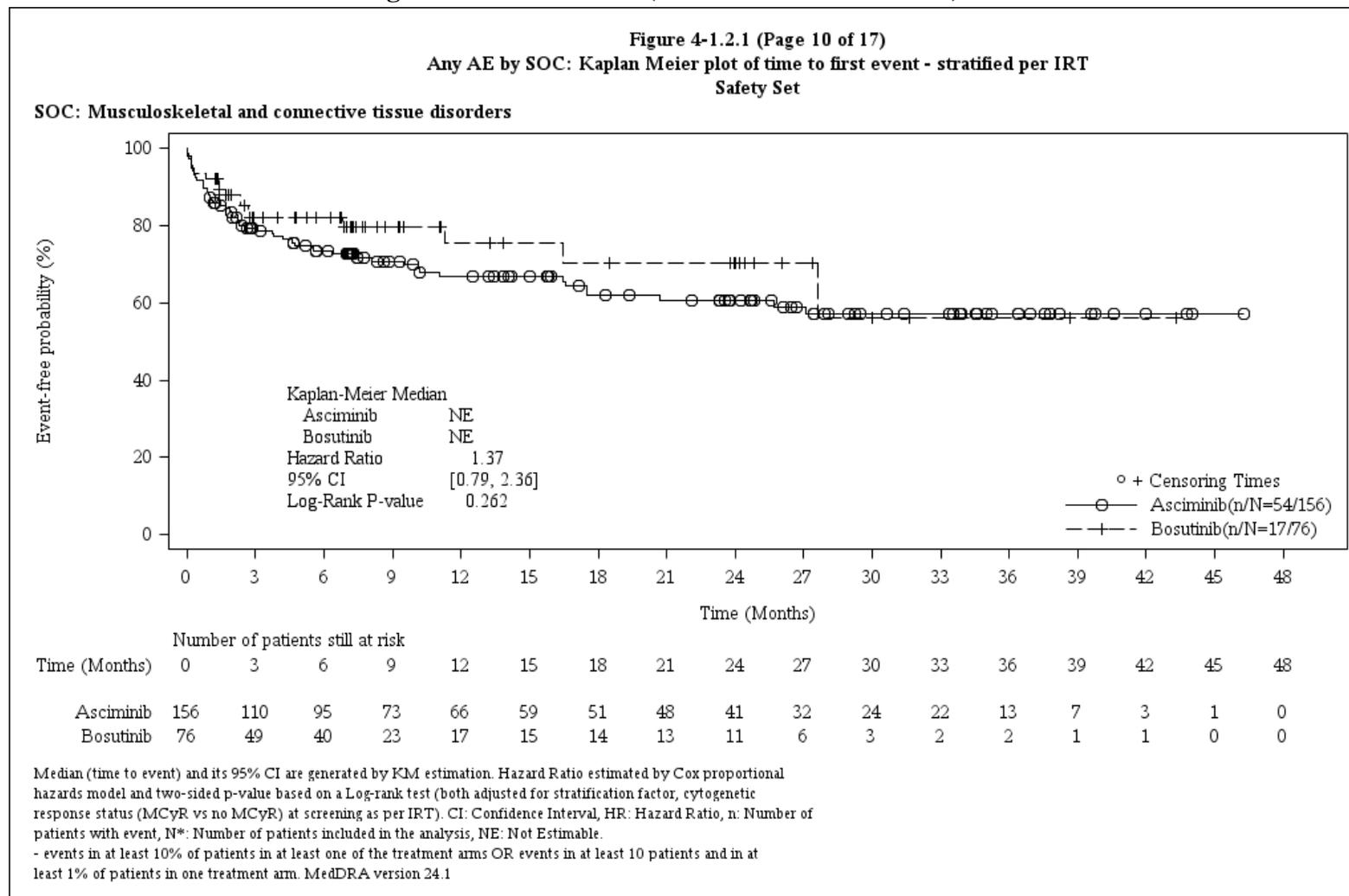
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

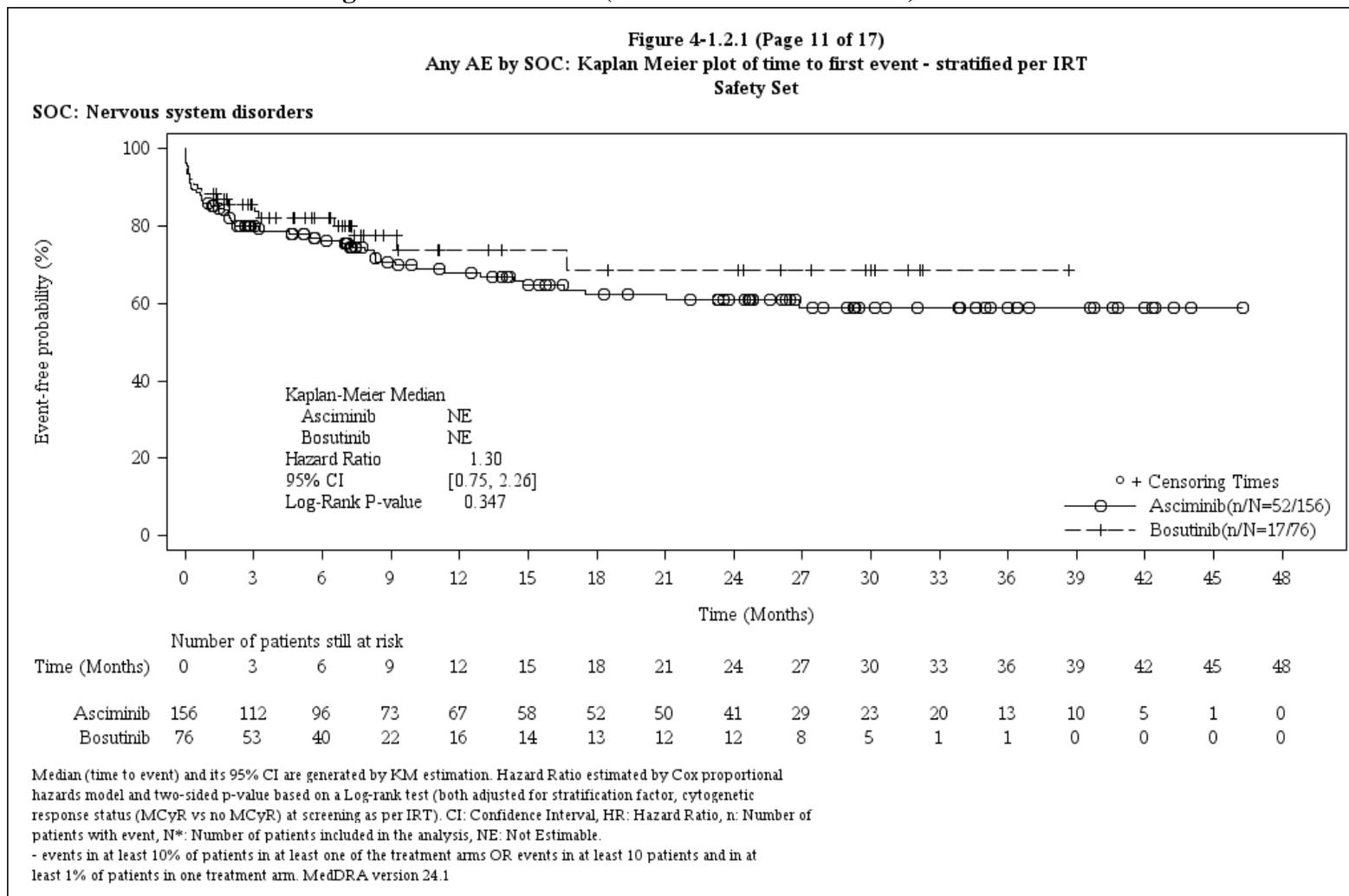
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:36

Final

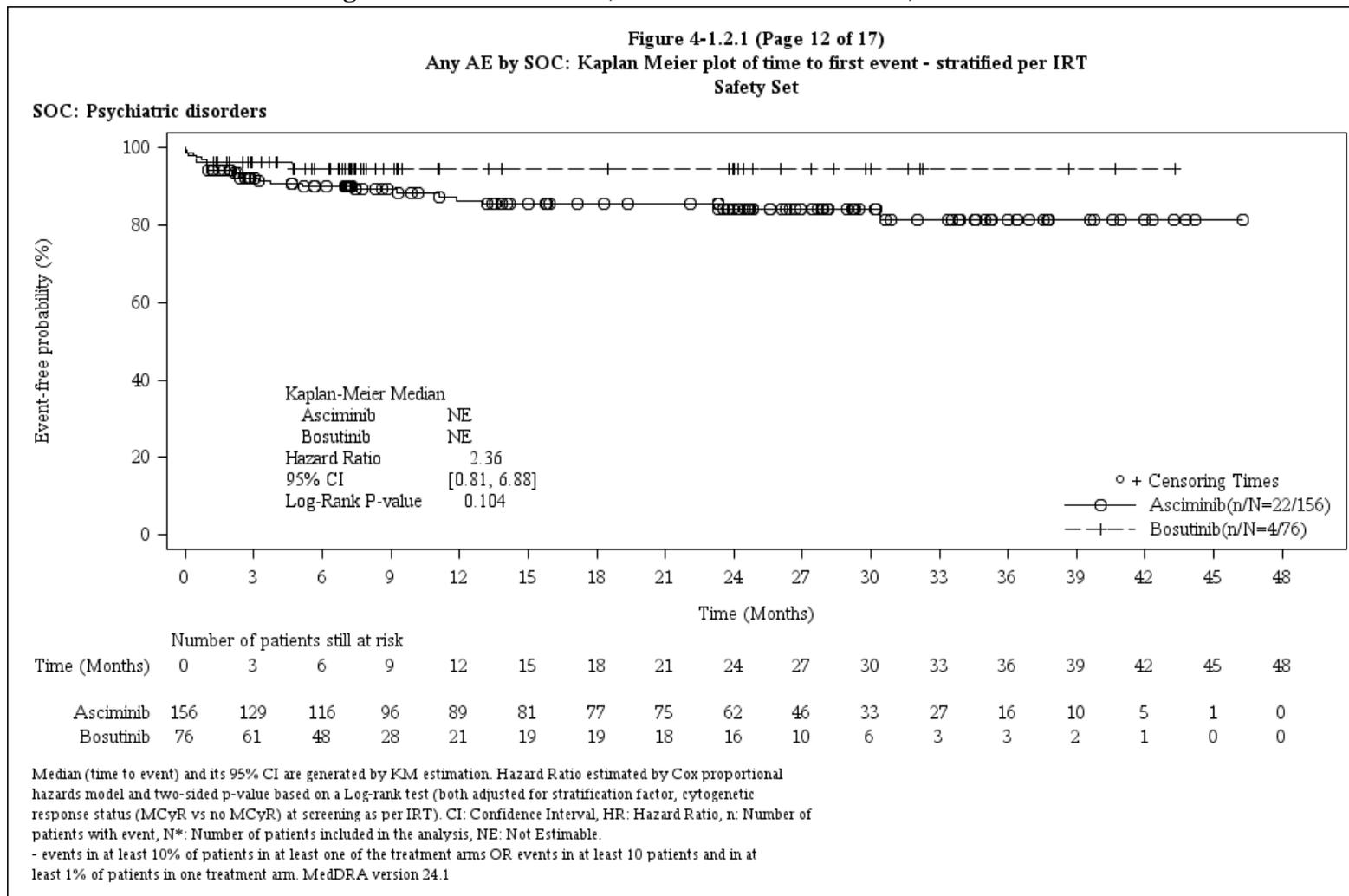
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@/@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

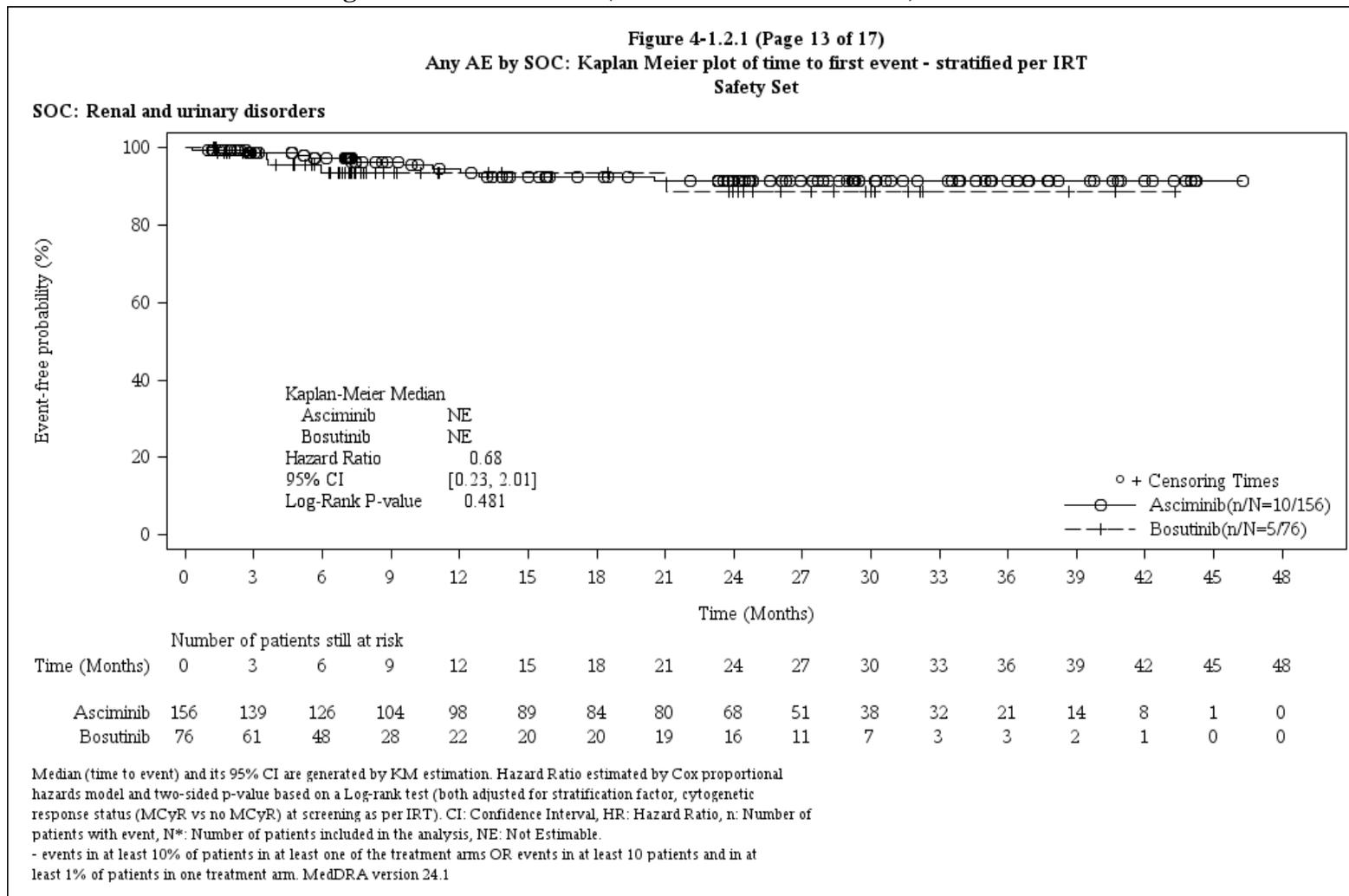
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

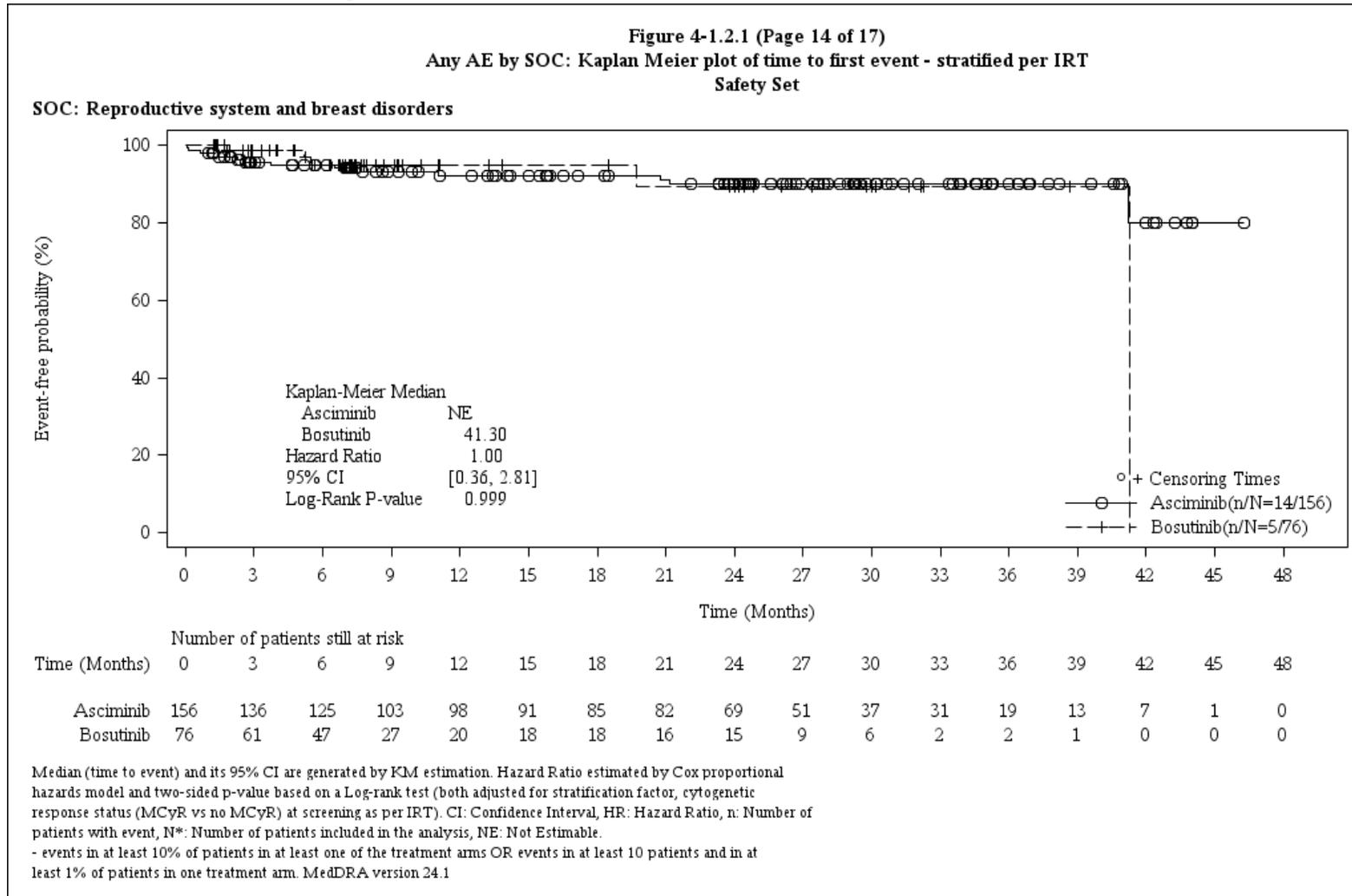
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@/@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

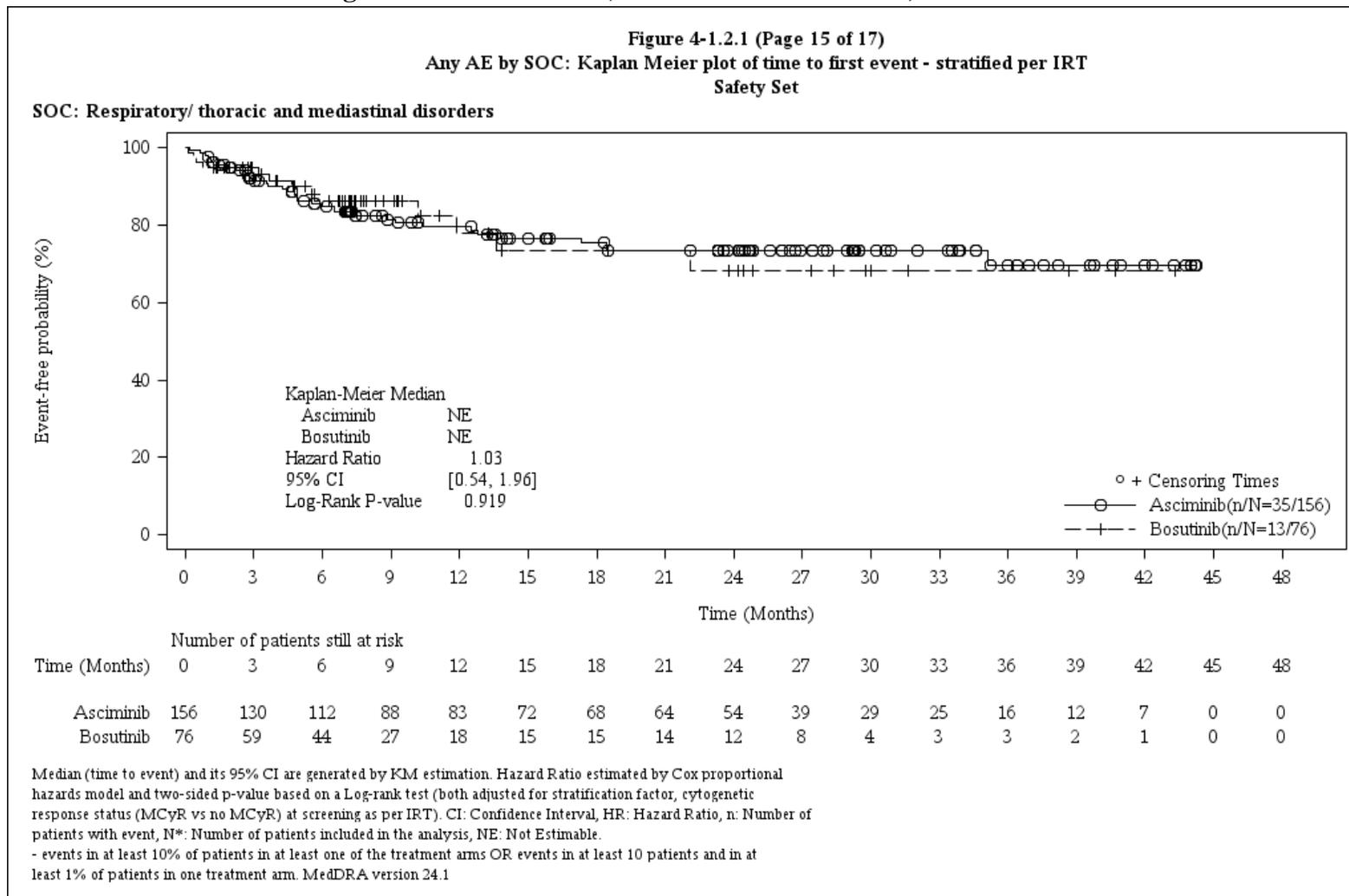
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

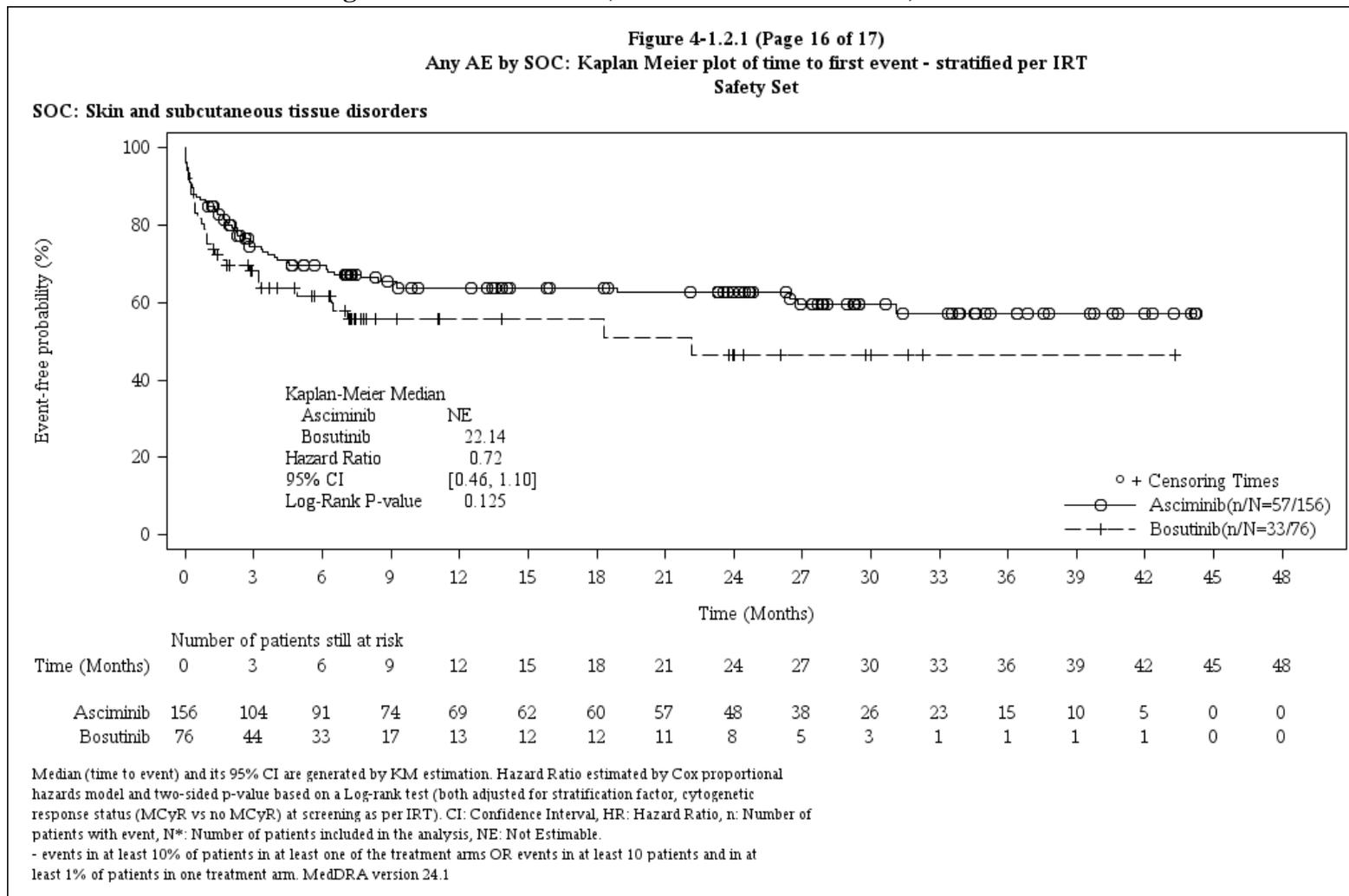
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

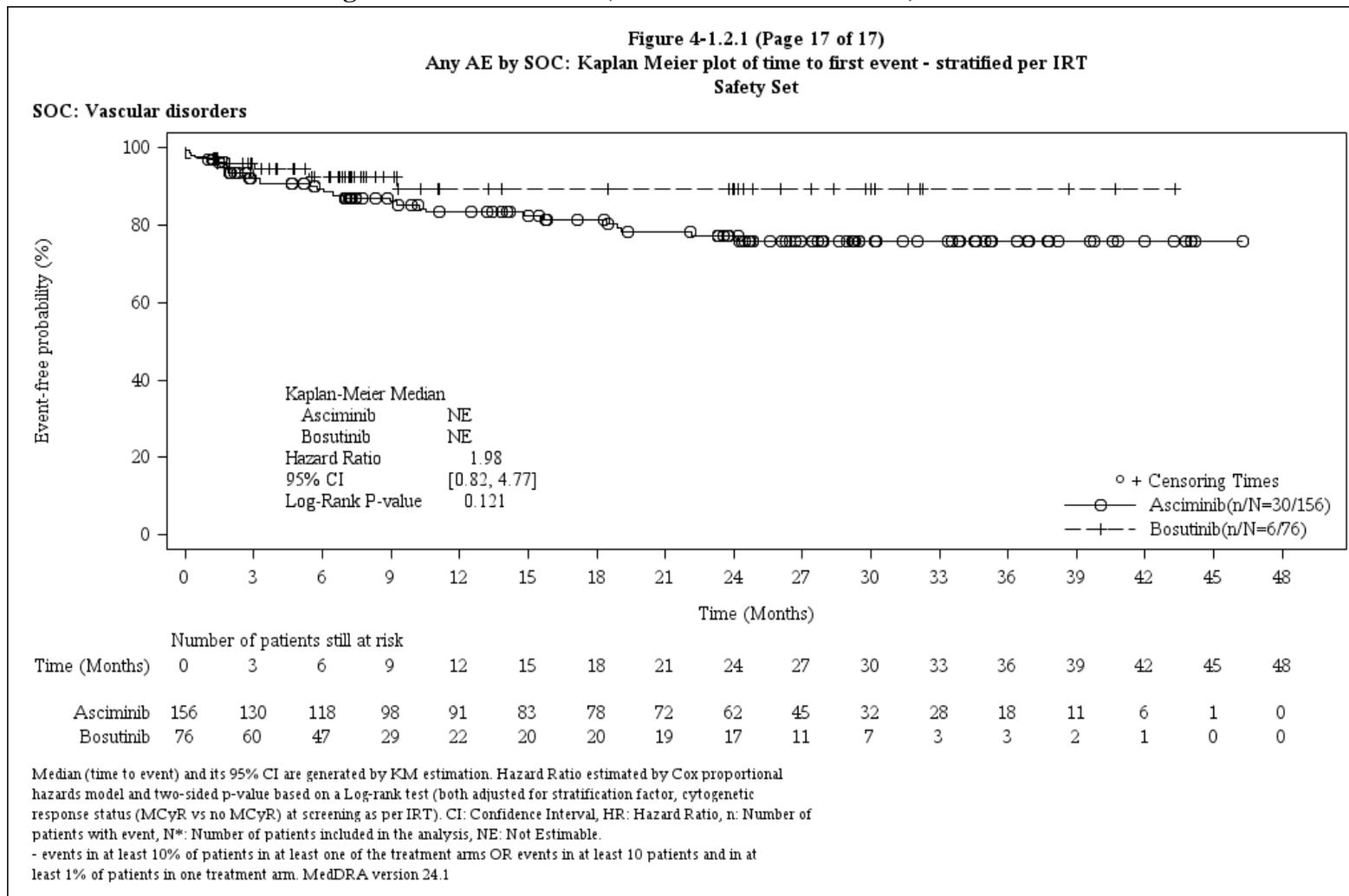
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:33

Final

Anhang 4-G.5.3: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Preferred Term (Analysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 1 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Abdominal pain					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	14 (9.0)	12 (15.8)			
censored					
Death	2 (1.3)	0			
Discontinued from study treatment	64 (41.0)	31 (40.8)			
Ongoing without event	76 (48.7)	12 (15.8)			
Treatment switched	0	21 (27.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [35.88, NE]	NE [3.71, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.39	[0.18, 0.87]	0.017
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.96 [0.91, 0.98]	0.88 [0.78, 0.94]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 2 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.90, 0.98]	0.85 [0.74, 0.91]			
Month 9	0.95 [0.90, 0.98]	0.85 [0.74, 0.91]			
Month 12	0.94 [0.89, 0.97]	0.85 [0.74, 0.91]			
Month 15	0.93 [0.88, 0.97]	0.85 [0.74, 0.91]			
Month 18	0.93 [0.88, 0.97]	0.85 [0.74, 0.91]			
Month 21	0.91 [0.85, 0.95]	0.79 [0.63, 0.89]			
Month 24	0.89 [0.82, 0.94]	0.79 [0.63, 0.89]			
Month 27	0.89 [0.82, 0.94]	0.79 [0.63, 0.89]			
Month 30	0.89 [0.82, 0.94]	0.79 [0.63, 0.89]			
Month 33	0.89 [0.82, 0.94]	0.79 [0.63, 0.89]			
Month 36	0.85 [0.73, 0.92]	0.79 [0.63, 0.89]			
Month 39	0.85 [0.73, 0.92]	0.79 [0.63, 0.89]			
Month 42	0.85 [0.73, 0.92]	0.79 [0.63, 0.89]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 3 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Alanine aminotransferase increased					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	7 (4.5)	23 (30.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	68 (43.6)	25 (32.9)			
Ongoing without event	79 (50.6)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	13 (17.1)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	3.71 [1.41, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.10	[0.04, 0.25]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.99 [0.95, 1.00]	0.78 [0.67, 0.86]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 4 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.97 [0.93, 0.99]	0.68 [0.55, 0.78]			
Month 9	0.97 [0.93, 0.99]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 12	0.96 [0.91, 0.98]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 15	0.96 [0.91, 0.98]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 18	0.95 [0.89, 0.98]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 21	0.95 [0.89, 0.98]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 24	0.95 [0.89, 0.98]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 27	0.95 [0.89, 0.98]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 30	0.93 [0.86, 0.97]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 33	0.93 [0.86, 0.97]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 36	0.93 [0.86, 0.97]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 39	0.93 [0.86, 0.97]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 42	0.93 [0.86, 0.97]	0.66 [0.53, 0.76]			
Month 45	0.93 [0.86, 0.97]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 5 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Anaemia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	16 (10.3)	6 (7.9)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	61 (39.1)	35 (46.1)			
Ongoing without event	77 (49.4)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	20 (26.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [19.35, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.24	[0.48, 3.17]	0.656
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.92 [0.86, 0.95]	0.95 [0.86, 0.98]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 6 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.90 [0.84, 0.94]	0.93 [0.84, 0.97]			
Month 9	0.90 [0.84, 0.94]	0.93 [0.84, 0.97]			
Month 12	0.90 [0.84, 0.94]	0.93 [0.84, 0.97]			
Month 15	0.90 [0.84, 0.94]	0.93 [0.84, 0.97]			
Month 18	0.90 [0.84, 0.94]	0.93 [0.84, 0.97]			
Month 21	0.90 [0.84, 0.94]	0.88 [0.71, 0.95]			
Month 24	0.90 [0.84, 0.94]	0.88 [0.71, 0.95]			
Month 27	0.90 [0.84, 0.94]	0.88 [0.71, 0.95]			
Month 30	0.88 [0.81, 0.93]	0.88 [0.71, 0.95]			
Month 33	0.88 [0.81, 0.93]	0.88 [0.71, 0.95]			
Month 36	0.88 [0.81, 0.93]	0.88 [0.71, 0.95]			
Month 39	0.88 [0.81, 0.93]	0.88 [0.71, 0.95]			
Month 42	0.88 [0.81, 0.93]	NE [NE, NE]			
Month 45	0.88 [0.81, 0.93]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 7 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Arthralgia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	20 (12.8)	3 (3.9)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	63 (40.4)	35 (46.1)			
Ongoing without event	71 (45.5)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	2.71	[0.80, 9.18]	0.096
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.92 [0.87, 0.95]	0.96 [0.88, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 8 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.91 [0.85, 0.94]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 9	0.91 [0.85, 0.94]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 12	0.90 [0.83, 0.94]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 15	0.89 [0.82, 0.93]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 18	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 21	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 24	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 27	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 30	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 33	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 36	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 39	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 42	0.84 [0.76, 0.90]	0.96 [0.88, 0.99]			
Month 45	0.84 [0.76, 0.90]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 9 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Aspartate aminotransferase increased					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	9 (5.8)	16 (21.1)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	67 (42.9)	29 (38.2)			
Ongoing without event	78 (50.0)	13 (17.1)			
Treatment switched	0	17 (22.4)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	7.33 [4.17, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.20	[0.09, 0.47]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.93, 0.99]	0.88 [0.77, 0.93]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 10 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.97 [0.92, 0.99]	0.82 [0.71, 0.90]			
Month 9	0.96 [0.91, 0.98]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 12	0.95 [0.90, 0.98]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 15	0.95 [0.90, 0.98]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 18	0.95 [0.90, 0.98]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 21	0.95 [0.90, 0.98]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 24	0.94 [0.88, 0.97]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 27	0.94 [0.88, 0.97]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 30	0.92 [0.84, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 33	0.92 [0.84, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 36	0.92 [0.84, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 39	0.92 [0.84, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 42	0.92 [0.84, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 45	0.92 [0.84, 0.96]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 11 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Asthenia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	13 (8.3)	1 (1.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	66 (42.3)	35 (46.1)			
Ongoing without event	75 (48.1)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	4.45	[0.57, 34.39]	0.118
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.93, 0.99]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 12 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.96 [0.91, 0.98]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 9	0.94 [0.89, 0.97]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 12	0.94 [0.89, 0.97]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 15	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 18	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 21	0.91 [0.84, 0.95]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 24	0.90 [0.82, 0.94]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 27	0.90 [0.82, 0.94]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 30	0.90 [0.82, 0.94]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 33	0.90 [0.82, 0.94]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 36	0.87 [0.77, 0.93]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 39	0.87 [0.77, 0.93]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 42	0.87 [0.77, 0.93]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 45	0.87 [0.77, 0.93]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 13 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Back pain					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	12 (7.7)	3 (3.9)			
censored					
Death	2 (1.3)	0			
Discontinued from study treatment	67 (42.9)	36 (47.4)			
Ongoing without event	75 (48.1)	13 (17.1)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [40.38, NE]	NE [16.46, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [27.63, NE]	1.50	[0.42, 5.36]	0.534
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.92, 0.99]	0.99 [0.90, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 14 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.89, 0.97]	0.99 [0.90, 1.00]			
Month 9	0.95 [0.89, 0.97]	0.99 [0.90, 1.00]			
Month 12	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.90, 1.00]			
Month 15	0.92 [0.85, 0.95]	0.99 [0.90, 1.00]			
Month 18	0.92 [0.85, 0.95]	0.94 [0.72, 0.99]			
Month 21	0.92 [0.85, 0.95]	0.94 [0.72, 0.99]			
Month 24	0.92 [0.85, 0.95]	0.94 [0.72, 0.99]			
Month 27	0.92 [0.85, 0.95]	0.94 [0.72, 0.99]			
Month 30	0.92 [0.85, 0.95]	0.83 [0.48, 0.95]			
Month 33	0.92 [0.85, 0.95]	0.83 [0.48, 0.95]			
Month 36	0.92 [0.85, 0.95]	0.83 [0.48, 0.95]			
Month 39	0.92 [0.85, 0.95]	0.83 [0.48, 0.95]			
Month 42	0.84 [0.62, 0.94]	0.83 [0.48, 0.95]			
Month 45	0.84 [0.62, 0.94]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 15 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Cough					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	13 (8.3)	5 (6.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	62 (39.7)	34 (44.7)			
Ongoing without event	79 (50.6)	13 (17.1)			
Treatment switched	0	23 (30.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [13.63, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.98	[0.35, 2.76]	0.964
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.93, 0.99]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 16 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.94 [0.89, 0.97]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 9	0.94 [0.88, 0.97]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 12	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.83, 0.97]			
Month 15	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 18	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 21	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 24	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 27	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 30	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 33	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 36	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 39	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 42	0.90 [0.83, 0.94]	0.88 [0.72, 0.96]			
Month 45	0.90 [0.83, 0.94]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 17 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Diarrhoea					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	20 (12.8)	55 (72.4)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	59 (37.8)	10 (13.2)			
Ongoing without event	76 (48.7)	5 (6.6)			
Treatment switched	0	5 (6.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	0.07 [0.03, 0.10]			
median	NE [NE, NE]	0.28 [0.10, 0.72]	0.09	[0.05, 0.15]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	19.02 [0.76, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.91 [0.85, 0.95]	0.31 [0.21, 0.42]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 18 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.89 [0.82, 0.93]	0.29 [0.20, 0.40]			
Month 9	0.88 [0.81, 0.92]	0.27 [0.17, 0.38]			
Month 12	0.88 [0.81, 0.92]	0.27 [0.17, 0.38]			
Month 15	0.88 [0.81, 0.92]	0.27 [0.17, 0.38]			
Month 18	0.88 [0.81, 0.92]	0.27 [0.17, 0.38]			
Month 21	0.87 [0.80, 0.91]	0.23 [0.12, 0.35]			
Month 24	0.87 [0.80, 0.91]	0.23 [0.12, 0.35]			
Month 27	0.87 [0.80, 0.91]	0.23 [0.12, 0.35]			
Month 30	0.87 [0.80, 0.91]	0.23 [0.12, 0.35]			
Month 33	0.84 [0.76, 0.90]	0.23 [0.12, 0.35]			
Month 36	0.84 [0.76, 0.90]	0.23 [0.12, 0.35]			
Month 39	0.84 [0.76, 0.90]	0.23 [0.12, 0.35]			
Month 42	0.84 [0.76, 0.90]	0.23 [0.12, 0.35]			
Month 45	0.84 [0.76, 0.90]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 19 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Dizziness					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	11 (7.1)	2 (2.6)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	67 (42.9)	35 (46.1)			
Ongoing without event	77 (49.4)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	23 (30.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	2.37	[0.52, 10.71]	0.249
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.96 [0.92, 0.98]	0.97 [0.90, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 20 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.91, 0.98]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 9	0.94 [0.88, 0.97]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 12	0.93 [0.87, 0.96]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 15	0.93 [0.87, 0.96]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 18	0.93 [0.87, 0.96]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 21	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 24	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 27	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 30	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 33	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 36	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 39	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 42	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.90, 0.99]			
Month 45	0.92 [0.85, 0.95]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 21 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Dyspepsia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	11 (7.1)	3 (3.9)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	66 (42.3)	34 (44.7)			
Ongoing without event	77 (49.4)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.46	[0.40, 5.26]	0.564
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.98 [0.94, 0.99]	0.97 [0.90, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 22 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.96 [0.91, 0.98]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 9	0.93 [0.88, 0.97]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 12	0.93 [0.88, 0.97]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 15	0.93 [0.86, 0.96]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 18	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 21	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 24	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 27	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 30	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 33	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 36	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 39	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 42	0.91 [0.85, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 45	0.91 [0.85, 0.95]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 23 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Fatigue					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	23 (14.7)	7 (9.2)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	66 (42.3)	33 (43.4)			
Ongoing without event	65 (41.7)	13 (17.1)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [22.70, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.26	[0.53, 2.97]	0.597
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.92 [0.86, 0.95]	0.93 [0.84, 0.97]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 24 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.90 [0.84, 0.94]	0.93 [0.84, 0.97]			
Month 9	0.90 [0.84, 0.94]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 12	0.88 [0.82, 0.93]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 15	0.87 [0.80, 0.92]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 18	0.86 [0.79, 0.91]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 21	0.84 [0.76, 0.89]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 24	0.82 [0.74, 0.88]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 27	0.82 [0.74, 0.88]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 30	0.82 [0.74, 0.88]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 33	0.80 [0.70, 0.87]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 36	0.80 [0.70, 0.87]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 39	0.80 [0.70, 0.87]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 42	0.80 [0.70, 0.87]	0.89 [0.77, 0.95]			
Month 45	0.80 [0.70, 0.87]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 25 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Headache					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	31 (19.9)	12 (15.8)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	64 (41.0)	33 (43.4)			
Ongoing without event	60 (38.5)	11 (14.5)			
Treatment switched	0	19 (25.0)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [12.91, NE]	NE [7.29, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.04	[0.53, 2.03]	0.911
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.88 [0.81, 0.92]	0.89 [0.80, 0.95]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 26 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.86 [0.79, 0.90]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 9	0.84 [0.77, 0.89]	0.85 [0.73, 0.92]			
Month 12	0.83 [0.75, 0.88]	0.81 [0.66, 0.90]			
Month 15	0.80 [0.71, 0.86]	0.81 [0.66, 0.90]			
Month 18	0.77 [0.69, 0.84]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 21	0.77 [0.69, 0.84]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 24	0.76 [0.67, 0.83]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 27	0.76 [0.67, 0.83]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 30	0.76 [0.67, 0.83]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 33	0.76 [0.67, 0.83]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 36	0.76 [0.67, 0.83]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 39	0.76 [0.67, 0.83]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 42	0.76 [0.67, 0.83]	0.75 [0.57, 0.87]			
Month 45	0.76 [0.67, 0.83]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 27 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Hypertension					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	21 (13.5)	4 (5.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	59 (37.8)	34 (44.7)			
Ongoing without event	74 (47.4)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	2.05	[0.70, 6.01]	0.179
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.95 [0.90, 0.97]	0.97 [0.90, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 28 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.92 [0.86, 0.95]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 9	0.90 [0.83, 0.94]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 12	0.87 [0.80, 0.92]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 15	0.87 [0.80, 0.92]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 18	0.87 [0.80, 0.92]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 21	0.86 [0.78, 0.91]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 24	0.85 [0.77, 0.90]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 27	0.83 [0.75, 0.89]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 30	0.83 [0.75, 0.89]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 33	0.83 [0.75, 0.89]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 36	0.83 [0.75, 0.89]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 39	0.83 [0.75, 0.89]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 42	0.83 [0.75, 0.89]	0.92 [0.79, 0.97]			
Month 45	0.83 [0.75, 0.89]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 29 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Insomnia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	11 (7.1)	1 (1.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	66 (42.3)	35 (46.1)			
Ongoing without event	77 (49.4)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	4.60	[0.59, 35.84]	0.110
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.96 [0.92, 0.98]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 30 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.90, 0.97]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 9	0.95 [0.90, 0.97]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 12	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 15	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 18	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 21	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 24	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 27	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 30	0.93 [0.87, 0.96]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 33	0.90 [0.81, 0.95]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 36	0.90 [0.81, 0.95]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 39	0.90 [0.81, 0.95]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 42	0.90 [0.81, 0.95]	0.99 [0.91, 1.00]			
Month 45	0.90 [0.81, 0.95]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 31 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Myalgia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	10 (6.4)	2 (2.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	65 (41.7)	35 (46.1)			
Ongoing without event	79 (50.6)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	2.07	[0.45, 9.54]	0.341
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.95 [0.91, 0.98]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 32 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.91, 0.98]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 9	0.95 [0.91, 0.98]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 12	0.95 [0.89, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 15	0.95 [0.89, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 18	0.95 [0.89, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 21	0.93 [0.88, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 24	0.92 [0.86, 0.96]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 27	0.92 [0.86, 0.96]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 30	0.92 [0.86, 0.96]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 33	0.92 [0.86, 0.96]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 36	0.92 [0.86, 0.96]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 39	0.92 [0.86, 0.96]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 42	0.92 [0.86, 0.96]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 45	0.92 [0.86, 0.96]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 33 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Nasopharyngitis					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	17 (10.9)	3 (3.9)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	67 (42.9)	36 (47.4)			
Ongoing without event	70 (44.9)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [20.27, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	2.32	[0.68, 7.94]	0.167
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.93, 0.99]	0.99 [0.90, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 34 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.92 [0.86, 0.95]	0.97 [0.88, 0.99]			
Month 9	0.89 [0.82, 0.93]	0.97 [0.88, 0.99]			
Month 12	0.89 [0.82, 0.93]	0.97 [0.88, 0.99]			
Month 15	0.88 [0.81, 0.93]	0.97 [0.88, 0.99]			
Month 18	0.88 [0.81, 0.93]	0.97 [0.88, 0.99]			
Month 21	0.88 [0.81, 0.93]	0.92 [0.72, 0.98]			
Month 24	0.88 [0.81, 0.93]	0.92 [0.72, 0.98]			
Month 27	0.88 [0.81, 0.93]	0.92 [0.72, 0.98]			
Month 30	0.86 [0.78, 0.91]	0.92 [0.72, 0.98]			
Month 33	0.86 [0.78, 0.91]	0.92 [0.72, 0.98]			
Month 36	0.86 [0.78, 0.91]	0.92 [0.72, 0.98]			
Month 39	0.86 [0.78, 0.91]	0.92 [0.72, 0.98]			
Month 42	0.86 [0.78, 0.91]	0.92 [0.72, 0.98]			
Month 45	0.86 [0.78, 0.91]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 35 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Nausea					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	18 (11.5)	35 (46.1)			
censored					
Death	2 (1.3)	0			
Discontinued from study treatment	65 (41.7)	20 (26.3)			
Ongoing without event	71 (45.5)	7 (9.2)			
Treatment switched	0	14 (18.4)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	0.33 [0.07, 0.95]			
median	NE [NE, NE]	NE [1.35, NE]	0.16	[0.09, 0.29]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.93 [0.87, 0.96]	0.57 [0.45, 0.68]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 36 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.92 [0.87, 0.95]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 9	0.92 [0.87, 0.95]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 12	0.87 [0.80, 0.92]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 15	0.87 [0.80, 0.92]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 18	0.87 [0.80, 0.92]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 21	0.86 [0.79, 0.91]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 24	0.86 [0.79, 0.91]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 27	0.86 [0.79, 0.91]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 30	0.86 [0.79, 0.91]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 33	0.86 [0.79, 0.91]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 36	0.86 [0.79, 0.91]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 39	0.86 [0.79, 0.91]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 42	0.86 [0.79, 0.91]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 37 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Neutropenia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	30 (19.2)	13 (17.1)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	51 (32.7)	30 (39.5)			
Ongoing without event	73 (46.8)	13 (17.1)			
Treatment switched	0	19 (25.0)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [3.09, NE]	NE [2.33, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.07	[0.56, 2.06]	0.836
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.82 [0.75, 0.88]	0.85 [0.75, 0.91]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 38 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.82 [0.75, 0.87]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 9	0.82 [0.75, 0.87]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 12	0.82 [0.75, 0.87]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 15	0.81 [0.74, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 18	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 21	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 24	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 27	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 30	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 33	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 36	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 39	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 42	0.80 [0.72, 0.86]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 45	0.80 [0.72, 0.86]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 39 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Oedema peripheral					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	11 (7.1)	2 (2.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	65 (41.7)	34 (44.7)			
Ongoing without event	78 (50.0)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	2.20	[0.48, 10.04]	0.296
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.92, 0.99]	0.97 [0.89, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 40 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.94 [0.88, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 9	0.94 [0.88, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 12	0.94 [0.88, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 15	0.94 [0.88, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 18	0.94 [0.88, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 21	0.93 [0.87, 0.96]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 24	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 27	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 30	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 33	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 36	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 39	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 42	0.92 [0.85, 0.95]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 45	0.92 [0.85, 0.95]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 41 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Pain in extremity					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	14 (9.0)	5 (6.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	66 (42.3)	34 (44.7)			
Ongoing without event	74 (47.4)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	21 (27.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.08	[0.39, 3.04]	0.878
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.95 [0.90, 0.97]	0.94 [0.86, 0.98]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 42 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.94 [0.89, 0.97]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 9	0.94 [0.89, 0.97]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 12	0.93 [0.87, 0.96]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 15	0.93 [0.87, 0.96]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 18	0.92 [0.86, 0.96]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 21	0.91 [0.84, 0.95]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 24	0.91 [0.84, 0.95]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 27	0.91 [0.84, 0.95]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 30	0.87 [0.79, 0.93]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 33	0.87 [0.79, 0.93]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 36	0.87 [0.79, 0.93]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 39	0.87 [0.79, 0.93]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 42	0.87 [0.79, 0.93]	0.92 [0.82, 0.97]			
Month 45	0.87 [0.79, 0.93]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 43 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Platelet count decreased					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	10 (6.4)	4 (5.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	65 (41.7)	35 (46.1)			
Ongoing without event	79 (50.6)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.20	[0.38, 3.83]	0.756
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.94 [0.89, 0.97]	0.94 [0.86, 0.98]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 44 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 9	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 12	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 15	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 18	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 21	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 24	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 27	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 30	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 33	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 36	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 39	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 42	0.93 [0.88, 0.96]	0.94 [0.86, 0.98]			
Month 45	0.93 [0.88, 0.96]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 45 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Rash					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	14 (9.0)	18 (23.7)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	62 (39.7)	27 (35.5)			
Ongoing without event	79 (50.6)	10 (13.2)			
Treatment switched	0	20 (26.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [32.56, NE]	7.10 [1.22, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.26	[0.13, 0.54]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.95 [0.91, 0.98]	0.81 [0.71, 0.89]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 46 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.94 [0.89, 0.97]	0.80 [0.69, 0.87]			
Month 9	0.92 [0.86, 0.96]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 12	0.92 [0.86, 0.96]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 15	0.92 [0.86, 0.96]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 18	0.92 [0.86, 0.96]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 21	0.91 [0.85, 0.95]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 24	0.91 [0.85, 0.95]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 27	0.91 [0.85, 0.95]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 30	0.91 [0.85, 0.95]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 33	0.86 [0.74, 0.92]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 36	0.86 [0.74, 0.92]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 39	0.86 [0.74, 0.92]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 42	0.86 [0.74, 0.92]	0.73 [0.60, 0.83]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 47 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Thrombocytopenia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	36 (23.1)	11 (14.5)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	43 (27.6)	32 (42.1)			
Ongoing without event	75 (48.1)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	18 (23.7)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [1.41, NE]	NE [11.99, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.59	[0.81, 3.12]	0.179
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.79 [0.71, 0.84]	0.88 [0.78, 0.93]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 48 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.77 [0.70, 0.83]	0.86 [0.76, 0.92]			
Month 9	0.77 [0.70, 0.83]	0.86 [0.76, 0.92]			
Month 12	0.77 [0.70, 0.83]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 15	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 18	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 21	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 24	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 27	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 30	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 33	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 36	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 39	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 42	0.76 [0.69, 0.82]	0.82 [0.68, 0.90]			
Month 45	0.76 [0.69, 0.82]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 49 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Upper respiratory tract infection					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	11 (7.1)	4 (5.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	63 (40.4)	35 (46.1)			
Ongoing without event	80 (51.3)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.06	[0.33, 3.38]	0.916
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.92, 0.99]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 50 of 52)
 Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.90, 0.98]	0.95 [0.85, 0.98]			
Month 9	0.95 [0.90, 0.98]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 12	0.94 [0.89, 0.97]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 15	0.94 [0.89, 0.97]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 18	0.92 [0.86, 0.96]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 21	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 24	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 27	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 30	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 33	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 36	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 39	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 42	0.91 [0.84, 0.95]	0.93 [0.82, 0.97]			
Month 45	0.91 [0.84, 0.95]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 - events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm
 MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 51 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Vomiting					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	12 (7.7)	20 (26.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	65 (41.7)	26 (34.2)			
Ongoing without event	77 (49.4)	13 (17.1)			
Treatment switched	0	16 (21.1)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	3.55 [0.39, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.22	[0.11, 0.46]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.92, 0.99]	0.76 [0.64, 0.84]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.3.1 (Page 52 of 52)
Any AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.90, 0.98]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 9	0.94 [0.89, 0.97]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 12	0.93 [0.86, 0.96]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 15	0.93 [0.86, 0.96]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 18	0.93 [0.86, 0.96]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 21	0.91 [0.85, 0.95]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 24	0.90 [0.83, 0.94]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 27	0.90 [0.83, 0.94]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 30	0.90 [0.83, 0.94]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 33	0.90 [0.83, 0.94]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 36	0.90 [0.83, 0.94]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 39	0.90 [0.83, 0.94]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 42	0.90 [0.83, 0.94]	0.72 [0.60, 0.81]			
Month 45	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

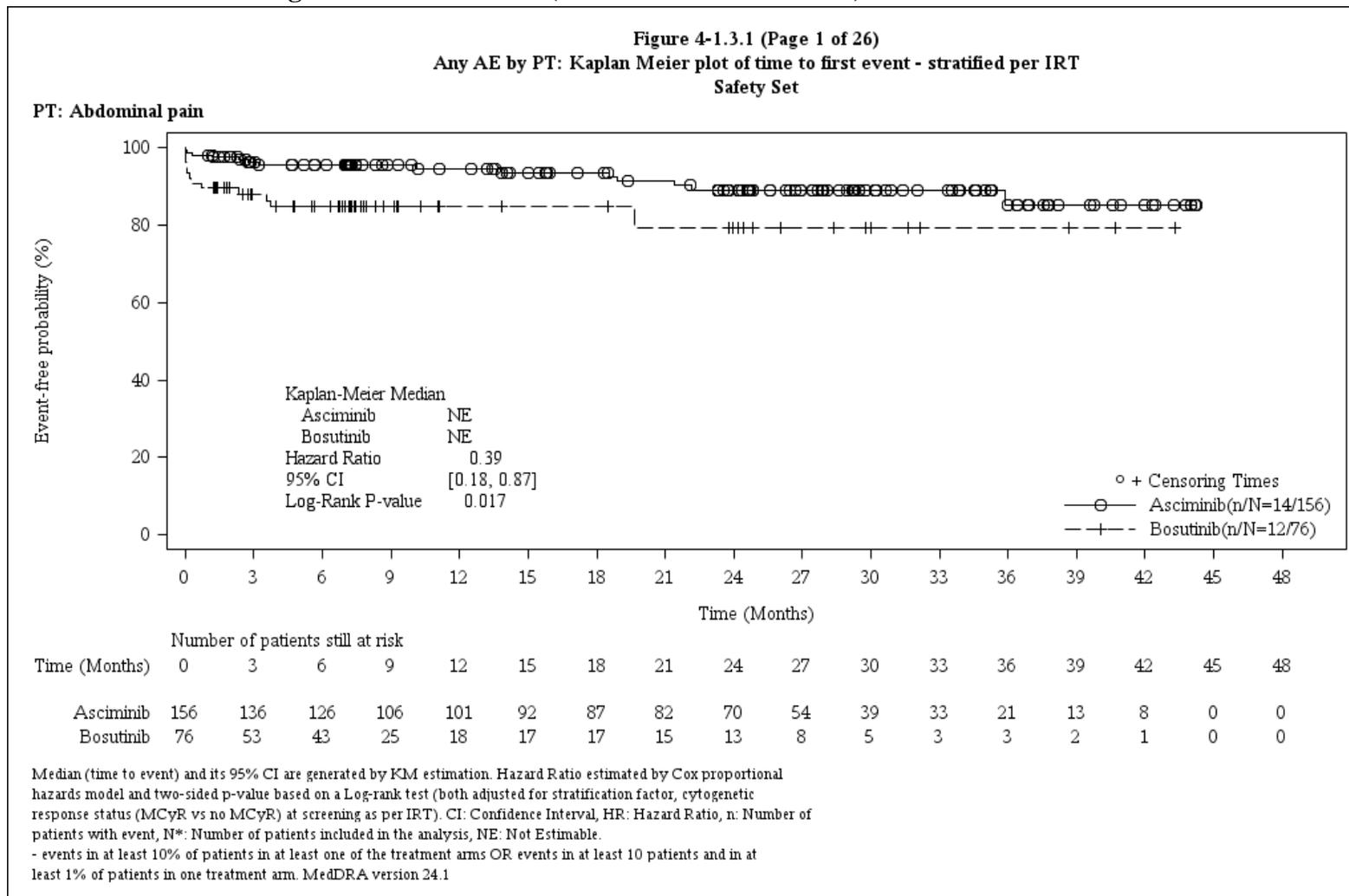
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:51

Draft

Anhang 4-G.5.4: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Preferred Term (Kaplan-Meier-Kurven)

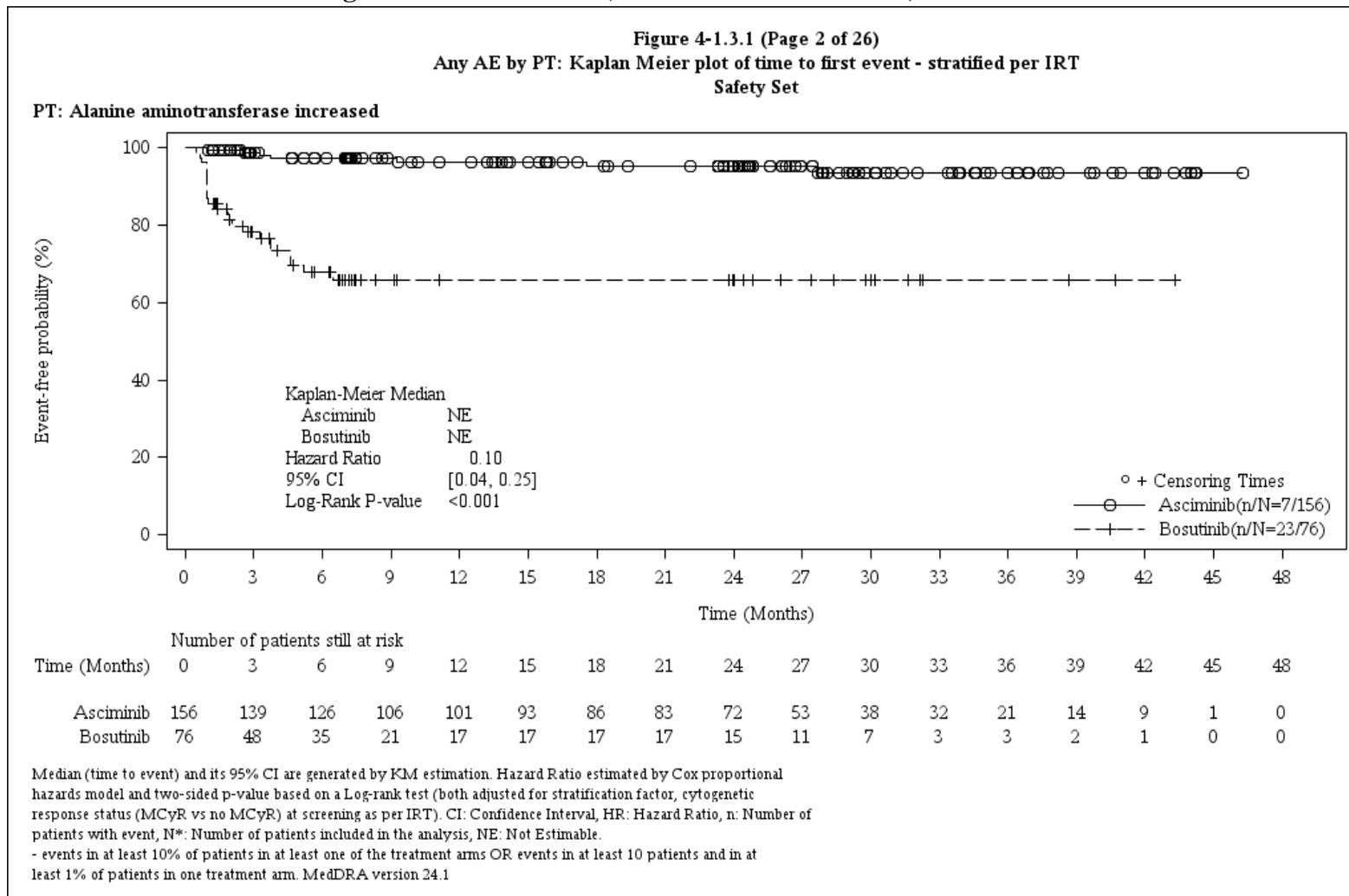
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@/@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

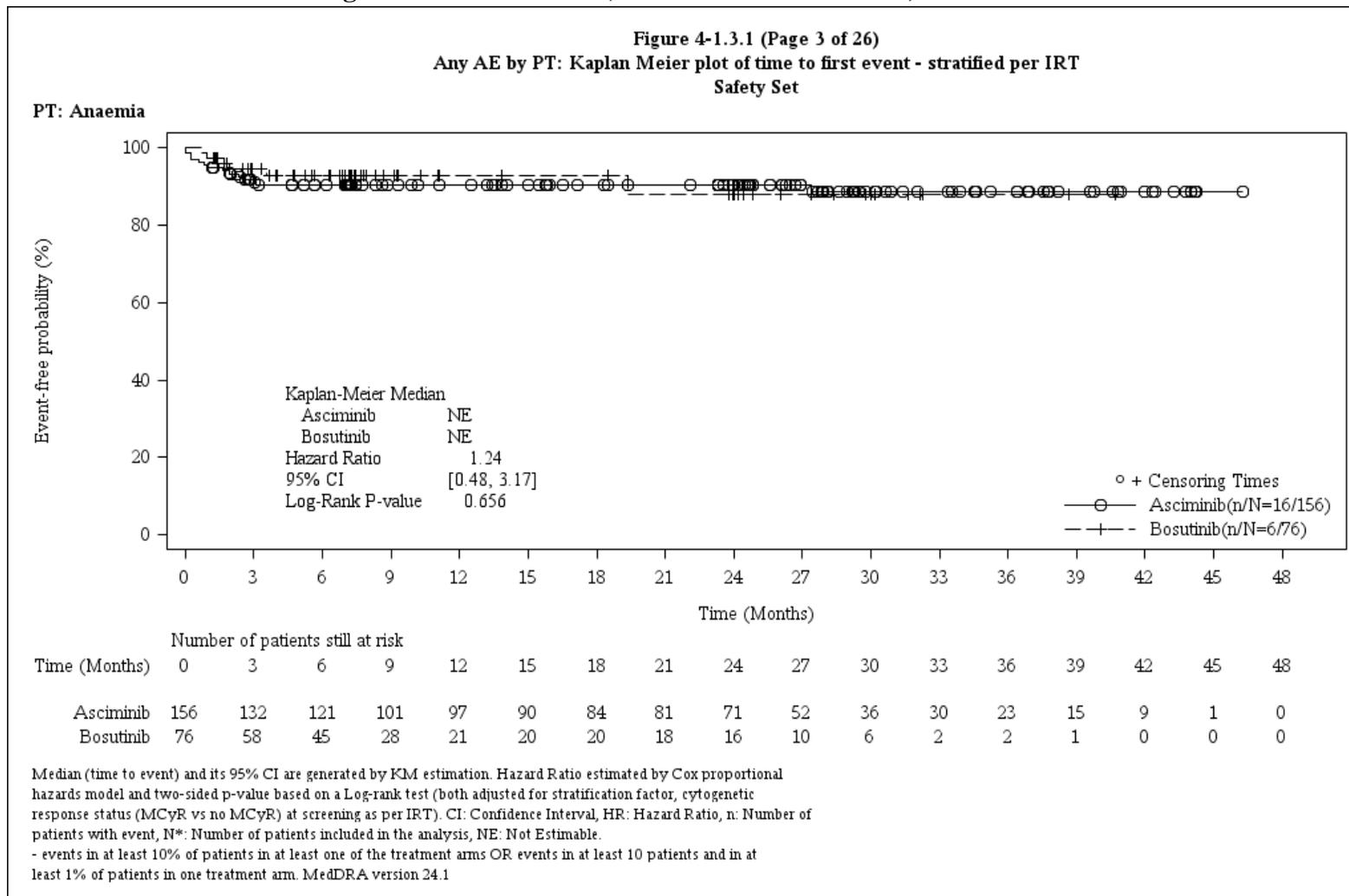
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

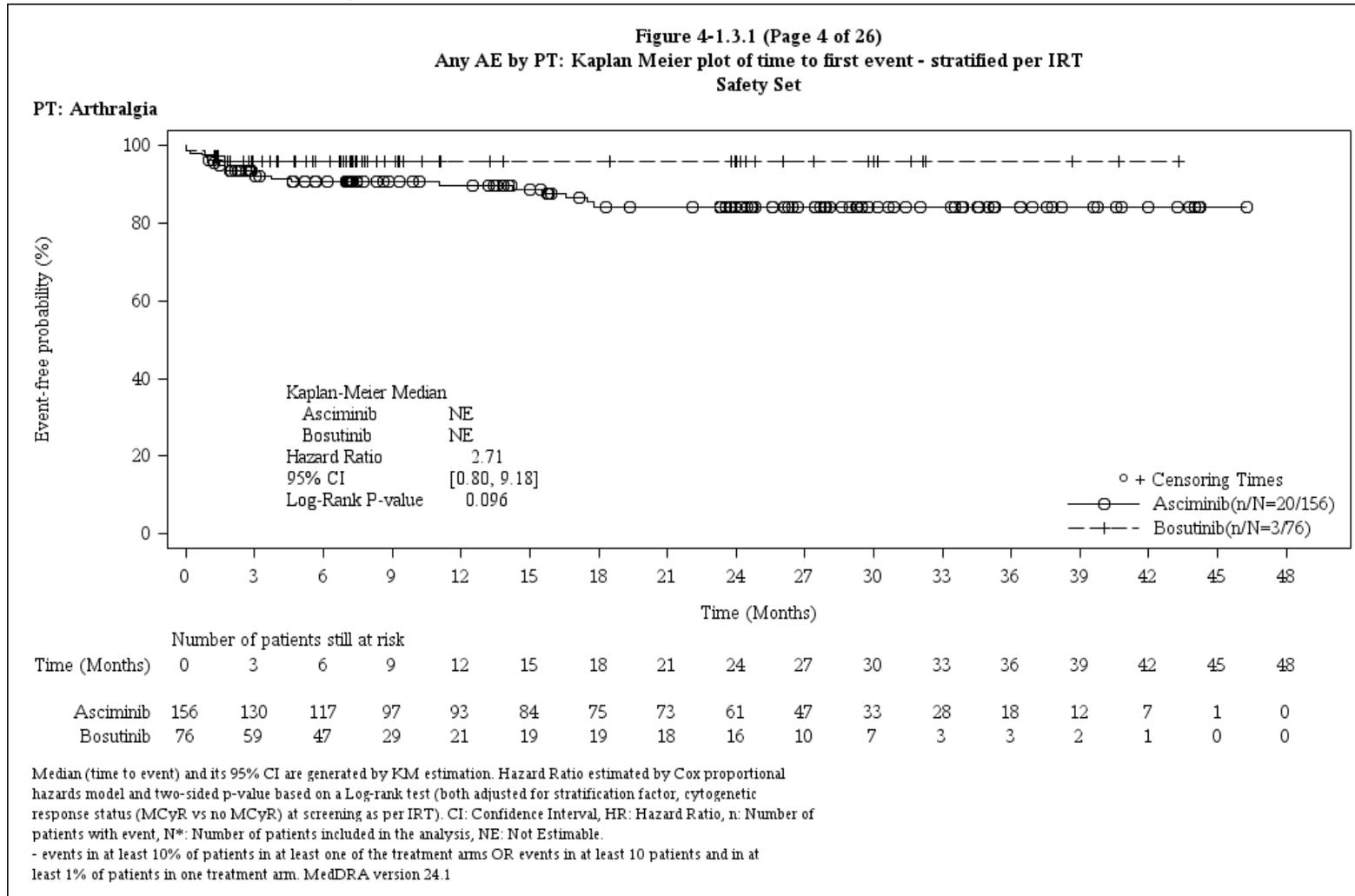
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

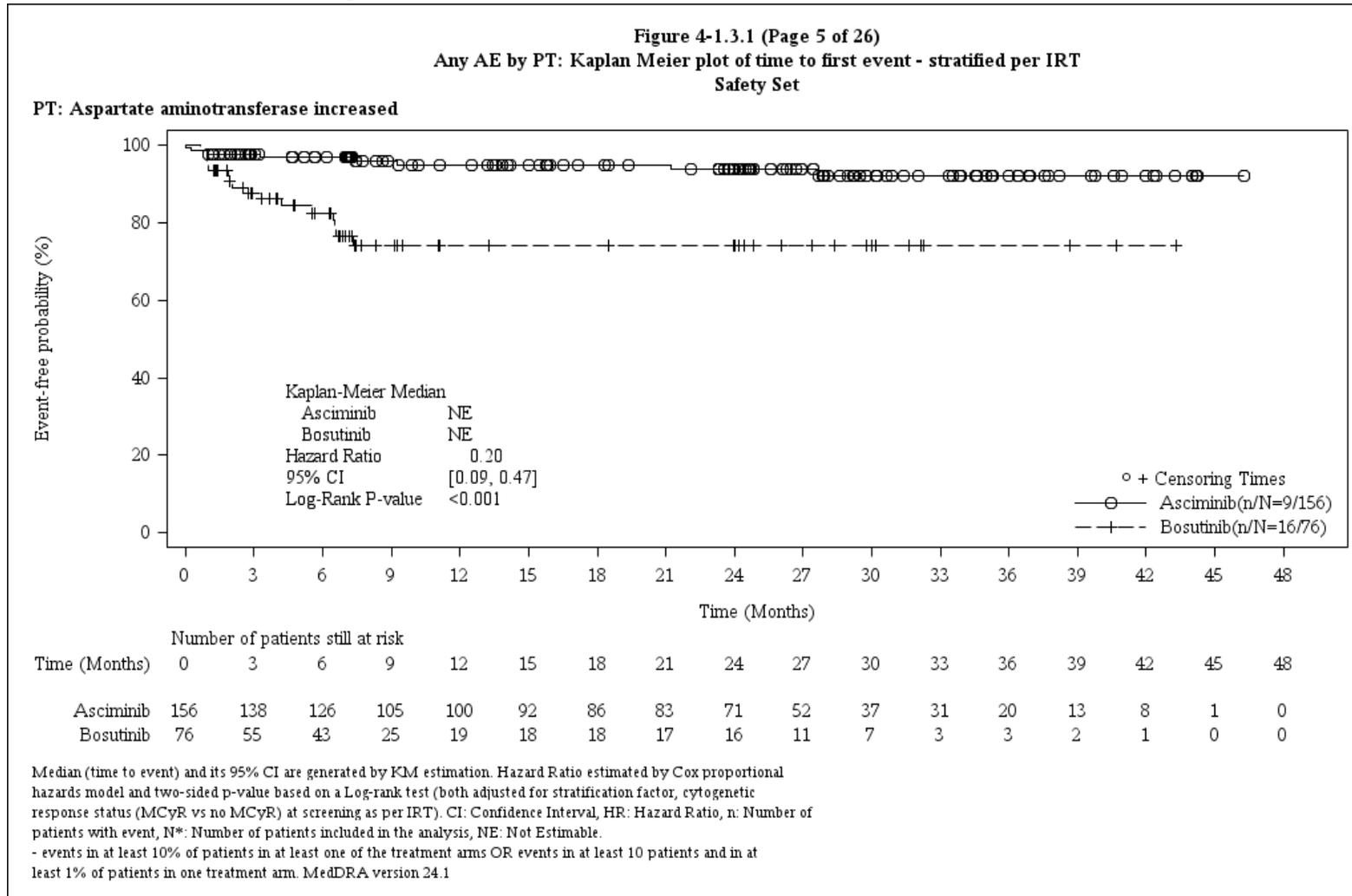
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

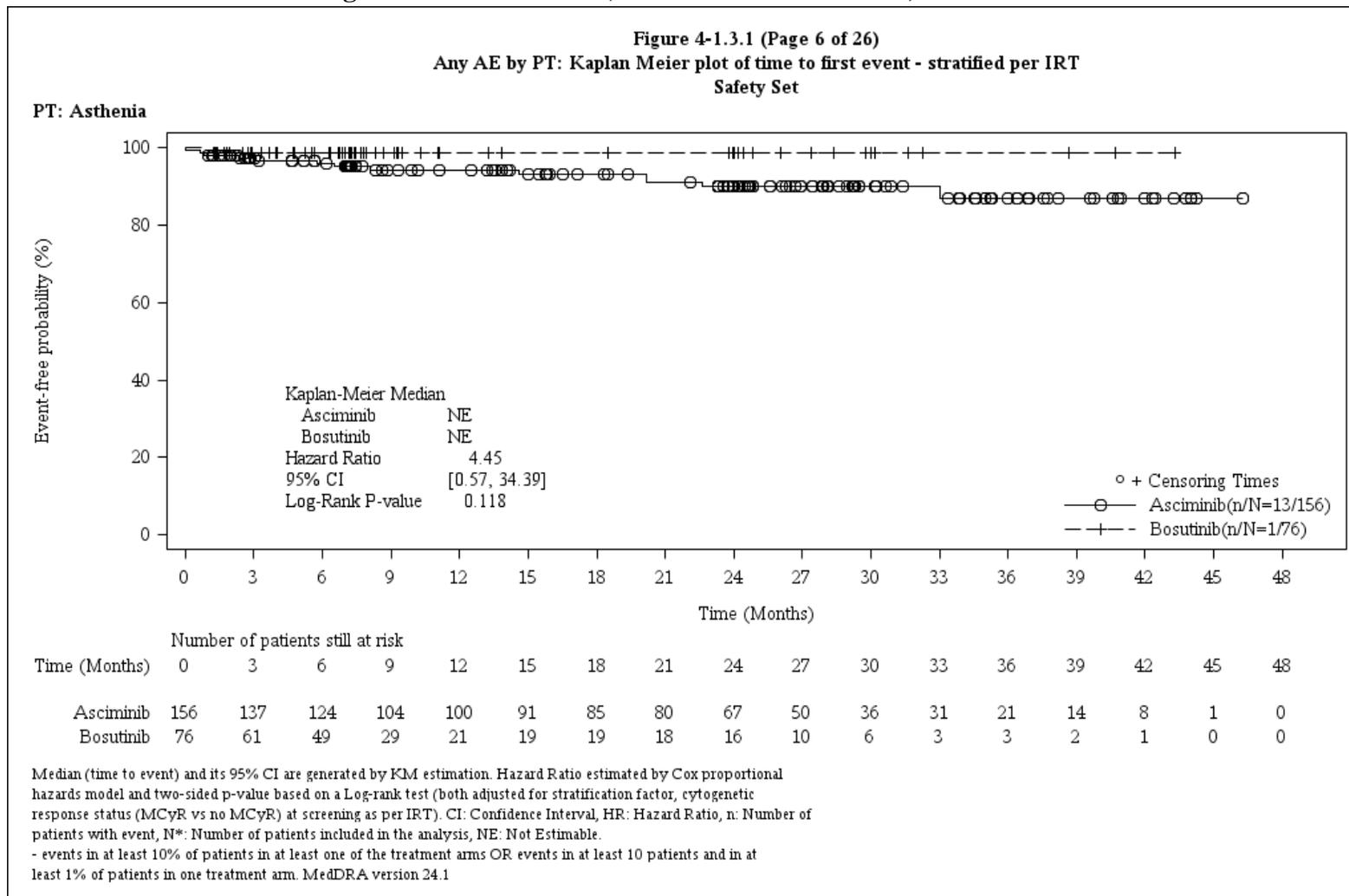
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@/@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

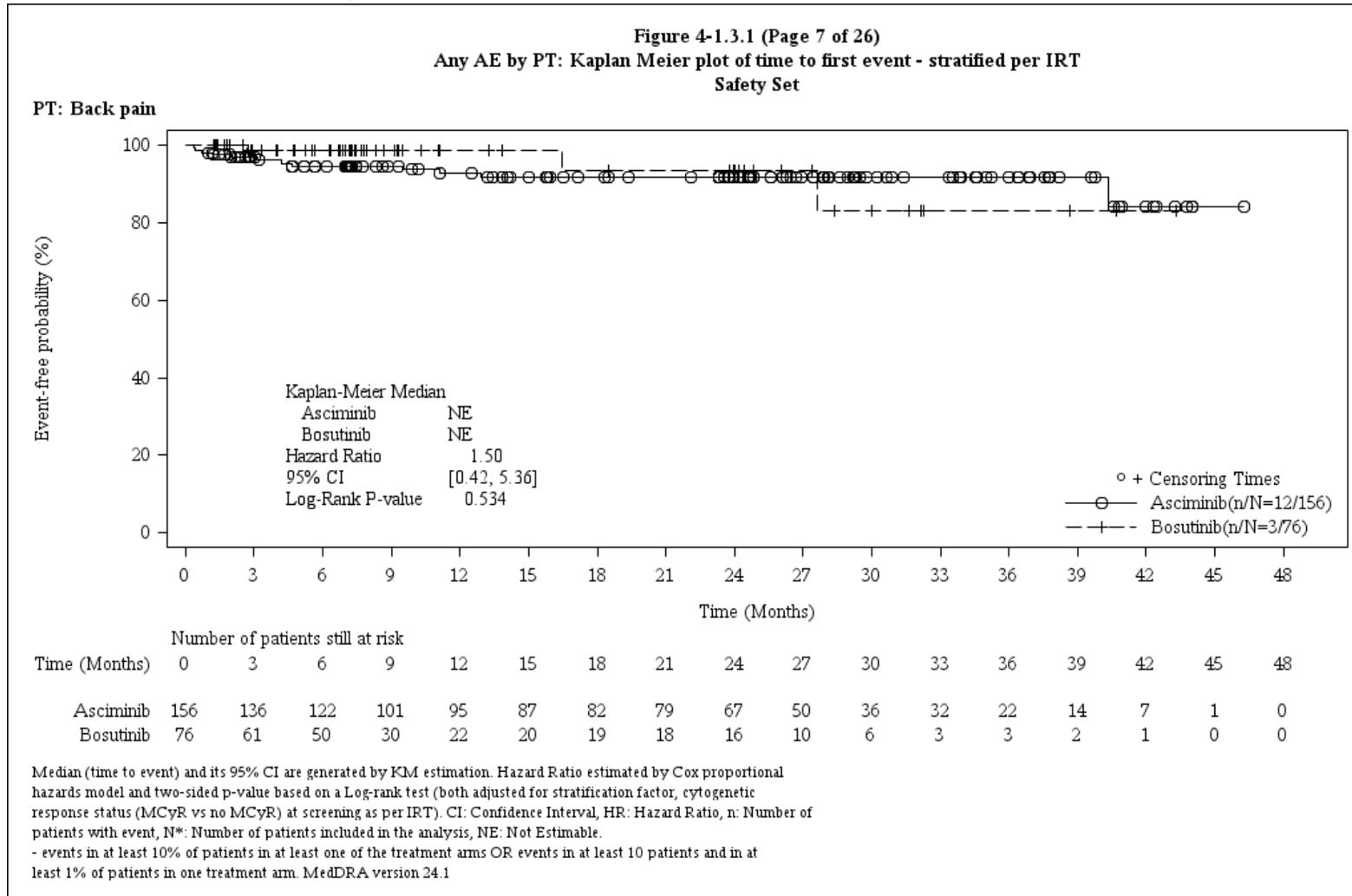
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

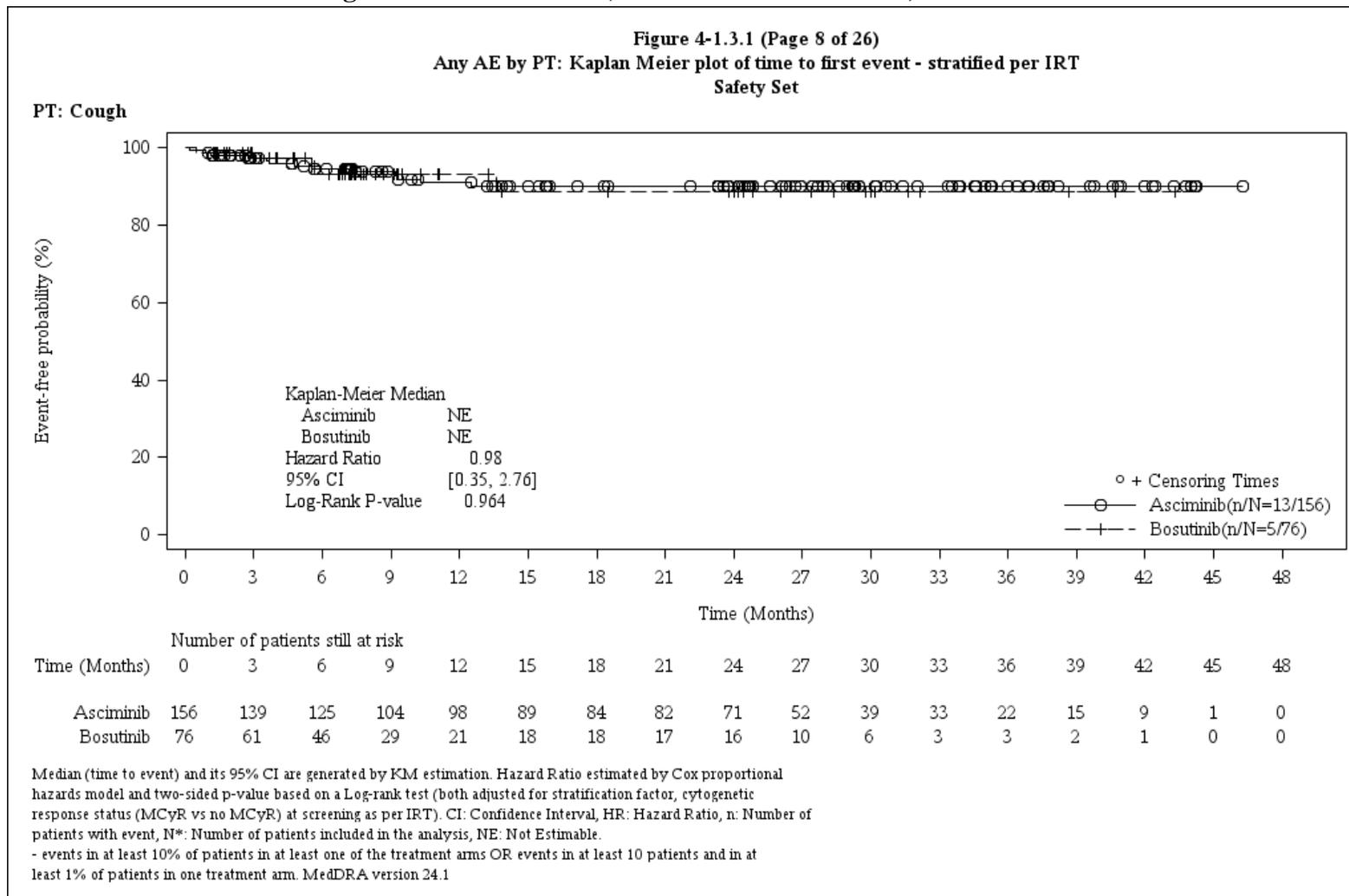
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

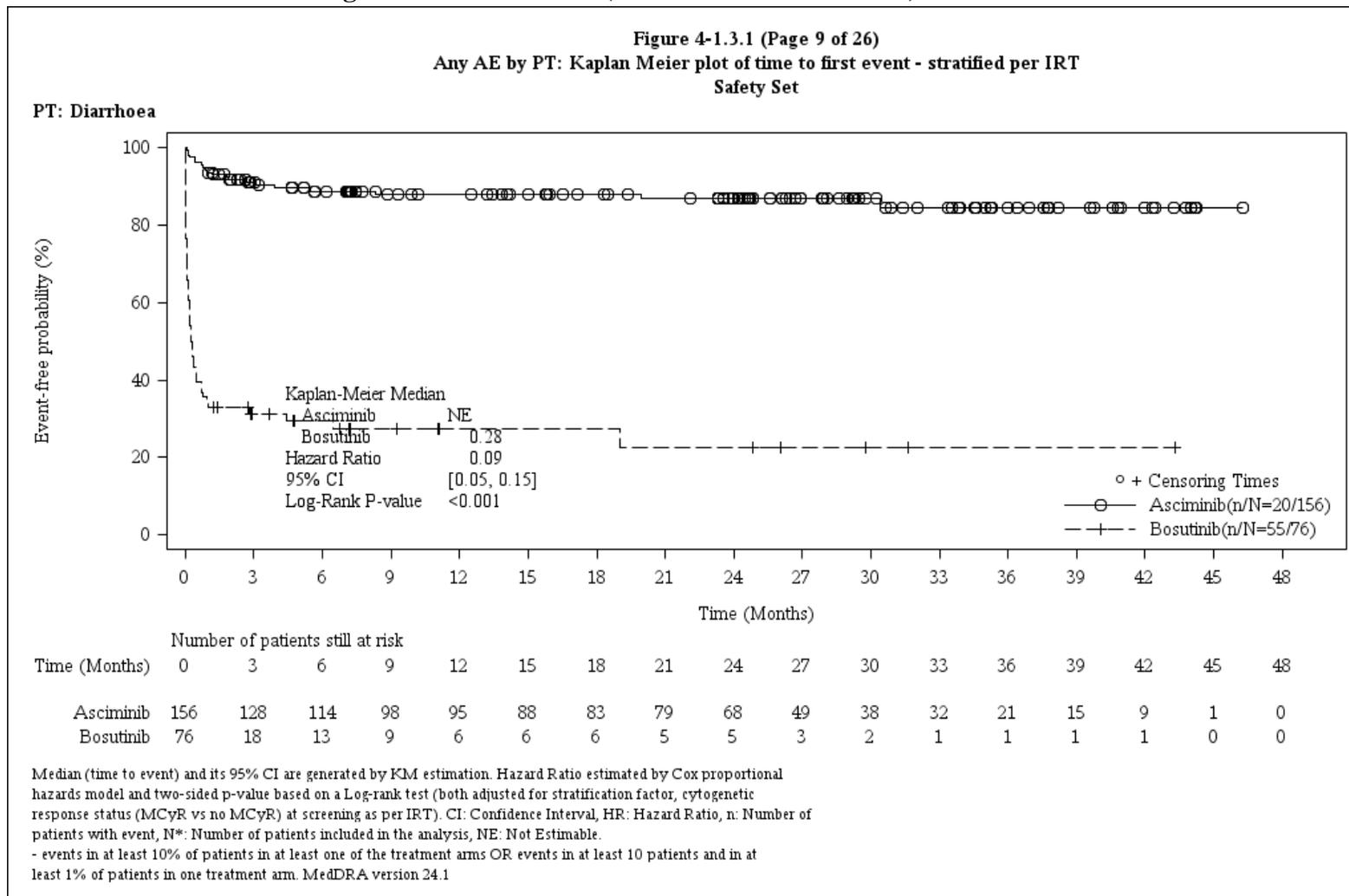
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

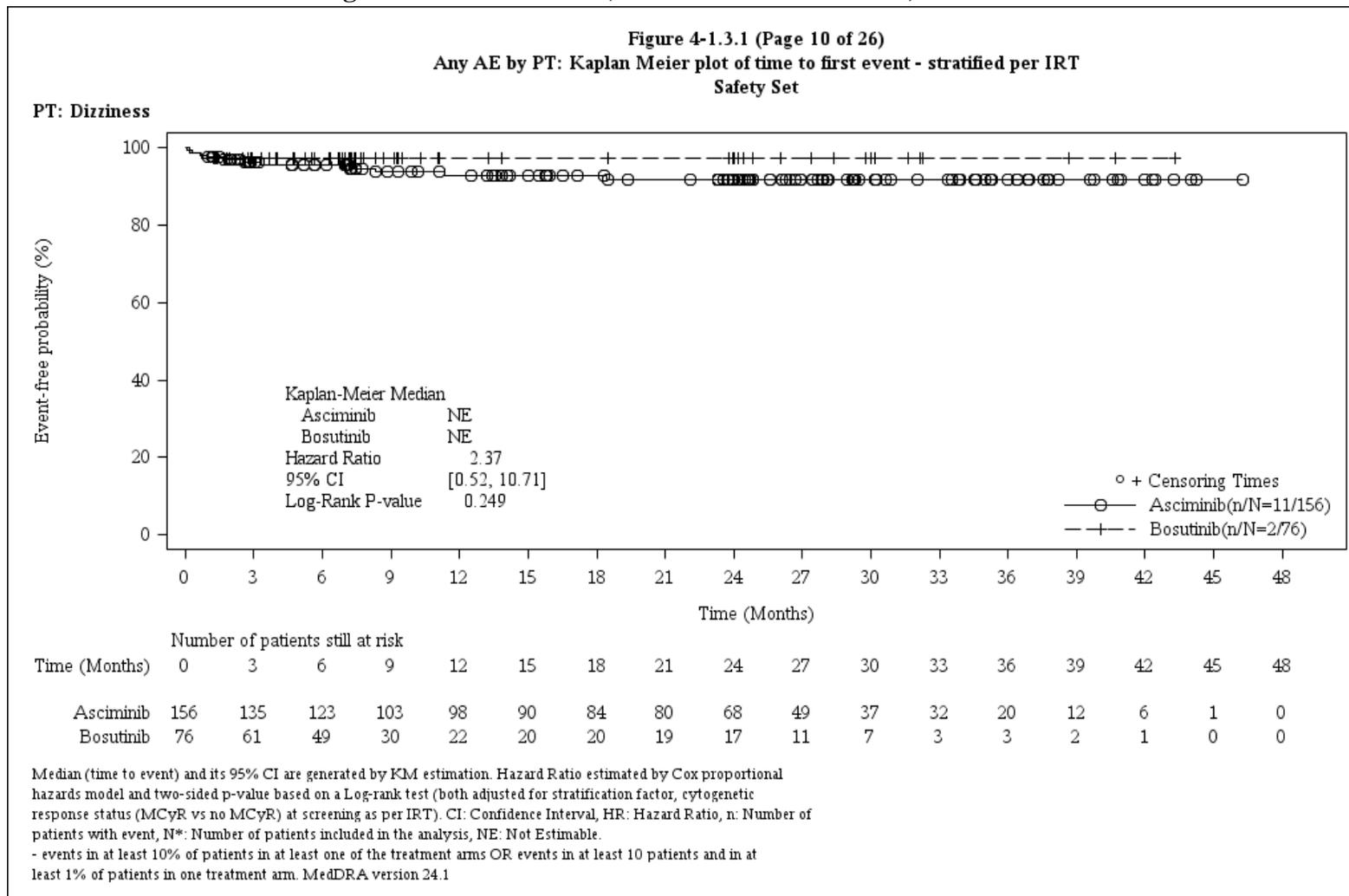
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@/@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

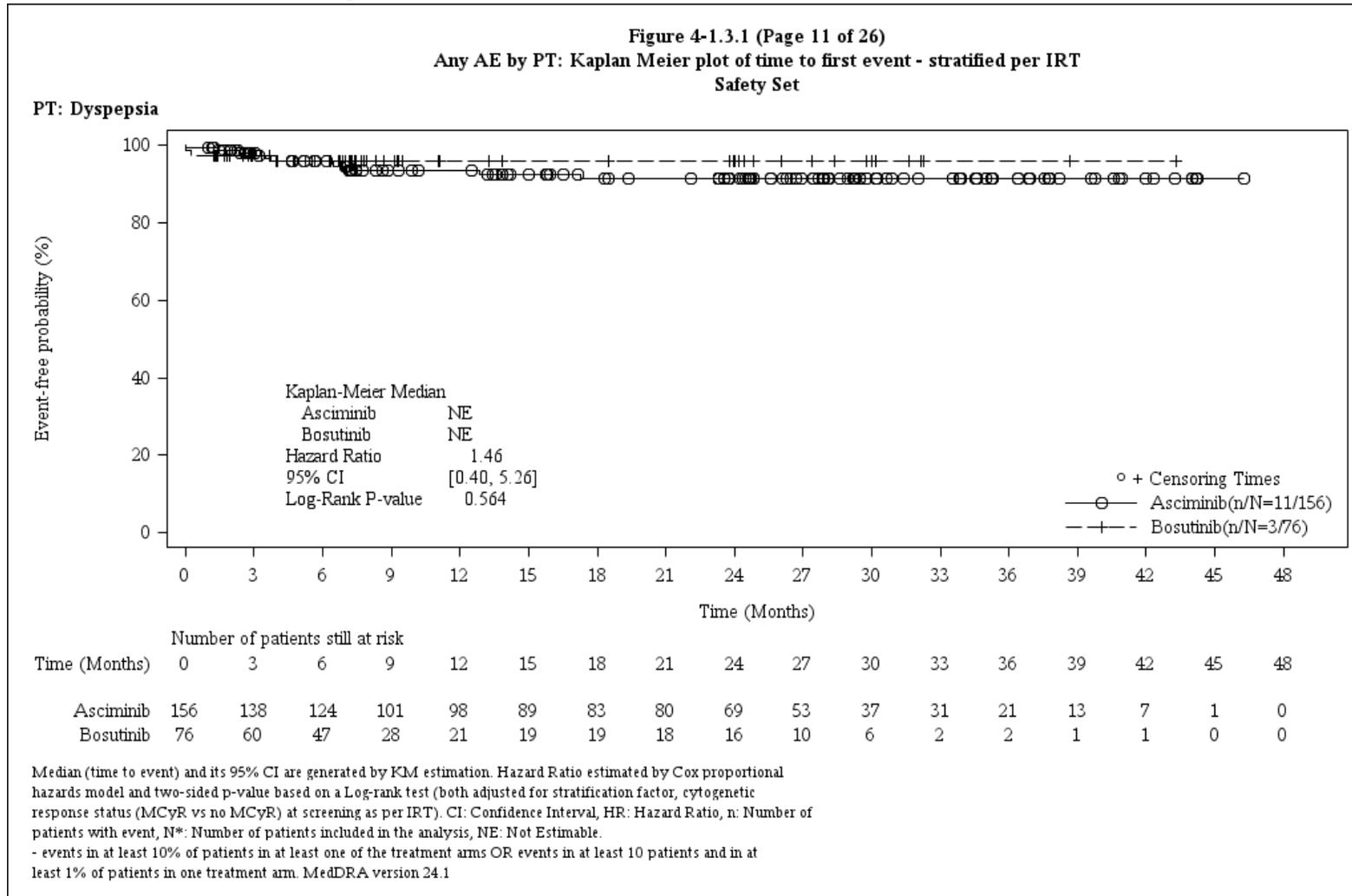
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

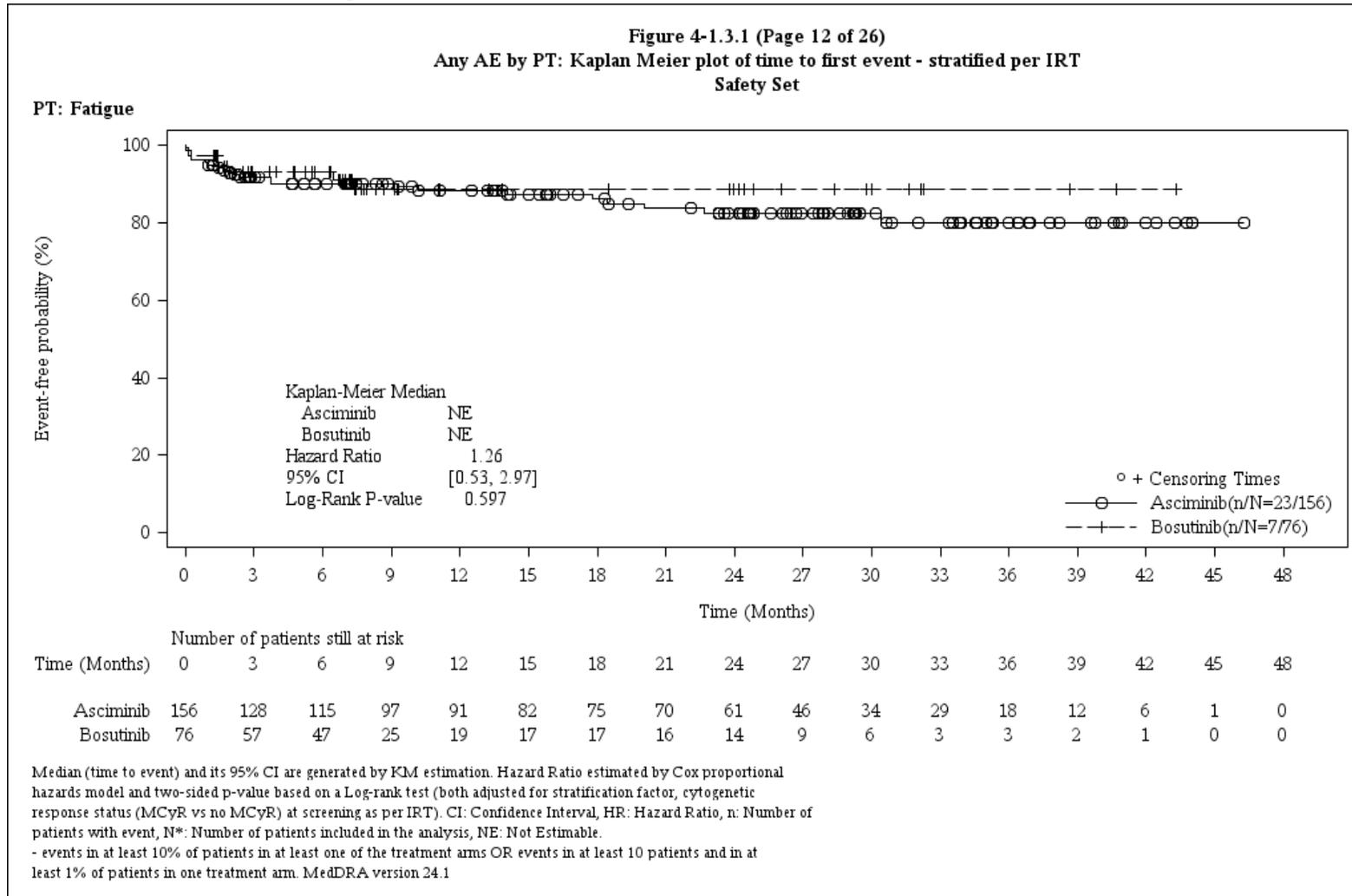
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

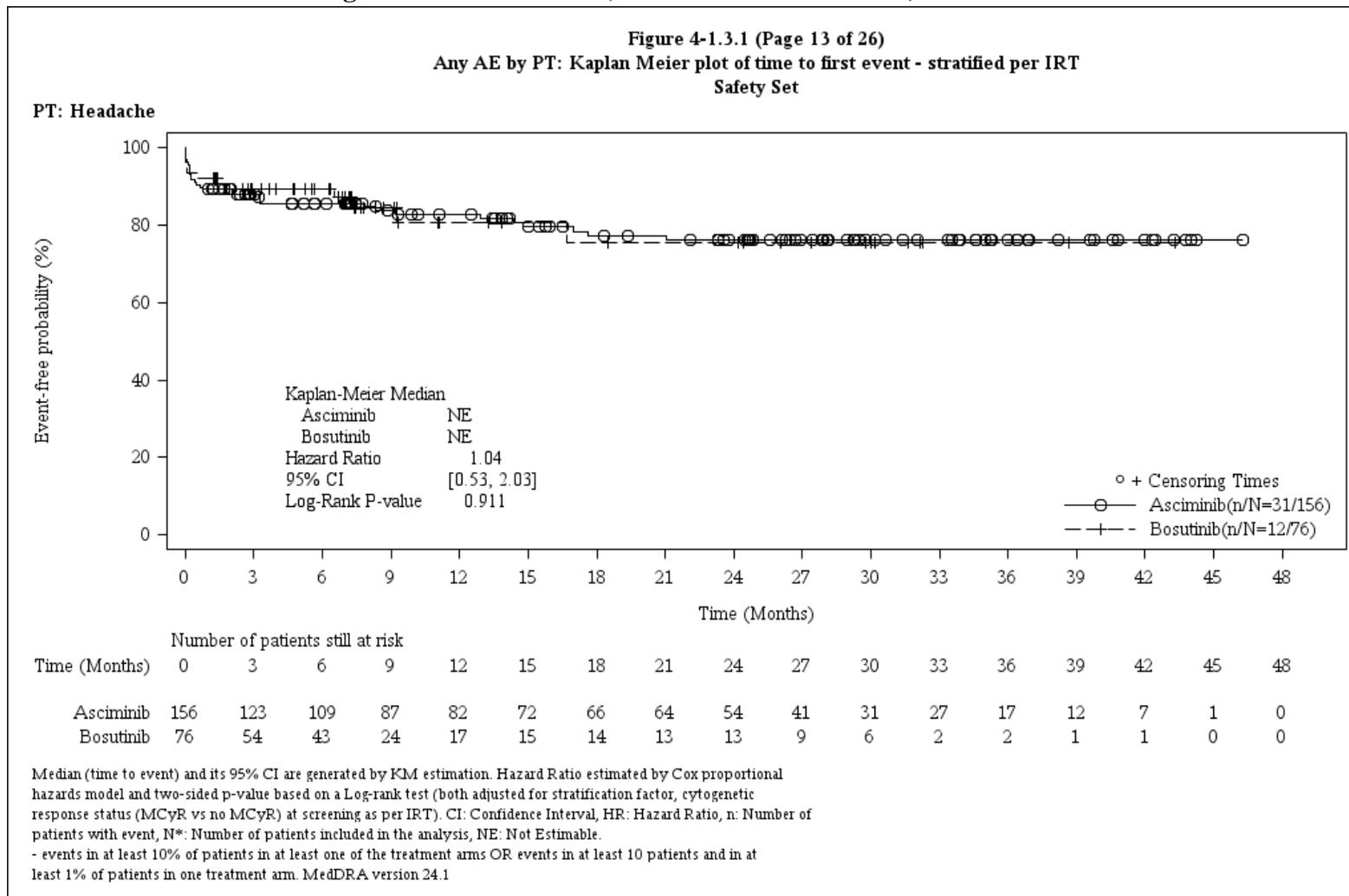
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

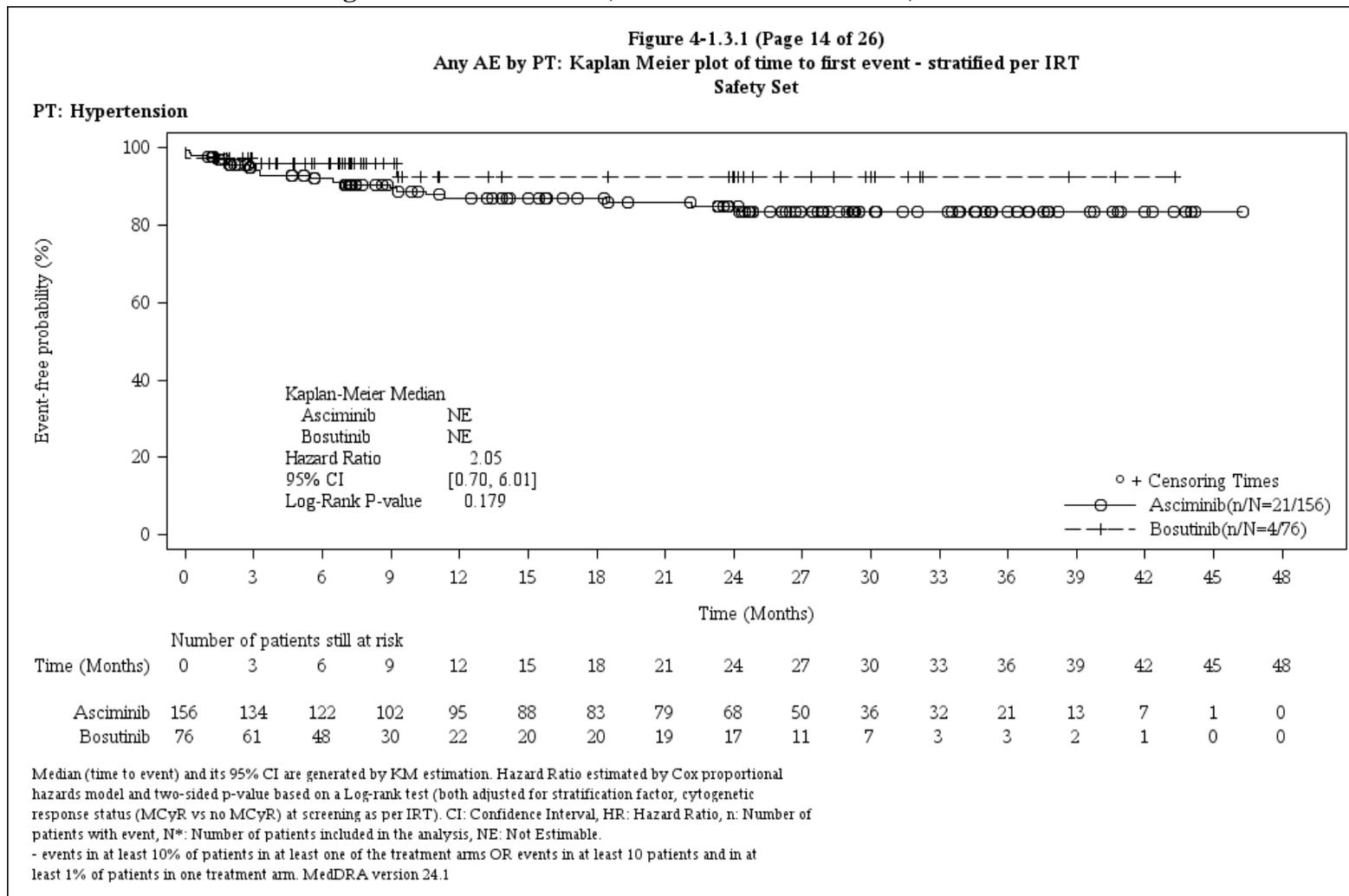
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

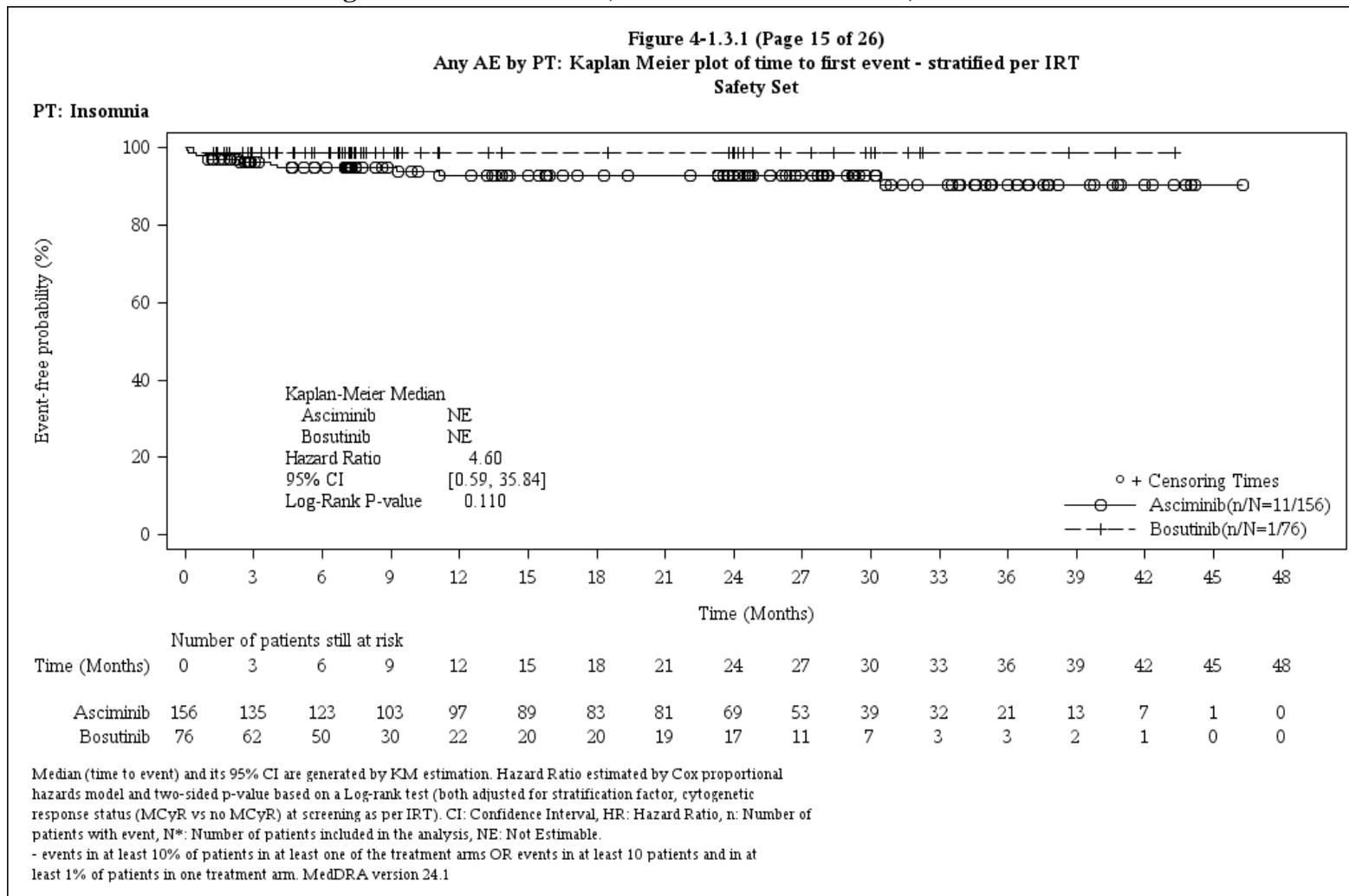
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

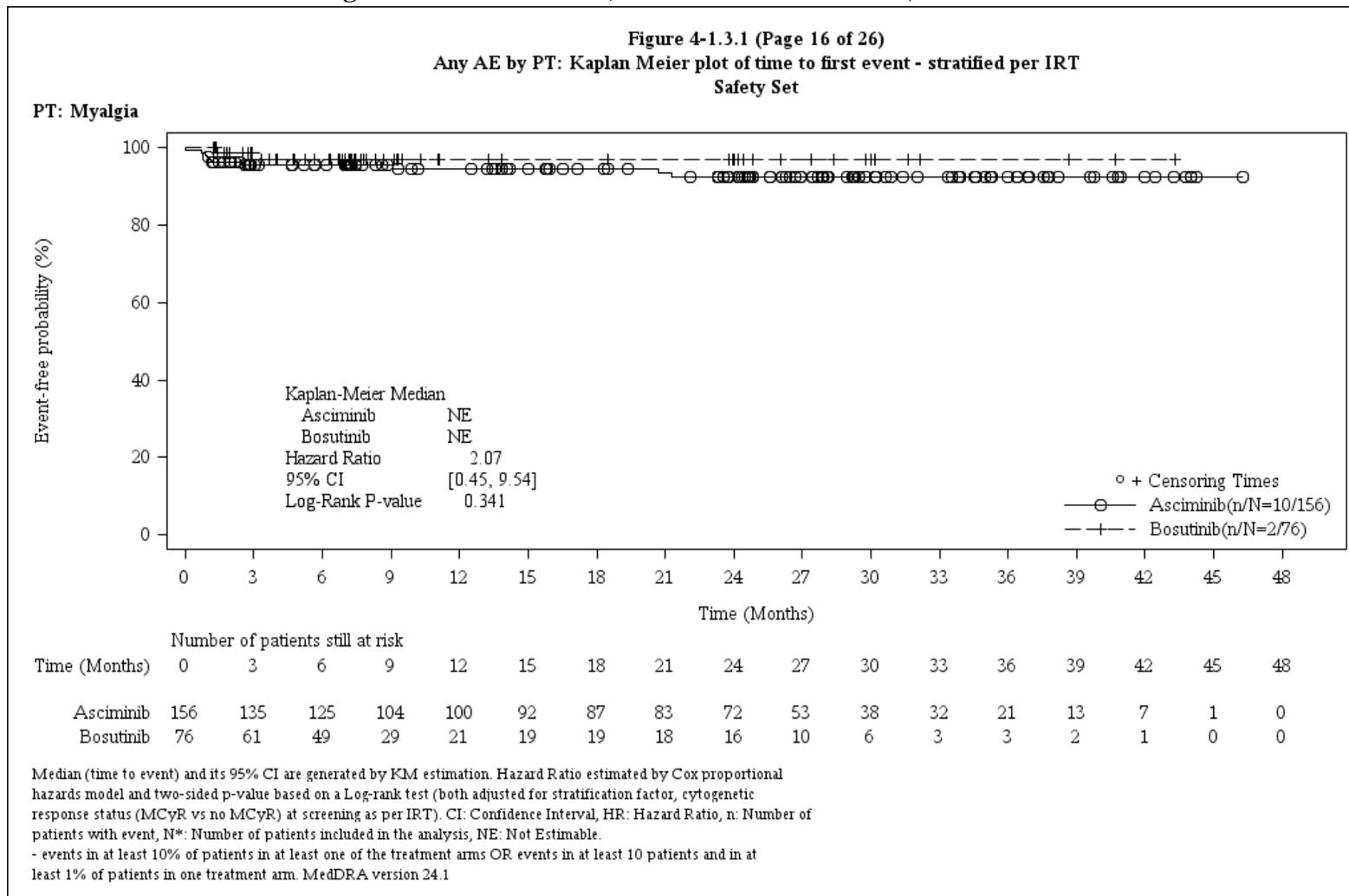
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

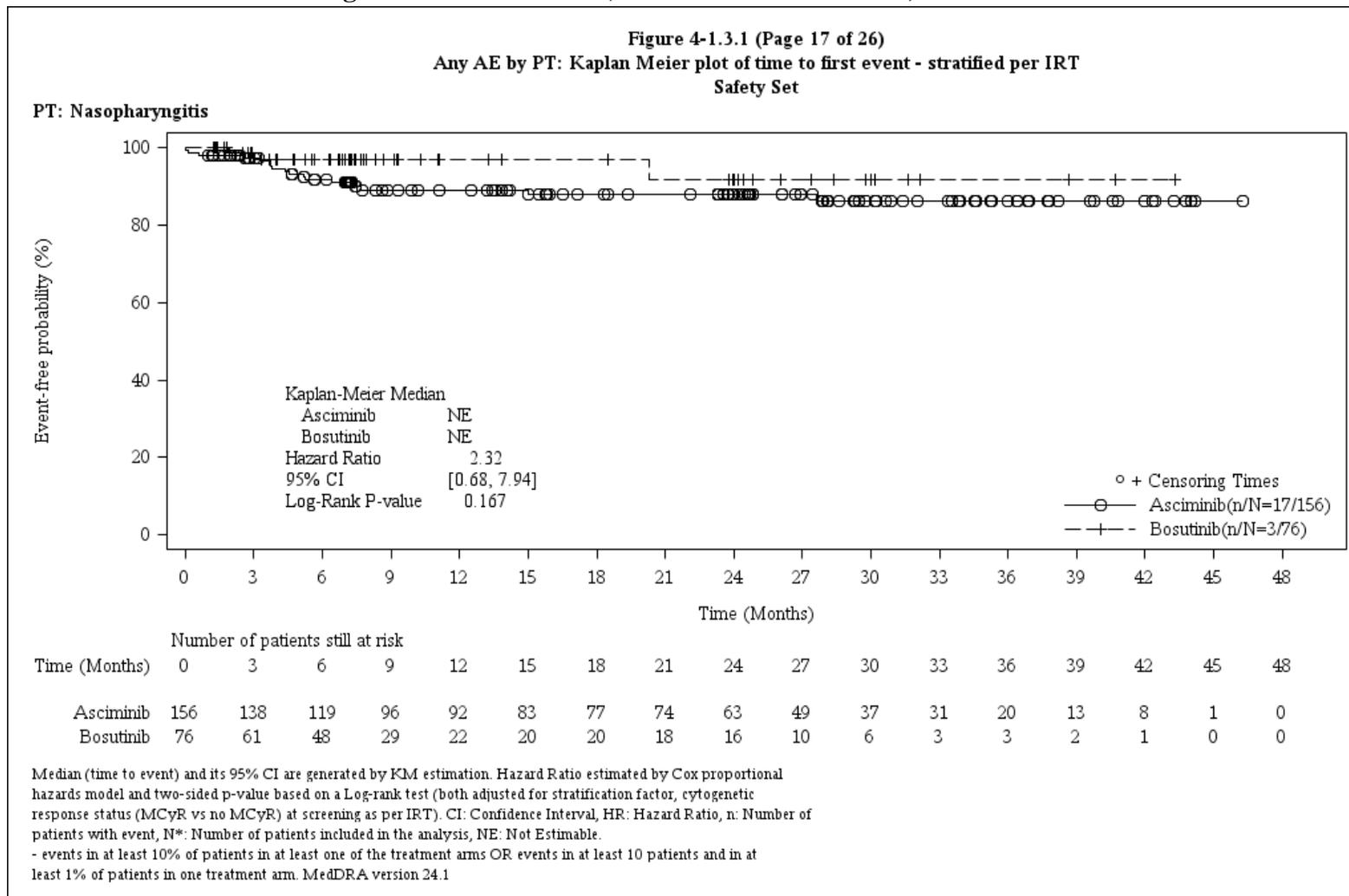
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

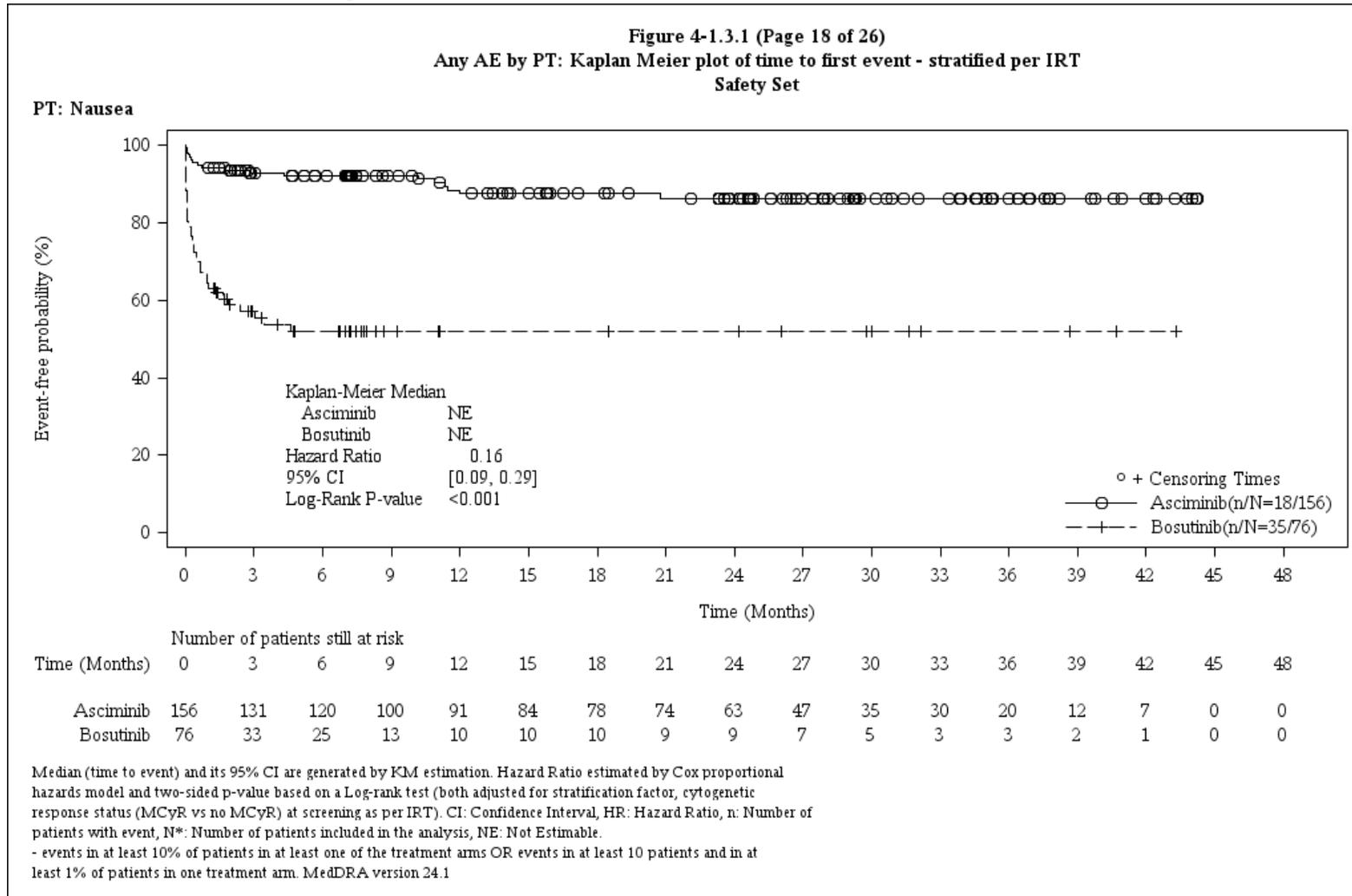
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

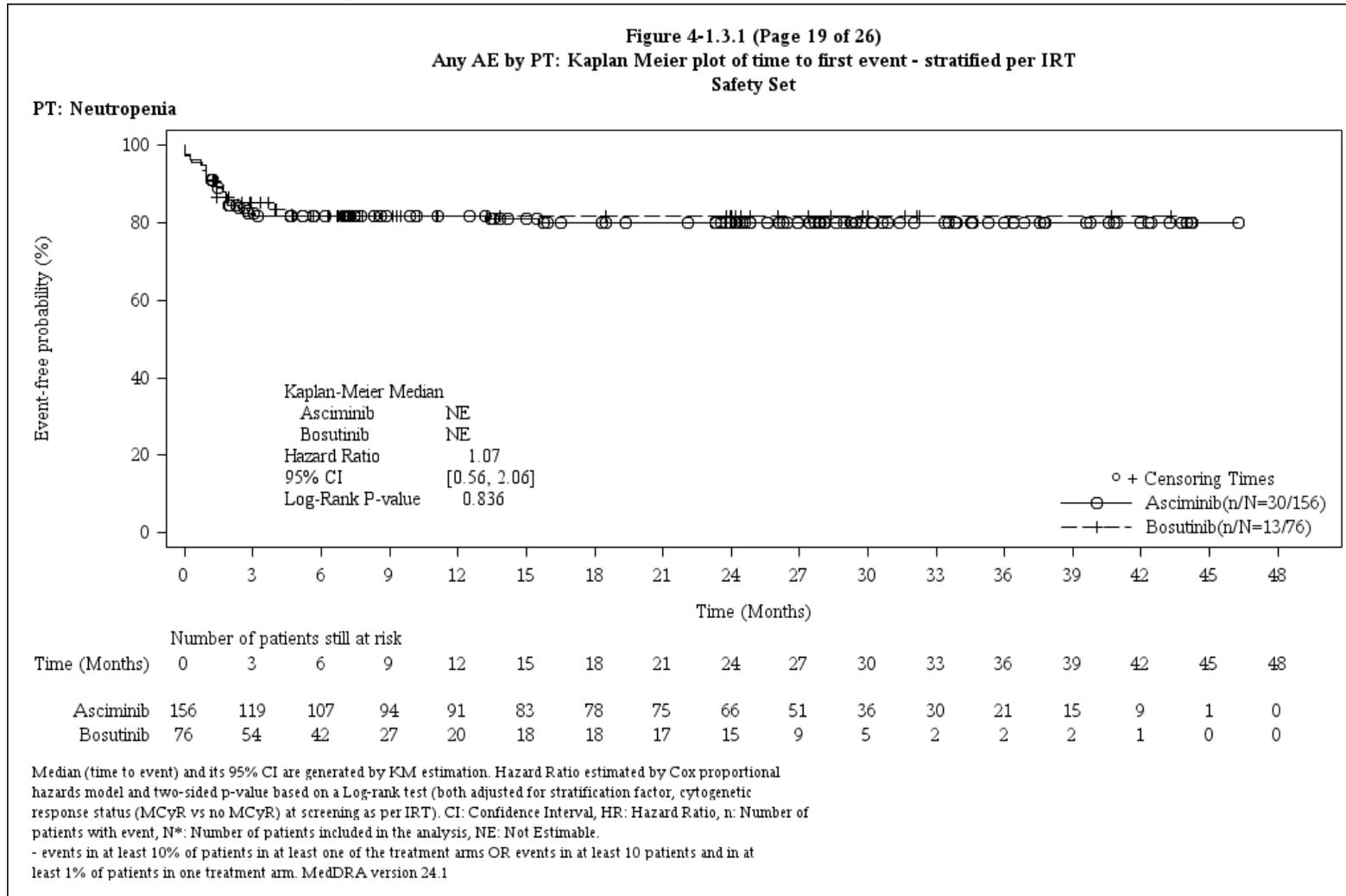
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

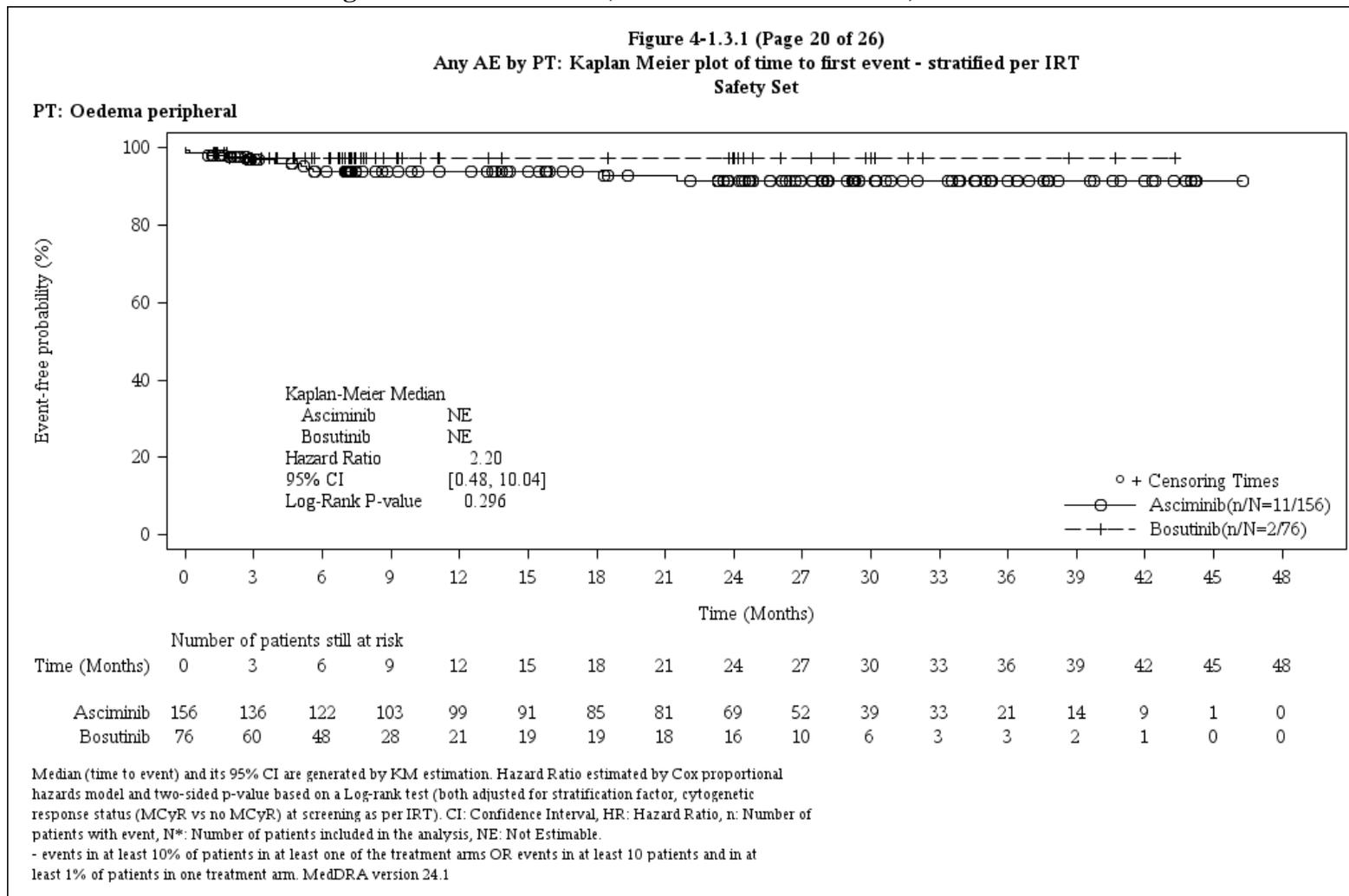
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

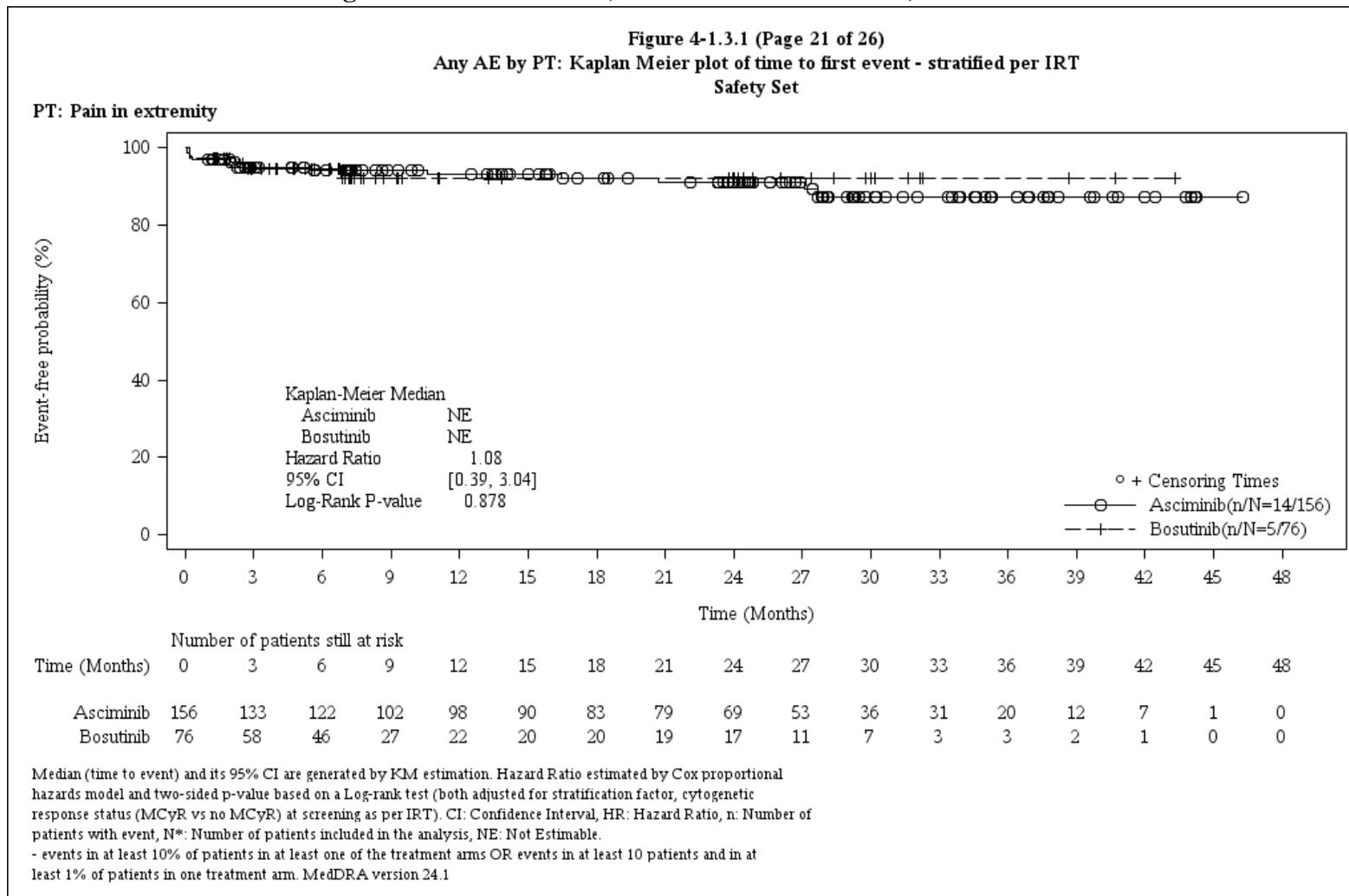
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

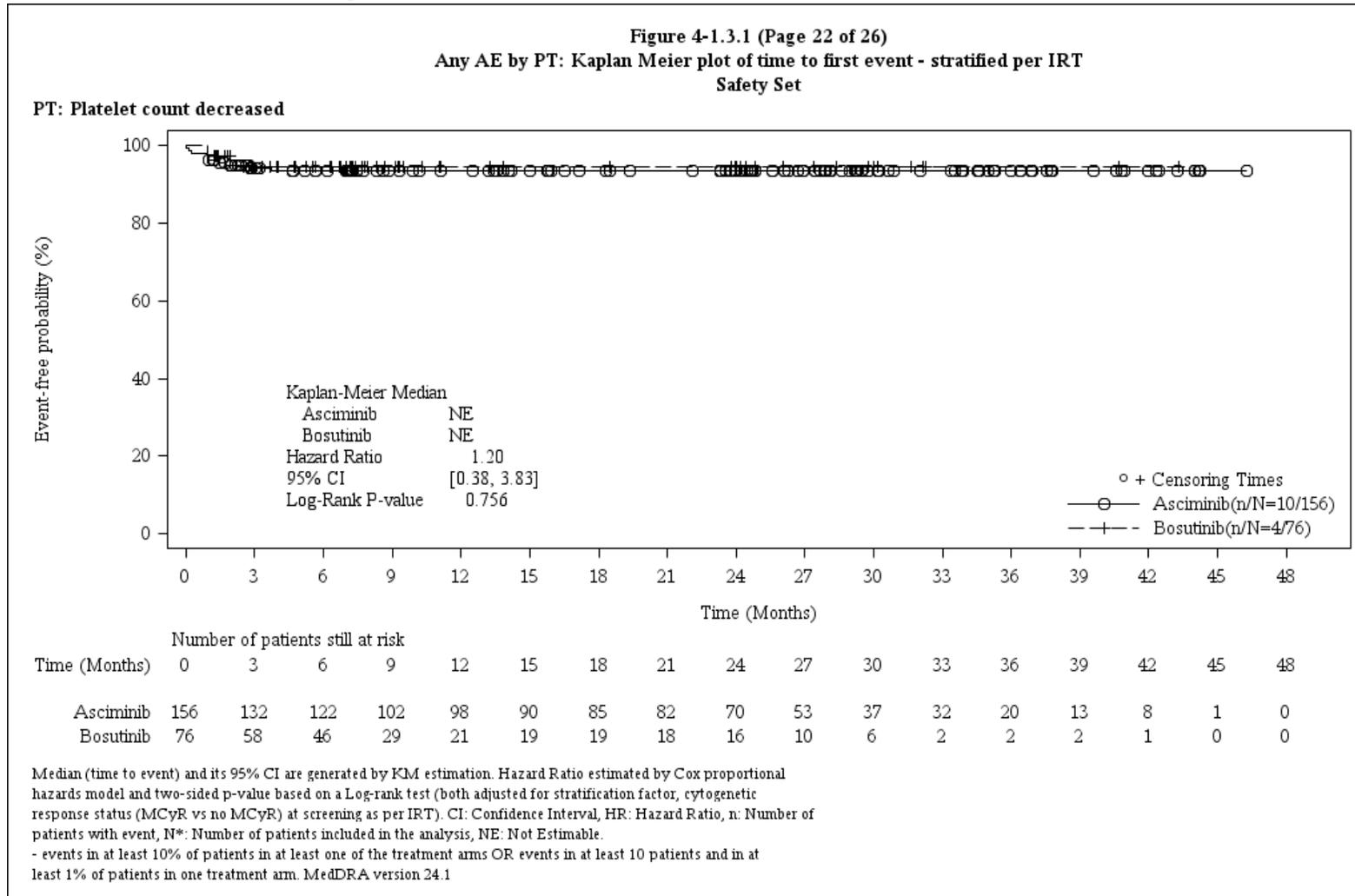
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

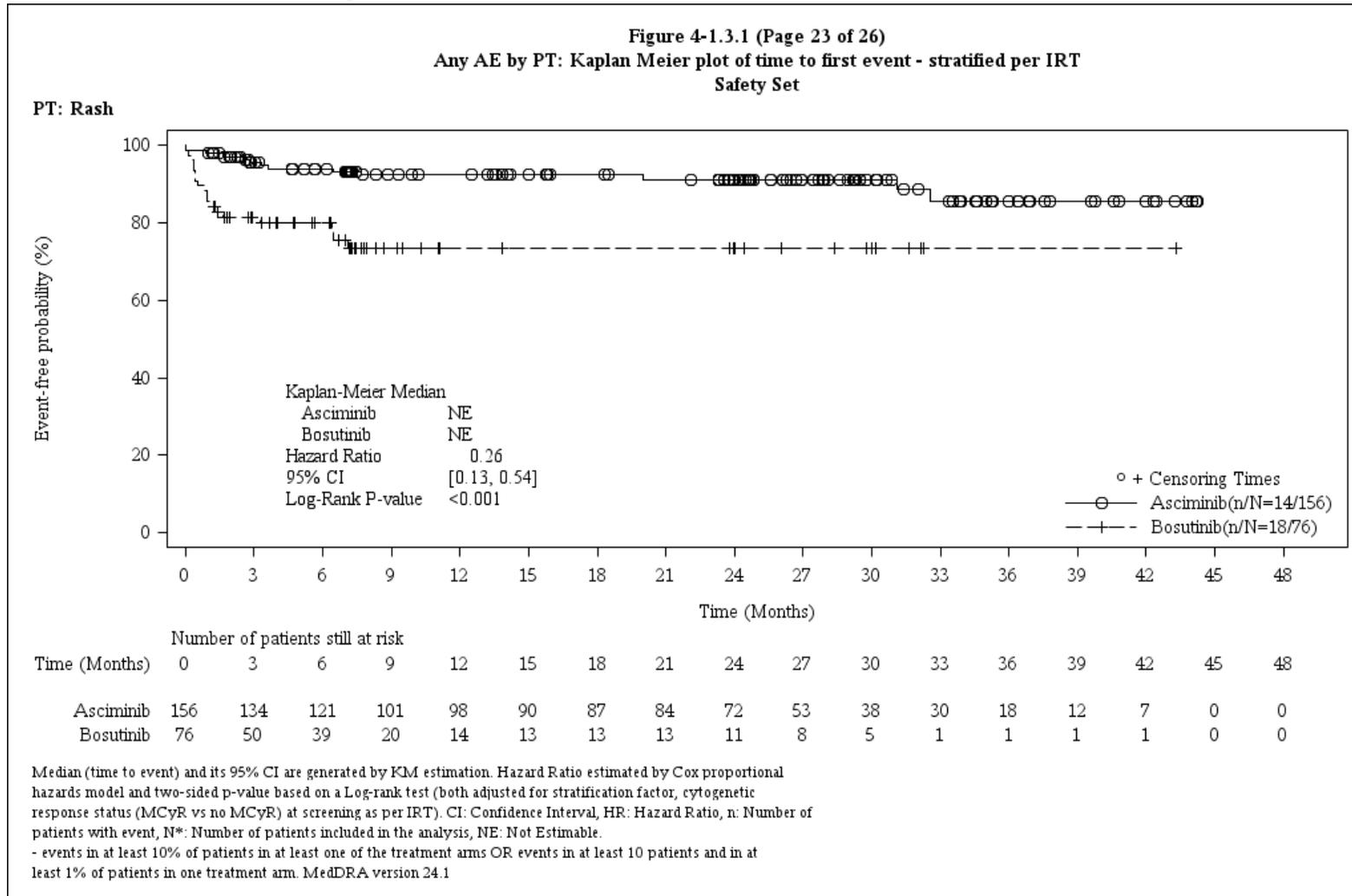
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

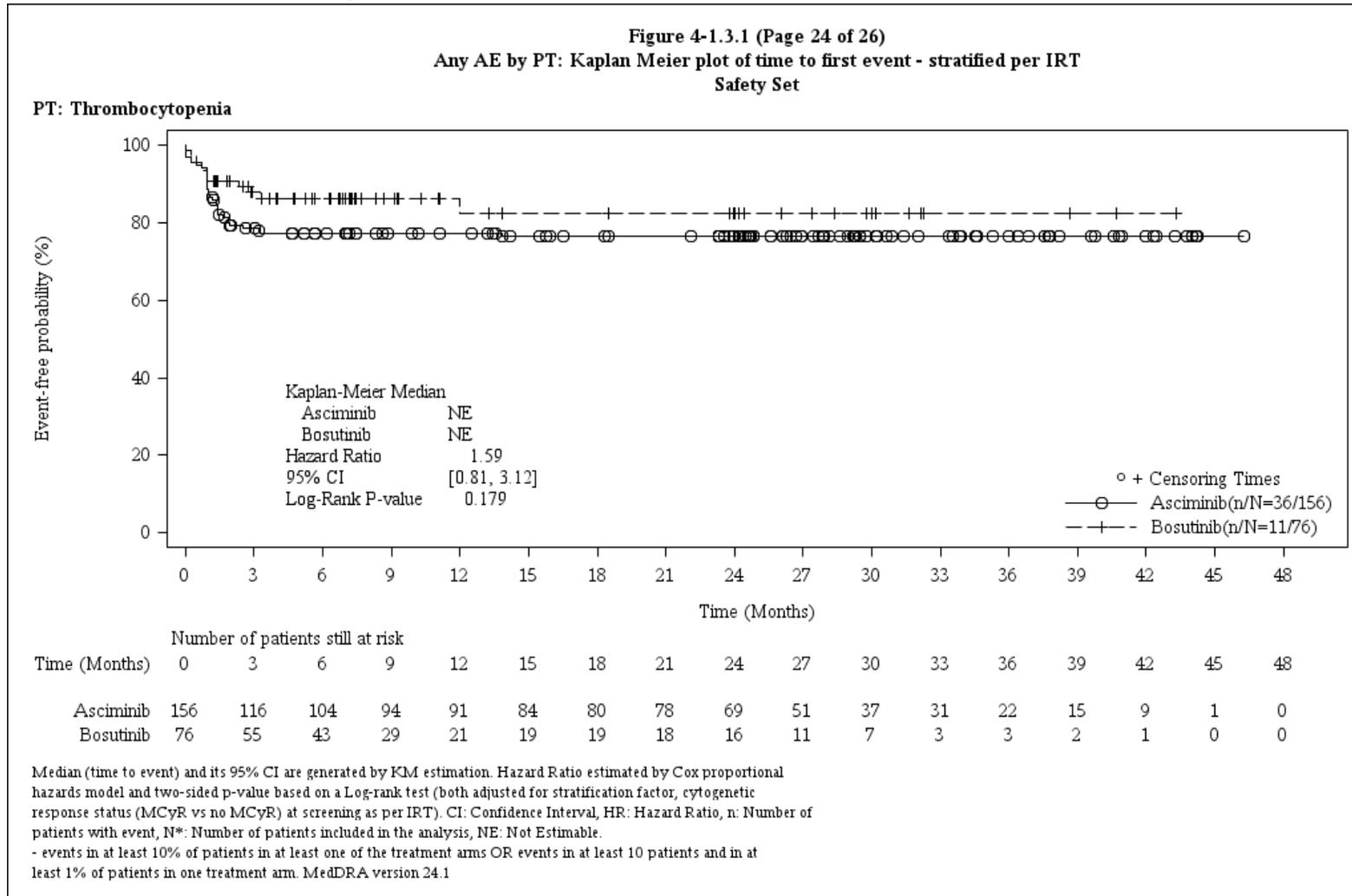
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

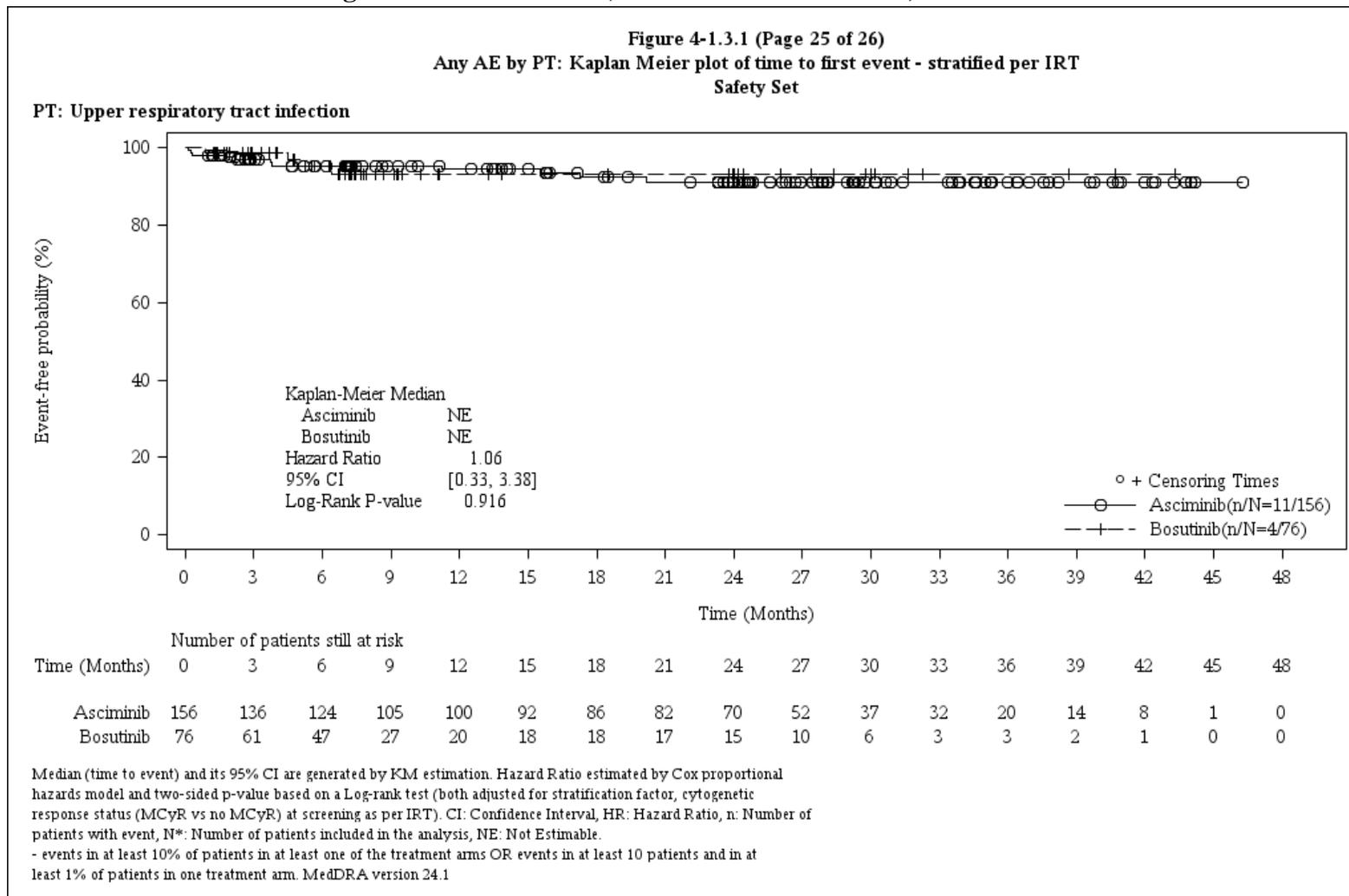
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

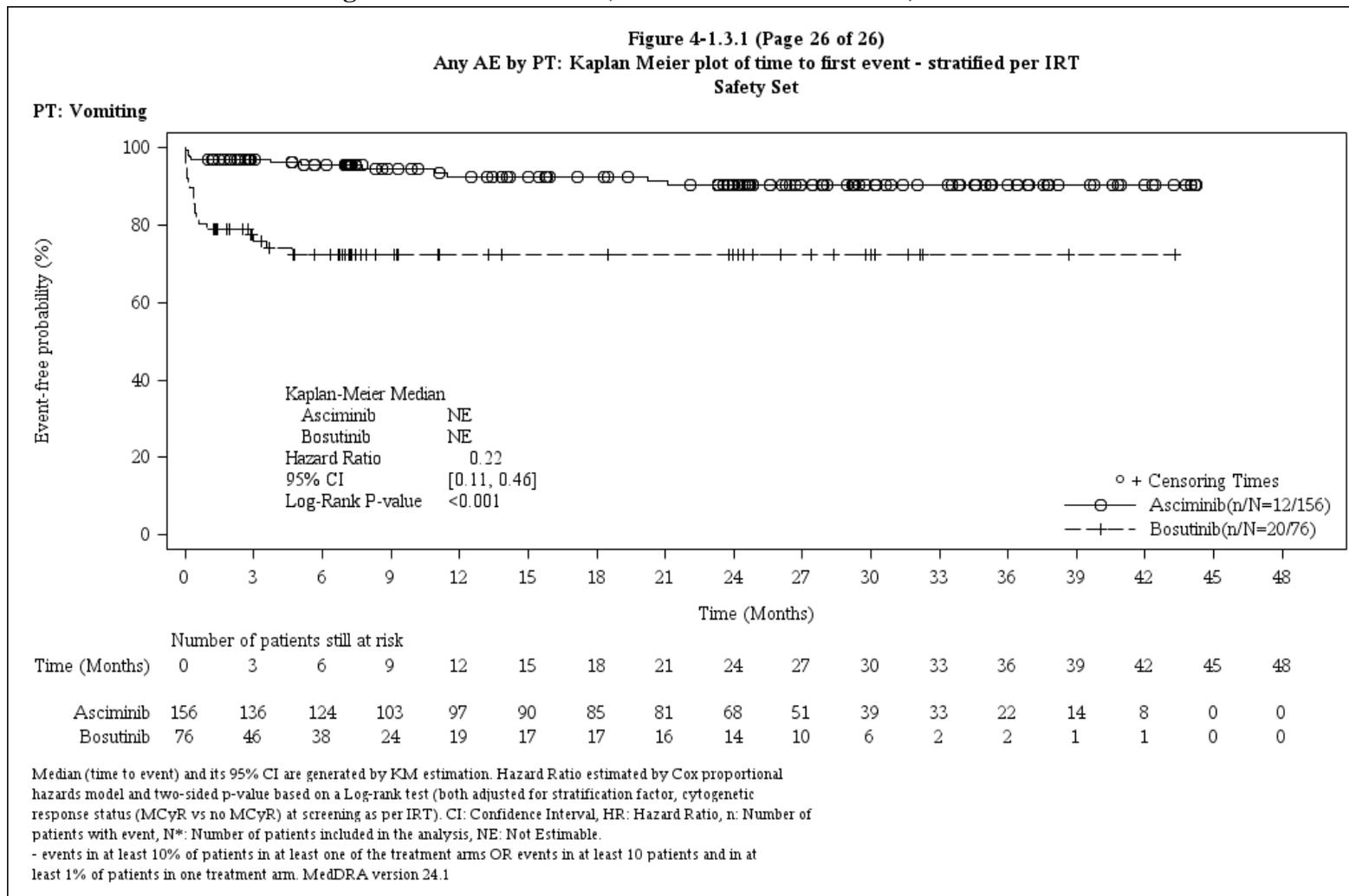
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@/@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f41_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:34

Final

Anhang 4-G.5.5: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach System Organ Class (Analysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 1 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Blood and lymphatic system disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	36 (23.1)	14 (18.4)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	43 (27.6)	30 (39.5)			
Ongoing without event	75 (48.1)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	17 (22.4)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [1.77, NE]	NE [4.63, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.31	[0.71, 2.43]	0.398
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.77 [0.69, 0.83]	0.89 [0.79, 0.94]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 2 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.77 [0.69, 0.83]	0.83 [0.71, 0.90]			
Month 9	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 12	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 15	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 18	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 21	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 24	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 27	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 30	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 33	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 36	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 39	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 42	0.77 [0.69, 0.83]	0.78 [0.65, 0.86]			
Month 45	0.77 [0.69, 0.83]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 3 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Gastrointestinal disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	6 (3.8)	12 (15.8)			
censored					
Death	1 (0.6)	0			
Discontinued from study treatment	67 (42.9)	30 (39.5)			
Ongoing without event	82 (52.6)	13 (17.1)			
Treatment switched	0	21 (27.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [3.06, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.18	[0.06, 0.48]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.99 [0.95, 1.00]	0.88 [0.78, 0.94]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 4 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.99 [0.95, 1.00]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 9	0.98 [0.93, 0.99]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 12	0.96 [0.90, 0.98]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 15	0.96 [0.90, 0.98]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 18	0.96 [0.90, 0.98]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 21	0.96 [0.90, 0.98]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 24	0.96 [0.90, 0.98]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 27	0.96 [0.90, 0.98]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 30	0.96 [0.90, 0.98]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 33	0.93 [0.83, 0.97]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 36	0.93 [0.83, 0.97]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 39	0.93 [0.83, 0.97]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 42	0.93 [0.83, 0.97]	0.83 [0.72, 0.90]			
Month 45	0.93 [0.83, 0.97]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 5 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Investigations					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	28 (17.9)	24 (31.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	57 (36.5)	26 (34.2)			
Ongoing without event	69 (44.2)	11 (14.5)			
Treatment switched	0	14 (18.4)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [10.18, NE]	3.75 [1.87, 9.23]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.45	[0.26, 0.79]	0.004
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.90 [0.84, 0.94]	0.78 [0.67, 0.86]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 6 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.87 [0.80, 0.91]	0.70 [0.58, 0.80]			
Month 9	0.85 [0.78, 0.90]	0.67 [0.54, 0.77]			
Month 12	0.82 [0.74, 0.88]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 15	0.81 [0.73, 0.87]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 18	0.81 [0.73, 0.87]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 21	0.81 [0.73, 0.87]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 24	0.80 [0.72, 0.86]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 27	0.80 [0.72, 0.86]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 30	0.80 [0.72, 0.86]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 33	0.80 [0.72, 0.86]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 36	0.77 [0.66, 0.84]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 39	0.77 [0.66, 0.84]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 42	0.77 [0.66, 0.84]	0.64 [0.50, 0.74]			
Month 45	0.77 [0.66, 0.84]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 7 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Metabolism and nutrition disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	11 (7.1)	4 (5.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	65 (41.7)	35 (46.1)			
Ongoing without event	78 (50.0)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [18.43, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.15	[0.36, 3.61]	0.816
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.96 [0.91, 0.98]	0.97 [0.89, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 8 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.89, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 9	0.94 [0.88, 0.97]	0.95 [0.86, 0.98]			
Month 12	0.94 [0.88, 0.97]	0.95 [0.86, 0.98]			
Month 15	0.94 [0.88, 0.97]	0.95 [0.86, 0.98]			
Month 18	0.93 [0.87, 0.96]	0.95 [0.86, 0.98]			
Month 21	0.92 [0.85, 0.95]	0.90 [0.73, 0.97]			
Month 24	0.92 [0.85, 0.95]	0.90 [0.73, 0.97]			
Month 27	0.92 [0.85, 0.95]	0.90 [0.73, 0.97]			
Month 30	0.92 [0.85, 0.95]	0.90 [0.73, 0.97]			
Month 33	0.92 [0.85, 0.95]	0.90 [0.73, 0.97]			
Month 36	0.92 [0.85, 0.95]	0.90 [0.73, 0.97]			
Month 39	0.92 [0.85, 0.95]	0.90 [0.73, 0.97]			
Month 42	0.92 [0.85, 0.95]	0.90 [0.73, 0.97]			
Month 45	0.92 [0.85, 0.95]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 9 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	0	4 (5.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	0			
Discontinued from study treatment	69 (44.2)	34 (44.7)			
Ongoing without event	85 (54.5)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [30.95, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [30.95, NE]	NE	[NE, NE]	NE
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]		1.00 [1.00, 1.00]		

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 10 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 3	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 6	1.00 [1.00, 1.00]	0.98 [0.89, 1.00]			
Month 9	1.00 [1.00, 1.00]	0.96 [0.84, 0.99]			
Month 12	1.00 [1.00, 1.00]	0.92 [0.76, 0.98]			
Month 15	1.00 [1.00, 1.00]	0.92 [0.76, 0.98]			
Month 18	1.00 [1.00, 1.00]	0.92 [0.76, 0.98]			
Month 21	1.00 [1.00, 1.00]	0.92 [0.76, 0.98]			
Month 24	1.00 [1.00, 1.00]	0.92 [0.76, 0.98]			
Month 27	1.00 [1.00, 1.00]	0.92 [0.76, 0.98]			
Month 30	1.00 [1.00, 1.00]	0.92 [0.76, 0.98]			
Month 33	1.00 [1.00, 1.00]	0.77 [0.34, 0.94]			
Month 36	1.00 [1.00, 1.00]	0.77 [0.34, 0.94]			
Month 39	1.00 [1.00, 1.00]	0.77 [0.34, 0.94]			
Month 42	1.00 [1.00, 1.00]	0.77 [0.34, 0.94]			
Month 45	1.00 [1.00, 1.00]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 11 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	1 (0.6)	8 (10.5)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	69 (44.2)	30 (39.5)			
Ongoing without event	84 (53.8)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.06	[0.01, 0.45]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 12 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 9	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 12	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 15	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 18	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 21	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 24	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 27	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 30	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 33	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 36	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 39	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 42	0.99 [0.94, 1.00]	0.89 [0.80, 0.95]			
Month 45	0.99 [0.94, 1.00]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 13 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Vascular disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	14 (9.0)	3 (3.9)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	65 (41.7)	35 (46.1)			
Ongoing without event	75 (48.1)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.67	[0.47, 5.87]	0.421
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.92, 0.99]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.2.1 (Page 14 of 14)
Grade >=3 AE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.90, 0.98]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 9	0.95 [0.89, 0.97]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 12	0.94 [0.88, 0.97]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 15	0.93 [0.87, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 18	0.92 [0.85, 0.95]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 21	0.89 [0.82, 0.94]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 24	0.89 [0.82, 0.94]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 27	0.88 [0.80, 0.93]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 30	0.88 [0.80, 0.93]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 33	0.88 [0.80, 0.93]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 36	0.88 [0.80, 0.93]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 39	0.88 [0.80, 0.93]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 42	0.88 [0.80, 0.93]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 45	0.88 [0.80, 0.93]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

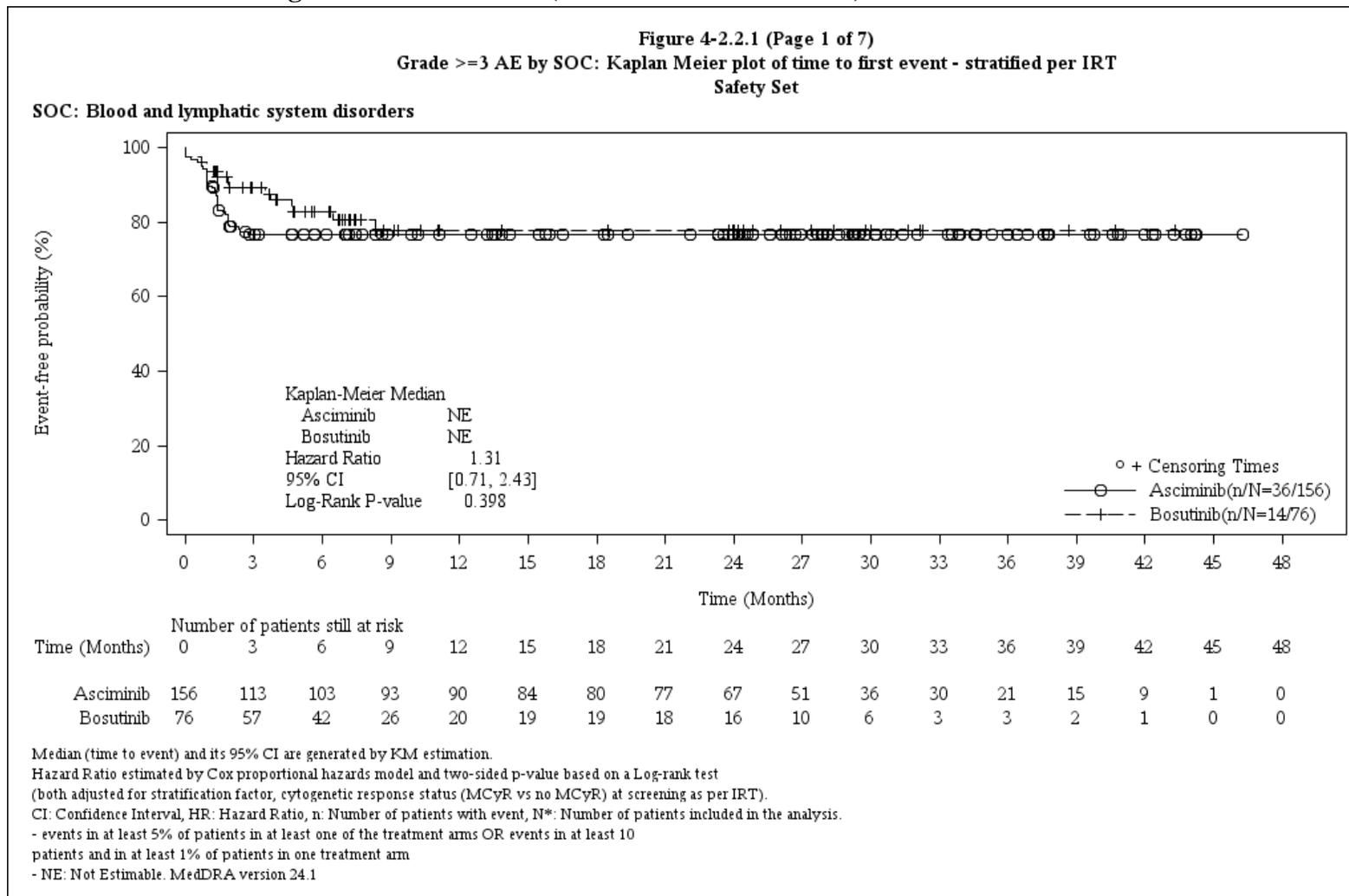
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Anhang 4-G.5.6: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach System Organ Class (Kaplan-Meier-Kurven)

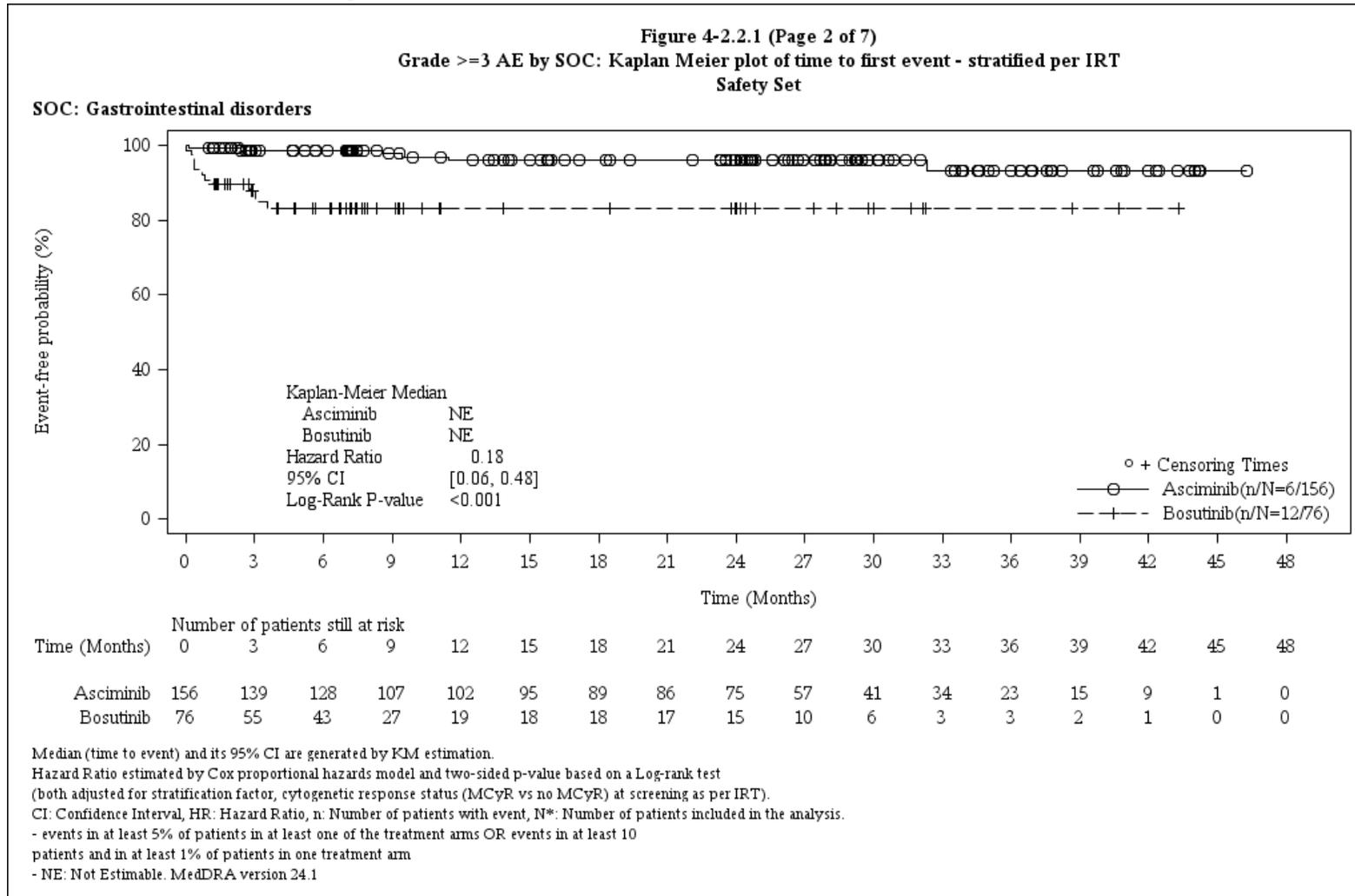
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:35

Final

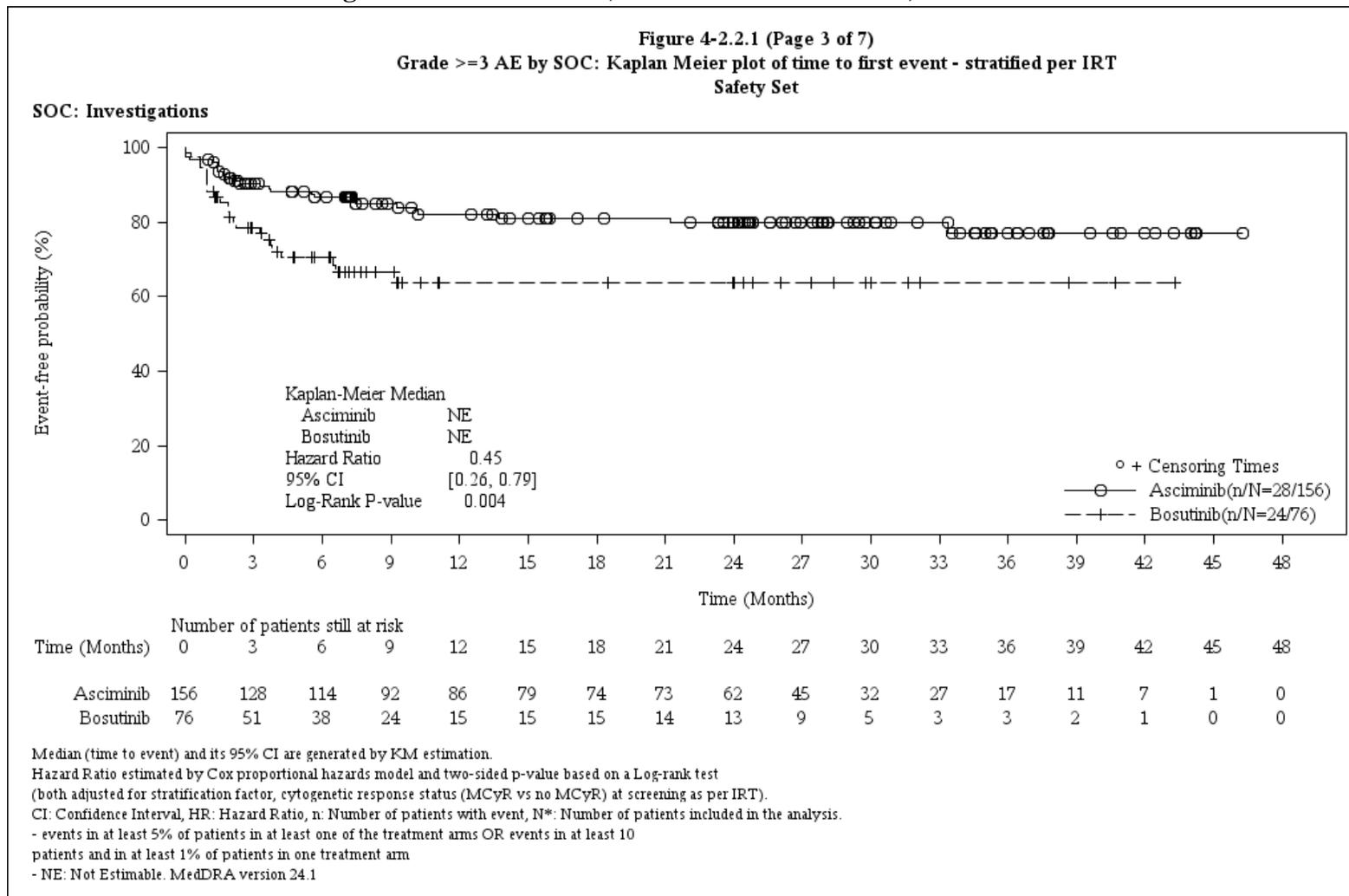
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:35

Final

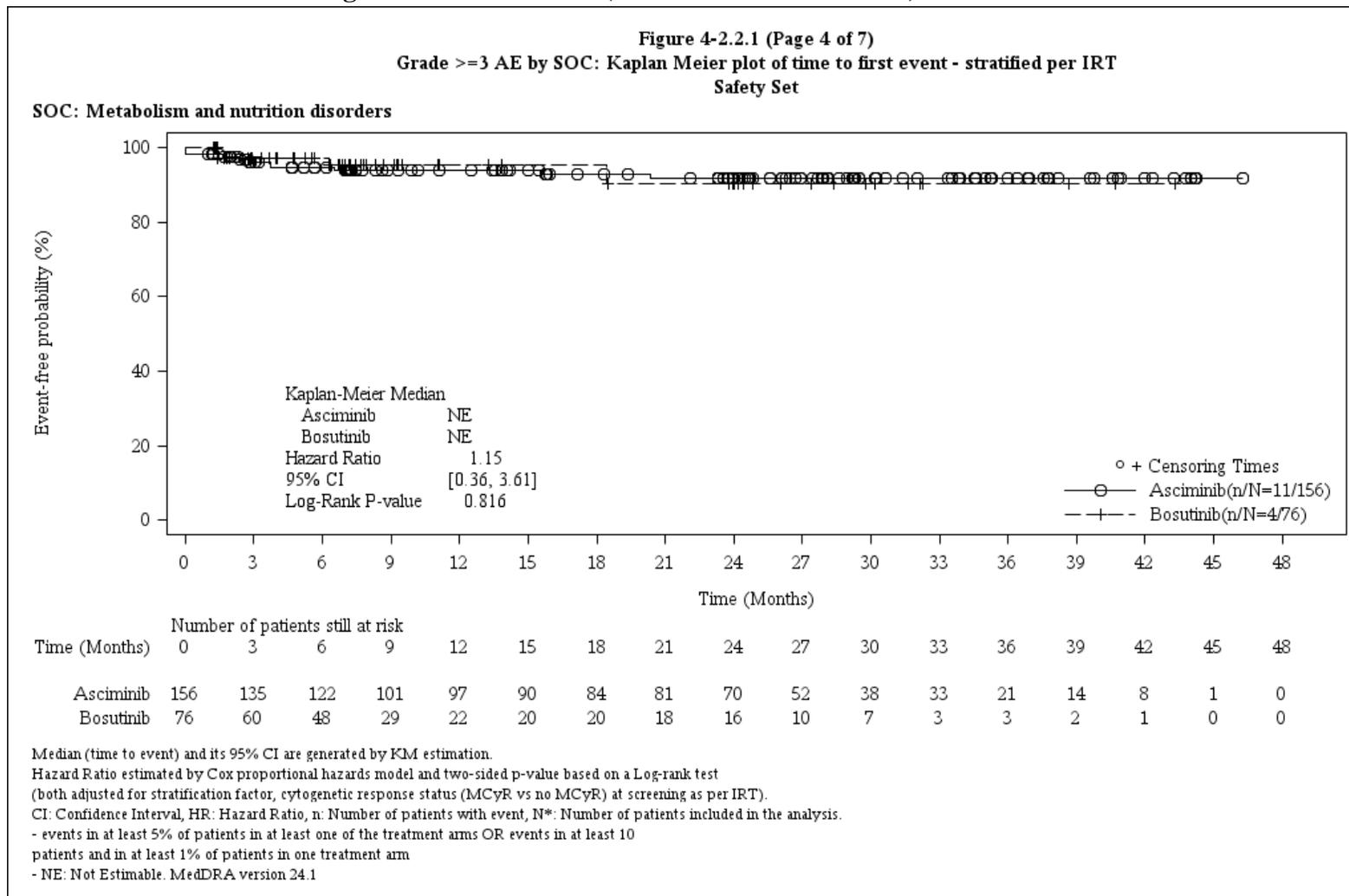
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:35

Final

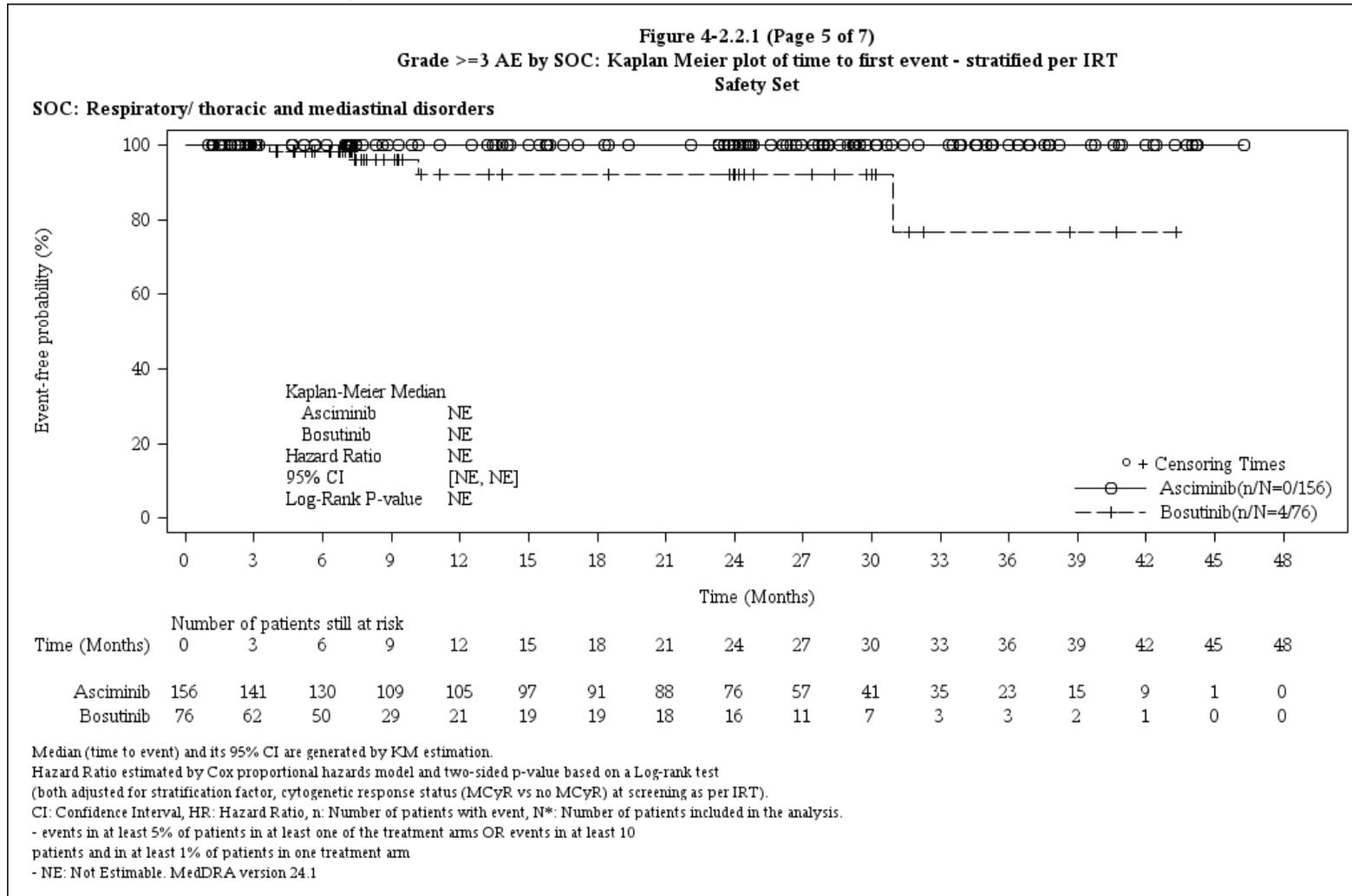
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:35

Final

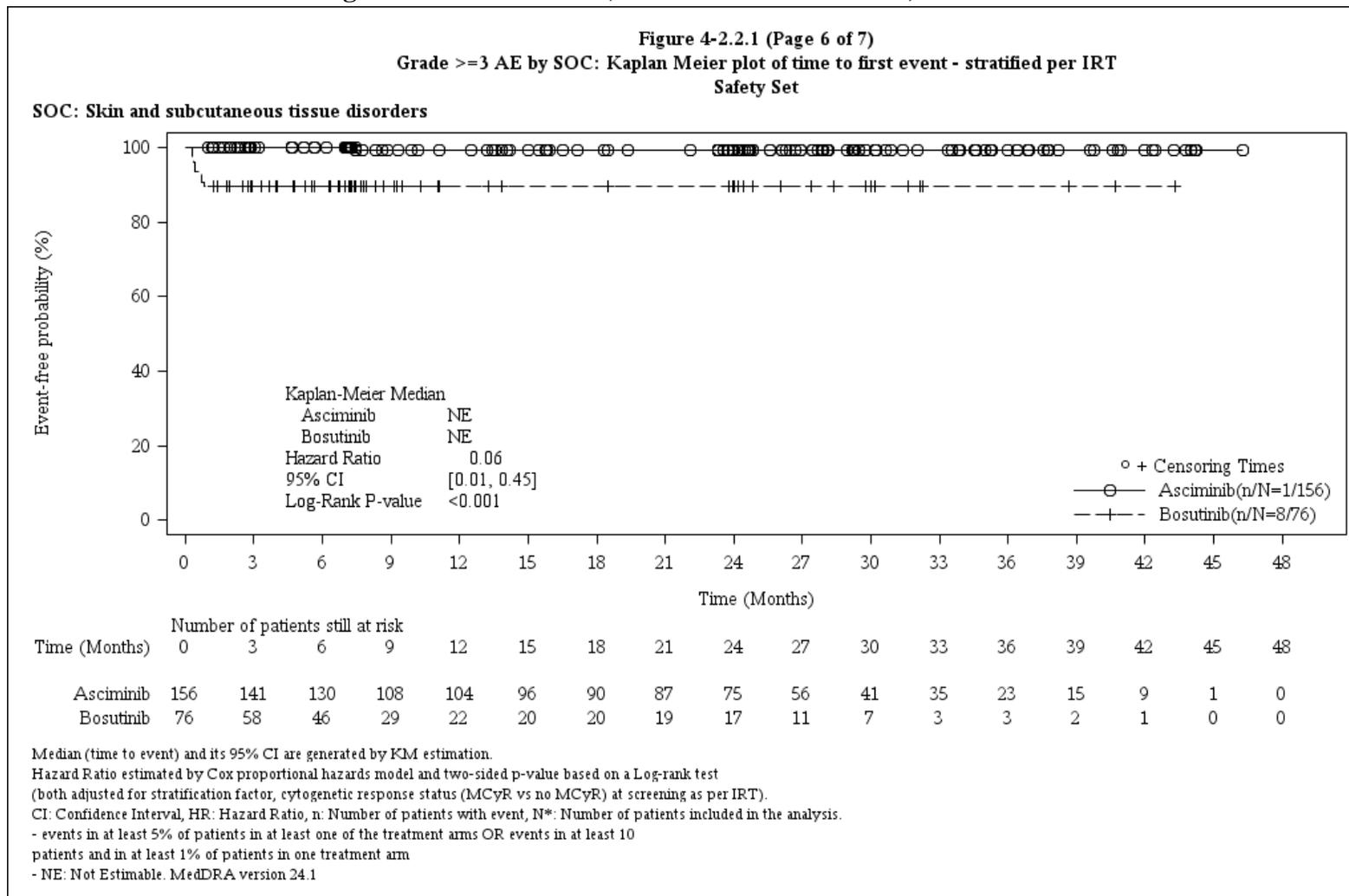
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:35

Final

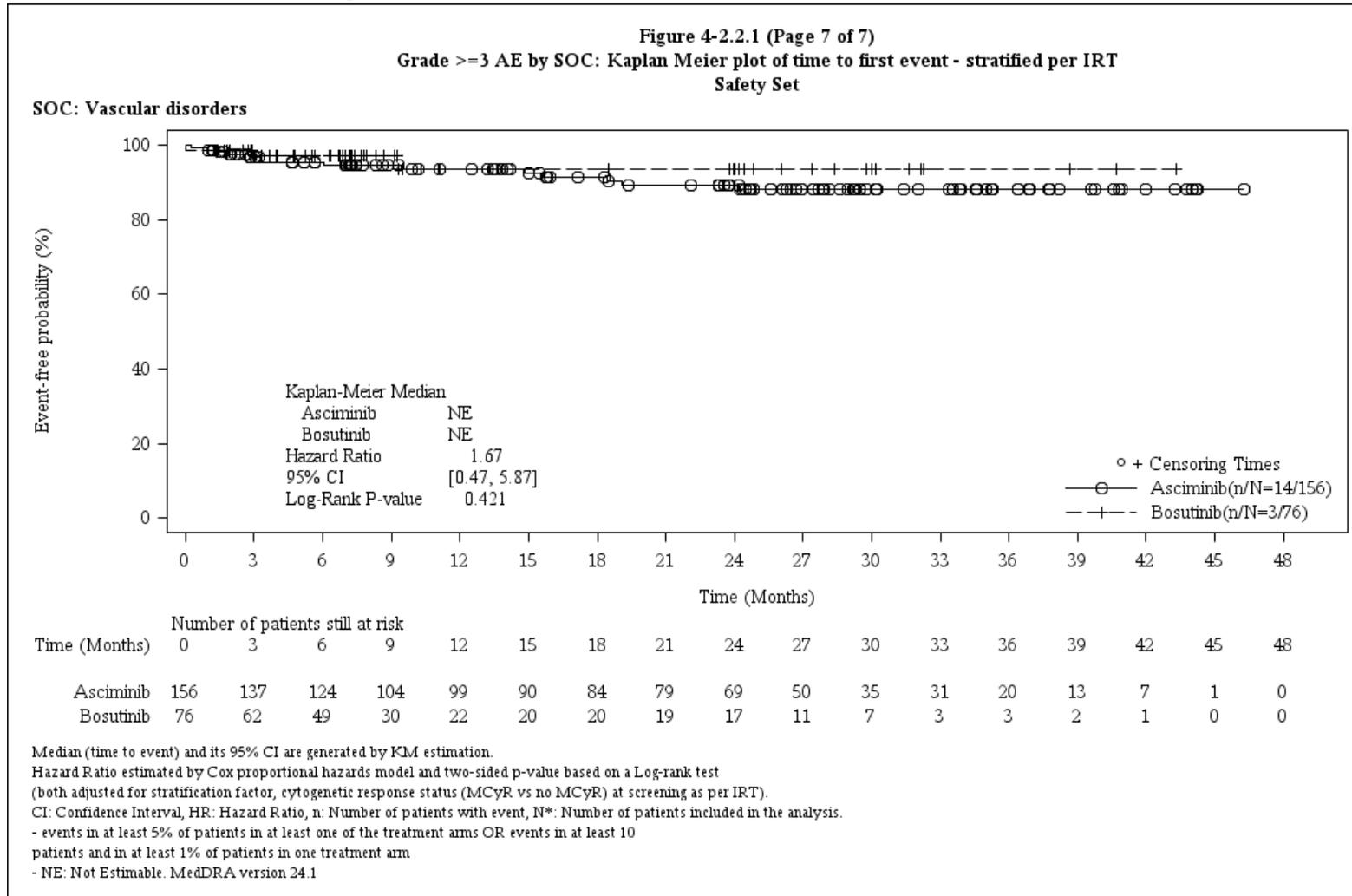
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:35

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



Anhang 4-G.5.7: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Preferred Term (Analysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 1 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Alanine aminotransferase increased					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	1 (0.6)	11 (14.5)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	69 (44.2)	30 (39.5)			
Ongoing without event	84 (53.8)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	19 (25.0)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [4.17, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.04	[0.01, 0.31]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	1.00 [1.00, 1.00]	0.88 [0.78, 0.93]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 2 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 9	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 12	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 15	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 18	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 21	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 24	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 27	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 30	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 33	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 36	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 39	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 42	0.99 [0.95, 1.00]	0.84 [0.74, 0.91]			
Month 45	0.99 [0.95, 1.00]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 3 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Aspartate aminotransferase increased					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	3 (1.9)	5 (6.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	69 (44.2)	33 (43.4)			
Ongoing without event	82 (52.6)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	23 (30.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.23	[0.05, 0.95]	0.027
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	1.00 [1.00, 1.00]	0.96 [0.87, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 4 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.99 [0.95, 1.00]	0.96 [0.87, 0.99]			
Month 9	0.98 [0.94, 1.00]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 12	0.98 [0.94, 1.00]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 15	0.98 [0.94, 1.00]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 18	0.98 [0.94, 1.00]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 21	0.98 [0.94, 1.00]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 24	0.97 [0.92, 0.99]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 27	0.97 [0.92, 0.99]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 30	0.97 [0.92, 0.99]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 33	0.97 [0.92, 0.99]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 36	0.97 [0.92, 0.99]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 39	0.97 [0.92, 0.99]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 42	0.97 [0.92, 0.99]	0.91 [0.80, 0.96]			
Month 45	0.97 [0.92, 0.99]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 5 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Diarrhoea					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	0	8 (10.5)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	69 (44.2)	31 (40.8)			
Ongoing without event	85 (54.5)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	1.00 [1.00, 1.00]	0.91 [0.81, 0.95]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 6 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 9	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 12	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 15	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 18	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 21	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 24	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 27	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 30	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 33	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 36	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 39	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 42	1.00 [1.00, 1.00]	0.89 [0.79, 0.94]			
Month 45	1.00 [1.00, 1.00]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 7 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Hypertension					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	10 (6.4)	3 (3.9)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	66 (42.3)	35 (46.1)			
Ongoing without event	78 (50.0)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.27	[0.35, 4.68]	0.718
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.97 [0.92, 0.99]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 8 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.95 [0.90, 0.98]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 9	0.95 [0.90, 0.98]	0.97 [0.89, 0.99]			
Month 12	0.94 [0.89, 0.97]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 15	0.94 [0.89, 0.97]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 18	0.94 [0.89, 0.97]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 21	0.93 [0.87, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 24	0.93 [0.87, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 27	0.92 [0.85, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 30	0.92 [0.85, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 33	0.92 [0.85, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 36	0.92 [0.85, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 39	0.92 [0.85, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 42	0.92 [0.85, 0.96]	0.94 [0.79, 0.98]			
Month 45	0.92 [0.85, 0.96]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 9 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Lipase increased					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	6 (3.8)	4 (5.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	65 (41.7)	35 (46.1)			
Ongoing without event	83 (53.2)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	22 (28.9)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [15.64, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.61	[0.17, 2.16]	0.435
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.98 [0.94, 0.99]	0.99 [0.91, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 10 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.97 [0.93, 0.99]	0.95 [0.86, 0.99]			
Month 9	0.96 [0.92, 0.99]	0.95 [0.86, 0.99]			
Month 12	0.95 [0.90, 0.98]	0.95 [0.86, 0.99]			
Month 15	0.95 [0.90, 0.98]	0.95 [0.86, 0.99]			
Month 18	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 21	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 24	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 27	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 30	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 33	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 36	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 39	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 42	0.95 [0.90, 0.98]	0.91 [0.73, 0.97]			
Month 45	0.95 [0.90, 0.98]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 11 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Neutropenia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	24 (15.4)	9 (11.8)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	52 (33.3)	32 (42.1)			
Ongoing without event	78 (50.0)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	20 (26.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	1.31	[0.61, 2.82]	0.492
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.86 [0.79, 0.90]	0.93 [0.84, 0.97]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 12 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.85 [0.78, 0.90]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 9	0.85 [0.78, 0.90]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 12	0.85 [0.78, 0.90]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 15	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 18	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 21	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 24	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 27	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 30	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 33	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 36	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 39	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 42	0.84 [0.77, 0.89]	0.87 [0.76, 0.93]			
Month 45	0.84 [0.77, 0.89]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 13 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Thrombocytopenia					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	28 (17.9)	5 (6.6)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	48 (30.8)	34 (44.7)			
Ongoing without event	78 (50.0)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	21 (27.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [4.01, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	2.79	[1.08, 7.23]	0.027
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.84 [0.77, 0.89]	0.95 [0.86, 0.98]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.3.1 (Page 14 of 14)
Grade >=3 AE by PT: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	0.82 [0.75, 0.87]	0.95 [0.86, 0.98]			
Month 9	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 12	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 15	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 18	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 21	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 24	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 27	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 30	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 33	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 36	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 39	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 42	0.82 [0.75, 0.87]	0.92 [0.80, 0.97]			
Month 45	0.82 [0.75, 0.87]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

MedDRA version 24.1

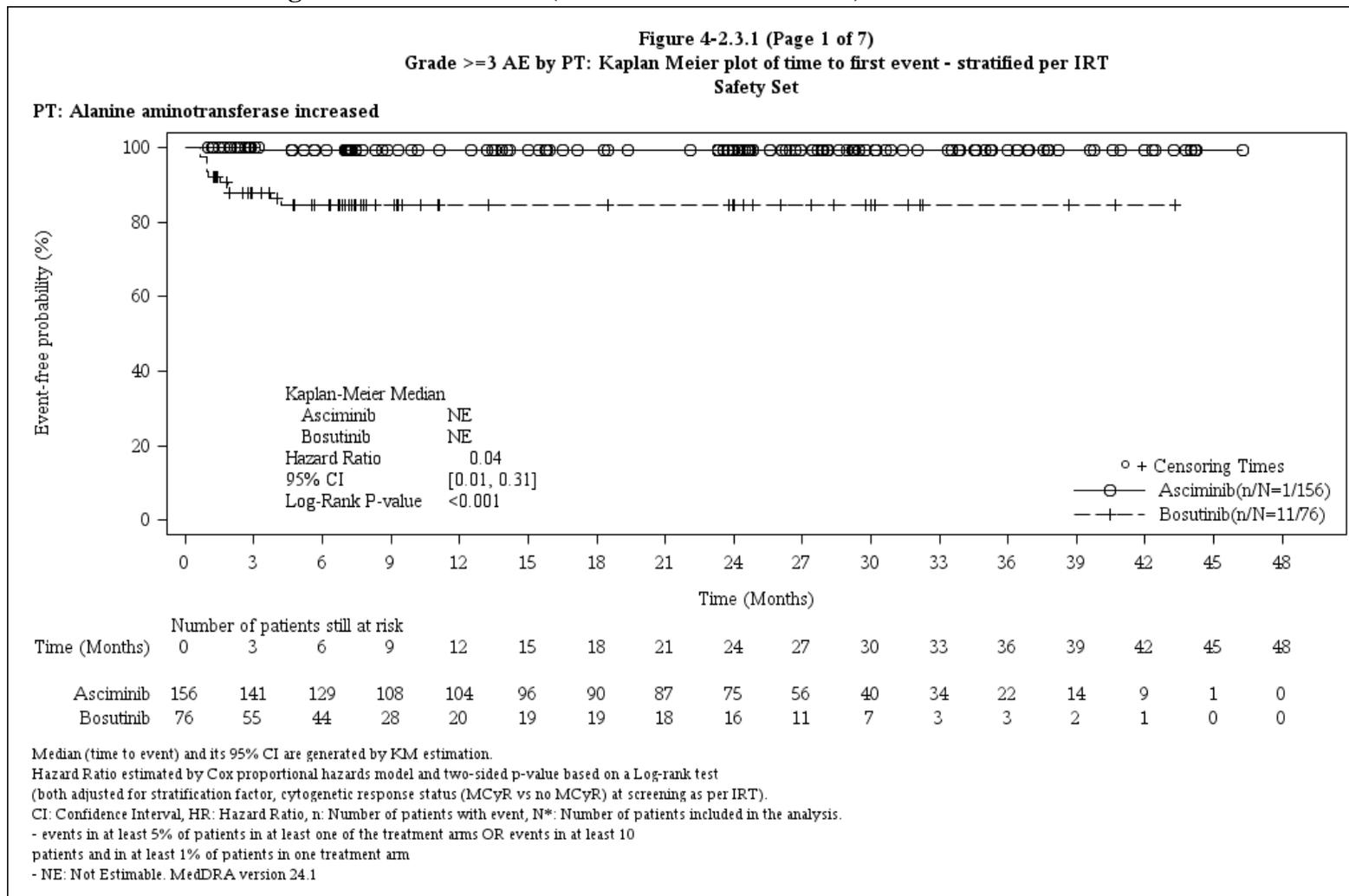
- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:53

Draft

Anhang 4-G.5.8: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Preferred Term (Kaplan-Meier-Kurven)

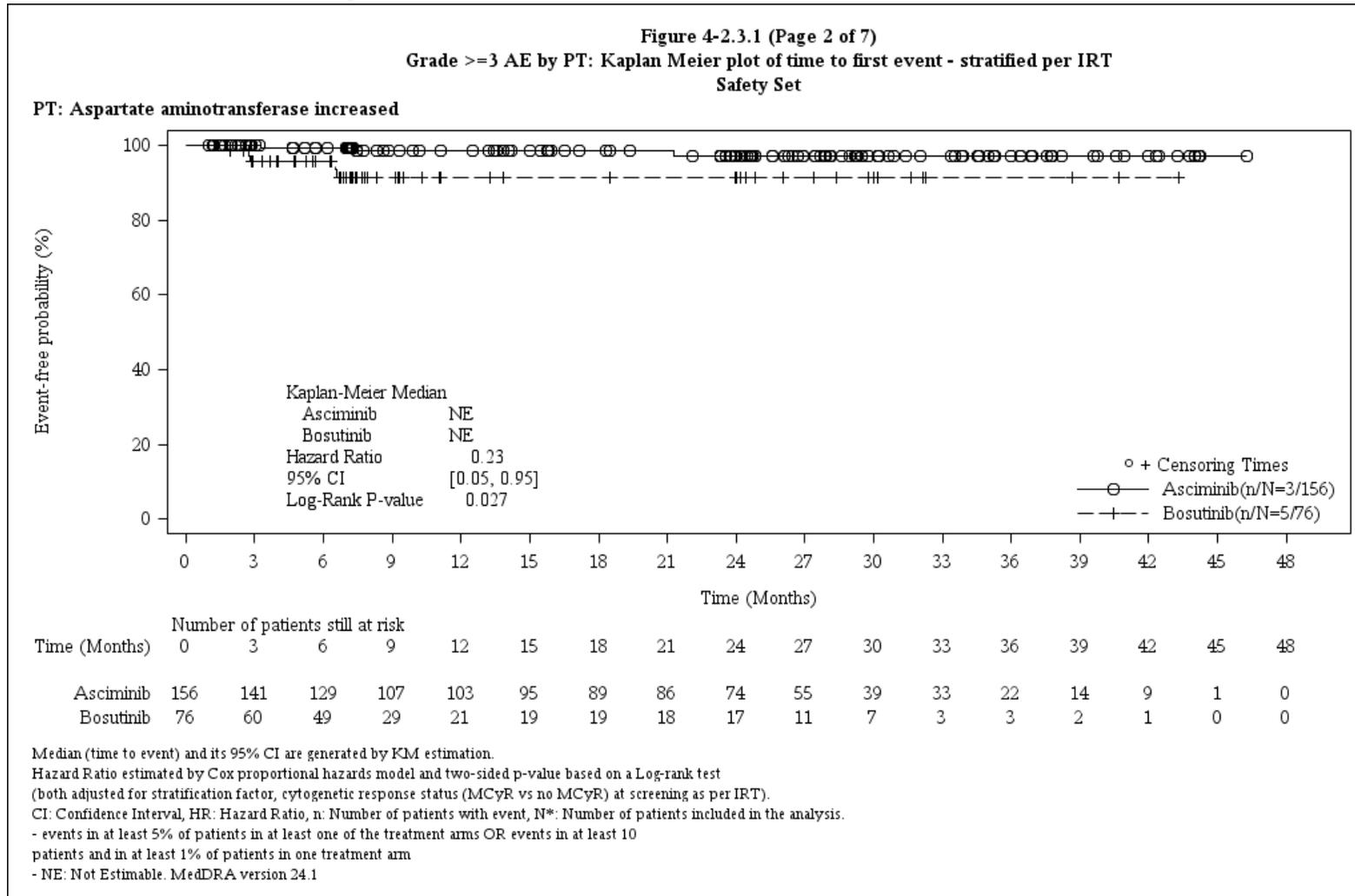
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:36

Final

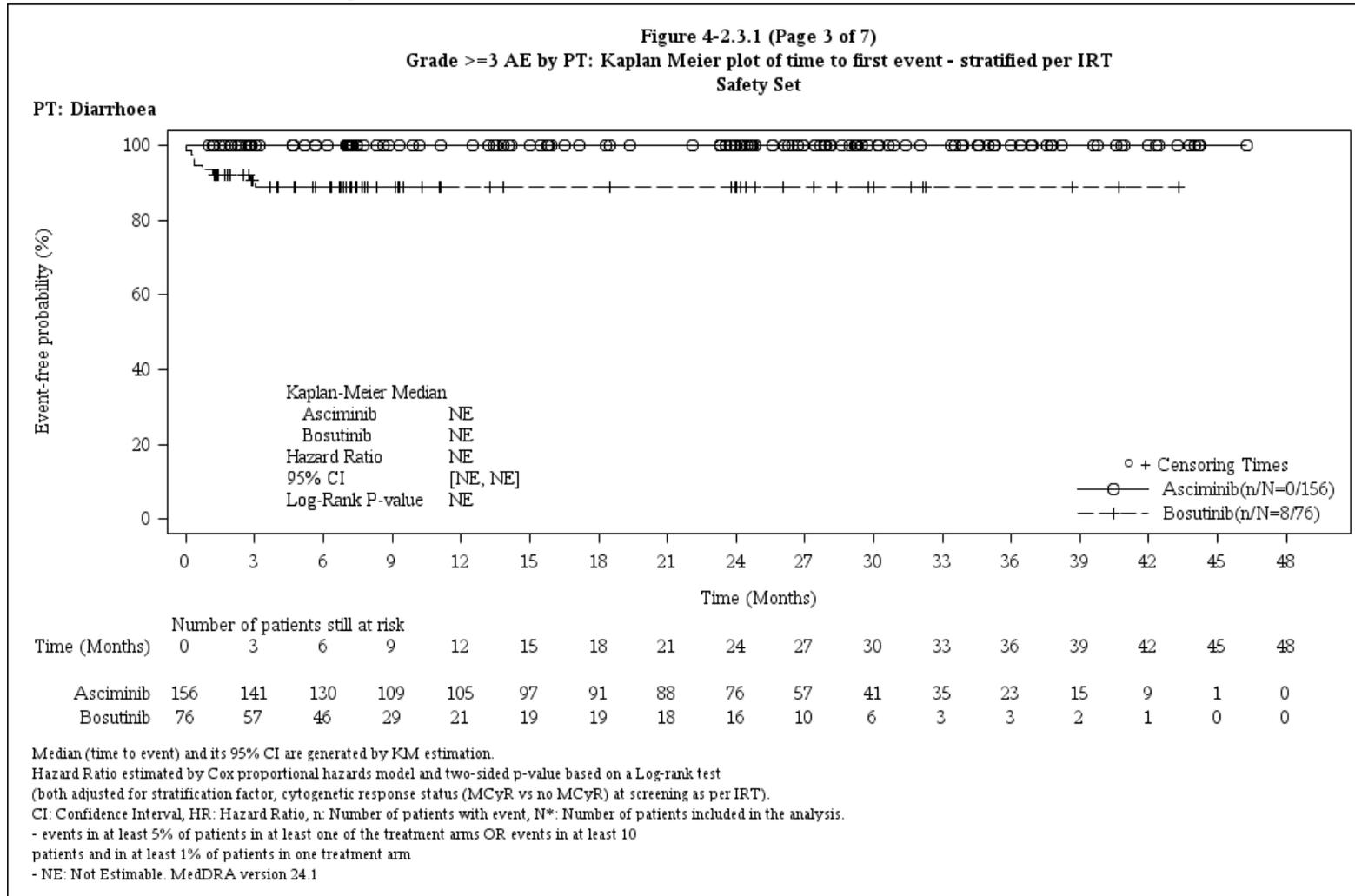
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:36

Final

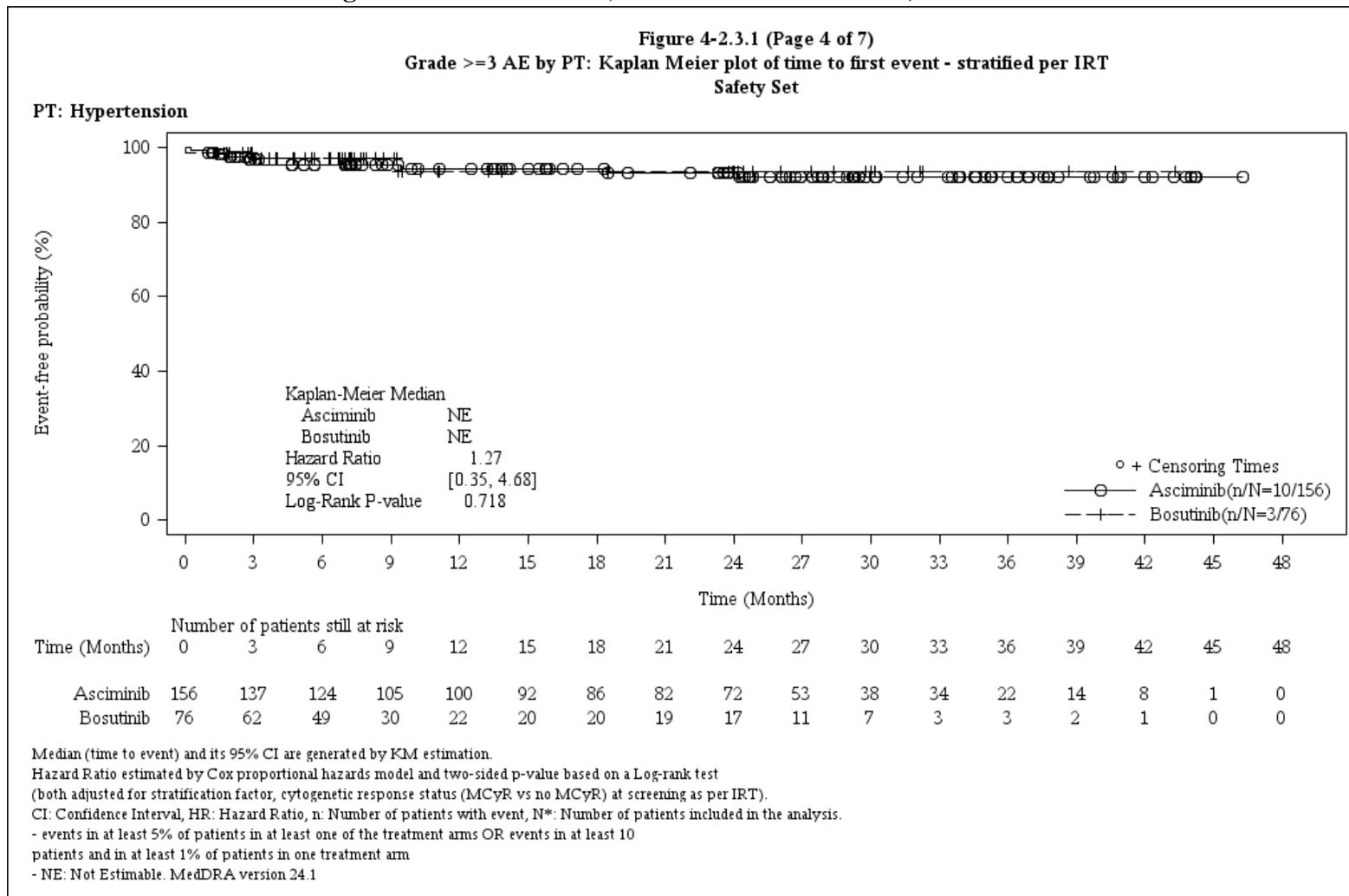
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:36

Final

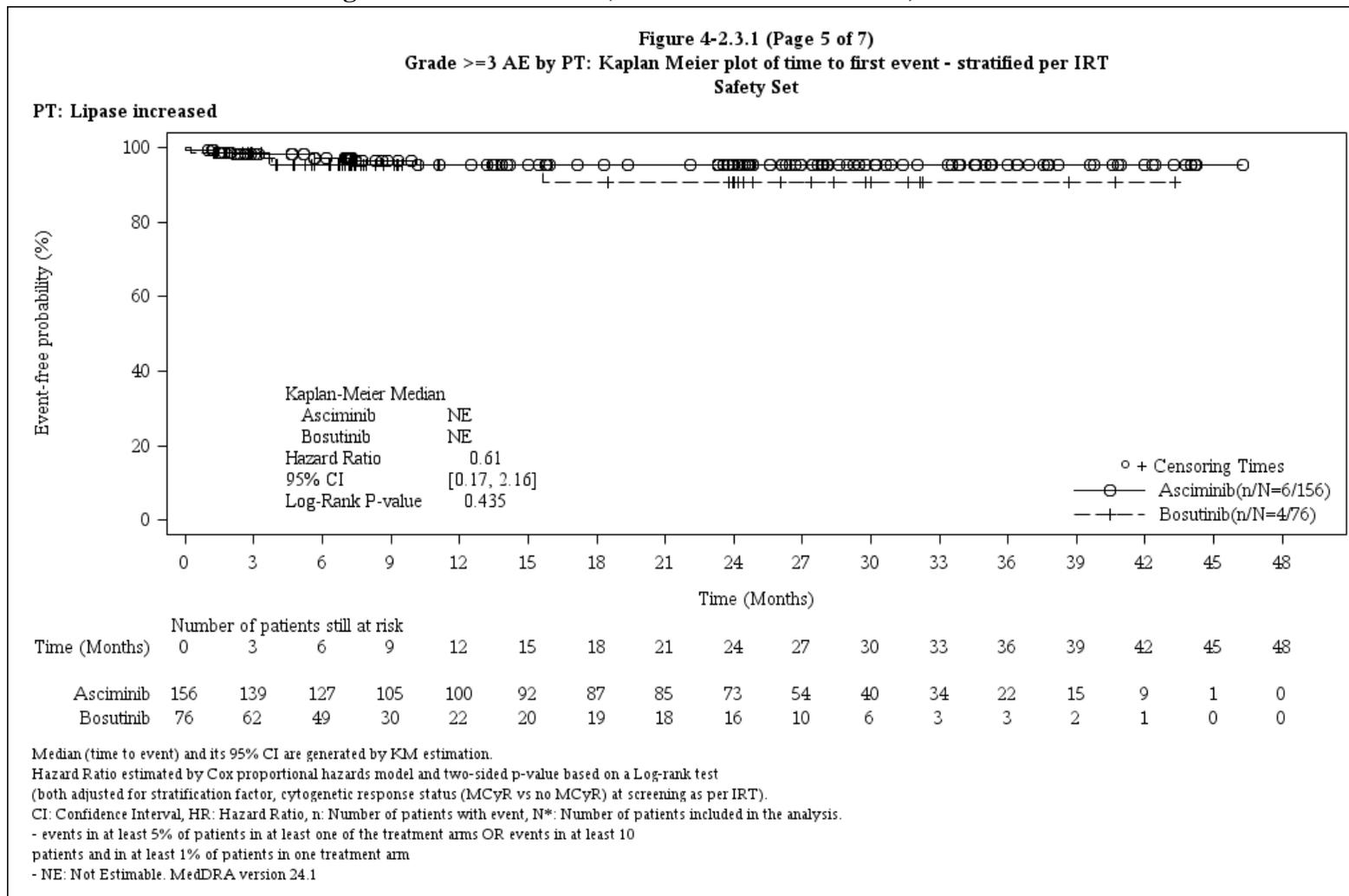
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:36

Final

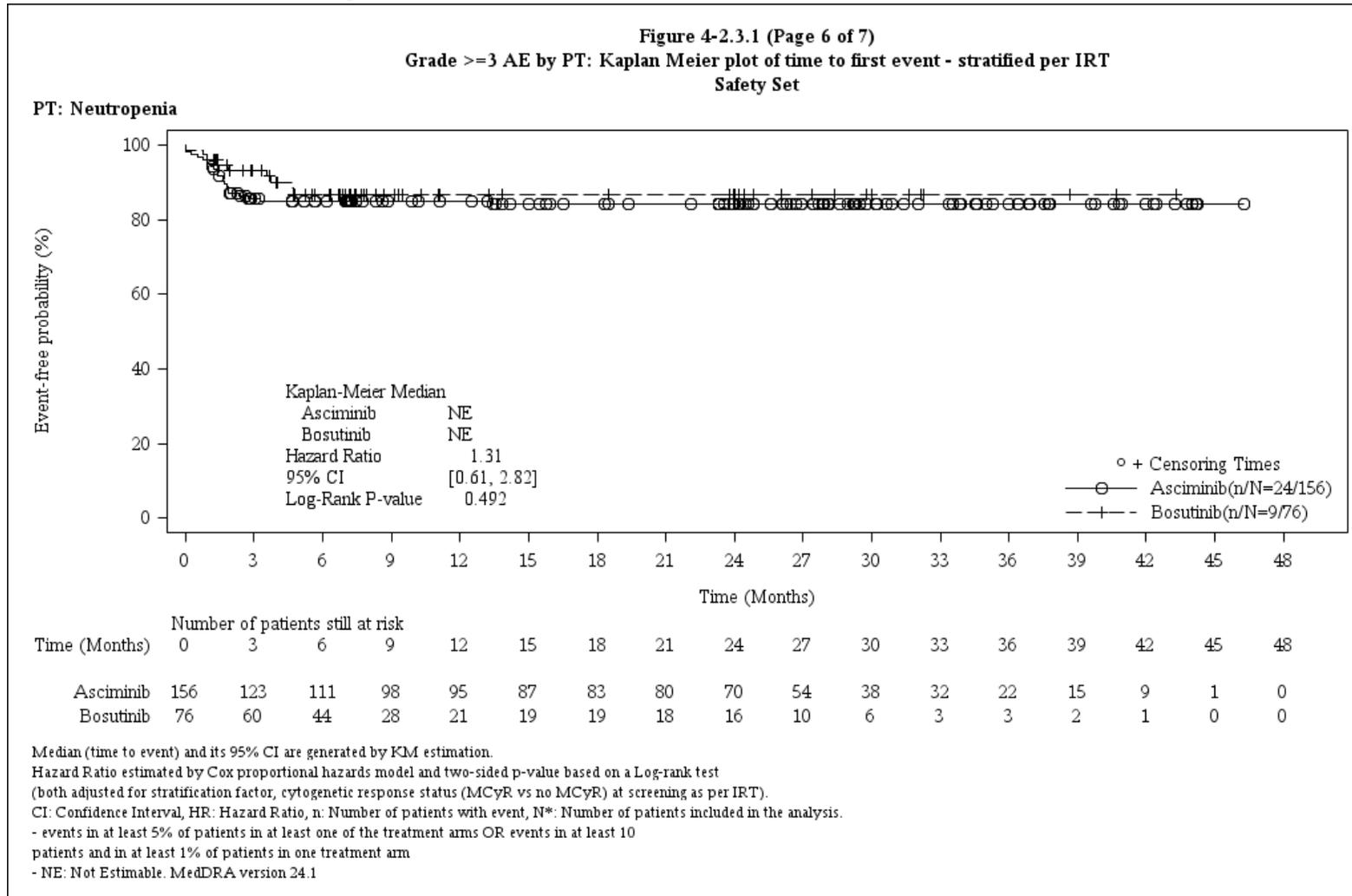
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_3_1.sas@/@/main/1-18JAN2022: 8:36

Final

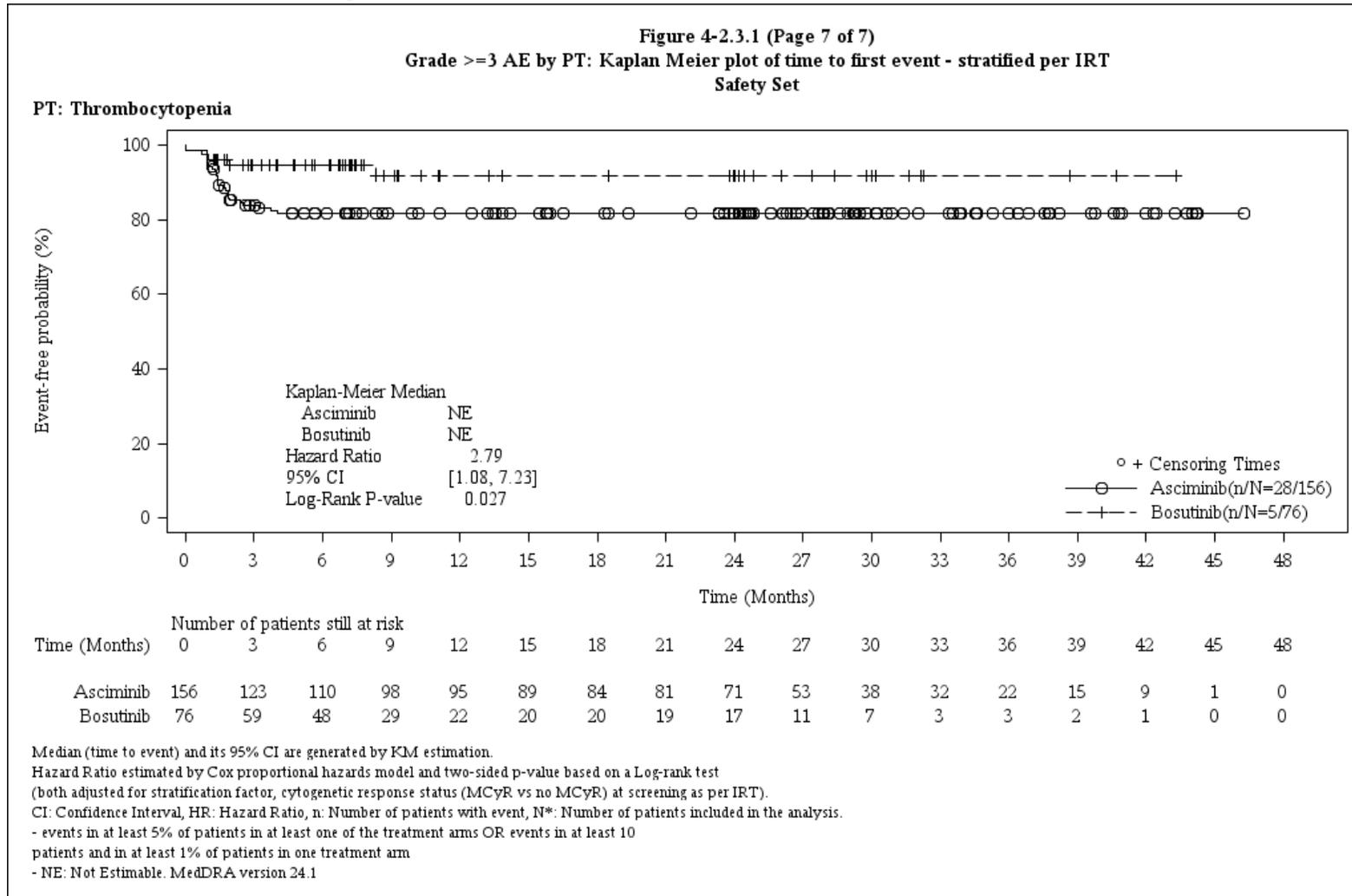
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f42_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:36

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



Anhang 4-G.5.9: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (Analysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-3.2.1 (Page 1 of 2)
SAE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Skin and subcutaneous tissue disorders					
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	0	4 (5.3)			
censored					
Death	2 (1.3)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	69 (44.2)	33 (43.4)			
Ongoing without event	85 (54.5)	15 (19.7)			
Treatment switched	0	23 (30.3)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t43_2_1.sas@@/main/3 18JAN22:08:54

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-3.2.1 (Page 2 of 2)
SAE by SOC: time to first event - stratified per IRT
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value
Month 6	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 9	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 12	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 15	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 18	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 21	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 24	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 27	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 30	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 33	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 36	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 39	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 42	1.00 [1.00, 1.00]	0.95 [0.87, 0.98]			
Month 45	1.00 [1.00, 1.00]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

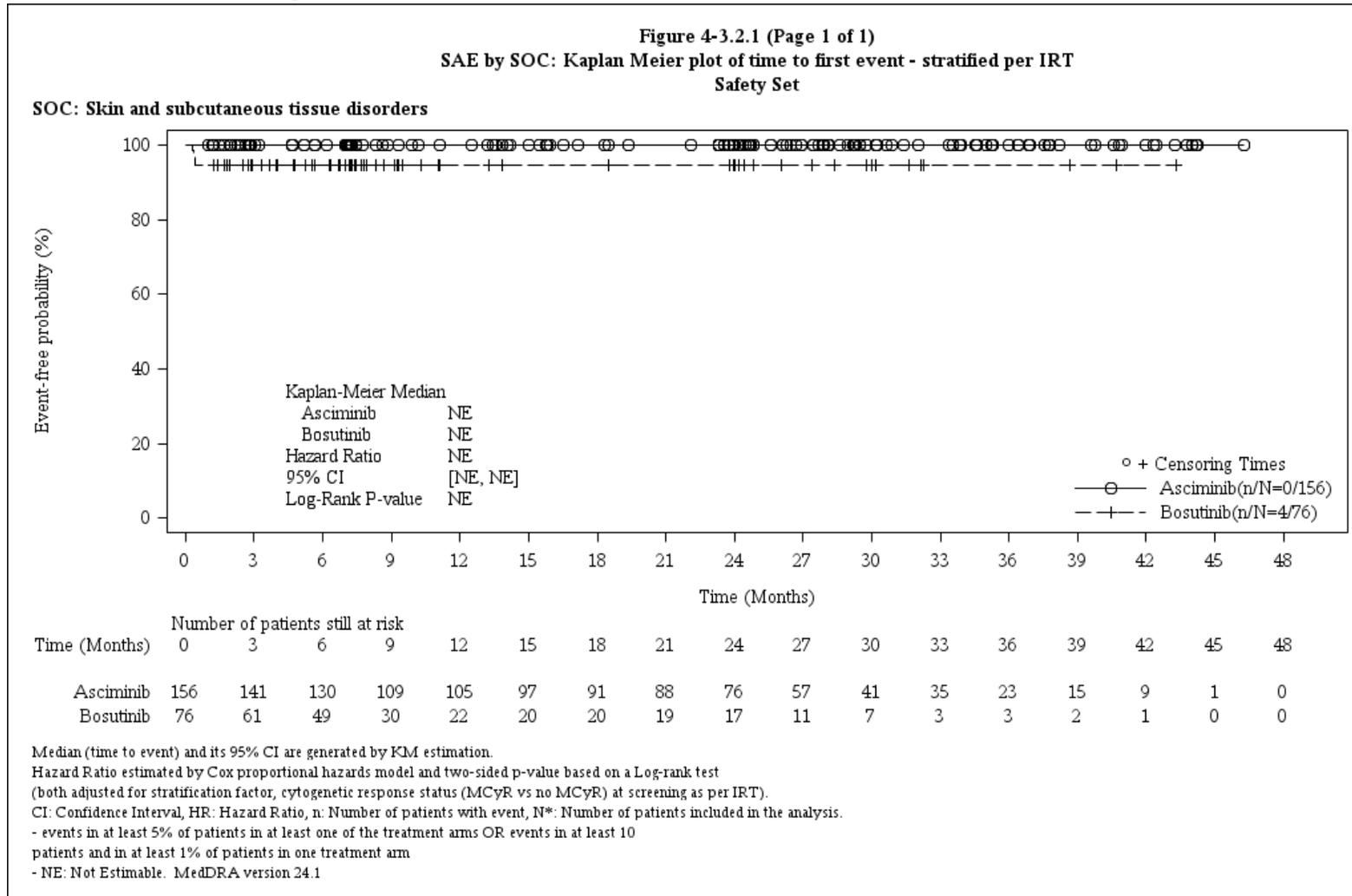
MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t43_2_1.sas@@/main/3 18JAN22:08:54

Draft

Anhang 4-G.5.10: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (Kaplan-Meier-Kurven)

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)



Anhang 4-G.5.11: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term (Analysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-3.3.1 (Page 1 of 1)
 SAE by PT: time to first event - stratified per IRT
 Safety Set

Treatment Groups		Comparison		
Asciminib N=156	Bosutinib N=76	HR	[95% CI]	p-value

No data for this analysis

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis.
 -NE: Not Estimable.
 - events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and
 in at least 1% of patients in one treatment arm

MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t43_3_1.sas@@/main/3 18JAN22:08:55

Draft

Anhang 4-G.5.12: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term (Kaplan-Meier-Kurven)

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 4-3.3.1 (Page 1 of 1)
SAE by PT: Kaplan Meier plot of time to first event - stratified per IRT
Safety Set

There are NO observations for this output

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test

(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm

- NE: Not Estimable. MedDRA version 24.1

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f43_3_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:38

Draft

Anhang 4-G.5.13: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-4.2.1 (Page 1 of 1)
AE leading to discontinuation by SOC: number and percentage of patients with event
Safety Set

Primary system organ class	Asciminib N=156 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All subjects N=232 n (%)
Number of subjects with at least one event	12 (7.7)	22 (28.9)	34 (14.7)
Investigations	6 (3.8)	5 (6.6)	11 (4.7)
Blood and lymphatic system disorders	4 (2.6)	5 (6.6)	9 (3.9)
Nervous system disorders	2 (1.3)	0	2 (0.9)
Gastrointestinal disorders	0	2 (2.6)	2 (0.9)
General disorders and administration site conditions	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	3 (3.9)	3 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	4 (5.3)	4 (1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (2.6)	2 (0.9)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 24.1

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t44_2_1.sas@@/main/3-18JAN2022: 8:56

Final

Anhang 4-G.5.14: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Preferred Term

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-4.3.1 (Page 1 of 2)
AE leading to discontinuation by PT: number and percentage of patients with event
Safety Set

Preferred term	Asciminib	Bosutinib	All subjects
	N=156 n (%)	N=76 n (%)	N=232 n (%)
Number of subjects with at least one event	12 (7.7)	22 (28.9)	34 (14.7)
Lipase increased	3 (1.9)	0	3 (1.3)
Thrombocytopenia	3 (1.9)	2 (2.6)	5 (2.2)
Neutropenia	2 (1.3)	3 (3.9)	5 (2.2)
Neutrophil count decreased	2 (1.3)	0	2 (0.9)
Platelet count decreased	2 (1.3)	0	2 (0.9)
Amylase increased	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Cerebral disorder	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Ejection fraction decreased	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Ischaemic stroke	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Acute myeloid leukaemia	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Alanine aminotransferase increased	0	4 (5.3)	4 (1.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	2 (2.6)	2 (0.9)
Blood creatinine increased	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Diarrhoea	0	2 (2.6)	2 (0.9)
Diffuse large B-cell lymphoma	0	1 (1.3)	1 (0.4)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 24.1

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-4.3.1 (Page 2 of 2)
AE leading to discontinuation by PT: number and percentage of patients with event
Safety Set

Preferred term	Asciminib N=156 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All subjects N=232 n (%)
Drug eruption	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Hydrothorax	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Pleural effusion	0	3 (3.9)	3 (1.3)
Pyrexia	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Rash	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Squamous cell carcinoma	0	1 (1.3)	1 (0.4)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 24.1

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t44_3_1.sas@@/main/3-18JAN2022: 8:56

Final

Anhang 4-G.6: Case Retrieval strategy

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 1 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Cardiac failure (clinical events)	Cardiac failure (SMQ) (narrow)	20000004
	Acute pulmonary oedema (PT)	10001029
	Cardiac asthma (PT)	10007522
	Cardiac failure (PT)	10007554
	Cardiac failure acute (PT)	10007556
	Cardiac failure chronic (PT)	10007558
	Cardiac failure congestive (PT)	10007559
	Cardiac failure high output (PT)	10007560
	Cardiogenic shock (PT)	10007625
	Cor pulmonale (PT)	10010968
	Cor pulmonale acute (PT)	10010969
	Cor pulmonale chronic (PT)	10010970
	Left ventricular failure (PT)	10024119
	Low cardiac output syndrome (PT)	10024899
	Pulmonary oedema (PT)	10037423
	Right ventricular failure (PT)	10039163
	Neonatal cardiac failure (PT)	10049780
	Pulmonary oedema neonatal (PT)	10050459
	Ejection fraction decreased (PT)	10050528
	Cardiopulmonary failure (PT)	10051093
	Hepatojugular reflux (PT)	10051448
	Ventricular failure (PT)	10060953
	Acute left ventricular failure (PT)	10063081
	Acute right ventricular failure (PT)	10063082
	Chronic left ventricular failure (PT)	10063083
	Chronic right ventricular failure (PT)	10063084
	Cardiorenal syndrome (PT)	10068230
	Obstructive shock (PT)	10073708
	Right ventricular ejection fraction decreased (PT)	10075337
	Radiation associated cardiac failure (PT)	10076203
	Cardiohepatic syndrome (PT)	10082480

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 2 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Cardiac failure (clinical events)	Congestive hepatopathy (PT)	10084058
Edema and fluid retention	Haemodynamic oedema, effusions and fluid overload (SMQ)	20000145
	Acute pulmonary oedema (PT)	10001029
	Application site oedema (PT)	10003050
	Ascites (PT)	10003445
	Capillary leak syndrome (PT)	10007196
	Cerebral oedema management (PT)	10008128
	Fluid retention (PT)	10016807
	Gallbladder oedema (PT)	10017637
	Generalised oedema (PT)	10018092
	Gravitational oedema (PT)	10018713
	Heat oedema (PT)	10019340
	Hypervolaemia (PT)	10020919
	Injection site oedema (PT)	10022085
	Joint effusion (PT)	10023215
	Joint swelling (PT)	10023232
	Lymphoedema (PT)	10025282
	Non-cardiogenic pulmonary oedema (PT)	10029538
	Oedema (PT)	10030095
	Oedema mucosal (PT)	10030111
	Oedema peripheral (PT)	10030124
	Pericardial effusion (PT)	10034474
	Pleural effusion (PT)	10035598
	Pulmonary oedema (PT)	10037423
	Retroperitoneal oedema (PT)	10038983
	Swelling (PT)	10042674
	Testicular swelling (PT)	10043354
	Hydrothorax (PT)	10048612
	Peripheral swelling (PT)	10048959
	Localised oedema (PT)	10048961

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 3 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Edema and fluid retention	Brain oedema (PT)	10048962
	Injection site joint swelling (PT)	10049260
	Oedema due to renal disease (PT)	10049630
	Oedema due to hepatic disease (PT)	10049631
	Oedema due to cardiac disease (PT)	10049632
	Peripheral oedema neonatal (PT)	10049779
	Pulmonary oedema neonatal (PT)	10050459
	Bone marrow oedema (PT)	10051763
	Skin swelling (PT)	10053262
	Application site swelling (PT)	10053424
	Injection site swelling (PT)	10053425
	Infusion site swelling (PT)	10053505
	Bone swelling (PT)	10053631
	Infusion site oedema (PT)	10053998
	Subdural effusion (PT)	10054797
	Catheter site oedema (PT)	10055909
	Scleroedema (PT)	10055953
	Bronchial oedema (PT)	10056695
	Gastrointestinal oedema (PT)	10058061
	Skin oedema (PT)	10058679
	Perinephric collection (PT)	10059209
	Hydraemia (PT)	10060374
	Oedema neonatal (PT)	10061317
	Spinal cord oedema (PT)	10063036
	Effusion (PT)	10063045
	Gestational oedema (PT)	10063412
	Retroperitoneal effusion (PT)	10063637
	Implant site oedema (PT)	10063776
	Cervix oedema (PT)	10063817
	Implant site swelling (PT)	10063867
	Lipoedema (PT)	10063955
	Bone marrow oedema syndrome (PT)	10064269

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 4 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Edema and fluid retention	Oesophageal oedema (PT)	10064342
	Muscle swelling (PT)	10064470
	Reexpansion pulmonary oedema (PT)	10064715
	Myocardial oedema (PT)	10064966
	Extensive swelling of vaccinated limb (PT)	10065106
	Pelvic fluid collection (PT)	10065388
	Incision site oedema (PT)	10065614
	Visceral oedema (PT)	10065768
	Cerebral mass effect (PT)	10067086
	Vasogenic cerebral oedema (PT)	10067275
	Cytotoxic oedema (PT)	10067276
	Elephantiasis nostras verrucosa (PT)	10071025
	Muscle oedema (PT)	10071759
	Amyloid related imaging abnormality-oedema/ effusion (PT)	10072260
	Amyloid related imaging abnormalities (PT)	10072599
	Amyloid related imaging abnormality- microhaemorrhages and haemosiderin deposits (PT)	10072601
	Oedematous kidney (PT)	10073381
	Instillation site oedema (PT)	10073619
	Puncture site oedema (PT)	10074069
	Incision site swelling (PT)	10074758
	Hypoosmolar state (PT)	10074867
	Prevertebral soft tissue swelling of cervical space (PT)	10074880
	Administration site oedema (PT)	10075104
	Administration site swelling (PT)	10075107
	Mouth swelling (PT)	10075203
	Administration site joint effusion (PT)	10075944
	Application site joint effusion (PT)	10076010
	Application site joint swelling (PT)	10076016
	Infusion site joint effusion (PT)	10076072

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 5 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Edema and fluid retention	Infusion site joint swelling (PT)	10076078
	Medical device site joint effusion (PT)	10076117
	Medical device site joint swelling (PT)	10076123
	Vaccination site joint effusion (PT)	10076172
	Vaccination site joint swelling (PT)	10076178
	Oropharyngeal oedema (PT)	10078783
	Perinephric oedema (PT)	10078818
	Compression garment application (PT)	10079209
	Oedema blister (PT)	10080039
	Negative pressure pulmonary oedema (PT)	10080589
	Hydrovarium (PT)	10081546
	Durotomy procedure (PT)	10081615
	Circumoral swelling (PT)	10081703
	Modified Rodnan skin score abnormal (PT)	10081776
	Non-pitting oedema (PT)	10083903
	Second impact syndrome (PT)	10084563
	Flood syndrome (PT)	10084797
Lymphovenous bypass (PT)	10084980	
Inadequate peritoneal dialysis (PT)	10085005	
GI toxicity	Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures (SMQ) (narrow)	20000140
	Abdominal discomfort (PT)	10000059
	Abdominal distension (PT)	10000060
	Abdominal pain (PT)	10000081
	Abdominal pain lower (PT)	10000084
	Abdominal pain upper (PT)	10000087
	Abdominal tenderness (PT)	10000097
	Abnormal faeces (PT)	10000133
	Change of bowel habit (PT)	10008399
	Constipation (PT)	10010774
	Defaecation urgency (PT)	10012110

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 6 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code	
GI toxicity	Diarrhoea (PT)	10012735	
	Eructation (PT)	10015137	
	Faeces hard (PT)	10016101	
	Flatulence (PT)	10016766	
	Frequent bowel movements (PT)	10017367	
	Gastrointestinal pain (PT)	10017999	
	Nausea (PT)	10028813	
	Oesophageal pain (PT)	10030180	
	Vomiting (PT)	10047700	
	Faecal volume increased (PT)	10049939	
	Faecal volume decreased (PT)	10050248	
	Aerophagia (PT)	10052813	
	Epigastric discomfort (PT)	10053155	
	Oesophageal discomfort (PT)	10053634	
	Gastrointestinal toxicity (PT)	10059024	
	Infrequent bowel movements (PT)	10059158	
	Abdominal symptom (PT)	10060926	
	Non-cardiac chest pain (PT)	10062501	
	Bowel movement irregularity (PT)	10063541	
	Gastrointestinal sounds abnormal (PT)	10067715	
	Anorectal discomfort (PT)	10068286	
	Faeces soft (PT)	10074859	
	Discoloured vomit (PT)	10079120	
	Defaecation disorder (PT)	10079938	
	Overflow diarrhoea (PT)	10082507	
	Hemorrhage	Haemorrhages (SMQ) (narrow)	20000038
		Haemorrhage terms (excl laboratory terms) (SMQ) (narrow)	20000039
Adrenal haemorrhage (PT)		10001361	
Anastomotic ulcer haemorrhage (PT)		10002244	
Aortic aneurysm rupture (PT)		10002886	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 7 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Arterial rupture (PT)	10003173
	Auricular haematoma (PT)	10003797
	Bleeding varicose vein (PT)	10005144
	Blood blister (PT)	10005372
	Blood urine (PT)	10005863
	Brain stem haemorrhage (PT)	10006145
	Breast haemorrhage (PT)	10006254
	Broad ligament haematoma (PT)	10006375
	Cephalhaematoma (PT)	10008014
	Cerebellar haemorrhage (PT)	10008030
	Cerebral aneurysm ruptured syphilitic (PT)	10008076
	Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic (PT)	10008086
	Cerebral haemorrhage (PT)	10008111
	Cerebral haemorrhage neonatal (PT)	10008112
	Choroidal haemorrhage (PT)	10008786
	Colonic haematoma (PT)	10009996
	Conjunctival haemorrhage (PT)	10010719
	Cystitis haemorrhagic (PT)	10011793
	Diarrhoea haemorrhagic (PT)	10012741
	Disseminated intravascular coagulation (PT)	10013442
	Diverticulitis intestinal haemorrhagic (PT)	10013541
	Diverticulum intestinal haemorrhagic (PT)	10013560
	Duodenal ulcer haemorrhage (PT)	10013839
	Duodenitis haemorrhagic (PT)	10013865
	Ear haemorrhage (PT)	10014009
	Ecchymosis (PT)	10014080
	Encephalitis haemorrhagic (PT)	10014589
	Enterocolitis haemorrhagic (PT)	10014896
	Epistaxis (PT)	10015090
	Exsanguination (PT)	10015719
	Extradural haematoma (PT)	10015769

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 8 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Extravasation blood (PT)	10015867
	Eye haemorrhage (PT)	10015926
	Foetal-maternal haemorrhage (PT)	10016871
	Gastric haemorrhage (PT)	10017788
	Gastric ulcer haemorrhage (PT)	10017826
	Gastric ulcer haemorrhage, obstructive (PT)	10017829
	Gastritis alcoholic haemorrhagic (PT)	10017857
	Gastritis haemorrhagic (PT)	10017866
	Gastrointestinal haemorrhage (PT)	10017955
	Gingival bleeding (PT)	10018276
	Haemarthrosis (PT)	10018829
	Haematemesis (PT)	10018830
	Haematocoele (PT)	10018833
	Haematochezia (PT)	10018836
	Haematoma (PT)	10018852
	Haematospermia (PT)	10018866
	Haematuria (PT)	10018867
	Blood urine present (PT)	10018870
	Haematuria traumatic (PT)	10018871
	Haemoperitoneum (PT)	10018935
	Haemoptysis (PT)	10018964
	Haemorrhage in pregnancy (PT)	10018981
	Haemorrhage intracranial (PT)	10018985
	Haemorrhage subcutaneous (PT)	10018999
	Haemorrhage subepidermal (PT)	10019001
	Haemorrhagic cerebral infarction (PT)	10019005
	Haemorrhagic disease of newborn (PT)	10019008
	Haemorrhagic disorder (PT)	10019009
	Haemorrhagic infarction (PT)	10019013
	Haemorrhagic stroke (PT)	10019016
	Haemothorax (PT)	10019027
	Henoch-Schonlein purpura (PT)	10019617

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 9 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Hepatic haematoma (PT)	10019676
	Hepatic haemorrhage (PT)	10019677
	Hereditary haemorrhagic telangiectasia (PT)	10019883
	Hyphaema (PT)	10020923
	Increased tendency to bruise (PT)	10021688
	Injection site bruising (PT)	10022052
	Injection site haematoma (PT)	10022066
	Injection site haemorrhage (PT)	10022067
	Intermenstrual bleeding (PT)	10022559
	Intracranial tumour haemorrhage (PT)	10022775
	Intraventricular haemorrhage (PT)	10022840
	Intraventricular haemorrhage neonatal (PT)	10022841
	Kidney contusion (PT)	10023413
	Mallory-Weiss syndrome (PT)	10026712
	Melaena (PT)	10027141
	Menometrorrhagia (PT)	10027295
	Mouth haemorrhage (PT)	10028024
	Muscle haemorrhage (PT)	10028309
	Myocardial rupture (PT)	10028604
	Nephritis haemorrhagic (PT)	10029132
	Nipple exudate bloody (PT)	10029418
	Oesophageal haemorrhage (PT)	10030172
	Oesophageal ulcer haemorrhage (PT)	10030202
	Oesophageal varices haemorrhage (PT)	10030210
	Oesophagitis haemorrhagic (PT)	10030219
	Optic disc haemorrhage (PT)	10030919
	Optic nerve sheath haemorrhage (PT)	10030941
	Orbital haemorrhage (PT)	10031045
	Ovarian haematoma (PT)	10033263
	Pancreatic haemorrhage (PT)	10033625
Pancreatitis haemorrhagic (PT)	10033650	
Pelvic haematoma obstetric (PT)	10034248	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 10 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Penile haemorrhage (PT)	10034305
	Peptic ulcer haemorrhage (PT)	10034344
	Pericardial haemorrhage (PT)	10034476
	Perineal haematoma (PT)	10034520
	Periorbital haematoma (PT)	10034544
	Petechiae (PT)	10034754
	Pharyngeal haemorrhage (PT)	10034827
	Placenta praevia haemorrhage (PT)	10035121
	Post abortion haemorrhage (PT)	10036246
	Postpartum haemorrhage (PT)	10036417
	Premature separation of placenta (PT)	10036608
	Proctitis haemorrhagic (PT)	10036778
	Prostatic haemorrhage (PT)	10036960
	Pulmonary alveolar haemorrhage (PT)	10037313
	Pulmonary contusion (PT)	10037370
	Pulmonary haemorrhage (PT)	10037394
	Purpura (PT)	10037549
	Purpura fulminans (PT)	10037556
	Purpura neonatal (PT)	10037557
	Purpura senile (PT)	10037560
	Rectal haemorrhage (PT)	10038063
	Rectal ulcer haemorrhage (PT)	10038081
	Renal haematoma (PT)	10038459
	Renal haemorrhage (PT)	10038460
	Respiratory tract haemorrhage (PT)	10038727
	Respiratory tract haemorrhage neonatal (PT)	10038728
	Retinal haemorrhage (PT)	10038867
	Retroperitoneal haemorrhage (PT)	10038980
	Ruptured cerebral aneurysm (PT)	10039330
	Scrotal haematoma (PT)	10039749
	Splenic haematoma (PT)	10041646
	Splenic haemorrhage (PT)	10041647

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 11 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Splinter haemorrhages (PT)	10041663
	Stomatitis haemorrhagic (PT)	10042132
	Subarachnoid haemorrhage (PT)	10042316
	Subarachnoid haemorrhage neonatal (PT)	10042317
	Subcutaneous haematoma (PT)	10042345
	Subdural haematoma (PT)	10042361
	Subdural haematoma evacuation (PT)	10042363
	Subdural haemorrhage (PT)	10042364
	Subdural haemorrhage neonatal (PT)	10042365
	Third stage postpartum haemorrhage (PT)	10043449
	Thrombocytopenic purpura (PT)	10043561
	Thrombotic thrombocytopenic purpura (PT)	10043648
	Tongue haematoma (PT)	10043959
	Traumatic haematoma (PT)	10044522
	Umbilical haemorrhage (PT)	10045455
	Upper gastrointestinal haemorrhage (PT)	10046274
	Urinary bladder haemorrhage (PT)	10046528
	Uterine haemorrhage (PT)	10046788
	Vaginal haematoma (PT)	10046909
	Vaginal haemorrhage (PT)	10046910
	Varicose vein ruptured (PT)	10046999
	Vascular purpura (PT)	10047097
	Ventricle rupture (PT)	10047279
	Vitreous haemorrhage (PT)	10047655
	Vulval haematoma (PT)	10047756
	Vulval haematoma evacuation (PT)	10047757
	Withdrawal bleed (PT)	10047998
	Aneurysm ruptured (PT)	10048380
	Atrial rupture (PT)	10048761
	Myocardial haemorrhage (PT)	10048849
	Nail bed bleeding (PT)	10048891
Spinal cord haemorrhage (PT)	10048992	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 12 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Spinal epidural haemorrhage (PT)	10049236
	Lip haemorrhage (PT)	10049297
	Anal haemorrhage (PT)	10049555
	Urethral haemorrhage (PT)	10049710
	Tumour haemorrhage (PT)	10049750
	Pituitary haemorrhage (PT)	10049760
	Shock haemorrhagic (PT)	10049771
	Melaena neonatal (PT)	10049777
	Tongue haemorrhage (PT)	10049870
	Mediastinal haematoma (PT)	10049941
	Cervix haematoma uterine (PT)	10050020
	Cervix haemorrhage uterine (PT)	10050022
	Urogenital haemorrhage (PT)	10050058
	Application site bruise (PT)	10050114
	Cerebral haemorrhage foetal (PT)	10050157
	Spinal epidural haematoma (PT)	10050162
	Spinal subdural haematoma (PT)	10050164
	Application site purpura (PT)	10050182
	Skin ulcer haemorrhage (PT)	10050377
	Chronic gastrointestinal bleeding (PT)	10050399
	Haematosalpinx (PT)	10050468
	Scleral haemorrhage (PT)	10050508
	Contusion (PT)	10050584
	Lower gastrointestinal haemorrhage (PT)	10050953
	Post procedural haemorrhage (PT)	10051077
	Catheter site haemorrhage (PT)	10051099
	Incision site haemorrhage (PT)	10051100
	Puncture site haemorrhage (PT)	10051101
	Parotid gland haemorrhage (PT)	10051166
	Soft tissue haemorrhage (PT)	10051297
Carotid aneurysm rupture (PT)	10051328	
Wound haemorrhage (PT)	10051373	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 13 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Retinopathy haemorrhagic (PT)	10051447
	Corneal bleeding (PT)	10051558
	Haematoma infection (PT)	10051564
	Testicular haemorrhage (PT)	10051877
	Osteorrhagia (PT)	10051937
	Urinary occult blood positive (PT)	10052287
	Brain contusion (PT)	10052346
	Large intestinal haemorrhage (PT)	10052534
	Small intestinal haemorrhage (PT)	10052535
	Meningorrhagia (PT)	10052593
	Induced abortion haemorrhage (PT)	10052844
	Eyelid bleeding (PT)	10053196
	Traumatic haemorrhage (PT)	10053476
	Vascular rupture (PT)	10053649
	Gastroduodenal haemorrhage (PT)	10053768
	Cerebral haematoma (PT)	10053942
	Vascular pseudoaneurysm ruptured (PT)	10053949
	Implant site haemorrhage (PT)	10053995
	Vessel puncture site haemorrhage (PT)	10054092
	Haemorrhagic tumour necrosis (PT)	10054096
	Haemorrhoidal haemorrhage (PT)	10054787
	Retroplacental haematoma (PT)	10054798
	Hepatic haemangioma rupture (PT)	10054885
	Pelvic haematoma (PT)	10054974
	Pulmonary haematoma (PT)	10054991
	Arteriovenous fistula site haemorrhage (PT)	10055123
	Arteriovenous graft site haemorrhage (PT)	10055126
	Arteriovenous fistula site haematoma (PT)	10055150
	Arteriovenous graft site haematoma (PT)	10055152
	Catheter site haematoma (PT)	10055662
	Haemorrhagic transformation stroke (PT)	10055677
Haemorrhage (PT)	10055798	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 14 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Haemorrhage coronary artery (PT)	10055803
	Haemorrhage urinary tract (PT)	10055847
	Postmenopausal haemorrhage (PT)	10055870
	Haematoma muscle (PT)	10055890
	Mediastinal haemorrhage (PT)	10056343
	Anastomotic haemorrhage (PT)	10056346
	Pituitary apoplexy (PT)	10056447
	Intra-abdominal haematoma (PT)	10056457
	Gastrointestinal ulcer haemorrhage (PT)	10056743
	Palpable purpura (PT)	10056872
	Ciliary body haemorrhage (PT)	10057417
	Iris haemorrhage (PT)	10057418
	Tonsillar haemorrhage (PT)	10057450
	Ocular retrobulbar haemorrhage (PT)	10057571
	Gastric varices haemorrhage (PT)	10057572
	Bloody discharge (PT)	10057687
	Purpura non-thrombocytopenic (PT)	10057739
	Peritoneal haematoma (PT)	10058095
	Retroperitoneal haematoma (PT)	10058360
	Thalamus haemorrhage (PT)	10058939
	Putamen haemorrhage (PT)	10058940
	Haemobilia (PT)	10058947
	Acute haemorrhagic leukoencephalitis (PT)	10058994
	Cullen's sign (PT)	10059029
	Parathyroid haemorrhage (PT)	10059051
	Papillary muscle haemorrhage (PT)	10059164
	Intestinal haemorrhage (PT)	10059175
	Haemorrhagic cyst (PT)	10059189
	Adrenal haematoma (PT)	10059194
	Infusion site bruising (PT)	10059203
	Incision site haematoma (PT)	10059241
	Intracranial haematoma (PT)	10059491

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 15 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Haemorrhagic urticaria (PT)	10059499
	Haemorrhagic ascites (PT)	10059766
	Renal cyst haemorrhage (PT)	10059846
	Skin neoplasm bleeding (PT)	10060712
	Mesenteric haemorrhage (PT)	10060717
	Haematoma evacuation (PT)	10060733
	Haemorrhagic ovarian cyst (PT)	10060781
	Aortic rupture (PT)	10060874
	Arterial haemorrhage (PT)	10060964
	Cerebellar haematoma (PT)	10061038
	Genital haemorrhage (PT)	10061178
	Haemorrhage foetal (PT)	10061191
	Intra-abdominal haemorrhage (PT)	10061249
	Large intestinal ulcer haemorrhage (PT)	10061262
	Mucosal haemorrhage (PT)	10061298
	Scrotal haemorrhage (PT)	10061361
	Traumatic intracranial haemorrhage (PT)	10061387
	Scrotal haematocoele (PT)	10061517
	Small intestinal ulcer haemorrhage (PT)	10061550
	Ulcer haemorrhage (PT)	10061577
	Haemorrhage neonatal (PT)	10061993
	Intracerebral haematoma evacuation (PT)	10062025
	Tracheal haemorrhage (PT)	10062543
	Bladder tamponade (PT)	10062656
	Haemorrhagic diathesis (PT)	10062713
	Thoracic haemorrhage (PT)	10062744
	Naevus haemorrhage (PT)	10062955
	Haematotympanum (PT)	10063013
	Post procedural haematoma (PT)	10063188
	Graft haemorrhage (PT)	10063577
	Catheter site bruise (PT)	10063587
	Pelvic haemorrhage (PT)	10063678

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 16 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Implant site haematoma (PT)	10063780
	Vulval haemorrhage (PT)	10063816
	Implant site bruising (PT)	10063850
	Uterine haematoma (PT)	10063875
	Vessel puncture site bruise (PT)	10063881
	Anal ulcer haemorrhage (PT)	10063896
	Polymenorrhagia (PT)	10064050
	Angina bullosa haemorrhagica (PT)	10064223
	Thyroid haemorrhage (PT)	10064224
	Skin haemorrhage (PT)	10064265
	Umbilical cord haemorrhage (PT)	10064534
	Haemorrhagic arteriovenous malformation (PT)	10064595
	Breast haematoma (PT)	10064753
	Tooth socket haemorrhage (PT)	10064946
	Eyelid haematoma (PT)	10064976
	Coital bleeding (PT)	10065019
	Haemophilic arthropathy (PT)	10065057
	Spontaneous haematoma (PT)	10065304
	Venous haemorrhage (PT)	10065441
	Infusion site haematoma (PT)	10065463
	Infusion site haemorrhage (PT)	10065464
	Bronchial haemorrhage (PT)	10065739
	Laryngeal haemorrhage (PT)	10065740
	Ovarian haemorrhage (PT)	10065741
	Spermatic cord haemorrhage (PT)	10065742
	Ureteric haemorrhage (PT)	10065743
	Vessel puncture site haematoma (PT)	10065902
	Post procedural haematuria (PT)	10066225
	Bone contusion (PT)	10066251
	Lip haematoma (PT)	10066304
Basal ganglia haemorrhage (PT)	10067057	
Liver contusion (PT)	10067266	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 17 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Cerebral microhaemorrhage (PT)	10067277
	Astringent therapy (PT)	10067372
	Abdominal wall haematoma (PT)	10067383
	Haemostasis (PT)	10067439
	Bloody peritoneal effluent (PT)	10067442
	Intrapartum haemorrhage (PT)	10067703
	Haemorrhagic erosive gastritis (PT)	10067786
	Abdominal wall haemorrhage (PT)	10067788
	Haemorrhagic hepatic cyst (PT)	10067796
	Aortic intramural haematoma (PT)	10067975
	Aortic dissection rupture (PT)	10068119
	Pharyngeal haematoma (PT)	10068121
	Application site haematoma (PT)	10068317
	Choroidal haematoma (PT)	10068642
	Splenic varices haemorrhage (PT)	10068662
	Umbilical haematoma (PT)	10068712
	Anorectal varices haemorrhage (PT)	10068925
	Abnormal withdrawal bleeding (PT)	10069195
	Vaccination site haematoma (PT)	10069472
	Vaccination site haemorrhage (PT)	10069475
	Vaccination site bruising (PT)	10069484
	Subgaleal haematoma (PT)	10069510
	Paranasal sinus haematoma (PT)	10069702
	Intestinal haematoma (PT)	10069829
	Lacrimal haemorrhage (PT)	10069930
	Penile haematoma (PT)	10070656
	Muscle contusion (PT)	10070757
	Laryngeal haematoma (PT)	10070885
	Subchorionic haemorrhage (PT)	10071010
	Brain stem microhaemorrhage (PT)	10071205
	Cerebellar microhaemorrhage (PT)	10071206
	Procedural haemorrhage (PT)	10071229

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 18 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Haemorrhagic vasculitis (PT)	10071252
	Wound haematoma (PT)	10071504
	Mesenteric haematoma (PT)	10071557
	Post-traumatic punctate intraepidermal haemorrhage (PT)	10071639
	Periorbital haemorrhage (PT)	10071697
	Intraocular haematoma (PT)	10071934
	Subretinal haematoma (PT)	10071935
	Vitreous haematoma (PT)	10071936
	Central nervous system haemorrhage (PT)	10072043
	Tooth pulp haemorrhage (PT)	10072228
	Haemorrhagic thyroid cyst (PT)	10072256
	Post transfusion purpura (PT)	10072265
	Radiation associated haemorrhage (PT)	10072281
	Subchorionic haematoma (PT)	10072596
	Peripartum haemorrhage (PT)	10072693
	Application site haemorrhage (PT)	10072694
	Chronic pigmented purpura (PT)	10072726
	Iliac artery rupture (PT)	10072789
	Brain stem haematoma (PT)	10073230
	Penile contusion (PT)	10073352
	Post procedural contusion (PT)	10073353
	Eye contusion (PT)	10073354
	Genital contusion (PT)	10073355
	Cardiac contusion (PT)	10073356
	Spleen contusion (PT)	10073533
	Spinal subdural haemorrhage (PT)	10073563
	Spinal subarachnoid haemorrhage (PT)	10073564
	Bone marrow haemorrhage (PT)	10073581
	Instillation site haematoma (PT)	10073609
	Instillation site haemorrhage (PT)	10073610
	Instillation site bruise (PT)	10073630

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 19 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Epidural haemorrhage (PT)	10073681
	Haemophilic pseudotumour (PT)	10073770
	Neonatal gastrointestinal haemorrhage (PT)	10074159
	Lymph node haemorrhage (PT)	10074270
	Gastrointestinal polyp haemorrhage (PT)	10074437
	Traumatic haemothorax (PT)	10074487
	Stoma site haemorrhage (PT)	10074508
	Spontaneous haemorrhage (PT)	10074557
	Deep dissecting haematoma (PT)	10074718
	Hyperfibrinolysis (PT)	10074737
	Oral mucosa haematoma (PT)	10074779
	Arterial intramural haematoma (PT)	10074971
	Eyelid contusion (PT)	10075018
	Nasal septum haematoma (PT)	10075027
	Administration site bruise (PT)	10075094
	Administration site haematoma (PT)	10075100
	Administration site haemorrhage (PT)	10075101
	Internal haemorrhage (PT)	10075192
	Aponeurosis contusion (PT)	10075330
	Cerebral aneurysm perforation (PT)	10075394
	Grey Turner's sign (PT)	10075426
	Medical device site bruise (PT)	10075570
	Medical device site haematoma (PT)	10075577
	Medical device site haemorrhage (PT)	10075578
	Acute haemorrhagic ulcerative colitis (PT)	10075634
	Carotid artery perforation (PT)	10075728
	Aortic perforation (PT)	10075729
	Lower limb artery perforation (PT)	10075730
	Iliac artery perforation (PT)	10075731
	Arterial perforation (PT)	10075732
	Venous perforation (PT)	10075733
	Cerebral artery perforation (PT)	10075734

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 20 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Vertebral artery perforation (PT)	10075735
	Basilar artery perforation (PT)	10075736
	Renal artery perforation (PT)	10075737
	Splenic artery perforation (PT)	10075738
	Femoral artery perforation (PT)	10075739
	Subclavian artery perforation (PT)	10075740
	Superior vena cava perforation (PT)	10075741
	Inferior vena cava perforation (PT)	10075742
	Subclavian vein perforation (PT)	10075743
	Iliac vein perforation (PT)	10075744
	Femoral vein perforation (PT)	10075745
	Mucocutaneous haemorrhage (PT)	10076048
	Spinal cord haematoma (PT)	10076051
	Haemorrhagic necrotic pancreatitis (PT)	10076058
	Oral blood blister (PT)	10076590
	Chest wall haematoma (PT)	10076597
	Subarachnoid haematoma (PT)	10076701
	Periventricular haemorrhage neonatal (PT)	10076706
	Basal ganglia haematoma (PT)	10077031
	Vein rupture (PT)	10077110
	Periosteal haematoma (PT)	10077341
	Haemorrhagic breast cyst (PT)	10077443
	Oesophageal intramural haematoma (PT)	10077486
	Vascular access site haemorrhage (PT)	10077643
	Vascular access site haematoma (PT)	10077647
	Vascular access site rupture (PT)	10077652
	Joint microhaemorrhage (PT)	10077666
	Vascular graft haemorrhage (PT)	10077721
	Vascular access site bruising (PT)	10077767
	Bursal haematoma (PT)	10077818
	Intestinal varices haemorrhage (PT)	10078058
	Oral contusion (PT)	10078170

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 21 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Extra-axial haemorrhage (PT)	10078254
	Traumatic intracranial haematoma (PT)	10079013
	Retinal aneurysm rupture (PT)	10079121
	Bronchial varices haemorrhage (PT)	10079163
	Achenbach syndrome (PT)	10079562
	Anal fissure haemorrhage (PT)	10079765
	Eye haematoma (PT)	10079891
	Haemorrhagic adrenal infarction (PT)	10079902
	Peripheral artery aneurysm rupture (PT)	10079908
	Paranasal sinus haemorrhage (PT)	10080108
	Gastrointestinal vascular malformation haemorrhagic (PT)	10080561
	Subgaleal haemorrhage (PT)	10080900
	Peripheral artery haematoma (PT)	10081077
	Fothergill sign positive (PT)	10081749
	Puncture site haematoma (PT)	10081957
	Puncture site bruise (PT)	10082035
	Cerebral cyst haemorrhage (PT)	10082099
	Pulmonary haemorrhage neonatal (PT)	10082194
	Blood loss anaemia (PT)	10082297
	Subendocardial haemorrhage (PT)	10082459
	Extradural haematoma evacuation (PT)	10082797
	Pharyngeal contusion (PT)	10083176
	Anticoagulant-related nephropathy (PT)	10083346
	Urinary bladder haematoma (PT)	10083358
	Subcapsular hepatic haematoma (PT)	10083383
	Subcapsular splenic haematoma (PT)	10083384
	Subcapsular renal haematoma (PT)	10083385
	Oral purpura (PT)	10083533
	Orbital haematoma (PT)	10083565
	Bullous haemorrhagic dermatosis (PT)	10083809
	Pancreatic pseudocyst haemorrhage (PT)	10083813

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 22 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hemorrhage	Immune thrombocytopenia (PT)	10083842
	Haemangioma rupture (PT)	10084040
	Vascular anastomotic haemorrhage (PT)	10084092
	Intratatumoural haematoma (PT)	10084177
	Antiplatelet reversal therapy (PT)	10084904
	Urinary occult blood (PT)	10084960
	Omental haemorrhage (PT)	10085045
	Haemorrhagic occlusive retinal vasculitis (PT)	10085070
	Haemorrhagic gastroenteritis (PT)	10085136
	Scleral haematoma (PT)	10085163
	Jugular vein haemorrhage (PT)	10085298
	Gastrointestinal anastomotic haemorrhage (PT)	10085369
	Heavy menstrual bleeding (PT)	10085423
	Abnormal uterine bleeding (PT)	10085424
	Gallbladder haematoma (PT)	10085893
	Haemorrhagic cerebellar infarction (PT)	10085944
	Peripheral exudative haemorrhagic chorioretinopathy (PT)	10086195
	Hypergammaglobulinaemic purpura of Waldenstrom (PT)	10086403
	Haemorrhage laboratory terms (SMQ) (narrow)	20000040
	Occult blood positive (PT)	10061880
Gastric occult blood positive (PT)	10067855	
Hepatitis B virus reactivation	Hepatitis B virus reactivation (CMQ)	90006969
	Chronic hepatitis B (PT)	10008910
	Hepatitis B (PT)	10019731
	Hepatitis B antibody abnormal (PT)	10019733
	Hepatitis B antibody positive (PT)	10019736
	Hepatitis B surface antigen positive (PT)	10019742
	Hepatitis chronic active (PT)	10019755
	Hepatitis chronic persistent (PT)	10019759

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 23 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatitis B virus reactivation	Hepatitis viral (PT)	10019799
	Viral hepatitis carrier (PT)	10047458
	Hepatitis B core antigen positive (PT)	10052328
	Hepatitis B e antigen positive (PT)	10052329
	Hepatitis B reactivation (PT)	10058827
	HBV-DNA polymerase increased (PT)	10058937
	Acute hepatitis B (PT)	10059193
	Hepatitis B DNA assay positive (PT)	10060047
	Hepatitis B antigen positive (PT)	10063411
	Asymptomatic viral hepatitis (PT)	10063838
	Hepatitis B DNA increased (PT)	10068379
	Hepatitis B virus test positive (PT)	10070217
	Withdrawal hepatitis (PT)	10071220
	Hepatitis B core antibody positive (PT)	10071344
	Hepatitis B surface antibody positive (PT)	10071346
	Hepatitis B e antibody positive (PT)	10071348
	Hepatitis viral test positive (PT)	10072748
	Hepatotoxicity (clinical events)	Hepatitis, non-infectious (SMQ) (broad)
Autoimmune hepatitis (PT)		10003827
Chronic hepatitis (PT)		10008909
Granulomatous liver disease (PT)		10018704
Hepatitis (PT)		10019717
Hepatitis acute (PT)		10019727
Hepatitis cholestatic (PT)		10019754
Hepatitis chronic active (PT)		10019755
Hepatitis chronic persistent (PT)		10019759
Hepatitis fulminant (PT)		10019772
Hepatitis toxic (PT)		10019795
Ischaemic hepatitis (PT)		10023025
Hepatic cytolysis (PT)	10049199	
Radiation hepatitis (PT)	10051015	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 24 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (clinical events)	Non-alcoholic steatohepatitis (PT)	10053219
	Graft versus host disease in liver (PT)	10064676
	Acute graft versus host disease in liver (PT)	10066263
	Lupus hepatitis (PT)	10067737
	Liver sarcoidosis (PT)	10068664
	Allergic hepatitis (PT)	10071198
	Chronic graft versus host disease in liver (PT)	10072160
	Portal tract inflammation (PT)	10075331
	Steatohepatitis (PT)	10076331
	Immune-mediated hepatitis (PT)	10078962
	Alloimmune hepatitis (PT)	10080576
	Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) (broad)	20000013
	Acute hepatic failure (PT)	10000804
	Ascites (PT)	10003445
	Asterixis (PT)	10003547
	Biliary cirrhosis (PT)	10004659
	Biliary fibrosis (PT)	10004664
	Coma hepatic (PT)	10010075
	Complications of transplanted liver (PT)	10010186
	Hepatic atrophy (PT)	10019637
	Hepatic cirrhosis (PT)	10019641
	Hepatic encephalopathy (PT)	10019660
	Hepatic failure (PT)	10019663
	Hepatic fibrosis (PT)	10019668
	Hepatic necrosis (PT)	10019692
	Hepatic steatosis (PT)	10019708
	Hepatocellular injury (PT)	10019837
	Hepatorenal failure (PT)	10019845
	Hepatorenal syndrome (PT)	10019846
	Hepatotoxicity (PT)	10019851
	Liver disorder (PT)	10024670

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 25 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (clinical events)	Liver transplant (PT)	10024714
	Liver transplant rejection (PT)	10024715
	Lupoid hepatic cirrhosis (PT)	10025129
	Oesophageal varices haemorrhage (PT)	10030210
	Portal hypertension (PT)	10036200
	Portal shunt (PT)	10036204
	Reye's syndrome (PT)	10039012
	Spider naevus (PT)	10041519
	Splenorenal shunt (PT)	10041661
	Oedema due to hepatic disease (PT)	10049631
	Portal hypertensive gastropathy (PT)	10050897
	Duodenal varices (PT)	10051010
	Gastric varices (PT)	10051012
	Nodular regenerative hyperplasia (PT)	10051081
	Liver and pancreas transplant rejection (PT)	10051603
	Hepatopulmonary syndrome (PT)	10052274
	Renal and liver transplant (PT)	10052279
	Peritoneovenous shunt (PT)	10052716
	Hepatocellular foamy cell syndrome (PT)	10053244
	Varices oesophageal (PT)	10056091
	Subacute hepatic failure (PT)	10056956
	Gastric varices haemorrhage (PT)	10057572
	Chronic hepatic failure (PT)	10057573
	Spontaneous bacterial peritonitis (PT)	10061135
	Hepatectomy (PT)	10061997
	Hepatic lesion (PT)	10061998
	Hepatobiliary disease (PT)	10062000
	Liver operation (PT)	10062040
	Cryptogenic cirrhosis (PT)	10063075
	Hepatic infiltration eosinophilic (PT)	10064668
Hepatic calcification (PT)	10065274	
Gastrooesophageal variceal haemorrhage	10066597	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 26 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
	prophylaxis (PT)	
	Hepatic encephalopathy prophylaxis (PT)	10066599
	Mixed liver injury (PT)	10066758
	Liver injury (PT)	10067125
	Portopulmonary hypertension (PT)	10067281
	Retrograde portal vein flow (PT)	10067338
	Hepatic hydrothorax (PT)	10067365
	Splenic varices (PT)	10067823
	Cholestatic liver injury (PT)	10067969
	Bacterascites (PT)	10068547
	Splenic varices haemorrhage (PT)	10068662
	Portal hypertensive enteropathy (PT)	10068923
	Anorectal varices (PT)	10068924
	Anorectal varices haemorrhage (PT)	10068925
	Small-for-size liver syndrome (PT)	10069380
	Acute yellow liver atrophy (PT)	10070815
	Reynold's syndrome (PT)	10070953
	Diabetic hepatopathy (PT)	10071265
	Intestinal varices (PT)	10071502
	Drug-induced liver injury (PT)	10072268
	Varicose veins of abdominal wall (PT)	10072284
	Gallbladder varices (PT)	10072319
	Intrahepatic portal hepatic venous fistula (PT)	10072629
	Portal vein dilatation (PT)	10073209
	Peripancreatic varices (PT)	10073215
	Portal vein cavernous transformation (PT)	10073979
	Portal fibrosis (PT)	10074726
	Stomal varices (PT)	10075186
	Gastric variceal injection (PT)	10076237
	Gastric variceal ligation (PT)	10076238
	Spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt (PT)	10076239

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 27 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (clinical events)	Liver dialysis (PT)	10076640
	Hepatic steato-fibrosis (PT)	10077215
	Non-cirrhotic portal hypertension (PT)	10077259
	Splenorenal shunt procedure (PT)	10077281
	Acute on chronic liver failure (PT)	10077305
	Portal shunt procedure (PT)	10077479
	Intestinal varices haemorrhage (PT)	10078058
	White nipple sign (PT)	10078438
	Portal hypertensive colopathy (PT)	10079446
	Primary biliary cholangitis (PT)	10080429
	Regenerative siderotic hepatic nodule (PT)	10080679
	Acquired hepatocerebral degeneration (PT)	10080860
	Nonalcoholic fatty liver disease (PT)	10082249
	Increased liver stiffness (PT)	10082444
	Multivisceral transplantation (PT)	10082450
	Cardiohepatic syndrome (PT)	10082480
	Sugiura procedure (PT)	10083010
	Liver transplant failure (PT)	10083175
	Immune-mediated cholangitis (PT)	10083406
	Immune-mediated hepatic disorder (PT)	10083521
	Splenic artery embolisation (PT)	10083795
	Hepatic perfusion disorder (PT)	10083840
Flood syndrome (PT)	10084797	
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (broad)	20000008
	5'nucleotidase increased (PT)	10000028
	Alanine aminotransferase abnormal (PT)	10001547
	Alanine aminotransferase increased (PT)	10001551
	Ammonia abnormal (PT)	10001942
	Ammonia increased (PT)	10001946
	Ascites (PT)	10003445

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 28 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Aspartate aminotransferase abnormal (PT)	10003477
	Aspartate aminotransferase increased (PT)	10003481
	Bilirubin conjugated increased (PT)	10004685
	Biopsy liver abnormal (PT)	10004792
	Blood bilirubin increased (PT)	10005364
	Blood bilirubin unconjugated increased (PT)	10005370
	Blood cholinesterase abnormal (PT)	10005429
	Blood cholinesterase decreased (PT)	10005430
	Bromosulphthalein test abnormal (PT)	10006408
	Gamma-glutamyltransferase abnormal (PT)	10017688
	Gamma-glutamyltransferase increased (PT)	10017693
	Hepaplastin abnormal (PT)	10019621
	Hepaplastin decreased (PT)	10019622
	Hepatic function abnormal (PT)	10019670
	Hepatic pain (PT)	10019705
	Hepatomegaly (PT)	10019842
	Hepatosplenomegaly (PT)	10019847
	Hyperammonaemia (PT)	10020575
	Hyperbilirubinaemia (PT)	10020578
	Hypoalbuminaemia (PT)	10020942
	Kayser-Fleischer ring (PT)	10023321
	Leucine aminopeptidase increased (PT)	10024275
	Liver function test abnormal (PT)	10024690
	Liver tenderness (PT)	10024712
	Ultrasound liver abnormal (PT)	10045428
	Retinol binding protein decreased (PT)	10048473
	Glutamate dehydrogenase increased (PT)	10049483
	Oedema due to hepatic disease (PT)	10049631
	Urine bilirubin increased (PT)	10050792
	Guanase increased (PT)	10051333
Bile output decreased (PT)	10051343	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 29 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Bile output abnormal (PT)	10051344
	Hypercholia (PT)	10051924
	Liver induration (PT)	10052550
	Foetor hepaticus (PT)	10052554
	Perihepatic discomfort (PT)	10054125
	Transaminases increased (PT)	10054889
	X-ray hepatobiliary abnormal (PT)	10056536
	Hepatic mass (PT)	10057110
	Blood bilirubin abnormal (PT)	10058477
	Blood alkaline phosphatase increased (PT)	10059570
	Blood alkaline phosphatase abnormal (PT)	10059571
	Galactose elimination capacity test abnormal (PT)	10059710
	Galactose elimination capacity test decreased (PT)	10059712
	Haemorrhagic ascites (PT)	10059766
	Hepatic enzyme decreased (PT)	10060794
	Hepatic enzyme increased (PT)	10060795
	Liver scan abnormal (PT)	10061947
	Hepatic enzyme abnormal (PT)	10062685
	Transaminases abnormal (PT)	10062688
	Total bile acids increased (PT)	10064558
	Mitochondrial aspartate aminotransferase increased (PT)	10064712
	Portal vein pressure increased (PT)	10064936
	Pneumobilia (PT)	10066004
	Hepatobiliary scan abnormal (PT)	10066195
	Hepatic sequestration (PT)	10066244
	Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine (PT)	10066869
	Portal vein flow decreased (PT)	10067337

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 30 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Retrograde portal vein flow (PT)	10067338
	Hepatic hydrothorax (PT)	10067365
	Bilirubin conjugated abnormal (PT)	10067718
	Hypertransaminasaemia (PT)	10068237
	Child-Pugh-Turcotte score increased (PT)	10068287
	Hepatic vascular resistance increased (PT)	10068358
	Cytokeratin 18 increased (PT)	10068471
	Bacterascites (PT)	10068547
	Periportal oedema (PT)	10068821
	Hepatic artery flow decreased (PT)	10068997
	Peritoneal fluid protein increased (PT)	10068998
	Peritoneal fluid protein decreased (PT)	10068999
	Peritoneal fluid protein abnormal (PT)	10069000
	Urobilinogen urine increased (PT)	10070479
	Urobilinogen urine decreased (PT)	10070480
	Deficiency of bile secretion (PT)	10071634
	Hepatic fibrosis marker abnormal (PT)	10074084
	Biliary ascites (PT)	10074150
	Liver iron concentration abnormal (PT)	10074352
	Liver iron concentration increased (PT)	10074354
	Hepatic fibrosis marker increased (PT)	10074413
	Liver palpable (PT)	10075895
	Hepatic hypertrophy (PT)	10076254
	Child-Pugh-Turcotte score abnormal (PT)	10077020
	Model for end stage liver disease score abnormal (PT)	10077291
	Model for end stage liver disease score increased (PT)	10077292
	Bilirubin urine present (PT)	10077356
	Liver function test decreased (PT)	10077677
	Liver function test increased (PT)	10077692

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 31 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Computerised tomogram liver abnormal (PT)	10078360
	White nipple sign (PT)	10078438
	Hepatic lymphocytic infiltration (PT)	10079686
	Glycocholic acid increased (PT)	10080824
	Magnetic resonance proton density fat fraction measurement (PT)	10082443
	Osteopontin increased (PT)	10082708
	AST/ALT ratio abnormal (PT)	10082832
	Hepatic venous pressure gradient increased (PT)	10083171
	Hepatic venous pressure gradient abnormal (PT)	10083172
	Congestive hepatopathy (PT)	10084058
	Liver opacity (PT)	10084071
	AST to platelet ratio index increased (PT)	10084175
	Hepatic hypoperfusion (PT)	10084751
	Magnetic resonance imaging hepatobiliary abnormal (PT)	10085121
	Acquired factor V deficiency (PT)	10086006
	Hepatitis B immunity confirmed (PT)	10086043
	Hepatitis A immunity confirmed (PT)	10086044
	Hepatitis E immunity confirmed (PT)	10086045
	Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ) (broad)	20000009
	Cholestasis (PT)	10008635
	Hepatitis cholestatic (PT)	10019754
	Icterus index increased (PT)	10021209
	Jaundice (PT)	10023126
	Jaundice cholestatic (PT)	10023129
	Jaundice hepatocellular (PT)	10023136
	Yellow skin (PT)	10048245
	Cholaemia (PT)	10048611
Ocular icterus (PT)	10058117	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 32 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Bilirubin excretion disorder (PT)	10061009
	Cholestatic pruritus (PT)	10064190
	Mixed liver injury (PT)	10066758
	Cholestatic liver injury (PT)	10067969
	Drug-induced liver injury (PT)	10072268
	Parenteral nutrition associated liver disease (PT)	10074151
	Hepatitis, non-infectious (SMQ) (broad)	20000010
	Autoimmune hepatitis (PT)	10003827
	Chronic hepatitis (PT)	10008909
	Granulomatous liver disease (PT)	10018704
	Hepatitis (PT)	10019717
	Hepatitis acute (PT)	10019727
	Hepatitis chronic active (PT)	10019755
	Hepatitis chronic persistent (PT)	10019759
	Hepatitis fulminant (PT)	10019772
	Hepatitis toxic (PT)	10019795
	Ischaemic hepatitis (PT)	10023025
	Hepatic cytolysis (PT)	10049199
	Radiation hepatitis (PT)	10051015
	Non-alcoholic steatohepatitis (PT)	10053219
	Graft versus host disease in liver (PT)	10064676
	Acute graft versus host disease in liver (PT)	10066263
	Lupus hepatitis (PT)	10067737
	Liver sarcoidosis (PT)	10068664
	Allergic hepatitis (PT)	10071198
	Chronic graft versus host disease in liver (PT)	10072160
	Portal tract inflammation (PT)	10075331
	Steatohepatitis (PT)	10076331
	Immune-mediated hepatitis (PT)	10078962
	Alloimmune hepatitis (PT)	10080576

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 33 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) (broad)	20000013
	Acute hepatic failure (PT)	10000804
	Asterixis (PT)	10003547
	Biliary cirrhosis (PT)	10004659
	Biliary fibrosis (PT)	10004664
	Coma hepatic (PT)	10010075
	Complications of transplanted liver (PT)	10010186
	Hepatic atrophy (PT)	10019637
	Hepatic cirrhosis (PT)	10019641
	Hepatic encephalopathy (PT)	10019660
	Hepatic failure (PT)	10019663
	Hepatic fibrosis (PT)	10019668
	Hepatic necrosis (PT)	10019692
	Hepatic steatosis (PT)	10019708
	Hepatocellular injury (PT)	10019837
	Hepatorenal failure (PT)	10019845
	Hepatorenal syndrome (PT)	10019846
	Hepatotoxicity (PT)	10019851
	Liver disorder (PT)	10024670
	Liver transplant (PT)	10024714
	Liver transplant rejection (PT)	10024715
	Lupoid hepatic cirrhosis (PT)	10025129
	Oesophageal varices haemorrhage (PT)	10030210
	Portal hypertension (PT)	10036200
	Portal shunt (PT)	10036204
	Reye's syndrome (PT)	10039012
	Spider naevus (PT)	10041519
	Splenorenal shunt (PT)	10041661
	Portal hypertensive gastropathy (PT)	10050897
	Duodenal varices (PT)	10051010
Gastric varices (PT)	10051012	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 34 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Nodular regenerative hyperplasia (PT)	10051081
	Liver and pancreas transplant rejection (PT)	10051603
	Hepatopulmonary syndrome (PT)	10052274
	Renal and liver transplant (PT)	10052279
	Peritoneovenous shunt (PT)	10052716
	Hepatocellular foamy cell syndrome (PT)	10053244
	Varices oesophageal (PT)	10056091
	Subacute hepatic failure (PT)	10056956
	Gastric varices haemorrhage (PT)	10057572
	Chronic hepatic failure (PT)	10057573
	Spontaneous bacterial peritonitis (PT)	10061135
	Hepatectomy (PT)	10061997
	Hepatic lesion (PT)	10061998
	Hepatobiliary disease (PT)	10062000
	Liver operation (PT)	10062040
	Cryptogenic cirrhosis (PT)	10063075
	Hepatic infiltration eosinophilic (PT)	10064668
	Hepatic calcification (PT)	10065274
	Gastrooesophageal variceal haemorrhage prophylaxis (PT)	10066597
	Hepatic encephalopathy prophylaxis (PT)	10066599
	Liver injury (PT)	10067125
	Portopulmonary hypertension (PT)	10067281
	Splenic varices (PT)	10067823
	Splenic varices haemorrhage (PT)	10068662
	Portal hypertensive enteropathy (PT)	10068923
	Anorectal varices (PT)	10068924
	Anorectal varices haemorrhage (PT)	10068925
	Small-for-size liver syndrome (PT)	10069380
	Acute yellow liver atrophy (PT)	10070815
	Reynold's syndrome (PT)	10070953

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 35 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Diabetic hepatopathy (PT)	10071265
	Intestinal varices (PT)	10071502
	Varicose veins of abdominal wall (PT)	10072284
	Gallbladder varices (PT)	10072319
	Intrahepatic portal hepatic venous fistula (PT)	10072629
	Portal vein dilatation (PT)	10073209
	Peripancreatic varices (PT)	10073215
	Portal vein cavernous transformation (PT)	10073979
	Portal fibrosis (PT)	10074726
	Stomal varices (PT)	10075186
	Gastric variceal injection (PT)	10076237
	Gastric variceal ligation (PT)	10076238
	Spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt (PT)	10076239
	Liver dialysis (PT)	10076640
	Hepatic steato-fibrosis (PT)	10077215
	Non-cirrhotic portal hypertension (PT)	10077259
	Splenorenal shunt procedure (PT)	10077281
	Acute on chronic liver failure (PT)	10077305
	Portal shunt procedure (PT)	10077479
	Intestinal varices haemorrhage (PT)	10078058
	Portal hypertensive colopathy (PT)	10079446
	Primary biliary cholangitis (PT)	10080429
	Regenerative siderotic hepatic nodule (PT)	10080679
	Acquired hepatocerebral degeneration (PT)	10080860
	Nonalcoholic fatty liver disease (PT)	10082249
	Increased liver stiffness (PT)	10082444
	Multivisceral transplantation (PT)	10082450
	Cardiohepatic syndrome (PT)	10082480
	Sugiura procedure (PT)	10083010
	Liver transplant failure (PT)	10083175

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 36 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	Immune-mediated cholangitis (PT)	10083406
	Immune-mediated hepatic disorder (PT)	10083521
	Splenic artery embolisation (PT)	10083795
	Hepatic perfusion disorder (PT)	10083840
	Flood syndrome (PT)	10084797
Hypersensitivity	Hypersensitivity (SMQ) (narrow)	20000214
	Anaphylactic reaction (PT)	10002198
	Anaphylactic shock (PT)	10002199
	Anaphylactoid reaction (PT)	10002216
	Anaphylaxis treatment (PT)	10002222
	Angioedema (PT)	10002424
	Application site dermatitis (PT)	10003036
	Application site rash (PT)	10003054
	Atopy (PT)	10003645
	Blepharitis allergic (PT)	10005149
	Blood immunoglobulin E abnormal (PT)	10005589
	Blood immunoglobulin E increased (PT)	10005591
	Bromoderma (PT)	10006404
	Bronchospasm (PT)	10006482
	Circulatory collapse (PT)	10009192
	Conjunctival oedema (PT)	10010726
	Conjunctivitis allergic (PT)	10010744
	Contrast media reaction (PT)	10010836
	Corneal oedema (PT)	10011033
	Cross sensitivity reaction (PT)	10011411
Cutaneous vasculitis (PT)	10011686	
Dermatitis (PT)	10012431	
Dermatitis acneiform (PT)	10012432	
Dermatitis allergic (PT)	10012434	
Dermatitis atopic (PT)	10012438	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 37 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Dermatitis bullous (PT)	10012441
	Dermatitis contact (PT)	10012442
	Dermatitis exfoliative (PT)	10012455
	Dermatitis exfoliative generalised (PT)	10012456
	Dermatitis herpetiformis (PT)	10012468
	Dermatitis infected (PT)	10012470
	Drug eruption (PT)	10013687
	Drug hypersensitivity (PT)	10013700
	Eczema (PT)	10014184
	Eczema infantile (PT)	10014198
	Eczema nummular (PT)	10014201
	Encephalopathy allergic (PT)	10014627
	Epidermolysis bullosa (PT)	10014989
	Epiglottic oedema (PT)	10015029
	Erythema multiforme (PT)	10015218
	Erythema nodosum (PT)	10015226
	Eye allergy (PT)	10015907
	Eye swelling (PT)	10015967
	Eyelid oedema (PT)	10015993
	Face oedema (PT)	10016029
	Fixed eruption (PT)	10016741
	Giant papillary conjunctivitis (PT)	10018258
	Gingival swelling (PT)	10018291
	Henoch-Schonlein purpura (PT)	10019617
	Hypersensitivity (PT)	10020751
	Hypersensitivity vasculitis (PT)	10020764
	Idiopathic urticaria (PT)	10021247
	Injection site dermatitis (PT)	10022056
	Injection site hypersensitivity (PT)	10022071
	Injection site rash (PT)	10022094
	Injection site urticaria (PT)	10022107
	Laryngeal oedema (PT)	10023845

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 38 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Laryngospasm (PT)	10023891
	Laryngotracheal oedema (PT)	10023893
	Lip oedema (PT)	10024558
	Lip swelling (PT)	10024570
	Multiple allergies (PT)	10028164
	Nephritis allergic (PT)	10029120
	Nikolsky's sign (PT)	10029415
	Oculomucocutaneous syndrome (PT)	10030081
	Oedema mouth (PT)	10030110
	Oropharyngeal spasm (PT)	10031111
	Oropharyngeal swelling (PT)	10031118
	Perioral dermatitis (PT)	10034541
	Periorbital oedema (PT)	10034545
	Pharyngeal oedema (PT)	10034829
	Radioallergosorbent test positive (PT)	10037789
	Rash (PT)	10037844
	Rash erythematous (PT)	10037855
	Rash follicular (PT)	10037857
	Rash macular (PT)	10037867
	Rash maculo-papular (PT)	10037868
	Rash morbilliform (PT)	10037870
	Rash neonatal (PT)	10037871
	Rash papulosquamous (PT)	10037879
	Rash pruritic (PT)	10037884
	Rash pustular (PT)	10037888
	Rash scarlatiniform (PT)	10037890
	Rash vesicular (PT)	10037898
	Reaction to azo-dyes (PT)	10037973
	Reaction to colouring (PT)	10037974
	Reaction to food additive (PT)	10037977
	Red man syndrome (PT)	10038192
	Rhinitis allergic (PT)	10039085

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 39 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Scrotal oedema (PT)	10039755
	Serum sickness (PT)	10040400
	Serum sickness-like reaction (PT)	10040402
	Shock (PT)	10040560
	Shock symptom (PT)	10040581
	Skin necrosis (PT)	10040893
	Skin reaction (PT)	10040914
	Skin test positive (PT)	10040934
	Solar urticaria (PT)	10041307
	Solvent sensitivity (PT)	10041316
	Stevens-Johnson syndrome (PT)	10042033
	Swelling face (PT)	10042682
	Swelling of eyelid (PT)	10042690
	Swollen tongue (PT)	10042727
	Tongue oedema (PT)	10043967
	Toxic epidermal necrolysis (PT)	10044223
	Tracheal oedema (PT)	10044296
	Type I hypersensitivity (PT)	10045240
	Urticaria (PT)	10046735
	Urticaria cholinergic (PT)	10046740
	Urticaria contact (PT)	10046742
	Urticaria papular (PT)	10046750
	Urticaria physical (PT)	10046751
	Urticaria pigmentosa (PT)	10046752
	Urticaria vesiculosa (PT)	10046755
	Vaginal ulceration (PT)	10046943
	Vasculitic rash (PT)	10047111
	Vulval ulceration (PT)	10047768
	Acute generalised exanthematous pustulosis (PT)	10048799
	Urticarial vasculitis (PT)	10048820
	Allergic sinusitis (PT)	10049153
	Gingival oedema (PT)	10049305

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 40 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Rash maculovesicular (PT)	10050004
	Application site eczema (PT)	10050099
	Application site urticaria (PT)	10050104
	Vulvovaginal ulceration (PT)	10050181
	Allergic pharyngitis (PT)	10050639
	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis (PT)	10050894
	Scleritis allergic (PT)	10051126
	Allergic cystitis (PT)	10051394
	Infusion related reaction (PT)	10051792
	Iodine allergy (PT)	10052098
	Eye oedema (PT)	10052139
	Circumoral oedema (PT)	10052250
	Catheter site rash (PT)	10052271
	Catheter site urticaria (PT)	10052272
	Urticaria chronic (PT)	10052568
	Allergic bronchitis (PT)	10052613
	Epidermolysis (PT)	10053177
	Type IV hypersensitivity reaction (PT)	10053613
	Type III immune complex mediated reaction (PT)	10053614
	Allergic cough (PT)	10053779
	Type II hypersensitivity (PT)	10054000
	Allergy to vaccine (PT)	10055048
	Eczema weeping (PT)	10055182
	Allergy test positive (PT)	10056352
	Encephalitis allergic (PT)	10056387
	Periorbital swelling (PT)	10056647
	Mucocutaneous rash (PT)	10056671
	Palpable purpura (PT)	10056872
	Palatal oedema (PT)	10056998
	Allergic keratitis (PT)	10057380
Scleral oedema (PT)	10057431	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 41 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Toxic skin eruption (PT)	10057970
	Rash rubelliform (PT)	10057984
	Dermatitis psoriasiform (PT)	10058675
	Eczema vesicular (PT)	10058681
	Hand dermatitis (PT)	10058898
	Stoma site rash (PT)	10059071
	Epidermal necrosis (PT)	10059284
	Allergic colitis (PT)	10059447
	Haemorrhagic urticaria (PT)	10059499
	Infusion site rash (PT)	10059830
	Allergic oedema (PT)	10060934
	Arthritis allergic (PT)	10061430
	Allergic otitis media (PT)	10061557
	Heparin-induced thrombocytopenia (PT)	10062506
	Dennie-Morgan fold (PT)	10062918
	Anaphylactoid shock (PT)	10063119
	Pruritus allergic (PT)	10063438
	Allergic respiratory symptom (PT)	10063527
	Allergic respiratory disease (PT)	10063532
	Application site hypersensitivity (PT)	10063683
	Implant site rash (PT)	10063786
	Implant site urticaria (PT)	10063787
	Implant site dermatitis (PT)	10063855
	Implant site hypersensitivity (PT)	10063858
	Antiallergic therapy (PT)	10064059
	Exfoliative rash (PT)	10064579
	Reaction to preservatives (PT)	10064788
	Laryngitis allergic (PT)	10064866
	Infusion site dermatitis (PT)	10065458
	Infusion site hypersensitivity (PT)	10065471
Infusion site urticaria (PT)	10065490	
Antiendomysial antibody positive (PT)	10065514	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 42 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Eczema vaccinatum (PT)	10066042
	Allergic transfusion reaction (PT)	10066173
	Injection site eczema (PT)	10066221
	Vulval eczema (PT)	10066273
	Injection site recall reaction (PT)	10066797
	Gleich's syndrome (PT)	10066837
	Contrast media allergy (PT)	10066973
	Anaphylactic transfusion reaction (PT)	10067113
	Immediate post-injection reaction (PT)	10067142
	Oculo-respiratory syndrome (PT)	10067317
	Contact stomatitis (PT)	10067510
	Oropharyngeal blistering (PT)	10067950
	Interstitial granulomatous dermatitis (PT)	10067972
	Injection site vasculitis (PT)	10067995
	Oral allergy syndrome (PT)	10068355
	Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis (PT)	10068809
	Vaccination site hypersensitivity (PT)	10068880
	Kounis syndrome (PT)	10069167
	Henoch-Schonlein purpura nephritis (PT)	10069440
	Vaccination site dermatitis (PT)	10069477
	Vaccination site rash (PT)	10069482
	Vaccination site exfoliation (PT)	10069489
	Vaccination site urticaria (PT)	10069622
	Vaccination site vesicles (PT)	10069623
	Administration related reaction (PT)	10069773
	Limbal swelling (PT)	10070492
	Distributive shock (PT)	10070559
	Immune tolerance induction (PT)	10070581
	Injection related reaction (PT)	10071152
	Administration site rash (PT)	10071156
Allergic hepatitis (PT)	10071198	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 43 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis (PT)	10071380
	Chronic eosinophilic rhinosinusitis (PT)	10071399
	Vulvovaginal rash (PT)	10071588
	Device allergy (PT)	10072867
	Incision site dermatitis (PT)	10073168
	Incision site rash (PT)	10073411
	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (PT)	10073508
	Instillation site hypersensitivity (PT)	10073612
	Instillation site rash (PT)	10073622
	Instillation site urticaria (PT)	10073627
	Catheter site dermatitis (PT)	10073992
	Catheter site eczema (PT)	10073995
	Catheter site hypersensitivity (PT)	10073998
	Catheter site vasculitis (PT)	10074014
	Allergy to immunoglobulin therapy (PT)	10074079
	Pathergy reaction (PT)	10074332
	Drug provocation test (PT)	10074350
	Palatal swelling (PT)	10074403
	Stoma site hypersensitivity (PT)	10074509
	Infusion site eczema (PT)	10074850
	Infusion site vasculitis (PT)	10074851
	Allergic otitis externa (PT)	10075072
	Aspirin-exacerbated respiratory disease (PT)	10075084
	Administration site dermatitis (PT)	10075096
	Administration site eczema (PT)	10075099
	Administration site hypersensitivity (PT)	10075102
	Administration site urticaria (PT)	10075109
	Allergic eosinophilia (PT)	10075185
	Mouth swelling (PT)	10075203
	Mast cell activation syndrome (PT)	10075217
	Allergic gastroenteritis (PT)	10075308

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 44 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Allergy alert test positive (PT)	10075479
	Medical device site dermatitis (PT)	10075572
	Medical device site eczema (PT)	10075575
	Medical device site hypersensitivity (PT)	10075579
	Medical device site rash (PT)	10075585
	Medical device site urticaria (PT)	10075588
	Nodular rash (PT)	10075807
	Administration site recall reaction (PT)	10075964
	Administration site vasculitis (PT)	10075969
	Application site recall reaction (PT)	10076024
	Application site vasculitis (PT)	10076027
	Infusion site recall reaction (PT)	10076085
	Medical device site recall reaction (PT)	10076140
	Vaccination site eczema (PT)	10076161
	Vaccination site recall reaction (PT)	10076188
	Vaccination site vasculitis (PT)	10076191
	Intestinal angioedema (PT)	10076229
	Documented hypersensitivity to administered product (PT)	10076470
	Mast cell degranulation present (PT)	10076606
	Dialysis membrane reaction (PT)	10076665
	Vessel puncture site rash (PT)	10077117
	Allergy to surgical sutures (PT)	10077279
	Vessel puncture site vesicles (PT)	10077813
	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (PT)	10078117
	Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (PT)	10078325
	Anal eczema (PT)	10078682
	Oropharyngeal oedema (PT)	10078783
	Allergic reaction to excipient (PT)	10078853
	Allergic stomatitis (PT)	10079554

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 45 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Hypersensitivity	Reaction to excipient (PT)	10079925
	Vulvovaginitis allergic (PT)	10080783
	Procedural shock (PT)	10080894
	Vernal keratoconjunctivitis (PT)	10081000
	Hypersensitivity myocarditis (PT)	10081004
	Acquired C1 inhibitor deficiency (PT)	10081035
	Atopic cough (PT)	10081492
	Circumoral swelling (PT)	10081703
	Hypersensitivity pneumonitis (PT)	10081988
	Pharyngeal swelling (PT)	10082270
	Urticarial dermatitis (PT)	10082290
	Infusion related hypersensitivity reaction (PT)	10082742
	SJS-TEN overlap (PT)	10083164
	Scrotal dermatitis (PT)	10083260
	Bullous haemorrhagic dermatosis (PT)	10083809
	Immune thrombocytopenia (PT)	10083842
	Nutritional supplement allergy (PT)	10084049
	Generalised bullous fixed drug eruption (PT)	10084905
	Vascular access site dermatitis (PT)	10085938
	Vascular access site eczema (PT)	10085939
Allergic lymphangitis (PT)	10086007	
Polymers allergy (PT)	10086347	
Ischemic heart and CNS conditions	Ischaemic heart disease (SMQ) (broad)	20000043
	Myocardial infarction (SMQ) (broad)	20000047
	Acute myocardial infarction (PT)	10000891
	Angina unstable (PT)	10002388
	Blood creatine phosphokinase abnormal (PT)	10005468
	Blood creatine phosphokinase increased (PT)	10005470
	Blood creatine phosphokinase MB abnormal (PT)	10005472
	Blood creatine phosphokinase MB increased (PT)	10005474
	Coronary artery embolism (PT)	10011084

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 46 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Ischemic heart and CNS conditions	Coronary artery occlusion (PT)	10011086
	Coronary artery thrombosis (PT)	10011091
	Electrocardiogram ST segment abnormal (PT)	10014390
	Electrocardiogram ST segment elevation (PT)	10014392
	Myocardial infarction (PT)	10028596
	Myocardial necrosis (PT)	10028602
	Papillary muscle infarction (PT)	10033697
	Vascular graft occlusion (PT)	10049060
	Electrocardiogram ST-T segment elevation (PT)	10049225
	Silent myocardial infarction (PT)	10049768
	Electrocardiogram Q wave abnormal (PT)	10051177
	Acute coronary syndrome (PT)	10051592
	Myocardial reperfusion injury (PT)	10051624
	Coronary artery reocclusion (PT)	10053261
	Postinfarction angina (PT)	10058144
	Troponin increased (PT)	10058267
	Troponin I increased (PT)	10058268
	Troponin T increased (PT)	10058269
	Coronary bypass thrombosis (PT)	10059025
	Infarction (PT)	10061216
	Scan myocardial perfusion abnormal (PT)	10061501
	Electrocardiogram U wave inversion (PT)	10062314
	Vascular stent thrombosis (PT)	10063934
	Post procedural myocardial infarction (PT)	10066592
	Kounis syndrome (PT)	10069167
	Myocardial stunning (PT)	10072186
	ECG electrically inactive area (PT)	10072252
	Coronary vascular graft occlusion (PT)	10075162
	Myocardial necrosis marker increased (PT)	10075211
	ECG signs of myocardial infarction (PT)	10075299
	Cardiac ventricular scarring (PT)	10076898
	Vascular stent occlusion (PT)	10077143

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 47 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Ischemic heart and CNS conditions	Periprocedural myocardial infarction (PT)	10079319
	Acute cardiac event (PT)	10081099
	Other ischaemic heart disease (SMQ) (broad)	20000168
	Angina pectoris (PT)	10002383
	Arteriogram coronary abnormal (PT)	10003201
	Arteriosclerosis coronary artery (PT)	10003211
	Arteriospasm coronary (PT)	10003225
	Coronary artery bypass (PT)	10011077
	Coronary artery disease (PT)	10011078
	Coronary artery stenosis (PT)	10011089
	Coronary artery surgery (PT)	10011090
	Coronary endarterectomy (PT)	10011101
	Coronary ostial stenosis (PT)	10011105
	Electrocardiogram ST segment depression (PT)	10014391
	Electrocardiogram T wave inversion (PT)	10014395
	Exercise electrocardiogram abnormal (PT)	10015645
	Exercise test abnormal (PT)	10015653
	Myocardial ischaemia (PT)	10028600
	Prinzmetal angina (PT)	10036759
	Coronary artery dissection (PT)	10048631
	Ischaemic cardiomyopathy (PT)	10048858
	Electrocardiogram ST-T segment depression (PT)	10049224
	Coronary revascularisation (PT)	10049887
	Coronary angioplasty (PT)	10050329
	Electrocardiogram T wave abnormal (PT)	10050380
	Coronary arterial stent insertion (PT)	10052086
	Electrocardiogram ST-T segment abnormal (PT)	10052333
	Coronary artery insufficiency (PT)	10052895
	Cardiac stress test abnormal (PT)	10055014
	Haemorrhage coronary artery (PT)	10055803
	Coronary artery restenosis (PT)	10056489
	Subendocardial ischaemia (PT)	10058145

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 48 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Ischemic heart and CNS conditions	ECG signs of myocardial ischaemia (PT)	10058317
	Computerised tomogram coronary artery abnormal (PT)	10060806
	Cardiovascular event prophylaxis (PT)	10064939
	Subclavian coronary steal syndrome (PT)	10064994
	Percutaneous coronary intervention (PT)	10065608
	Stress cardiomyopathy (PT)	10066286
	External counterpulsation (PT)	10067876
	Coronary no-reflow phenomenon (PT)	10068534
	Stress echocardiogram abnormal (PT)	10070746
	Microvascular coronary artery disease (PT)	10072685
	Cardiopulmonary exercise test abnormal (PT)	10074359
	Anginal equivalent (PT)	10076419
	Coronary brachytherapy (PT)	10076627
	Vascular stent stenosis (PT)	10077144
	Post angioplasty restenosis (PT)	10077146
	Coronary vascular graft stenosis (PT)	10077334
	Coronary bypass stenosis (PT)	10077824
	Ischaemic mitral regurgitation (PT)	10077864
	Myocardial hypoxia (PT)	10078980
	Wall motion score index abnormal (PT)	10079016
	Coronary artery compression (PT)	10079589
	Wellens' syndrome (PT)	10080787
	Diabetic coronary microangiopathy (PT)	10080788
	Electrocardiogram PR segment depression (PT)	10081493
	Restenosis (PT)	10082493
	Elastic vessel recoil complication (PT)	10082504
	Myocardial hypoperfusion (PT)	10082580
	Cardiac perfusion defect (PT)	10083602
	Coronary steal syndrome (PT)	10084081
	Arterial revascularisation (PT)	10084482
Chronic coronary syndrome (PT)	10085242	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 49 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Ischemic heart and CNS conditions	Ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ)	20000063
	Amaurosis fugax (PT)	10001903
	Basilar artery stenosis (PT)	10004163
	Brain hypoxia (PT)	10006127
	Brain stem infarction (PT)	10006147
	Brain stem ischaemia (PT)	10006148
	Carotid arterial embolus (PT)	10007684
	Carotid artery stenosis (PT)	10007687
	Carotid artery thrombosis (PT)	10007688
	Carotid endarterectomy (PT)	10007692
	Cerebellar artery thrombosis (PT)	10008023
	Cerebellar infarction (PT)	10008034
	Cerebral artery embolism (PT)	10008088
	Cerebral artery occlusion (PT)	10008089
	Cerebral artery thrombosis (PT)	10008092
	Cerebral infarction (PT)	10008118
	Cerebral infarction foetal (PT)	10008119
	Cerebral ischaemia (PT)	10008120
	Cerebral thrombosis (PT)	10008132
	Cerebral venous thrombosis (PT)	10008138
	Cerebrovascular accident (PT)	10008190
	Cerebrovascular disorder (PT)	10008196
	Embolic stroke (PT)	10014498
	Lateral medullary syndrome (PT)	10024033
	Moyamoya disease (PT)	10028047
	Precerebral artery occlusion (PT)	10036511
	Subclavian steal syndrome (PT)	10042335
	Thrombotic stroke (PT)	10043647
	Transient ischaemic attack (PT)	10044390
	Vertebral artery stenosis (PT)	10047330
	Vertebrobasilar insufficiency (PT)	10047334

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 50 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Ischemic heart and CNS conditions	Basilar artery occlusion (PT)	10048963
	Carotid artery occlusion (PT)	10048964
	Vertebral artery occlusion (PT)	10048965
	Spinal artery embolism (PT)	10049440
	Spinal cord ischaemia (PT)	10050209
	Reversible ischaemic neurological deficit (PT)	10050496
	Lacunar infarction (PT)	10051078
	Carotid artery bypass (PT)	10053003
	Cerebellar artery occlusion (PT)	10053633
	Migrainous infarction (PT)	10056237
	Vertebral artery thrombosis (PT)	10057777
	Spinal cord infarction (PT)	10058571
	Cerebrovascular insufficiency (PT)	10058842
	Cerebral vasoconstriction (PT)	10059109
	Stroke in evolution (PT)	10059613
	Embolic cerebral infarction (PT)	10060839
	Ischaemic cerebral infarction (PT)	10060840
	Ischaemic stroke (PT)	10061256
	Carotid artery disease (PT)	10061744
	Cerebrovascular stenosis (PT)	10061751
	Brain stem thrombosis (PT)	10062573
	Basilar artery thrombosis (PT)	10063093
	Cerebral artery stenosis (PT)	10063648
	Vascular encephalopathy (PT)	10063661
	Carotid artery insufficiency (PT)	10064949
	Thalamic infarction (PT)	10064961
	CADASIL (PT)	10065555
	Cerebral arteriosclerosis (PT)	10065559
	Carotid artery stent insertion (PT)	10066102
	Post procedural stroke (PT)	10066591
	Carotid arteriosclerosis (PT)	10067116
Cerebellar embolism (PT)	10067167	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 51 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Ischemic heart and CNS conditions	Thrombotic cerebral infarction (PT)	10067347
	Millard-Gubler syndrome (PT)	10067462
	Capsular warning syndrome (PT)	10067744
	Cerebellar ischaemia (PT)	10068621
	Brain stem stroke (PT)	10068644
	Basal ganglia infarction (PT)	10069020
	Brachiocephalic artery occlusion (PT)	10069694
	Carotid artery stent removal (PT)	10069952
	Hypoxic-ischaemic encephalopathy (PT)	10070511
	Cerebral septic infarct (PT)	10070671
	Inner ear infarction (PT)	10070754
	Cerebral gas embolism (PT)	10070813
	Cerebral small vessel ischaemic disease (PT)	10070878
	Basal ganglia stroke (PT)	10071043
	Carotid angioplasty (PT)	10071260
	Spinal artery thrombosis (PT)	10071316
	Cerebral revascularisation (PT)	10071508
	Carotid artery restenosis (PT)	10072558
	Carotid revascularisation (PT)	10072559
	Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (PT)	10073240
	Perinatal stroke (PT)	10073945
	Brain stem embolism (PT)	10074422
	Precerebral artery thrombosis (PT)	10074717
	Cerebral artery restenosis (PT)	10075423
	Brachiocephalic arteriosclerosis (PT)	10075449
	Brachiocephalic artery stenosis (PT)	10075450
	Cerebral vascular occlusion (PT)	10076895
	Lacunar stroke (PT)	10076994
	Precerebral arteriosclerosis (PT)	10077033
	Vascular stent occlusion (PT)	10077143
Vascular stent stenosis (PT)	10077144	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 52 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Ischemic heart and CNS conditions	Post cardiac arrest syndrome (PT)	10078202
	Cerebral microembolism (PT)	10078311
	Delayed ischaemic neurological deficit (PT)	10078388
	Cerebellar stroke (PT)	10079062
	Brain stent insertion (PT)	10080887
	CARASIL syndrome (PT)	10081315
	Cerebral artery stent insertion (PT)	10081893
	Spinal stroke (PT)	10082031
	Vertebrobasilar stroke (PT)	10082484
	Foville syndrome (PT)	10082594
	Internal capsule infarction (PT)	10083408
	Cerebral microinfarction (PT)	10083668
	Embolic cerebellar infarction (PT)	10084072
	Vertebral artery arteriosclerosis (PT)	10084347
	Cerebellar atherosclerosis (PT)	10084736
	Precerebral artery embolism (PT)	10085250
	Claude's syndrome (PT)	10085447
	Weber's syndrome (PT)	10085448
	Benedikt's syndrome (PT)	10085451
	Pseudo-occlusion of internal carotid artery (PT)	10085779
Myelosuppression (Erythropenia)	Haematopoietic erythropenia (SMQ) (broad)	20000029
	Anaemia (PT)	10002034
	Anaemia macrocytic (PT)	10002064
	Anaemia neonatal (PT)	10002068
	Aplasia pure red cell (PT)	10002965
	Aplastic anaemia (PT)	10002967
	Erythroid maturation arrest (PT)	10015279
	Erythropenia (PT)	10015287
	Haematocrit decreased (PT)	10018838
	Haemoglobin abnormal (PT)	10018879
	Haemoglobin decreased (PT)	10018884

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 53 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Myelosuppression (Erythropenia)	Hypoplastic anaemia (PT)	10021074
	Microcytic anaemia (PT)	10027538
	Normochromic anaemia (PT)	10029782
	Normochromic normocytic anaemia (PT)	10029783
	Normocytic anaemia (PT)	10029784
	Red blood cell count abnormal (PT)	10038151
	Red blood cell count decreased (PT)	10038153
	Reticulocyte count abnormal (PT)	10038788
	Reticulocyte count decreased (PT)	10038790
	Reticulocytopenia (PT)	10038795
	Haematocrit abnormal (PT)	10049221
	Erythropoiesis abnormal (PT)	10049467
	Leukoerythroblastic anaemia (PT)	10053199
	Erythroblast count decreased (PT)	10058505
	Erythroblast count abnormal (PT)	10058508
	Reticulocyte percentage decreased (PT)	10059921
	Proerythroblast count abnormal (PT)	10060227
	Proerythroblast count decreased (PT)	10060229
	Foetal anaemia (PT)	10077577
Myelosuppression (Leucopenia)	Haematopoietic leukopenia (SMQ) (narrow)	20000030
	Agranulocytosis (PT)	10001507
	Basophil count decreased (PT)	10004167
	Eosinopenia (PT)	10014940
	Eosinophil count decreased (PT)	10014943
	Febrile neutropenia (PT)	10016288
	Granulocyte count decreased (PT)	10018681
	Granulocytopenia (PT)	10018687
	Leukopenia (PT)	10024384
	Lymphocyte count decreased (PT)	10025256
	Lymphopenia (PT)	10025327
Monocyte count decreased (PT)	10027878	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 54 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Myelosuppression (Leucopenia)	Monocytopenia (PT)	10027905
	Neutropenia (PT)	10029354
	Neutrophil count decreased (PT)	10029366
	White blood cell count decreased (PT)	10047942
	Neutropenic sepsis (PT)	10049151
	Granulocytes maturation arrest (PT)	10050443
	Myeloblast count decreased (PT)	10050961
	Metamyelocyte count decreased (PT)	10050984
	Myelocyte count decreased (PT)	10050986
	Promyelocyte count decreased (PT)	10050987
	B-lymphocyte count decreased (PT)	10051313
	T-lymphocyte count decreased (PT)	10051318
	Idiopathic neutropenia (PT)	10051645
	Cyclic neutropenia (PT)	10053176
	Band neutrophil count decreased (PT)	10057950
	Monoblast count decreased (PT)	10058772
	Band neutrophil percentage decreased (PT)	10059130
	Neutropenic infection (PT)	10059482
	Radiation leukopenia (PT)	10067354
	Pure white cell aplasia (PT)	10068043
Basophilopenia (PT)	10075813	
Granulocyte percentage decreased (PT)	10085996	
Myelosuppression (Neutropenia)	ADR_Neutropenia (CMQ)	90012523
	Neutropenia (PT)	10029354
	Neutrophil count decreased (PT)	10029366
Myelosuppression (Thrombocytopenia)	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ) (narrow)	20000031
	Megakaryocytes decreased (PT)	10027119
	Platelet count decreased (PT)	10035528
	Platelet maturation arrest (PT)	10035537
	Platelet production decreased (PT)	10035540

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 55 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Myelosuppression (Thrombocytopenia)	Thrombocytopenia (PT)	10043554
	Platelet toxicity (PT)	10059440
	Acquired megakaryocytic thrombocytopenia (PT)	10076747
Myelosuppression (cytopenias affecting more than one lineage)	Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell (SMQ) (narrow)	20000028
	Aplastic anaemia (PT)	10002967
	Full blood count decreased (PT)	10017413
	Myelosuppression (PT)	10028584
	Pancytopenia (PT)	10033661
	Panmyelopathy (PT)	10050026
	Febrile bone marrow aplasia (PT)	10053213
	Bicytopenia (PT)	10058956
	Bone marrow failure (PT)	10065553
	Cytopenia (PT)	10066274
	Autoimmune aplastic anaemia (PT)	10071576
	Gelatinous transformation of the bone marrow (PT)	10078097
Pancreatic toxicity	Immune-mediated cytopenia (PT)	10084828
	Pancreatitis (including laboratory terms) (CMQ) (broad)	90008368
	Amylase increased (PT)	10002016
	Lipase increased (PT)	10024574
	Lipase urine increased (PT)	10024578
	Pancreatic enzyme abnormality (PT)	10033619
	Lipase abnormal (PT)	10054821
	Pancreatic enzymes abnormal (PT)	10061899
	Pancreatic enzymes increased (PT)	10061900
	Hyperamylasaemia (PT)	10062770
	Blood trypsin increased (PT)	10064751
	Hyperlipasaemia (PT)	10067725

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 56 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Pancreatic toxicity	Amylase abnormal (PT)	10072327
	Amylase creatinine clearance ratio abnormal (PT)	10073699
	Acute pancreatitis (SMQ) (narrow)	20000022
	Pancreatic haemorrhage (PT)	10033625
	Pancreatic pseudocyst (PT)	10033635
	Pancreatic pseudocyst drainage (PT)	10033636
	Pancreatitis (PT)	10033645
	Pancreatitis acute (PT)	10033647
	Pancreatitis haemorrhagic (PT)	10033650
	Pancreatitis necrotising (PT)	10033654
	Pancreatitis relapsing (PT)	10033657
	Pancreatic abscess (PT)	10048984
	Oedematous pancreatitis (PT)	10052400
	Pancreatorenal syndrome (PT)	10056277
	Pancreatic phlegmon (PT)	10056975
	Cullen's sign (PT)	10059029
	Ischaemic pancreatitis (PT)	10066127
	Grey Turner's sign (PT)	10075426
	Haemorrhagic necrotic pancreatitis (PT)	10076058
	Pancreatic pseudoaneurysm (PT)	10081762
	Pancreatic cyst drainage (PT)	10082531
	Immune-mediated pancreatitis (PT)	10083072
	Pancreatic pseudocyst rupture (PT)	10083811
	Pancreatic pseudocyst haemorrhage (PT)	10083813
	Subacute pancreatitis (PT)	10084554
	Walled-off pancreatic necrosis (PT)	10085347
	Pancreatic toxicity (clinical events)	Acute pancreatitis (SMQ) (narrow)
Pancreatic haemorrhage (PT)		10033625
Pancreatic pseudocyst (PT)		10033635
Pancreatic pseudocyst drainage (PT)		10033636
Pancreatitis (PT)		10033645

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 57 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Pancreatic toxicity (clinical events)	Pancreatitis acute (PT)	10033647
	Pancreatitis haemorrhagic (PT)	10033650
	Pancreatitis necrotising (PT)	10033654
	Pancreatitis relapsing (PT)	10033657
	Pancreatic abscess (PT)	10048984
	Oedematous pancreatitis (PT)	10052400
	Pancreatorenal syndrome (PT)	10056277
	Pancreatic phlegmon (PT)	10056975
	Cullen's sign (PT)	10059029
	Ischaemic pancreatitis (PT)	10066127
	Grey Turner's sign (PT)	10075426
	Haemorrhagic necrotic pancreatitis (PT)	10076058
	Pancreatic pseudoaneurysm (PT)	10081762
	Pancreatic cyst drainage (PT)	10082531
	Immune-mediated pancreatitis (PT)	10083072
	Pancreatic pseudocyst rupture (PT)	10083811
	Pancreatic pseudocyst haemorrhage (PT)	10083813
Subacute pancreatitis (PT)	10084554	
Walled-off pancreatic necrosis (PT)	10085347	
Phototoxicity	Photosensitivity reactions (NMQ)	90000921
	Juvenile spring eruption (PT)	10023269
	Photoonycholysis (PT)	10034959
	Photosensitivity reaction (PT)	10034972
	Polymorphic light eruption (PT)	10036087
	Pseudoporphyria (PT)	10037145
	Solar dermatitis (PT)	10041303
	Solar urticaria (PT)	10041307
	Sunburn (PT)	10042496
	Photodermatosis (PT)	10051246
	Injection site photosensitivity reaction (PT)	10053396
	Application site photosensitivity reaction (PT)	10058730

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 58 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Phototoxicity	Infusion site photosensitivity reaction (PT)	10065486
	Retinal phototoxicity (PT)	10069652
	Chronic actinic dermatitis (PT)	10072578
	Implant site photosensitivity (PT)	10073415
	Hydroa vacciniforme (PT)	10083442
QTc prolongation	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) (broad)	20000001
	Cardiac arrest (PT)	10007515
	Cardio-respiratory arrest (PT)	10007617
	Electrocardiogram QT prolonged (PT)	10014387
	Long QT syndrome (PT)	10024803
	Loss of consciousness (PT)	10024855
	Sudden death (PT)	10042434
	Syncope (PT)	10042772
	Torsade de pointes (PT)	10044066
	Ventricular arrhythmia (PT)	10047281
	Ventricular fibrillation (PT)	10047290
	Ventricular flutter (PT)	10047294
	Ventricular tachycardia (PT)	10047302
	Sudden cardiac death (PT)	10049418
	Cardiac death (PT)	10049993
	Electrocardiogram repolarisation abnormality (PT)	10052464
	Electrocardiogram U-wave abnormality (PT)	10055032
	Electrocardiogram U wave present (PT)	10057913
	Long QT syndrome congenital (PT)	10057926
	Cardiac fibrillation (PT)	10061592
	Electrocardiogram U wave inversion (PT)	10062314
Electrocardiogram QT interval abnormal (PT)	10063748	
Ventricular tachyarrhythmia (PT)	10065341	
Arrhythmic storm (PT)	10067339	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 59 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Pregnancy and neonatal topics (SMQ) (broad)	20000185
	Congenital, familial and genetic disorders (SMQ) (broad)	20000077
	11-beta-hydroxylase deficiency (PT)	10000002
	17,20-desmolase deficiency (PT)	10000013
	17-alpha-hydroxylase deficiency (PT)	10000014
	20,22-desmolase deficiency (PT)	10000020
	21-hydroxylase deficiency (PT)	10000021
	5-alpha-reductase deficiency (PT)	10000029
	Abdominal transposition (PT)	10000098
	Abdominal wall anomaly (PT)	10000101
	Abnormal palmar/plantar creases (PT)	10000162
	ABO haemolytic disease of newborn (PT)	10000205
	Accessory auricle (PT)	10000361
	Accessory carpal bone (PT)	10000362
	Accessory muscle (PT)	10000364
	Accessory salivary gland (PT)	10000368
	Acrocephalosyndactyly (PT)	10000590
	Acrodermatitis enteropathica (PT)	10000596
	Adrenal insufficiency neonatal (PT)	10001368
	Aglossia (PT)	10001501
	Albinism (PT)	10001557
	Alkaptonuria (PT)	10001689
	Alport's syndrome (PT)	10001843
	Amblyopia congenital (PT)	10001908
	Aminoaciduria (PT)	10001939
	Anal atresia (PT)	10002120
	Anencephaly (PT)	10002320
	Aniridia (PT)	10002532
	Anodontia (PT)	10002583
	Anomaly of orbit, congenital (PT)	10002633
Anophthalmos (PT)	10002640	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 60 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Anorchism (PT)	10002641
	Anotia (PT)	10002654
	Antithrombin III deficiency (PT)	10002832
	Aphakia congenital (PT)	10002947
	Aplasia (PT)	10002961
	Aplasia cutis congenita (PT)	10002963
	Arnold-Chiari malformation (PT)	10003101
	Arteriovenous malformation (PT)	10003193
	Ataxia telangiectasia (PT)	10003594
	Atrial septal defect (PT)	10003664
	Benign familial pemphigus (PT)	10004265
	Bicuspid aortic valve (PT)	10004552
	Birth mark (PT)	10004950
	Blindness congenital (PT)	10005176
	Branchial cleft sinus (PT)	10006162
	Branchial cyst (PT)	10006164
	Breast malformation (PT)	10006271
	Carcinogenic effect in offspring (PT)	10007268
	Cardiac malposition (PT)	10007585
	Carpus curvus (PT)	10007700
	Cataract congenital (PT)	10007747
	Central nervous system dermoid tumour (PT)	10007942
	Cerebellar hypoplasia (PT)	10008033
	Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic (PT)	10008086
	Cerebral palsy (PT)	10008129
	Cervical auricle (PT)	10008227
	Chediak-Higashi syndrome (PT)	10008415
	Choanal atresia (PT)	10008587
	Chondrodystrophy (PT)	10008723
	Chondroectodermal dysplasia (PT)	10008724
	Chordee (PT)	10008746

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 61 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Chorioretinal degeneration congenital (PT)	10008763
	Chronic granulomatous disease (PT)	10008906
	Cleft lip (PT)	10009259
	Cleft lip and palate (PT)	10009260
	Cleft palate (PT)	10009269
	Coarctation of the aorta (PT)	10009807
	Cockayne's syndrome (PT)	10009835
	Collodion baby (PT)	10009926
	Coloboma (PT)	10009934
	Colour blindness (PT)	10010050
	Combined immunodeficiency (PT)	10010099
	Congenital absence of bile ducts (PT)	10010317
	Congenital absence of cranial vault (PT)	10010318
	Congenital absence of vertebra (PT)	10010320
	Congenital anaemia (PT)	10010329
	Congenital anomalies of ear ossicles (PT)	10010341
	Congenital anomaly (PT)	10010356
	Congenital aortic atresia (PT)	10010368
	Congenital aortic stenosis (PT)	10010369
	Congenital aortic valve incompetence (PT)	10010370
	Congenital aortic valve stenosis (PT)	10010371
	Congenital arteriovenous fistula (PT)	10010374
	Congenital bladder diverticulum (PT)	10010381
	Congenital bladder neck obstruction (PT)	10010382
	Congenital brain damage (PT)	10010390
	Congenital bronchiectasis (PT)	10010391
	Congenital bronchomalacia (PT)	10010392
	Congenital central nervous system anomaly (PT)	10010411
	Congenital clavicular agenesis (PT)	10010416
	Congenital claw toe (PT)	10010417
	Congenital cystic kidney disease (PT)	10010428
	Congenital cystic lung (PT)	10010429

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 62 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital cytomegalovirus infection (PT)	10010430
	Congenital deformity of clavicle (PT)	10010434
	Congenital diaphragmatic eventration (PT)	10010438
	Congenital diaphragmatic hernia (PT)	10010439
	Congenital ectodermal dysplasia (PT)	10010452
	Congenital ectopic bladder (PT)	10010453
	Congenital elevation of scapula (PT)	10010455
	Congenital emphysema (PT)	10010456
	Congenital flaccid paralysis (PT)	10010474
	Congenital flat feet (PT)	10010475
	Congenital genital malformation female (PT)	10010481
	Congenital hearing disorder (PT)	10010493
	Congenital hepatitis B infection (PT)	10010496
	Congenital hiatus hernia (PT)	10010501
	Congenital HIV infection (PT)	10010504
	Congenital hydrocephalus (PT)	10010506
	Congenital hypertrichosis (PT)	10010507
	Congenital hypothyroidism (PT)	10010510
	Congenital knee dislocation (PT)	10010520
	Congenital lacrimal gland anomaly (PT)	10010523
	Congenital large intestinal atresia (PT)	10010526
	Congenital laryngeal stridor (PT)	10010527
	Congenital lip fistula (PT)	10010532
	Congenital lymphoedema (PT)	10010535
	Congenital malaria (PT)	10010538
	Congenital megacolon (PT)	10010539
	Congenital megaureter (PT)	10010540
	Congenital melanosis (PT)	10010541
	Congenital methaemoglobinaemia (PT)	10010543
	Congenital mitral valve incompetence (PT)	10010547
	Congenital mitral valve stenosis (PT)	10010548
	Congenital muscle absence (PT)	10010550

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 63 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital nail disorder (PT)	10010557
	Congenital neurological degeneration (PT)	10010558
	Congenital night blindness (PT)	10010559
	Congenital nystagmus (PT)	10010562
	Congenital oesophageal stenosis (PT)	10010564
	Congenital oesophageal web (PT)	10010565
	Congenital osteodystrophy (PT)	10010582
	Congenital perforated nasal septum (PT)	10010588
	Congenital pigmentation disorder (PT)	10010593
	Congenital pneumonia (PT)	10010594
	Congenital renal cyst (PT)	10010607
	Congenital rubella infection (PT)	10010619
	Congenital salivary gland anomaly (PT)	10010620
	Congenital small intestinal atresia (PT)	10010626
	Congenital spinal fusion (PT)	10010629
	Congenital spondylolisthesis (PT)	10010633
	Congenital spondylolysis (PT)	10010634
	Congenital syphilis (PT)	10010641
	Congenital syphilitic encephalitis (PT)	10010643
	Congenital syphilitic meningitis (PT)	10010644
	Congenital torticollis (PT)	10010650
	Congenital toxoplasmosis (PT)	10010652
	Congenital tracheomalacia (PT)	10010654
	Congenital tricuspid valve stenosis (PT)	10010656
	Congenital tuberculosis (PT)	10010657
	Congenital umbilical hernia (PT)	10010658
	Congenital urinary tract obstruction (PT)	10010663
	Congenital varicella infection (PT)	10010668
	Congenital vas deferens absence (PT)	10010670
	Congenital vesicoureteric reflux (PT)	10010672
	Conjoined twins (PT)	10010688
	Conjunctivitis gonococcal neonatal (PT)	10010749

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 64 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Cor biloculare (PT)	10010967
	Cor triatriatum (PT)	10010972
	Corneal dystrophy (PT)	10011005
	Corneal opacity congenital (PT)	10011037
	Corrected transposition of great vessels (PT)	10011120
	Craniorachischisis (PT)	10011321
	Cri du Chat syndrome (PT)	10011385
	Crigler-Najjar syndrome (PT)	10011386
	Cryptophthalmos (PT)	10011497
	Cryptorchism (PT)	10011498
	Cystic eyeball, congenital (PT)	10011761
	Cystic fibrosis (PT)	10011762
	Cystic fibrosis lung (PT)	10011763
	Cystic fibrosis pancreatic (PT)	10011766
	Cystinosis (PT)	10011777
	Cystinuria (PT)	10011778
	Dacryostenosis congenital (PT)	10011850
	Deaf mutism (PT)	10011875
	Deafness congenital (PT)	10011882
	Delta-beta thalassaemia (PT)	10012236
	Dentofacial anomaly (PT)	10012331
	Dermoid cyst (PT)	10012522
	Developmental glaucoma (PT)	10012565
	Dextrocardia (PT)	10012592
	Diaphragmatic aplasia (PT)	10012711
	Diastematomyelia (PT)	10012750
	Diencephalic syndrome of infancy (PT)	10012774
	Diethylstilboestrol syndrome (PT)	10012780
	DiGeorge's syndrome (PT)	10012979
	Dilatation intrahepatic duct congenital (PT)	10013003
	Diverticulitis Meckel's (PT)	10013542
	Diverticulum of pharynx, congenital (PT)	10013568

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 65 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Double heterozygous sickling disorders (PT)	10013609
	Double outlet right ventricle (PT)	10013611
	Double ureter (PT)	10013613
	Duane's syndrome (PT)	10013799
	Dubin-Johnson syndrome (PT)	10013800
	Duchenne muscular dystrophy (PT)	10013801
	Ductus arteriosus stenosis foetal (PT)	10013808
	Duodenal atresia (PT)	10013812
	Dysplastic naevus syndrome (PT)	10013960
	Ear malformation (PT)	10014016
	Ebstein's anomaly (PT)	10014075
	Ectopia cordis (PT)	10014144
	Ectopic ureter (PT)	10014172
	Ehlers-Danlos syndrome (PT)	10014316
	Elliptocytosis hereditary (PT)	10014490
	Encephalocele (PT)	10014617
	Endocardial fibroelastosis (PT)	10014663
	Entropion congenital (PT)	10014923
	Epidermal naevus (PT)	10014985
	Epidermolysis bullosa (PT)	10014989
	Epilepsy congenital (PT)	10015039
	Epispadias (PT)	10015088
	Erythroblastosis foetalis (PT)	10015251
	Essential fructosuria (PT)	10015487
	Exomphalos (PT)	10015677
	Eyelid ptosis congenital (PT)	10015996
	Fabry's disease (PT)	10016016
	Factor I deficiency (PT)	10016075
	Factor II deficiency (PT)	10016076
	Factor IX deficiency (PT)	10016077
Factor VII deficiency (PT)	10016079	
Factor VIII deficiency (PT)	10016080	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 66 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Factor XI deficiency (PT)	10016082
	Factor XIII deficiency (PT)	10016083
	Fallot's tetralogy (PT)	10016193
	Familial amyloidosis (PT)	10016202
	Familial mediterranean fever (PT)	10016207
	Familial periodic paralysis (PT)	10016208
	Familial polycythaemia (PT)	10016209
	Familial tremor (PT)	10016212
	Fanconi syndrome (PT)	10016219
	Fibrous dysplasia of bone (PT)	10016664
	Fissure of tongue, congenital (PT)	10016715
	Foetal alcohol syndrome (PT)	10016845
	Fragile X syndrome (PT)	10017324
	Friedreich's ataxia (PT)	10017374
	Galactosaemia (PT)	10017604
	Gastrointestinal arteriovenous malformation (PT)	10017932
	Gastroschisis (PT)	10018046
	Gaucher's disease (PT)	10018048
	Generalised resistance to thyroid hormone (PT)	10018096
	Genitalia external ambiguous (PT)	10018183
	Gilbert's syndrome (PT)	10018267
	Glanzmann's disease (PT)	10018303
	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (PT)	10018444
	Glycogen storage disease type V (PT)	10018462
	Glycogen storage disease type I (PT)	10018464
	Goitre congenital (PT)	10018499
	Gonadal dysgenesis (PT)	10018504
	Haemangioma congenital (PT)	10018818
	Haemangioma of retina (PT)	10018822
	Haemoglobin C disease (PT)	10018883
	Hamartoma vascular (PT)	10019106

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 67 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Harlequin foetus (PT)	10019163
	Hartnup disease (PT)	10019165
	Heart block congenital (PT)	10019263
	Heart disease congenital (PT)	10019273
	Hemihypertrophy (PT)	10019463
	Hemivertebra (PT)	10019477
	Hepatic arteriovenous malformation (PT)	10019633
	Hepato-lenticular degeneration (PT)	10019819
	Hereditary angioedema (PT)	10019860
	Hereditary choroidal dystrophy (PT)	10019864
	Hereditary fructose intolerance (PT)	10019878
	Hereditary haemorrhagic telangiectasia (PT)	10019883
	Hereditary neuropathic amyloidosis (PT)	10019889
	Hereditary optic atrophy (PT)	10019895
	Hereditary retinal dystrophy (PT)	10019899
	Hereditary sideroblastic anaemia (PT)	10019902
	Hereditary spastic paraplegia (PT)	10019903
	Hereditary spherocytosis (PT)	10019904
	Hermaphroditism (PT)	10019906
	Hernia congenital (PT)	10019912
	Congenital herpes simplex infection (PT)	10019949
	Hexokinase deficiency anaemia (PT)	10020022
	High arched palate (PT)	10020046
	Homocystinuria (PT)	10020365
	Hydrocele (PT)	10020488
	Hypertrophic cardiomyopathy (PT)	10020871
	Hypochondroplasia (PT)	10020967
	Hypopituitarism foetal (PT)	10021068
	Hypoplastic left heart syndrome (PT)	10021076
	Hypospadias (PT)	10021093
	Ichthyosis (PT)	10021198
	Ileal atresia (PT)	10021298

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 68 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Immunodeficiency congenital (PT)	10021450
	Imperforate hymen (PT)	10021529
	Imperforate oesophagus (PT)	10021530
	Iniencephaly (PT)	10022034
	Interruption of aortic arch (PT)	10022599
	Intestinal transposition (PT)	10022712
	Keratosis follicular (PT)	10023369
	Kidney duplex (PT)	10023416
	Kidney malformation (PT)	10023430
	Klinefelter's syndrome (PT)	10023463
	Klippel-Feil syndrome (PT)	10023464
	Krabbe's disease (PT)	10023492
	Lacrimal punctum agenesis (PT)	10023636
	Laryngeal web (PT)	10023871
	Laryngocele (PT)	10023885
	Lens abnormality, congenital (PT)	10024202
	Leukodystrophy (PT)	10024381
	Lichen spinulosus (PT)	10024436
	Limb malformation (PT)	10024500
	Limb reduction defect (PT)	10024503
	Lipidosis (PT)	10024585
	Low set ears (PT)	10024929
	Lown-Ganong-Levine syndrome (PT)	10024984
	Macrocheilia (PT)	10025378
	Macroductyly (PT)	10025386
	Macrogenia (PT)	10025387
	Macroglossia (PT)	10025391
	Macrostomia (PT)	10025395
	Macrotia (PT)	10025396
	Macular dystrophy congenital (PT)	10025412
	Malformation biliary (PT)	10025523
	Malformation venous (PT)	10025532

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 69 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Maple syrup disease (PT)	10026817
	Marfan's syndrome (PT)	10026829
	Melkeresson-Rosenthal syndrome (PT)	10027166
	Meningocele (PT)	10027266
	Meningomyelocele (PT)	10027287
	Menkes' syndrome (PT)	10027294
	Mesonephric duct cyst (PT)	10027405
	Metatarsus primus varus (PT)	10027489
	Microcephaly (PT)	10027534
	Microcheilia (PT)	10027535
	Microgenia (PT)	10027541
	Microglossia (PT)	10027542
	Micrognathia (PT)	10027543
	Microphthalmos (PT)	10027548
	Microstomia (PT)	10027553
	Microtia (PT)	10027555
	Mitochondrial myopathy (PT)	10027710
	Moebius II syndrome (PT)	10027802
	Morning glory syndrome (PT)	10027974
	Mucopolysaccharidosis (PT)	10028093
	Mucopolysaccharidosis IV (PT)	10028095
	Multiple carboxylase deficiency (PT)	10028176
	Multiple cardiac defects (PT)	10028178
	Multiple congenital abnormalities (PT)	10028182
	Multiple epiphyseal dysplasia (PT)	10028197
	Multiple gastrointestinal atresias (PT)	10028210
	Muscular dystrophy (PT)	10028356
	Mutagenic effect (PT)	10028400
	Myotonia congenita (PT)	10028655
	Neonatal leukaemia (PT)	10028958
	Neurofibromatosis (PT)	10029268
	Niemann-Pick disease (PT)	10029403

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 70 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Noonan syndrome (PT)	10029748
	Oesophageal atresia (PT)	10030146
	Osteogenesis imperfecta (PT)	10031243
	Osteopetrosis (PT)	10031280
	Osteopoikilosis (PT)	10031281
	Ovarian agenesis (PT)	10033120
	Patent ductus arteriosus (PT)	10034130
	Pectus carinatum (PT)	10034203
	Pectus excavatum (PT)	10034204
	Pelvic kidney (PT)	10034259
	Persistent foetal circulation (PT)	10034708
	Peutz-Jeghers syndrome (PT)	10034764
	Phenylketonuria (PT)	10034872
	Phimosis (PT)	10034878
	Poland's syndrome (PT)	10036007
	Polydactyly (PT)	10036063
	Porencephaly (PT)	10036172
	Porokeratosis (PT)	10036175
	Porphyria (PT)	10036181
	Porphyria acute (PT)	10036182
	Porphyria non-acute (PT)	10036186
	Porphyrinuria (PT)	10036193
	Postauricular fistula (PT)	10036329
	Potter's syndrome (PT)	10036462
	Prader-Willi syndrome (PT)	10036476
	Preauricular cyst (PT)	10036509
	Primary cerebellar degeneration (PT)	10036686
	Progeria (PT)	10036794
	Progressive cerebellar degeneration (PT)	10036801
	Progressive external ophthalmoplegia (PT)	10036802
	Pseudohermaphroditism (PT)	10037122
	Pseudohermaphroditism female (PT)	10037123

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 71 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Pseudohermaphroditism male (PT)	10037124
	Pseudohypoparathyroidism (PT)	10037126
	Pseudoxanthoma elasticum (PT)	10037150
	Pulmonary aplasia (PT)	10037322
	Pulmonary arteriovenous fistula (PT)	10037332
	Pulmonary artery atresia (PT)	10037337
	Pulmonary artery stenosis congenital (PT)	10037339
	Pulmonary hypoplasia (PT)	10037407
	Pulmonary malformation (PT)	10037419
	Pulmonary valve stenosis congenital (PT)	10037451
	Pyloric stenosis (PT)	10037621
	Pyruvate kinase deficiency anaemia (PT)	10037682
	Rectal atresia (PT)	10038031
	Refsum's disease (PT)	10038275
	Renal arteriovenous malformation (PT)	10038368
	Renal dysplasia (PT)	10038433
	Renal vessel congenital anomaly (PT)	10038552
	Respiratory tract malformation (PT)	10038733
	Retinal anomaly congenital (PT)	10038821
	Retinal arteriovenous malformation (PT)	10038824
	Retinitis pigmentosa (PT)	10038914
	Retinoschisis congenital (PT)	10038938
	Rhesus haemolytic disease of newborn (PT)	10039037
	Riley-Day syndrome (PT)	10039179
	Rotor's syndrome (PT)	10039234
	Rubinstein-Taybi syndrome (PT)	10039281
	Sebaceous naevus (PT)	10039785
	Sensory neuropathy hereditary (PT)	10040037
	Sickle cell anaemia (PT)	10040641
	Sickle cell disease (PT)	10040644
	Sickle cell trait (PT)	10040650
	Skin hypoplasia (PT)	10040869

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 72 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Skin malformation (PT)	10040888
	Special senses congenital anomaly (PT)	10041420
	Spherophakia (PT)	10041513
	Spina bifida (PT)	10041524
	Spina bifida occulta (PT)	10041525
	Spinal muscular atrophy (PT)	10041582
	Spinal vessel congenital anomaly (PT)	10041603
	Spine malformation (PT)	10041611
	Strabismus congenital (PT)	10042161
	Sturge-Weber syndrome (PT)	10042265
	Supernumerary nipple (PT)	10042571
	Supernumerary teeth (PT)	10042572
	Syndactyly (PT)	10042778
	Synostosis (PT)	10042856
	Syringomyelia (PT)	10042928
	Talipes (PT)	10043101
	Teratogenicity (PT)	10043275
	Thalassaemia (PT)	10043388
	Thalassaemia alpha (PT)	10043390
	Thalassaemia beta (PT)	10043391
	Thalassaemia minor (PT)	10043393
	Thalassaemia sickle cell (PT)	10043395
	Tooth discolouration congenital (PT)	10044033
	Tooth hypoplasia (PT)	10044041
	Tooth malformation hereditary (PT)	10044047
	Tourette's disorder (PT)	10044126
	Tracheo-oesophageal fistula (PT)	10044310
	Tracheobronchomegaly (PT)	10044316
	Transposition of the great vessels (PT)	10044443
	Trisomy 11 (PT)	10044685
	Trisomy 13 (PT)	10044686
	Trisomy 21 (PT)	10044688

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 73 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Trisomy 22 (PT)	10044689
	Truncus arteriosus persistent (PT)	10044703
	Turner's syndrome (PT)	10045181
	Type II hyperlipidaemia (PT)	10045254
	Type IIa hyperlipidaemia (PT)	10045261
	Type IIb hyperlipidaemia (PT)	10045263
	Umbilical artery hypoplasia (PT)	10045445
	Umbilical malformation (PT)	10045469
	Univentricular heart (PT)	10045545
	Urethral valves (PT)	10046479
	Urinary tract malformation (PT)	10046580
	Vaginal atresia (PT)	10046879
	Ventricular hypoplasia (PT)	10047296
	Ventricular septal defect (PT)	10047298
	Virilism foetal (PT)	10047487
	Von Willebrand's disease (PT)	10047715
	Von Hippel-Lindau disease (PT)	10047716
	Wiskott-Aldrich syndrome (PT)	10047992
	Xeroderma pigmentosum (PT)	10048220
	XXXY syndrome (PT)	10048228
	XXYY syndrome (PT)	10048230
	Brain malformation (PT)	10048409
	Dandy-Walker syndrome (PT)	10048411
	Limb hypoplasia congenital (PT)	10048575
	Kyphosis congenital (PT)	10048576
	Plagiocephaly (PT)	10048586
	Wyburn Mason's syndrome (PT)	10048661
	Sjogren-Larsson syndrome (PT)	10048676
	Schimke immunoosseous dysplasia (PT)	10048699
	Homocystinaemia (PT)	10048707
	Infantile septic granulomatosis (PT)	10048708
	Congenital dermal sinus (PT)	10048728

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 74 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Phakomatosis (PT)	10048734
	Accessory kidney (PT)	10048781
	Congenital cerebellar agenesis (PT)	10048784
	Congenital choroid plexus cyst (PT)	10048785
	Keratitits-ichthyosis-deafness syndrome (PT)	10048786
	Congenital scrotal hypertrophy (PT)	10048800
	Congenital thymus absence (PT)	10048801
	Kearns-Sayre syndrome (PT)	10048804
	Polycystic liver disease (PT)	10048834
	Congenital kyphoscoliosis (PT)	10048890
	Rib hypoplasia (PT)	10048893
	Steatocystoma multiplex (PT)	10048905
	Pachygyria (PT)	10048910
	Lissencephaly (PT)	10048911
	Congenital cerebral haemangioma (PT)	10048924
	Factor V deficiency (PT)	10048930
	Uhl's anomaly (PT)	10048951
	Congenital hyperextension of spine (PT)	10048953
	Congenital hyperextension of knee (PT)	10048954
	Angelman's syndrome (PT)	10049004
	Congenital limb hyperextension (PT)	10049011
	Camptodactyly congenital (PT)	10049028
	Erythrokeratoderma variabilis (PT)	10049048
	Congenital adrenal gland hypoplasia (PT)	10049057
	Cohen syndrome (PT)	10049066
	Renal hypoplasia (PT)	10049102
	Red blood cell enzymes abnormal (PT)	10049191
	Adactyly (PT)	10049207
	Aorta hypoplasia (PT)	10049209
	Mitral valve hypoplasia (PT)	10049211
	Phalangeal hypoplasia (PT)	10049212
	Monopodia (PT)	10049214

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 75 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Blepharophimosis congenital (PT)	10049241
	Ankyloglossia congenital (PT)	10049244
	Hypersplenism congenital (PT)	10049282
	Wolff-Parkinson-White syndrome congenital (PT)	10049291
	Scaphocephaly (PT)	10049426
	Werner's syndrome (PT)	10049429
	Congenital facial nerve hypoplasia (PT)	10049449
	Williams syndrome (PT)	10049644
	Congenital tricuspid valve atresia (PT)	10049767
	Accessory breast (PT)	10049786
	Single umbilical artery (PT)	10049807
	Thanatophoric dwarfism (PT)	10049808
	Achromotrichia congenital (PT)	10049864
	Craniosynostosis (PT)	10049889
	Hypophosphatasia (PT)	10049933
	Congenital pyelocaliectasis (PT)	10049938
	Ductus arteriosus premature closure (PT)	10049996
	Pseudotruncus arteriosus (PT)	10050053
	Lipomeningocele (PT)	10050084
	Macrocephaly (PT)	10050183
	Carnitine palmitoyltransferase deficiency (PT)	10050215
	Congenital labia pudendi adhesions (PT)	10050268
	Beckwith-Wiedemann syndrome (PT)	10050344
	Wolf-Hirschhorn syndrome (PT)	10050361
	Holt-Oram syndrome (PT)	10050469
	Langer-Giedion syndrome (PT)	10050638
	Congenital scoliosis (PT)	10050694
	Exophthalmos congenital (PT)	10050696
	Congenital pulmonary hypertension (PT)	10050701
	Retinopathy congenital (PT)	10050706
	Congenital acrochordon (PT)	10050730
	Bartter's syndrome (PT)	10050839

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 76 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Naevus spider congenital (PT)	10050896
	Congenital hydronephrosis (PT)	10050975
	Eagle Barrett syndrome (PT)	10051025
	Hyper IgE syndrome (PT)	10051040
	Congenital eye naevus (PT)	10051050
	Angiotensin converting enzyme inhibitor foetopathy (PT)	10051098
	Congenital dysfibrinogenaemia (PT)	10051123
	Congenital hepatomegaly (PT)	10051130
	Congenital hydrocele renalis (PT)	10051147
	Hypermethioniuria (PT)	10051231
	Hypermethioninaemia (PT)	10051245
	Adrenoleukodystrophy (PT)	10051260
	Protein S deficiency (PT)	10051292
	Protein C deficiency (PT)	10051298
	Congenital hypoparathyroidism (PT)	10051315
	Thyroglossal cyst (PT)	10051320
	Mitochondrial DNA deletion (PT)	10051403
	Foetal warfarin syndrome (PT)	10051445
	Klippel-Trenaunay syndrome (PT)	10051452
	Mandibulofacial dysostosis (PT)	10051456
	Congenital multiplex arthrogyriposis (PT)	10051643
	Haemophilia carrier (PT)	10051658
	Lipid proteinosis (PT)	10051661
	Pachydermoperiostosis (PT)	10051686
	Oculocerebrorenal syndrome (PT)	10051707
	Ota's naevus (PT)	10051713
	Multiple endocrine neoplasia (PT)	10051747
	Factor XII deficiency (PT)	10051806
	Tangier disease (PT)	10051875
	Benign congenital hypotonia (PT)	10051900
	Cowden's disease (PT)	10051906

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 77 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (PT)	10051922
	Oculoauriculovertebral dysplasia (PT)	10051934
	Scimitar syndrome (PT)	10051951
	Trichorhinophalangeal syndrome (PT)	10051956
	Pterygium colli (PT)	10051972
	Foetal cystic hygroma (PT)	10052011
	Congenital teratoma (PT)	10052012
	Albright's disease (PT)	10052032
	Neural tube defect (PT)	10052046
	Oculopharyngeal dystrophy (PT)	10052181
	Infantile genetic agranulocytosis (PT)	10052210
	Cerebral atrophy congenital (PT)	10052236
	Myocardial bridging (PT)	10052289
	Keratolysis exfoliativa congenital (PT)	10052290
	Kaufman-McKusick syndrome (PT)	10052312
	Liddle's syndrome (PT)	10052313
	Ornithine transcarbamoylase deficiency (PT)	10052450
	Osteoporosis-pseudoglioma syndrome (PT)	10052452
	Congenital poikiloderma (PT)	10052465
	Factor III deficiency (PT)	10052473
	Factor X deficiency (PT)	10052474
	Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency (PT)	10052622
	Mitochondrial DNA duplication (PT)	10052640
	Mitochondrial DNA mutation (PT)	10052641
	Iris coloboma (PT)	10052642
	Retinal coloboma (PT)	10052643
	Congenital pulmonary valve atresia (PT)	10052644
	Thymus hypoplasia (PT)	10052645
	Cancer gene carrier (PT)	10052648
	Amyotrophic lateral sclerosis gene carrier (PT)	10052653
	Duchenne muscular dystrophy gene carrier (PT)	10052655

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 78 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Cystic fibrosis carrier (PT)	10052656
	Fragile X carrier (PT)	10052657
	Macroglossia (PT)	10052658
	Accessory liver lobe (PT)	10052752
	Oroticaciduria congenital (PT)	10052773
	Congenital aplastic anaemia (PT)	10053138
	Olfacto genital dysplasia (PT)	10053142
	Hydroxyprolinaemia (PT)	10053148
	Congenital floppy infant (PT)	10053153
	Epidermolysis (PT)	10053177
	Glycogen storage disease type II (PT)	10053185
	Posterior segment of eye anomaly congenital (PT)	10053202
	Haemoglobin E disease (PT)	10053215
	Glycogen storage disease type VI (PT)	10053240
	Glycogen storage disease type VII (PT)	10053241
	Glycogen storage disease type VIII (PT)	10053242
	Glycogen storage disease type IV (PT)	10053249
	Glycogen storage disease type III (PT)	10053250
	Venous angioma of brain (PT)	10053485
	Uvula aplasia (PT)	10053506
	Cleft uvula (PT)	10053507
	Congenital generalised lipodystrophy (PT)	10053547
	Disseminated neonatal herpes simplex (PT)	10053585
	Hereditary stomatocytosis (PT)	10053589
	Newborn persistent pulmonary hypertension (PT)	10053592
	Asplenia (PT)	10053622
	Cholangiectasis congenital (PT)	10053630
	Brachycephaly (PT)	10053682
	Cerebrohepatorenal syndrome (PT)	10053684
	Vaginal hypoplasia (PT)	10053843
	Alagille syndrome (PT)	10053870
	Trisomy 8 (PT)	10053871

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 79 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	MELAS syndrome (PT)	10053872
	Congenital oculomotor apraxia (PT)	10053877
	Greig's syndrome (PT)	10053878
	Trisomy 18 (PT)	10053884
	Trisomy 17 (PT)	10053925
	Congenital syphilitic osteochondritis (PT)	10054002
	Pilonidal cyst congenital (PT)	10054019
	Lafora's myoclonic epilepsy (PT)	10054030
	Congenital bowing of long bones (PT)	10054064
	Congenital aural fistula (PT)	10054215
	Lymphangiectasia intestinal congenital (PT)	10054722
	External auditory canal atresia (PT)	10054875
	Phalangeal agenesis (PT)	10054879
	Fibula agenesis (PT)	10054882
	Baltic myoclonic epilepsy (PT)	10054895
	Aicardi's syndrome (PT)	10054935
	Congenital cerebral cyst (PT)	10054954
	Tracheal atresia (PT)	10054955
	Hypodontia (PT)	10055001
	Cardiac lymphangioma (PT)	10055010
	Haemoglobin D disease (PT)	10055019
	Haemoglobin D trait (PT)	10055020
	Haemoglobin C trait (PT)	10055021
	Anorectal agenesis (PT)	10056271
	Androgen insensitivity syndrome (PT)	10056292
	Holoprosencephaly (PT)	10056304
	Blood incompatibility haemolytic anaemia of newborn (PT)	10056369
	Cerebrovascular arteriovenous malformation (PT)	10056371
	Congenital ureterocele (PT)	10056434
	Cerebral dysgenesis (PT)	10056467
	Haemophilia A with anti factor VIII (PT)	10056492

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 80 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Haemophilia A without inhibitors (PT)	10056493
	Haemophilia B with anti factor IX (PT)	10056494
	Haemophilia B without inhibitors (PT)	10056495
	Congenital epiblepharon (PT)	10056531
	Congenital hepatic fibrosis (PT)	10056533
	X-linked chromosomal disorder (PT)	10056554
	Y-linked chromosomal disorder (PT)	10056555
	Bladder agenesis (PT)	10056655
	Sacral hypoplasia (PT)	10056659
	Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome (PT)	10056715
	Dermatofibrosis lenticularis disseminata (PT)	10056878
	Mucopolysaccharidosis I (PT)	10056886
	Mucopolysaccharidosis II (PT)	10056889
	Mucopolysaccharidosis III (PT)	10056890
	Mucopolysaccharidosis V (PT)	10056891
	Mucopolysaccharidosis VI (PT)	10056892
	Mucopolysaccharidosis VII (PT)	10056893
	XXY syndrome (PT)	10056894
	Hereditary pancreatitis (PT)	10056976
	Adenomatous polyposis coli (PT)	10056981
	Congenital ectopic pancreas (PT)	10056987
	Congenital cutis laxa (PT)	10057042
	Platybasia (PT)	10057115
	Acquired mitochondrial DNA deletion (PT)	10057251
	Acquired mitochondrial DNA mutation (PT)	10057252
	Choroidal coloboma (PT)	10057402
	Congenital iris anomaly (PT)	10057411
	Microcornea (PT)	10057414
	Bernard-Soulier syndrome (PT)	10057473
	Periodontal congenital anomaly (PT)	10057476
	Congenital calyceal diverticulum (PT)	10057510
	Interferon gamma receptor deficiency (PT)	10057605

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 81 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Central core disease (PT)	10057620
	Asphyxiating thoracic dystrophy (PT)	10057621
	Cyclopia (PT)	10057648
	Encephalocutaneous angiomas (PT)	10057653
	Hypotelorism of orbit (PT)	10057855
	Reproductive tract hypoplasia, male (PT)	10057858
	Hypertelorism (PT)	10057862
	Hereditary haemochromatosis (PT)	10057873
	Congenital choroidal anomaly (PT)	10057886
	Neonatal lupus erythematosus (PT)	10057887
	Long QT syndrome congenital (PT)	10057926
	Congenital mitochondrial cytopathy (PT)	10057954
	Anomalous pulmonary venous connection (PT)	10058079
	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (PT)	10058093
	Otocephaly (PT)	10058118
	Congenital aortic dilatation (PT)	10058150
	Branchiogenic syndrome (PT)	10058169
	Hyperreflexia (PT)	10058271
	Factor V Leiden mutation (PT)	10058279
	Carbamoyl phosphate synthetase deficiency (PT)	10058297
	Argininosuccinate synthetase deficiency (PT)	10058298
	Argininosuccinate lyase deficiency (PT)	10058299
	Lysinuric protein intolerance (PT)	10058300
	Hyperprolinaemia (PT)	10058509
	Clinodactyly (PT)	10058668
	Mitochondrial encephalomyopathy (PT)	10058799
	Congenital thrombocyte disorder (PT)	10058896
	Cystic lymphangioma (PT)	10058949
	Rathke's cleft cyst (PT)	10058969
	Diabetic foetopathy (PT)	10059116
	Becker's muscular dystrophy (PT)	10059117
Congenital visual acuity reduced (PT)	10059157	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 82 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital eye disorder (PT)	10059159
	Pulmonary sequestration (PT)	10059160
	Familial hypertriglyceridaemia (PT)	10059183
	Anterior chamber cleavage syndrome (PT)	10059199
	Fallopian tube pentalogy (PT)	10059205
	Macrocornea (PT)	10059253
	Testicular dysplasia (PT)	10059271
	Sarcosinaemia (PT)	10059299
	Caudal regression syndrome (PT)	10059387
	Mitochondrial DNA depletion (PT)	10059396
	Congenital genital malformation male (PT)	10059492
	Methylmalonic aciduria (PT)	10059521
	Dubowitz syndrome (PT)	10059589
	Preduodenal portal vein (PT)	10059798
	Persistent urogenital sinus (PT)	10059800
	Bruton's agammaglobulinaemia (PT)	10060360
	Congenital nephrotic syndrome (PT)	10060737
	Congenital hypogammaglobulinaemia (PT)	10060747
	Type I hyperlipidaemia (PT)	10060749
	Type III hyperlipidaemia (PT)	10060751
	Type IV hyperlipidaemia (PT)	10060753
	Type V hyperlipidaemia (PT)	10060755
	Laryngomalacia (PT)	10060786
	Hollow visceral myopathy (PT)	10060811
	Benign familial haematuria (PT)	10060876
	Haemoglobinopathy (PT)	10060892
	Hereditary haemolytic anaemia (PT)	10060893
	Foetal malformation (PT)	10060919
	Anomaly of middle ear congenital (PT)	10060957
	Autosomal chromosome anomaly (PT)	10060975
	Carbohydrate metabolism disorder (PT)	10061023
	Eye anterior chamber congenital anomaly (PT)	10061051

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 83 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital aortic anomaly (PT)	10061052
	Congenital bladder anomaly (PT)	10061053
	Congenital cardiovascular anomaly (PT)	10061054
	Congenital corneal anomaly (PT)	10061059
	Congenital coronary artery malformation (PT)	10061060
	Congenital diaphragmatic anomaly (PT)	10061061
	Congenital fallopian tube anomaly (PT)	10061062
	Congenital gastric anomaly (PT)	10061063
	Congenital hair disorder (PT)	10061064
	Congenital hepatobiliary anomaly (PT)	10061065
	Congenital intestinal malformation (PT)	10061067
	Congenital knee deformity (PT)	10061068
	Congenital oesophageal anomaly (PT)	10061069
	Congenital oral malformation (PT)	10061070
	Congenital ovarian anomaly (PT)	10061071
	Congenital pancreatic anomaly (PT)	10061072
	Congenital pharyngeal anomaly (PT)	10061073
	Congenital pulmonary artery anomaly (PT)	10061074
	Congenital pulmonary valve disorder (PT)	10061075
	Congenital spinal cord anomaly (PT)	10061076
	Congenital tongue anomaly (PT)	10061077
	Congenital ureteric anomaly (PT)	10061078
	Congenital uterine anomaly (PT)	10061079
	Congenital great vessel anomaly (PT)	10061080
	Congenital vitreous anomaly (PT)	10061085
	Congenital white blood cell disorder (PT)	10061086
	Congenital eyelid malformation (PT)	10061146
	Gallbladder anomaly congenital (PT)	10061163
	Hamartoma (PT)	10061193
	Hereditary cerebral degeneration (PT)	10061204
	Hereditary disorder (PT)	10061205
	Porphyrin metabolism disorder (PT)	10061356

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 84 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Dermatoglyphic anomaly (PT)	10061455
	Sex chromosome abnormality (PT)	10061513
	Congenital optic nerve anomaly (PT)	10061528
	Congenital scleral disorder (PT)	10061530
	Congenital pseudarthrosis (PT)	10061573
	Telangiectasia congenital (PT)	10061575
	Gastrointestinal malformation (PT)	10061596
	Adrenogenital syndrome (PT)	10061630
	Asymptomatic gene carrier (PT)	10061662
	Chromosomal deletion (PT)	10061764
	Chromosomal mutation (PT)	10061765
	Gastrointestinal disorder congenital (PT)	10061973
	Glycogen storage disorder (PT)	10061990
	Haemophilia (PT)	10061992
	Hereditary ataxia (PT)	10062002
	Inborn error of bilirubin metabolism (PT)	10062017
	Inborn error of metabolism (PT)	10062018
	Intestinal atresia (PT)	10062022
	Thyroid malformation (PT)	10062125
	Congenital hyperthyroidism (PT)	10062264
	Septum pellucidum agenesis (PT)	10062267
	Silver-Russell syndrome (PT)	10062282
	Congenital arterial malformation (PT)	10062325
	Congenital cerebrovascular anomaly (PT)	10062327
	Congenital cyst (PT)	10062328
	Congenital endocrine anomaly (PT)	10062329
	Congenital epiglottal anomaly (PT)	10062330
	Congenital Eustachian tube anomaly (PT)	10062331
	Congenital foot malformation (PT)	10062332
	Congenital genital malformation (PT)	10062333
	Congenital genitourinary abnormality (PT)	10062334
	Congenital hand malformation (PT)	10062335

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 85 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital jaw malformation (PT)	10062336
	Congenital joint malformation (PT)	10062337
	Congenital lacrimal passage anomaly (PT)	10062338
	Anomaly of external ear congenital (PT)	10062339
	Congenital anomaly of inner ear (PT)	10062340
	Congenital anomaly of adrenal gland (PT)	10062341
	Congenital gastrointestinal vessel anomaly (PT)	10062342
	Congenital infection (PT)	10062343
	Congenital musculoskeletal anomaly (PT)	10062344
	Congenital neurological disorder (PT)	10062345
	Congenital neuropathy (PT)	10062346
	Congenital nose malformation (PT)	10062347
	Skull malformation (PT)	10062348
	Congenital urethral anomaly (PT)	10062349
	Spleen malformation (PT)	10062350
	Congenital myopathy (PT)	10062547
	Lowry-Wood syndrome (PT)	10062600
	Thyroglossal fistula (PT)	10062601
	Accessory navicular syndrome (PT)	10062626
	Pseudocholinesterase deficiency (PT)	10062674
	Arginase deficiency (PT)	10062695
	Congenital carnitine deficiency (PT)	10062698
	Trisomy 15 (PT)	10062757
	Congenital dyskeratosis (PT)	10062759
	Stargardt's disease (PT)	10062766
	Basal cell naevus syndrome (PT)	10062804
	Multiple lentigines syndrome (PT)	10062901
	Gitelman's syndrome (PT)	10062906
	Netherton's syndrome (PT)	10062909
	Haemoglobin E-thalassaemia disease (PT)	10062917
	Spondyloepiphyseal dysplasia (PT)	10062920
	Mitochondrial hepatopathy (PT)	10062938

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 86 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa syndrome (PT)	10062940
	Pearson's syndrome (PT)	10062941
	Optic nerve hypoplasia (PT)	10062942
	Laryngo-onycho-cutaneous syndrome (PT)	10062987
	Kinematic imbalances due to suboccipital strain (PT)	10062992
	Muir-Torre syndrome (PT)	10063042
	Ectopic kidney (PT)	10063044
	Trisomy 12 (PT)	10063092
	Uterine cervix hypoplasia (PT)	10063120
	Uterine hypoplasia (PT)	10063146
	Wagner's disease (PT)	10063383
	Usher's syndrome (PT)	10063396
	Stickler's syndrome (PT)	10063402
	Lumbarisation (PT)	10063410
	Odontogenic cyst (PT)	10063413
	Aase syndrome (PT)	10063429
	Nail-patella syndrome (PT)	10063431
	Tyrosinaemia (PT)	10063443
	Hereditary areflexic dystasia (PT)	10063449
	Congenital vaginal cyst (PT)	10063457
	Congenital androgen deficiency (PT)	10063469
	Schinz-Giedion syndrome (PT)	10063540
	Congenital coagulopathy (PT)	10063563
	Testotoxicosis (PT)	10063654
	Young's syndrome (PT)	10063689
	Oculodentodigital dysplasia (PT)	10063691
	Congenital anomaly in offspring (PT)	10063726
	Bicuspid pulmonary valve (PT)	10063730
	Aorticopulmonary septal defect (PT)	10063732
	Haemoglobin E trait (PT)	10063740

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 87 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Atrioventricular septal defect (PT)	10063836
	Arachnodactyly (PT)	10063847
	Dolichocolon (PT)	10063917
	Kabuki make-up syndrome (PT)	10063935
	Phytosterolaemia (PT)	10063985
	Fallot's trilogy (PT)	10064011
	Cardiac septal defect (PT)	10064021
	Intestinal malrotation (PT)	10064024
	Foetal chromosome abnormality (PT)	10064041
	CHARGE syndrome (PT)	10064063
	Congenital heart valve disorder (PT)	10064086
	Facioscapulohumeral muscular dystrophy (PT)	10064087
	Amniotic band syndrome (PT)	10064100
	Foramen magnum stenosis (PT)	10064157
	Parachute mitral valve (PT)	10064192
	Persistent left superior vena cava (PT)	10064193
	Right ventricle outflow tract obstruction (PT)	10064195
	Sotos' syndrome (PT)	10064387
	Vaginal septum (PT)	10064513
	Femoral retroversion (PT)	10064514
	Tibial torsion (PT)	10064515
	Femoral anteversion (PT)	10064516
	Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (PT)	10064568
	Muckle-Wells syndrome (PT)	10064569
	Familial cold autoinflammatory syndrome (PT)	10064570
	Gene mutation (PT)	10064571
	Marcus Gunn syndrome (PT)	10064583
	Bronchogenic cyst (PT)	10064585
	Haemorrhagic arteriovenous malformation (PT)	10064595
	Berdon's syndrome (PT)	10064596
Renal aplasia (PT)	10064655	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 88 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital lenticonus (PT)	10064660
	Primary immunodeficiency syndrome (PT)	10064859
	Urethral atresia (PT)	10064895
	Anomalous arrangement of pancreaticobiliary duct (PT)	10064902
	Preternatural anus (PT)	10064917
	Sacralisation (PT)	10064932
	Penoscrotal fusion (PT)	10064951
	Hypoplastic right heart syndrome (PT)	10064962
	Weill-Marchesani syndrome (PT)	10064963
	Factor II mutation (PT)	10065003
	Membranous lipodystrophy (PT)	10065127
	Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (PT)	10065148
	Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (PT)	10065271
	Prominent epicanthal folds (PT)	10065273
	Ocular albinism (PT)	10065276
	Craniotabes (PT)	10065419
	Coagulation factor mutation (PT)	10065442
	CADASIL (PT)	10065555
	Mount-Reback syndrome (PT)	10065658
	Congenital fibrosarcoma (PT)	10065859
	Left ventricle outflow tract obstruction (PT)	10065930
	VACTERL syndrome (PT)	10066022
	Dysmorphism (PT)	10066054
	Congenital aqueductal stenosis (PT)	10066084
	Urachal abnormality (PT)	10066125
	Distichiasis (PT)	10066128
	Hyper IgM syndrome (PT)	10066130
	Congenital central hypoventilation syndrome (PT)	10066131
	Metaphyseal dysplasia (PT)	10066147
	Vertical talus (PT)	10066242

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 89 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Sucrase-isomaltase deficiency (PT)	10066387
	Glucose-galactose malabsorption (PT)	10066388
	Velo-cardio-facial syndrome (PT)	10066430
	Foetal anticonvulsant syndrome (PT)	10066485
	Li-Fraumeni syndrome (PT)	10066795
	Heterochromia iridis (PT)	10066799
	Mitral valve atresia (PT)	10066800
	Aortic valve atresia (PT)	10066801
	Shone complex (PT)	10066802
	Sertoli-cell-only syndrome (PT)	10066833
	Congenital renal disorder (PT)	10066875
	Vertebral artery hypoplasia (PT)	10066907
	Congenital condyloma (PT)	10066944
	Craniofacial dysostosis (PT)	10066946
	Vitello-intestinal duct remnant (PT)	10066969
	Familial hemiplegic migraine (PT)	10067039
	Buried penis syndrome (PT)	10067131
	Faciodigitogenital dysplasia (PT)	10067141
	Septo-optic dysplasia (PT)	10067159
	Congenital abdominal hernia (PT)	10067183
	Naevus flammeus (PT)	10067193
	Congenital naevus (PT)	10067248
	Heterotaxia (PT)	10067265
	Penoscrotal transposition (PT)	10067287
	Costello syndrome (PT)	10067380
	Right aortic arch (PT)	10067407
	Cloacal exstrophy (PT)	10067424
	Cytogenetic abnormality (PT)	10067477
	Dysmyelination (PT)	10067601
	Canavan disease (PT)	10067608
	Metachromatic leukodystrophy (PT)	10067609
	Pelizaeus-Merzbacher disease (PT)	10067610

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 90 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Uterine aplasia (PT)	10067704
	Beta ketothiolase deficiency (PT)	10067728
	Mitochondrial enzyme deficiency (PT)	10067729
	Birt-Hogg-Dube syndrome (PT)	10067736
	Congenital skin disorder (PT)	10067769
	Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (PT)	10067774
	Arcuate foramen (PT)	10067850
	Nijmegen breakage syndrome (PT)	10067857
	Benign familial neonatal convulsions (PT)	10067866
	Kidney malrotation (PT)	10067877
	Congenital tricuspid valve incompetence (PT)	10067887
	Shwachman-Diamond syndrome (PT)	10067940
	Hereditary papillary renal carcinoma (PT)	10067943
	Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma (PT)	10067944
	PHACES syndrome (PT)	10068032
	Renal fusion anomaly (PT)	10068033
	Chimerism (PT)	10068051
	Mosaicism (PT)	10068052
	Accessory spleen (PT)	10068059
	Congenital ureterovesical junction anomaly (PT)	10068133
	Aspartylglucosaminuria (PT)	10068220
	Trimethylaminuria (PT)	10068233
	Cystic fibrosis related diabetes (PT)	10068271
	Cystic fibrosis hepatic disease (PT)	10068289
	Congenital nephrogenic diabetes insipidus (PT)	10068304
	Microencephaly (PT)	10068320
	Congenital inguinal hernia (PT)	10068321
	X-linked lymphoproliferative syndrome (PT)	10068348
	Femur-fibula-ulna complex (PT)	10068448
	Septate hymen (PT)	10068484

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 91 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Microvillous inclusion disease (PT)	10068494
	18q minus syndrome (PT)	10068533
	Congenital oxalosis (PT)	10068593
	Bulbospinal muscular atrophy congenital (PT)	10068597
	Platyspondylia (PT)	10068629
	Dowling-Degos disease (PT)	10068651
	Ductus venosus agenesis (PT)	10068665
	Familial hypocalciuric hypercalcaemia (PT)	10068698
	Fibrodysplasia ossificans progressiva (PT)	10068715
	Alstroem syndrome (PT)	10068783
	Sticky platelet syndrome (PT)	10068788
	Metabolic myopathy (PT)	10068836
	Cobb syndrome (PT)	10068841
	Olmsted syndrome (PT)	10068842
	Gnathoschisis (PT)	10068845
	Cryopyrin associated periodic syndrome (PT)	10068850
	Myotonic dystrophy (PT)	10068871
	Omenn syndrome (PT)	10069097
	Cutaneous visceral angiomas with thrombocytopenia (PT)	10069098
	Laryngeal cleft (PT)	10069115
	Tetrahydrobiopterin deficiency (PT)	10069116
	Congenital myopia (PT)	10069153
	Dent's disease (PT)	10069199
	Waardenburg syndrome (PT)	10069203
	Naevus anaemicus (PT)	10069365
	Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (PT)	10069382
	Chiari network (PT)	10069393
	Wildervanck syndrome (PT)	10069402
	Rippling muscle disease (PT)	10069417
	Pancreas divisum (PT)	10069419

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 92 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Persistent cloaca (PT)	10069442
	Acrokeratosis verruciformis (PT)	10069445
	Azygos lobe (PT)	10069490
	Ectopic thyroid (PT)	10069503
	Congenital monorchidism (PT)	10069505
	Autoimmune lymphoproliferative syndrome (PT)	10069521
	Cartilage-hair hypoplasia (PT)	10069596
	Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (PT)	10069666
	Molybdenum cofactor deficiency (PT)	10069687
	Nasopharyngeal atresia (PT)	10069701
	Primary ciliary dyskinesia (PT)	10069713
	Acquired gene mutation (PT)	10069754
	K-ras gene mutation (PT)	10069755
	Norrie's disease (PT)	10069760
	Congenital cranial nerve paralysis (PT)	10069774
	Os trigonum (PT)	10069805
	Myoclonic epilepsy and ragged-red fibres (PT)	10069825
	Denys-Drash syndrome (PT)	10070179
	Penile torsion (PT)	10070235
	Inherited cardiac conduction disorder (PT)	10070294
	Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency (PT)	10070309
	Congenital intrinsic factor deficiency (PT)	10070440
	Sclerotylosis (PT)	10070504
	Fibrous dysplasia of jaw (PT)	10070535
	Disorder of sex development (PT)	10070597
	Meier-Gorlin syndrome (PT)	10070612
	Mesoblastic nephroma (PT)	10070665
	Cortical dysplasia (PT)	10070666
	Leber's congenital amaurosis (PT)	10070667
	Huntington's disease (PT)	10070668

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 93 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Persistent pupillary membrane (PT)	10070872
	Inborn error in primary bile acid synthesis (PT)	10070882
	Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis (PT)	10070904
	Congenital hypercoagulation (PT)	10070954
	Spina bifida cystica (PT)	10071011
	Laevocardia (PT)	10071015
	Platelet glycoprotein gene mutation (PT)	10071024
	Plasminogen activator inhibitor polymorphism (PT)	10071045
	Primary insulin like growth factor-1 deficiency (PT)	10071079
	N-acetylglutamate synthase deficiency (PT)	10071092
	Cystathionine beta-synthase deficiency (PT)	10071093
	Branchio-oto-renal syndrome (PT)	10071135
	Foetal methotrexate syndrome (PT)	10071183
	Protuberant ear (PT)	10071232
	Constricted ear deformity (PT)	10071233
	Thalidomide embryopathy (PT)	10071249
	Gorham's disease (PT)	10071283
	Hereditary motor neuron disease (PT)	10071328
	Congenital hemiparesis (PT)	10071359
	Biotinidase deficiency (PT)	10071434
	Acetylcholinesterase deficiency (PT)	10071435
	Dyschondrosteosis (PT)	10071437
	Trisomy 9 (PT)	10071547
	NAT2 polymorphism (PT)	10071600
	CYP2D6 polymorphism (PT)	10071601
	Genetic polymorphism (PT)	10071602
	CYP2C19 polymorphism (PT)	10071603
	Anterior displaced anus (PT)	10071651
	Micropenis (PT)	10071706

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 94 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Thrombocytopenia-absent radius syndrome (PT)	10071719
	Cerebral cavernous malformation (PT)	10071747
	Blau syndrome (PT)	10071755
	Annular pancreas (PT)	10071757
	Trisomy 14 (PT)	10071762
	Hermansky-Pudlak syndrome (PT)	10071775
	H-ras gene mutation (PT)	10071971
	N-ras gene mutation (PT)	10071972
	C-kit gene mutation (PT)	10071973
	C-kit gene overexpression (PT)	10071974
	EGFR gene mutation (PT)	10071975
	HERG gene mutation (PT)	10071976
	Anaplastic lymphoma kinase gene mutation (PT)	10071977
	Anaplastic lymphoma kinase gene and nucleophosmin gene fusion overexpression (PT)	10071978
	Androgen receptor gene overexpression (PT)	10071979
	BRCA1 gene mutation (PT)	10071980
	BRCA2 gene mutation (PT)	10071981
	Carbonic anhydrase gene mutation (PT)	10071982
	Oestrogen receptor gene overexpression (PT)	10071983
	Platelet-derived growth factor receptor overexpression (PT)	10071984
	Progesterone receptor gene overexpression (PT)	10071985
	PTEN gene mutation (PT)	10071986
	RET gene mutation (PT)	10071987
	UGT1A1 gene mutation (PT)	10071988
	Vascular endothelial growth factor overexpression (PT)	10071989
	Tyrosine kinase mutation (PT)	10071990
	Transmembrane receptor tyrosine kinase overexpression (PT)	10071991
	EGFR gene overexpression (PT)	10071992

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 95 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Frenulum breve (PT)	10072007
	Hyper IgD syndrome (PT)	10072010
	Renal malposition (PT)	10072019
	Congenital melanocytic naevus (PT)	10072036
	Fatal familial insomnia (PT)	10072077
	Congenital haematological disorder (PT)	10072107
	Craniolacunias (PT)	10072116
	Hooded prepuce (PT)	10072135
	Auditory neuropathy spectrum disorder (PT)	10072198
	Endothelial protein C receptor polymorphism (PT)	10072205
	Janus kinase 2 mutation (PT)	10072206
	Mevalonic aciduria (PT)	10072219
	Mevalonate kinase deficiency (PT)	10072221
	Pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PT)	10072222
	Majeed's syndrome (PT)	10072223
	Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist (PT)	10072224
	Familial scaphocephaly syndrome (PT)	10072229
	Inborn error of lipid metabolism (PT)	10072272
	3-hydroxyacetyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072273
	Intracranial lipoma (PT)	10072288
	Hand-foot-genital syndrome (PT)	10072361
	Sirenomelia (PT)	10072457
	Hereditary palmoplantar keratoderma (PT)	10072537
	Platonychia (PT)	10072590
	Adenine phosphoribosyl transferase deficiency (PT)	10072609
	Skeletal dysplasia (PT)	10072610
	Long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072653

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 96 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072654
	Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072655
	Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072656
	Extrarenal pelvis (PT)	10072727
	Brachydactyly (PT)	10072883
	Mucopolipidosis type I (PT)	10072927
	Mucopolipidosis type II (PT)	10072928
	Mucopolipidosis type III (PT)	10072929
	Mucopolipidosis type IV (PT)	10072930
	Mucopolipidosis (PT)	10072939
	Olfactory nerve agenesis (PT)	10072941
	Cerebellar dysplasia (PT)	10072942
	Congenital skin dimples (PT)	10072978
	Congenital central diabetes insipidus (PT)	10073008
	Bloom syndrome (PT)	10073032
	Multiple endocrine neoplasia Type 2A (PT)	10073148
	Multiple endocrine neoplasia Type 2 (PT)	10073149
	Multiple endocrine neoplasia Type 1 (PT)	10073150
	Multiple endocrine neoplasia Type 2B (PT)	10073151
	Familial medullary thyroid cancer (PT)	10073153
	Infantile cortical hyperostosis (PT)	10073206
	Congenital intestinal obstruction (PT)	10073207
	Haemochromatosis trait (PT)	10073217
	Kenny-Caffey syndrome (PT)	10073228
	Twin reversed arterial perfusion sequence malformation (PT)	10073455
	Microcolon (PT)	10073456
	Congenital retinoblastoma (PT)	10073470
	Hydranencephaly (PT)	10073472

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 97 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Lipodermoid tumour (PT)	10073484
	Schizencephaly (PT)	10073487
	Polymicrogyria (PT)	10073489
	Double cortex syndrome (PT)	10073490
	Congenital malignant neoplasm (PT)	10073492
	Congenital benign neoplasm (PT)	10073493
	Triple A syndrome (PT)	10073592
	Congenital trichomegaly (PT)	10073654
	Freeman-Sheldon syndrome (PT)	10073655
	Intestinal neuronal dysplasia (PT)	10073659
	Foetal megacystis (PT)	10073660
	Pulmonary lymphangiectasia (PT)	10073661
	Hypocalvaria (PT)	10073670
	Severe myoclonic epilepsy of infancy (PT)	10073677
	Familial renal glycosuria (PT)	10073689
	Foetal retinoid syndrome (PT)	10073720
	Developmental hip dysplasia (PT)	10073767
	Osteopathia striata (PT)	10073776
	Larsen syndrome (PT)	10073856
	CYP2B6 polymorphism (PT)	10073943
	CANDLE syndrome (PT)	10073960
	Choanal stenosis (PT)	10074053
	Proteus syndrome (PT)	10074067
	Craniofacial deformity (PT)	10074180
	Congenital high airway obstruction syndrome (PT)	10074187
	Ectopic ovary (PT)	10074217
	Transitional vertebrae (PT)	10074306
	Mobile caecum syndrome (PT)	10074307
	Dysgnathia (PT)	10074336
	Paranasal sinus aplasia (PT)	10074401
Congenital varicocele (PT)	10074459	
Congenital Horner's syndrome (PT)	10074554	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 98 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Neuronal ceroid lipofuscinosis (PT)	10074607
	Biliary hamartoma (PT)	10074610
	Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation (PT)	10074753
	Myeloperoxidase deficiency (PT)	10074767
	Johanson-Blizzard syndrome (PT)	10074947
	Hypoplastic nasal cartilage (PT)	10074970
	Vascular malformation (PT)	10074979
	Congenital astigmatism (PT)	10074992
	Neonatal alloimmune thrombocytopenia (PT)	10075149
	Fryns syndrome (PT)	10075223
	Barakat syndrome (PT)	10075281
	Dentatorubral-pallidolusian atrophy (PT)	10075298
	Hypomelanosis of Ito (PT)	10075301
	Laron syndrome (PT)	10075492
	Complement deficiency disease (PT)	10075551
	Parkes-Weber syndrome (PT)	10075554
	HER2 protein overexpression (PT)	10075638
	LDLR mutation (PT)	10075640
	Thiopurine methyltransferase polymorphism (PT)	10075641
	BLYS polymorphism (PT)	10075642
	Interleukin 28B polymorphism (PT)	10075643
	CYP2C9 polymorphism (PT)	10075647
	BRAF gene mutation (PT)	10075648
	CYP1A2 polymorphism (PT)	10075651
	Factor V Leiden carrier (PT)	10075652
	HER2 gene amplification (PT)	10075653
	Platelet-derived growth factor receptor gene mutation (PT)	10075655
	Gaucher's disease type I (PT)	10075697
	Gaucher's disease type II (PT)	10075698
	Gaucher's disease type III (PT)	10075699

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 99 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	UGT1A1 gene polymorphism (PT)	10075771
	NAT1 polymorphism (PT)	10075772
	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency (PT)	10075774
	VKORC1 gene polymorphism (PT)	10075776
	Maxillonasal dysplasia (PT)	10075843
	Congenital disorder of glycosylation (PT)	10075892
	Lamin A/C gene mutation (PT)	10075979
	Cleidocranial dysostosis (PT)	10075994
	Mittendorf dot (PT)	10076031
	Progressive familial intrahepatic cholestasis (PT)	10076033
	Baraitser Rodeck Garner syndrome (PT)	10076038
	Ash leaf macule (PT)	10076367
	Kimmerle's anomaly (PT)	10076416
	Ellis-van Creveld syndrome (PT)	10076418
	Splenic hamartoma (PT)	10076586
	Carney complex (PT)	10076601
	Congenital thyroid disorder (PT)	10076602
	Right-to-left cardiac shunt (PT)	10076605
	Portal venous system anomaly (PT)	10076609
	Rib synostosis (PT)	10076624
	Primary familial hypomagnesaemia (PT)	10076626
	Enteric duplication (PT)	10076653
	Early onset primary dystonia (PT)	10076668
	Neuronal migration disorder (PT)	10076677
	Amegakaryocytic thrombocytopenia (PT)	10076744
	Labial tie (PT)	10076772
	XXX syndrome (PT)	10076910
	Alveolar capillary dysplasia (PT)	10077023
	Familial amyotrophic lateral sclerosis (PT)	10077024
	Lysosomal acid lipase deficiency (PT)	10077267

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 100 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Intracranial arterial fenestration (PT)	10077285
	Hereditary motor and sensory neuropathy (PT)	10077306
	Congenital spinal stenosis (PT)	10077379
	Familial infantile bilateral striatal necrosis (PT)	10077450
	Ectopic posterior pituitary gland (PT)	10077557
	Congenital heart valve incompetence (PT)	10077594
	Thyroid hemiagenesis (PT)	10077609
	Bloch-Sulzberger syndrome (PT)	10077624
	Cornelia de Lange syndrome (PT)	10077707
	Rett syndrome (PT)	10077709
	Congenital thrombocytopenia (PT)	10077833
	Left-to-right cardiac shunt (PT)	10077834
	Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis (PT)	10077859
	Mismatch repair cancer syndrome (PT)	10077888
	Vein of Galen aneurysmal malformation (PT)	10077889
	Atrioventricular node dispersion (PT)	10077893
	Lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency (PT)	10077917
	Supernumerary vertebra (PT)	10077919
	Tracheal web (PT)	10077940
	Hereditary hypophosphataemic rickets (PT)	10077943
	Pyruvate carboxylase deficiency (PT)	10077944
	GNE myopathy (PT)	10077945
	Adult polyglucosan body disease (PT)	10077946
	Citrate transporter deficiency (PT)	10077947
	Alternating hemiplegia of childhood (PT)	10077948
	Trifunctional protein deficiency (PT)	10077949
	Fatty acid oxidation disorder (PT)	10077951
	Epidermal naevus syndrome (PT)	10077952
	Primary hypercholesterolaemia (PT)	10077965

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 101 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Early onset familial Alzheimer's disease (PT)	10078036
	Welander distal myopathy (PT)	10078052
	Hemimegalencephaly (PT)	10078100
	Duplex appendix (PT)	10078212
	Hypothalamic hamartoma (PT)	10078217
	Activated PI3 kinase delta syndrome (PT)	10078281
	NUT gene mutation (PT)	10078296
	Camptomelia (PT)	10078297
	Wolfram syndrome (PT)	10078338
	Ureteric atresia (PT)	10078351
	Neonatal haemochromatosis (PT)	10078355
	Oral-facial-digital syndrome type II (PT)	10078419
	Proximal focal femoral deficiency (PT)	10078473
	Tornwaldt cyst (PT)	10078492
	Barth syndrome (PT)	10078537
	Acral peeling skin syndrome (PT)	10078538
	Congenital neoplasm (PT)	10078557
	Smith-Lemli-Opitz syndrome (PT)	10078573
	Joubert syndrome (PT)	10078574
	DNA mismatch repair protein gene mutation (PT)	10078672
	Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (PT)	10078727
	Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency (PT)	10078729
	Congenital chylothorax (PT)	10078770
	MLASA syndrome (PT)	10078801
	Allan-Herndon-Dudley syndrome (PT)	10078821
	Primary familial brain calcification (PT)	10078822
	Winchester syndrome (PT)	10078901
	2-Hydroxyglutaric aciduria (PT)	10078971
	Juvenile Paget's disease (PT)	10078977
	Left ventricular false tendon (PT)	10079017

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 102 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Gallbladder agenesis (PT)	10079018
	Hereditary multiple osteochondromas (PT)	10079019
	Oesophageal cyst (PT)	10079063
	Familial high density lipoprotein deficiency (PT)	10079119
	Aspartate-glutamate-transporter deficiency (PT)	10079140
	Emanuel syndrome (PT)	10079203
	Timothy syndrome (PT)	10079205
	Perry syndrome (PT)	10079207
	Non-compactation cardiomyopathy (PT)	10079253
	Morton's syndrome (PT)	10079320
	Glutathione synthetase deficiency (PT)	10079364
	Kleefstra syndrome (PT)	10079365
	Tilted disc syndrome (PT)	10079368
	Adams-Oliver syndrome (PT)	10079369
	Cystic angiomatosis (PT)	10079371
	Cystic fibrosis gastrointestinal disease (PT)	10079428
	Opitz-G/BBB syndrome (PT)	10079435
	MYH9-related disease (PT)	10079437
	Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist (PT)	10079451
	Ovarian hypoplasia (PT)	10079495
	Hepatic hamartoma (PT)	10079685
	Congenital midline defect (PT)	10079687
	Congenital amputation (PT)	10079701
	Tibial agenesis (PT)	10079730
	Gollop-Wolfgang complex (PT)	10079731
	Nail aplasia (PT)	10079732
	Delayed foetal renal development (PT)	10079753
	Ectrodactyly (PT)	10079827
	Acrodysostosis (PT)	10079856
	Currarino syndrome (PT)	10079857

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 103 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital anosmia (PT)	10079876
	Venolymphatic malformation (PT)	10079880
	Popliteal pterygium syndrome (PT)	10079892
	Floating-Harbor syndrome (PT)	10079943
	Optic disc pit (PT)	10079967
	Urea cycle disorder (PT)	10080020
	Dopa-responsive dystonia (PT)	10080034
	Trisomy 4p (PT)	10080079
	Pachyonychia congenita (PT)	10080088
	Right ventricular false tendon (PT)	10080132
	Double outlet left ventricle (PT)	10080133
	Fraser syndrome (PT)	10080219
	Apparent mineralocorticoid excess (PT)	10080229
	Arterial tortuosity syndrome (PT)	10080250
	Pallister-Killian syndrome (PT)	10080297
	Dyke-Davidoff-Masson syndrome (PT)	10080312
	Frasier syndrome (PT)	10080313
	Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (PT)	10080314
	Shawl scrotum (PT)	10080319
	Congenital nipple inversion (PT)	10080355
	Congenital nipple anomaly (PT)	10080356
	Hereditary renal microhaematuria (PT)	10080385
	Pendred syndrome (PT)	10080398
	Familial acromegaly (PT)	10080509
	Tuberous sclerosis complex (PT)	10080584
	Pseudohypoaldosteronism (PT)	10080593
	IPEX syndrome (PT)	10080631
	Microorchidism (PT)	10080650
	Vestibulocerebellar syndrome (PT)	10080748
	Familial isolated hyperparathyroidism (PT)	10080773
	Dyschromatosis (PT)	10080785
Oxycephaly (PT)	10080833	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 104 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	DOOR syndrome (PT)	10080835
	Von Willebrand's disease gene carrier (PT)	10080844
	Isocitrate dehydrogenase gene mutation (PT)	10080848
	Congenital hypoplasia of depressor angularis oris muscle (PT)	10080879
	Hyperglycinaemia (PT)	10080883
	Hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor (PT)	10080953
	Hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency (PT)	10080955
	Congenital Zika syndrome (PT)	10081044
	Zika virus associated ocular birth defect (PT)	10081045
	Zika virus associated birth defect (PT)	10081047
	Zika virus associated microcephaly (PT)	10081048
	Bronchial atresia (PT)	10081164
	Epilepsy with myoclonic-atonic seizures (PT)	10081179
	Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome (PT)	10081208
	Gatad2b associated neurodevelopmental disorder (PT)	10081209
	Familial gigantiform cementoma (PT)	10081225
	Diastrophic dysplasia (PT)	10081228
	PIK3CA-activated mutation (PT)	10081234
	Familial multiple lipomatosis (PT)	10081235
	PIK3CA related overgrowth spectrum (PT)	10081236
	B PES syndrome (PT)	10081258
	Monolid eyes (PT)	10081275
	Kommerell's diverticulum (PT)	10081282
	Loeys-Dietz syndrome (PT)	10081284
	Brachymetatarsia (PT)	10081308
	Benjamin syndrome (PT)	10081309
	Carpenter syndrome (PT)	10081310
	Hyperlysinaemia (PT)	10081311

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 105 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Kosaki overgrowth syndrome (PT)	10081313
	CARASIL syndrome (PT)	10081315
	Asymmetric thigh fold (PT)	10081340
	Persistent Muellerian duct syndrome (PT)	10081352
	Hypermutation (PT)	10081364
	Brunner syndrome (PT)	10081371
	Duplication of inferior vena cava (PT)	10081399
	Bergmeister's papilla (PT)	10081443
	Congenital dyserythropoietic anaemia (PT)	10081457
	Chorea-acanthocytosis (PT)	10081505
	Neuroacanthocytosis (PT)	10081506
	McLeod neuroacanthocytosis syndrome (PT)	10081507
	Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency (PT)	10081516
	GrisCELLI syndrome (PT)	10081517
	ACAD9 deficiency (PT)	10081518
	CTLA4 deficiency (PT)	10081533
	Iris hamartoma (PT)	10081541
	Polyorchidism (PT)	10081542
	Emery-Dreifuss muscular dystrophy (PT)	10081544
	Morgagni-Stewart-Morel syndrome (PT)	10081545
	Unicuspid aortic valve (PT)	10081548
	Infantile fibromatosis (PT)	10081654
	Mucopolysaccharidosis IX (PT)	10081679
	Smith-Magenis syndrome (PT)	10081680
	Adenylosuccinate lyase deficiency (PT)	10081681
	Isodicentric chromosome 15 syndrome (PT)	10081682
	GRACILE syndrome (PT)	10081684
	Kniest dysplasia (PT)	10081685
	Mazabraud's syndrome (PT)	10081724
	NTRK gene fusion overexpression (PT)	10081769
	3M syndrome (PT)	10081775
Coffin-Lowry syndrome (PT)	10081806	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 106 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	TRPV4 gene mutation (PT)	10081831
	Brachyolmia (PT)	10081832
	PAPSS2 gene mutation (PT)	10081833
	Paroxysmal extreme pain disorder (PT)	10081856
	Laband syndrome (PT)	10081859
	Autosomal recessive megaloblastic anaemia (PT)	10081878
	Ring chromosome (PT)	10081894
	Donohue syndrome (PT)	10081896
	Tympanomeningeal fissure (PT)	10081914
	Checkpoint kinase 2 gene mutation (PT)	10081927
	Trisomy 16 (PT)	10081933
	Confined placental mosaicism (PT)	10081934
	PSTPIP1-associated myeloid-related proteinaemia inflammatory syndrome (PT)	10081947
	CHILD syndrome (PT)	10081963
	CYP3A4 polymorphism (PT)	10082012
	Grey matter heterotopia (PT)	10082084
	Short stature homeobox gene mutation (PT)	10082164
	Gap junction protein beta 2 gene mutation (PT)	10082218
	Congenital nasal septum deviation (PT)	10082221
	Shprintzen-Goldberg syndrome (PT)	10082234
	Pfeiffer syndrome (PT)	10082289
	Alpha-thalassaemia-intellectual deficit syndrome (PT)	10082291
	Congenital supraventricular tachycardia (PT)	10082343
	Ogden syndrome (PT)	10082376
	X-linked intellectual disability, Siderius type (PT)	10082377
	Schwartz Jampel syndrome (PT)	10082378
	Woodhouse-Sakati syndrome (PT)	10082379
	Aberrant aortic arch (PT)	10082380
	SADDAN syndrome (PT)	10082381

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 107 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Penta X syndrome (PT)	10082382
	Hyperpipecolic acidaemia (PT)	10082383
	1p36 deletion syndrome (PT)	10082398
	Phelan-McDermid syndrome (PT)	10082417
	Neutrophil Fc gamma RIIIb deficiency (PT)	10082479
	Congenital arterial occlusion (PT)	10082546
	Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency (PT)	10082567
	Familial glucocorticoid deficiency (PT)	10082603
	Connective tissue dysplasia (PT)	10082604
	Uterine cervix canal atresia (PT)	10082605
	Neurodegeneration with brain iron accumulation disorder (PT)	10082633
	Apolipoprotein E e4 gene carrier (PT)	10082637
	Double inlet left ventricle (PT)	10082665
	Congenital bilateral perisylvian syndrome (PT)	10082716
	ROS1 gene rearrangement (PT)	10082790
	Anorectal malformation (PT)	10082798
	Cardiofaciocutaneous syndrome (PT)	10082805
	Papillon-Lefevre syndrome (PT)	10082856
	CFTR gene mutation (PT)	10082864
	RPE65 gene mutation (PT)	10082888
	Paranasal sinus hypoplasia (PT)	10082941
	Congenital LUMBAR syndrome (PT)	10082949
	TORCH infection (PT)	10082952
	Metatropic dysplasia (PT)	10082970
	Pycnodysostosis (PT)	10082973
	CDKL5 deficiency disorder (PT)	10083005
	Congenital ureteropelvic junction obstruction (PT)	10083021
	Glycogen storage disease type IX (PT)	10083034
	Alexander disease (PT)	10083059

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 108 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Hypotonia-cystinuria syndrome (PT)	10083099
	Aicardi-Goutieres syndrome (PT)	10083189
	Mannose-binding lectin deficiency (PT)	10083190
	Dacryocystocoele (PT)	10083192
	Systemic right ventricle (PT)	10083204
	Single atrium (PT)	10083205
	Fibromatosis colli of infancy (PT)	10083212
	Straddling tricuspid valve (PT)	10083223
	Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome (PT)	10083269
	SATB2-associated syndrome (PT)	10083270
	Weaver syndrome (PT)	10083271
	Stahl's ear (PT)	10083305
	Galactosialidosis (PT)	10083306
	Saposin C deficiency (PT)	10083307
	Severe primary insulin like growth factor-1 deficiency (PT)	10083342
	Accessory renal artery (PT)	10083349
	OHVIRA syndrome (PT)	10083351
	Acquired chromosomal abnormality (PT)	10083362
	CYP3A5 polymorphism (PT)	10083372
	Transgenerational epigenetic inheritance (PT)	10083374
	Congenital dengue disease (PT)	10083386
	Odontoma (PT)	10083400
	Desmin myopathy (PT)	10083445
	Nievergelt-Pearlman syndrome (PT)	10083492
	Camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome (PT)	10083494
	Congenital hyperinsulinaemic hypoglycaemia (PT)	10083495
	Congenital rubella syndrome (PT)	10083496
	Rapid-onset dystonia-parkinsonism (PT)	10083658
	Congenital Ebola virus infection (PT)	10083704

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 109 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	CEC syndrome (PT)	10083749
	Abetalipoproteinaemia (PT)	10083851
	Isovaleric acidaemia (PT)	10083852
	Achard Thiers syndrome (PT)	10083853
	Acromicric dysplasia (PT)	10083854
	Alpha-mannosidosis (PT)	10083855
	ADNP syndrome (PT)	10083856
	Alpers disease (PT)	10083857
	Aniridia-cerebellar ataxia-mental deficiency (PT)	10083858
	Andersen-Tawil syndrome (PT)	10083859
	Ablepharon macrostomia syndrome (PT)	10083860
	ADCY5-related dyskinesia (PT)	10083861
	Antley-Bixler syndrome (PT)	10083864
	Acrocallosal syndrome (PT)	10083865
	Acromesomelic dysplasia (PT)	10083866
	AIDS dysmorphic syndrome (PT)	10083867
	Alpha-1 antitrypsin deficiency (PT)	10083869
	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 deficiency (PT)	10083910
	Congenital hypotransferrinaemia (PT)	10083911
	Sarcoglycanopathy (PT)	10083931
	Congenital hypogonadotropic hypogonadism (PT)	10083932
	GM2 gangliosidosis (PT)	10083933
	Congenital growth hormone deficiency (PT)	10083935
	Leukocyte adhesion deficiency type I (PT)	10083936
	Pro-opiomelanocortin deficiency (PT)	10083937
	Cone dystrophy (PT)	10083940
	Coffin Siris syndrome (PT)	10083941
	Congenital myasthenic syndrome (PT)	10083942
	Filippi syndrome (PT)	10083943
	Femoral facial syndrome (PT)	10083944

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 110 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Fountain syndrome (PT)	10083946
	De Barsy syndrome (PT)	10083947
	COPA syndrome (PT)	10083948
	Catel Manzke syndrome (PT)	10083949
	Schmid Fraccaro syndrome (PT)	10083957
	CARD9 deficiency (PT)	10083959
	ASAH1 related disorder (PT)	10083960
	Campomelic syndrome (PT)	10083962
	Baller-Gerold syndrome (PT)	10083963
	Opitz trigonocephaly syndrome (PT)	10083975
	Conradi-Huenermann syndrome (PT)	10084050
	Elbow synostosis (PT)	10084070
	Senior-Loken syndrome (PT)	10084074
	Transcobalamin deficiency (PT)	10084086
	Brown-Vialeto-Van Laere syndrome (PT)	10084089
	Creatine deficiency syndrome (PT)	10084104
	Leptin receptor deficiency (PT)	10084105
	Hyperphenylalaninaemia (PT)	10084106
	Primary coenzyme Q10 deficiency (PT)	10084107
	Inborn error of amino acid metabolism (PT)	10084108
	Pyruvate dehydrogenase complex deficiency (PT)	10084109
	Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (PT)	10084110
	Primary hyperoxaluria (PT)	10084111
	Supernumerary rib (PT)	10084170
	Platelet storage pool deficiency (PT)	10084190
	ADSL gene mutation (PT)	10084193
	Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome (PT)	10084220
	Pallister W syndrome (PT)	10084236
	Cryptotia (PT)	10084250
	Congenital viral hepatitis (PT)	10084251

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 111 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital hepatitis C infection (PT)	10084252
	Asymmetric crying facies (PT)	10084253
	Haemoglobin Lepore trait (PT)	10084259
	Piebaldism (PT)	10084262
	Autoinflammation with infantile enterocolitis (PT)	10084306
	Congenital lymphatic dysplasia (PT)	10084317
	Robinow syndrome (PT)	10084325
	Roberts syndrome (PT)	10084326
	Swyer syndrome (PT)	10084327
	22q11.2 deletion syndrome (PT)	10084363
	Mitochondrial cardiomyopathy (PT)	10084364
	Split hand nystagmus syndrome (PT)	10084376
	Otospondylomegalepiphyseal dysplasia (PT)	10084407
	Otopalatodigital spectrum disorder (PT)	10084408
	Schinz syndrome (PT)	10084409
	Nager syndrome (PT)	10084410
	KBG syndrome (PT)	10084411
	Riedel lobe (PT)	10084530
	Block vertebra (PT)	10084531
	DDX3X syndrome (PT)	10084534
	Myoclonic dystonia (PT)	10084572
	Melanocortin 4 receptor deficiency (PT)	10084582
	CBL gene mutation (PT)	10084604
	KMT2A gene mutation (PT)	10084605
	CALR gene mutation (PT)	10084606
	PRPF8 gene mutation (PT)	10084607
	SRSF2 gene mutation (PT)	10084608
	TP53 gene mutation (PT)	10084609
	ZRSR2 gene mutation (PT)	10084610
	ASXL1 gene mutation (PT)	10084611
	DNMT3A gene mutation (PT)	10084612

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 112 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	EZH2 gene mutation (PT)	10084613
	MPL gene mutation (PT)	10084614
	NPM1 gene mutation (PT)	10084615
	STAG2 gene mutation (PT)	10084616
	U2AF1 gene mutation (PT)	10084617
	FLT3 gene mutation (PT)	10084619
	RUNX1 gene mutation (PT)	10084620
	SF3B1 gene mutation (PT)	10084621
	TET2 gene mutation (PT)	10084622
	WT1 gene mutation (PT)	10084623
	PTPN11 gene mutation (PT)	10084624
	BCOR gene mutation (PT)	10084625
	CEBPA gene mutation (PT)	10084626
	Labrune syndrome (PT)	10084766
	Zeichi-Ceide syndrome (PT)	10084780
	NR5A1 gene mutation (PT)	10084823
	Abnormal DNA methylation (PT)	10084827
	Bifid ureter (PT)	10085056
	Loose anagen syndrome (PT)	10085066
	Congenital COVID-19 (PT)	10085080
	Stiff skin syndrome (PT)	10085085
	Dolichocephaly (PT)	10085104
	JAG1 gene mutation (PT)	10085239
	Heritable pulmonary arterial hypertension (PT)	10085244
	Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome (PT)	10085252
	Inherited otosclerosis (PT)	10085362
	Cayler cardiofacial syndrome (PT)	10085379
	Cone-rod dystrophy (PT)	10085521
	Simpson-Golabi-Behmel syndrome (PT)	10085695
	CHAPLE syndrome (PT)	10085728
	Disseminated superficial actinic porokeratosis (PT)	10085766

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 113 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital arachnoid cyst (PT)	10085780
	VEXAS syndrome (PT)	10085860
	PURA syndrome (PT)	10085882
	Hereditary microcytic anaemia (PT)	10085905
	Haemochromatosis carrier (PT)	10085972
	Chronic atrial and intestinal dysrhythmia syndrome (PT)	10086078
	Epilepsy of infancy with migrating focal seizures (PT)	10086114
	Acatalasaemia (PT)	10086141
	Glycoprotein metabolism disorder (PT)	10086143
	Congenital lactase deficiency (PT)	10086148
	Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PT)	10086163
	Maternally inherited diabetes and deafness (PT)	10086189
	Vallecular cyst (PT)	10086190
	Histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome (PT)	10086258
	BARD 1 gene mutation (PT)	10086271
	Small patella syndrome (PT)	10086423
	Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth) (SMQ) (broad)	20000186
	Abnormal labour (PT)	10000153
	Abnormal labour affecting foetus (PT)	10000154
	Acute fatty liver of pregnancy (PT)	10000746
	Amniocentesis abnormal (PT)	10001959
	Amnioscopy abnormal (PT)	10001965
	Antiphospholipid syndrome (PT)	10002817
	Arrested labour (PT)	10003118
	Artificial rupture of membranes (PT)	10003440
	Bacteriuria in pregnancy (PT)	10004058
	Benign hydatidiform mole (PT)	10004272

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 114 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Breech delivery (PT)	10006346
	Breech extraction (PT)	10006348
	Breech presentation (PT)	10006356
	Brief psychotic disorder, with postpartum onset (PT)	10006362
	Caesarean section (PT)	10006924
	Cephalo-pelvic disproportion (PT)	10008020
	Cervical incompetence (PT)	10008267
	Chloasma (PT)	10008570
	Delayed delivery (PT)	10012186
	Diabetes complicating pregnancy (PT)	10012596
	Drug dependence, antepartum (PT)	10013675
	Drug dependence, postpartum (PT)	10013676
	Eclampsia (PT)	10014129
	Ectopic pregnancy (PT)	10014166
	Ectopic pregnancy termination (PT)	10014168
	Elderly primigravida (PT)	10014349
	Endometritis decidual (PT)	10014792
	Face presentation (PT)	10016035
	Failed forceps delivery (PT)	10016116
	Failed induction of labour (PT)	10016123
	Failed trial of labour (PT)	10016142
	False labour (PT)	10016194
	Foetal arm prolapse (PT)	10016846
	Foetal malposition (PT)	10016863
	Forceps delivery (PT)	10016991
	Gestational diabetes (PT)	10018209
	Glucose tolerance impaired in pregnancy (PT)	10018430
	Glycosuria during pregnancy (PT)	10018475
	Haemorrhage in pregnancy (PT)	10018981
	Herpes gestationis (PT)	10019939
	High foetal head (PT)	10020065

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 115 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Hyperemesis gravidarum (PT)	10020614
	Impetigo herpetiformis (PT)	10021534
	Incoordinate uterine action (PT)	10021648
	Induced labour (PT)	10021718
	Large for dates baby (PT)	10023789
	Locked twins (PT)	10024787
	Malignant hydatidiform mole (PT)	10025598
	Malignant neoplasm of placenta (PT)	10026350
	Mastitis postpartum (PT)	10026889
	Morning sickness (PT)	10027975
	Multiple pregnancy (PT)	10028243
	Obstetrical pulmonary embolism (PT)	10029925
	Obstructed labour (PT)	10029934
	Oligohydramnios (PT)	10030289
	Pelvic haematoma obstetric (PT)	10034248
	Perineal haematoma (PT)	10034520
	Perineal repair breakdown (PT)	10034528
	Pituitary infarction (PT)	10035092
	Placenta praevia (PT)	10035119
	Placenta praevia haemorrhage (PT)	10035121
	Placental disorder (PT)	10035132
	Placental insufficiency (PT)	10035138
	Placental necrosis (PT)	10035139
	Placental polyp (PT)	10035142
	Placental transfusion syndrome (PT)	10035146
	Polyhydramnios (PT)	10036079
	Postpartum hypopituitarism (PT)	10036297
	Postpartum venous thrombosis (PT)	10036300
	Postpartum haemorrhage (PT)	10036417
	Postpartum neurosis (PT)	10036419
	Postpartum sepsis (PT)	10036422
	Postpartum uterine subinvolution (PT)	10036423

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 116 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Pre-eclampsia (PT)	10036485
	Precipitate labour (PT)	10036519
	Pregnancy in habitual aborter (PT)	10036562
	Pregnancy with advanced maternal age (PT)	10036582
	Premature delivery (PT)	10036595
	Premature labour (PT)	10036600
	Premature rupture of membranes (PT)	10036603
	Premature separation of placenta (PT)	10036608
	Previous caesarean section (PT)	10036656
	Prolonged labour (PT)	10036872
	Prolonged pregnancy (PT)	10036877
	Puerperal pyrexia (PT)	10037294
	Retained placenta or membranes (PT)	10038758
	Retained products of conception (PT)	10038773
	Rubella in pregnancy (PT)	10039264
	Shoulder dystocia (PT)	10040613
	Third stage postpartum haemorrhage (PT)	10043449
	Threatened labour (PT)	10043508
	Transverse presentation (PT)	10044456
	Traumatic delivery (PT)	10044520
	Twin pregnancy (PT)	10045188
	Ultrasound antenatal screen abnormal (PT)	10045400
	Umbilical cord around neck (PT)	10045447
	Umbilical cord compression (PT)	10045451
	Umbilical cord prolapse (PT)	10045452
	Umbilical cord short (PT)	10045453
	Umbilical cord vascular disorder (PT)	10045454
	Unstable foetal lie (PT)	10046255
	Uterine atony (PT)	10046763
	Uterine hypertonus (PT)	10046790
Uterine hypotonus (PT)	10046792	
Uterine inversion (PT)	10046796	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 117 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Uterine malposition (PT)	10046800
	Uterine rupture (PT)	10046820
	Vacuum extractor delivery (PT)	10046868
	Vasa praevia (PT)	10047036
	Ruptured ectopic pregnancy (PT)	10048407
	Biopsy chorionic villous abnormal (PT)	10048537
	Umbilical cord abnormality (PT)	10048596
	Tocolysis (PT)	10048773
	Cholestasis of pregnancy (PT)	10049055
	HELLP syndrome (PT)	10049058
	Peripartum cardiomyopathy (PT)	10049430
	Gestational trophoblastic detachment (PT)	10049469
	Afterbirth pain (PT)	10049589
	Metastases to placenta (PT)	10049725
	Uterine contractions during pregnancy (PT)	10049975
	Amniotic infection syndrome of Blane (PT)	10051407
	Amniorrhexis (PT)	10051641
	High risk pregnancy (PT)	10052744
	Brow presentation (PT)	10052848
	Oblique presentation (PT)	10052849
	Labour stimulation (PT)	10052855
	Labour induction (PT)	10052856
	Obstetric infection (PT)	10053636
	Retroplacental haematoma (PT)	10054798
	Placental dysplasia (PT)	10054810
	Cervix dystocia (PT)	10054939
	Cervix cerclage procedure (PT)	10054992
	Intrauterine infection (PT)	10056254
	Maternal distress during labour (PT)	10056391
	Postpartum stress disorder (PT)	10056394
Renal disorder in pregnancy (PT)	10056505	
Thyroid dysfunction in pregnancy (PT)	10056525	

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 118 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Placental chorioangioma (PT)	10056718
	Foetal malpresentation (PT)	10058013
	Maternal therapy to enhance foetal lung maturity (PT)	10058340
	Missed labour (PT)	10059107
	Amniotic cavity disorder (PT)	10060936
	Amniotic cavity infection (PT)	10060937
	Labour complication (PT)	10061050
	Obstetric procedure complication (PT)	10061315
	Placental neoplasm (PT)	10061349
	Uterine contractions abnormal (PT)	10061400
	Complication of pregnancy (PT)	10061452
	Postpartum disorder (PT)	10061469
	Assisted delivery (PT)	10061661
	Complication of delivery (PT)	10061781
	Placenta accreta (PT)	10062936
	Amniotic fluid volume decreased (PT)	10063356
	Amniotic fluid volume increased (PT)	10063357
	Gestational oedema (PT)	10063412
	Rhesus incompatibility (PT)	10063676
	Lymphocytic hypophysitis (PT)	10063685
	Heterotopic pregnancy (PT)	10064228
	Omphalorrhexis (PT)	10064270
	Umbilical cord haemorrhage (PT)	10064534
	Placental infarction (PT)	10064620
	Symphiotomy (PT)	10064625
	Amniotic fluid erythropoietin level increased (PT)	10064845
	Drug exposure before pregnancy (PT)	10064998
	Prophylaxis of abortion (PT)	10065000
	Maternal alcohol use (PT)	10065158
	Varicose veins vaginal (PT)	10066002

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 119 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Polymorphic eruption of pregnancy (PT)	10066100
	Lochial infection (PT)	10066103
	Uterine hyperstimulation (PT)	10066288
	Prophylaxis against Rh isoimmunisation (PT)	10066359
	Maternal death during childbirth (PT)	10066376
	Anaemia of pregnancy (PT)	10066468
	Amniorrhoea (PT)	10066470
	Anaphylactoid syndrome of pregnancy (PT)	10067010
	Venous thrombosis in pregnancy (PT)	10067030
	Amniotic fluid index abnormal (PT)	10067079
	Tubal rupture (PT)	10067553
	Intrapartum haemorrhage (PT)	10067703
	Shortened cervix (PT)	10067726
	Uterine cervix stenosis (PT)	10067732
	Placental hypertrophy (PT)	10068326
	Decidual cast (PT)	10068735
	Mirror syndrome (PT)	10068875
	Discordant twin (PT)	10069150
	Prenatal screening test abnormal (PT)	10069151
	Pregnancy with young maternal age (PT)	10069615
	Uterine dehiscence (PT)	10070301
	Gestational hypertension (PT)	10070538
	External cephalic version (PT)	10070636
	Inferior vena cava syndrome (PT)	10070911
	Subchorionic haemorrhage (PT)	10071010
	Vulvovaginal injury (PT)	10071212
	Exposure via father (PT)	10071403
	Foetal exposure during pregnancy (PT)	10071404
	Foetal exposure timing unspecified (PT)	10071405
	Maternal exposure before pregnancy (PT)	10071406
	Maternal exposure during pregnancy (PT)	10071408
	Foetal exposure during delivery (PT)	10071409

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 120 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Maternal exposure timing unspecified (PT)	10071415
	Foetal monitoring abnormal (PT)	10071507
	Umbilical cord thrombosis (PT)	10071652
	Small size placenta (PT)	10072038
	Chronic villitis of unknown etiology (PT)	10072271
	Delivery outside health facility (PT)	10072446
	Kleihauer-Betke test positive (PT)	10072577
	Subchorionic haematoma (PT)	10072596
	Puerperal infection (PT)	10072652
	Peripartum haemorrhage (PT)	10072693
	Pregnancy of unknown location (PT)	10072811
	Preterm premature rupture of membranes (PT)	10073024
	Prolonged rupture of membranes (PT)	10073027
	Induction of cervix ripening (PT)	10073175
	Postponement of preterm delivery (PT)	10073177
	Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (PT)	10073240
	Perineal injury (PT)	10073329
	Exposure during pregnancy (PT)	10073513
	Ectopic pregnancy under hormonal contraception (PT)	10073727
	Uterine adhesions (PT)	10074333
	Ectopic pregnancy with contraceptive device (PT)	10074497
	Uterine scar (PT)	10074527
	Endometritis bacterial (PT)	10074861
	Hyperreactio luteinalis (PT)	10074866
	Amniotic fluid index decreased (PT)	10075866
	Amniotic fluid index increased (PT)	10075867
	Uterine scar diverticulum (PT)	10076608
	Postpartum thrombosis (PT)	10077022
	Tracheloplasty (PT)	10077464
	Retained placenta operation (PT)	10078243

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 121 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Risk of future pregnancy miscarriage (PT)	10078342
	Uterine compression sutures (PT)	10078738
	Amniotic membrane rupture test positive (PT)	10078834
	Blood type incompatibility (PT)	10078985
	Silent thyroiditis (PT)	10079012
	Umbilical cord cyst (PT)	10079122
	Uterine irritability (PT)	10079224
	Short interpregnancy interval (PT)	10079272
	Drug use disorder, antepartum (PT)	10079382
	Drug use disorder, postpartum (PT)	10079383
	Angiotensin II receptor type 1 antibody positive (PT)	10079737
	Labour augmentation (PT)	10079807
	Maternal cancer in pregnancy (PT)	10079877
	Uterine tachysystole (PT)	10080022
	Paternal exposure during pregnancy (PT)	10080091
	Paternal exposure timing unspecified (PT)	10080092
	Paternal exposure before pregnancy (PT)	10080093
	Chorioamniotic separation (PT)	10080381
	Threatened uterine rupture (PT)	10080427
	Bimanual uterine compression (PT)	10080950
	Placental lake (PT)	10081737
	Placental calcification (PT)	10082008
	Uterine hypokinesia (PT)	10082029
	Placenta duplex (PT)	10082173
	Postpartum anxiety (PT)	10082233
	Asynclitic presentation (PT)	10082614
	Placental cyst (PT)	10083196
	Pelvic girdle pain (PT)	10083336
	Foetal dystocia (PT)	10083545
	Umbilical artery vascular resistance increased (PT)	10084637

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 122 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Superimposed pre-eclampsia (PT)	10084825
	Abnormal cord insertion (PT)	10084854
	Uterine diverticulum (PT)	10084900
	Maternal exposure via partner during pregnancy (PT)	10084938
	Cervix scarring (PT)	10085368
	Foetal vascular malperfusion (PT)	10085689
	Lochiostasis (PT)	10085701
	Uterine artery embolisation (PT)	10085781
	Genital scarring (PT)	10086046
	Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk) (SMQ) (broad)	20000187
	Functional lactation disorders (SMQ) (broad)	20000188
	Galactoceles (PT)	10017590
	Lactation puerperal increased (PT)	10023671
	Mastitis (PT)	10026883
	Mastitis postpartum (PT)	10026889
	Nipple infection (PT)	10029419
	Retracted nipple (PT)	10038944
	Suppressed lactation (PT)	10042576
	Breast milk discoloration (PT)	10058665
	Galactostasis (PT)	10060710
	Lactation disorder (PT)	10061261
	Nipple inflammation (PT)	10064043
	Mastitis fungal (PT)	10065211
	Mastitis bacterial (PT)	10065212
	Lactation inhibition therapy (PT)	10069058
	Neonatal insufficient breast milk syndrome (PT)	10072188
	Viral mastitis (PT)	10074560
	Lactation stimulation therapy (PT)	10079806
	Breast milk odour abnormal (PT)	10080335
	Neonatal exposures via breast milk (SMQ) (broad)	20000189

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 123 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Intoxication by breast feeding (PT)	10049999
	Exposure via breast milk (PT)	10080751
	Maternal exposure during breast feeding (PT)	10080752
	Foetal disorders (SMQ) (broad)	20000190
	Alpha 1 foetoprotein abnormal (PT)	10001773
	Alpha 1 foetoprotein amniotic fluid abnormal (PT)	10001776
	Alpha 1 foetoprotein amniotic fluid increased (PT)	10001778
	Alpha 1 foetoprotein decreased (PT)	10001780
	Alpha 1 foetoprotein increased (PT)	10001781
	Bradycardia foetal (PT)	10006094
	Cerebral infarction foetal (PT)	10008119
	Foetal arrhythmia (PT)	10016847
	Foetal damage (PT)	10016852
	Foetal distress syndrome (PT)	10016855
	Foetal malnutrition (PT)	10016862
	Foetal-maternal haemorrhage (PT)	10016871
	Hydrops foetalis (PT)	10020529
	Maternal death affecting foetus (PT)	10026912
	Maternal drugs affecting foetus (PT)	10026923
	Maternal hypertension affecting foetus (PT)	10026924
	Meconium increased (PT)	10027059
	Tachycardia foetal (PT)	10043074
	Cerebral haemorrhage foetal (PT)	10050157
	Foetal acidosis (PT)	10050347
	Paternal drugs affecting foetus (PT)	10050425
	Meconium in amniotic fluid (PT)	10051133
	Foetal heart rate decreased (PT)	10051136
	Foetal heart rate increased (PT)	10051138
	Foetal heart rate abnormal (PT)	10051139
	Foetal cardiac disorder (PT)	10052088

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 124 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Anaesthetic complication foetal (PT)	10052850
	Foetal cerebrovascular disorder (PT)	10053601
	Radiation injury affecting foetus (PT)	10053602
	Foetal macrosomia (PT)	10053700
	Meconium stain (PT)	10057028
	Foetal therapeutic procedure (PT)	10057294
	Maternal condition affecting foetus (PT)	10057673
	Meconium peritonitis (PT)	10058113
	Biopsy foetal abnormal (PT)	10058370
	Alpha 1 foetoprotein amniotic fluid decreased (PT)	10060746
	Foetal disorder (PT)	10061157
	Foetal heart rate disorder (PT)	10061158
	Haemorrhage foetal (PT)	10061191
	Cordocentesis (PT)	10066447
	Vesicoamniotic shunt (PT)	10068236
	Foetal hypokinesia (PT)	10068461
	Foetal growth restriction (PT)	10070531
	Foetal non-stress test abnormal (PT)	10071516
	Gestational age test abnormal (PT)	10072479
	Foetal heart rate deceleration abnormality (PT)	10074636
	Baseline foetal heart rate variability disorder (PT)	10074638
	Nonreassuring foetal heart rate pattern (PT)	10074641
	Foetal heart rate acceleration abnormality (PT)	10074642
	Sinusoidal foetal heart rate pattern (PT)	10074643
	Umbilical cord occlusion (PT)	10076714
	Foetal tachyarrhythmia (PT)	10077575
	Foetal movement disorder (PT)	10077576
	Foetal anaemia (PT)	10077577
	Ultrasound foetal abnormal (PT)	10077578
	Foetal gastrointestinal tract imaging abnormal	10077579

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 125 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
	(PT)	
	Foetal musculoskeletal imaging abnormal (PT)	10077580
	Foetal renal imaging abnormal (PT)	10077581
	Foetal growth abnormality (PT)	10077582
	Foetal compartment fluid collection (PT)	10077628
	Foetal biophysical profile score equivocal (PT)	10078123
	Foetal biophysical profile score abnormal (PT)	10078124
	Foetal renal impairment (PT)	10078987
	Foetal heart rate indeterminate (PT)	10079882
	Foetal surgery (PT)	10080563
	Enlarged foetal cisterna magna (PT)	10081422
	Foetal cardiac arrest (PT)	10084280
	Neonatal disorders (SMQ) (broad)	20000191
	ABO incompatibility (PT)	10000206
	Acne infantile (PT)	10000507
	Adrenocortical insufficiency neonatal (PT)	10001391
	Agitation neonatal (PT)	10001500
	Anaemia neonatal (PT)	10002068
	Apgar score low (PT)	10002944
	Arrhythmia neonatal (PT)	10003124
	Atelectasis neonatal (PT)	10003599
	Atrial septal defect repair (PT)	10003667
	Birth trauma (PT)	10004954
	Blood loss anaemia neonatal (PT)	10005644
	Breast engorgement in newborn (PT)	10006241
	Bronchopulmonary dysplasia (PT)	10006475
	Cardiac arrest neonatal (PT)	10007516
	Cardio-respiratory arrest neonatal (PT)	10007618
	Cephalhaematoma (PT)	10008014
	Cerebral haemorrhage neonatal (PT)	10008112
	Circulatory failure neonatal (PT)	10009196
	Cleft palate repair (PT)	10009272

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 126 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Coagulation disorder neonatal (PT)	10009732
	Coxsackie viral disease of the newborn (PT)	10011260
	Cranial nerve injury secondary to birth trauma (PT)	10011308
	Cyanosis neonatal (PT)	10011705
	Death neonatal (PT)	10011912
	Diarrhoea neonatal (PT)	10012743
	Diarrhoea infectious neonatal (PT)	10012744
	Disseminated intravascular coagulation in newborn (PT)	10013443
	Drug withdrawal syndrome neonatal (PT)	10013756
	Dyskinesia neonatal (PT)	10013922
	Eczema infantile (PT)	10014198
	Encephalopathy neonatal (PT)	10014633
	Endocardial cushion defect repair (PT)	10014657
	Extraocular retinoblastoma (PT)	10015831
	Facial nerve injury due to birth trauma (PT)	10016056
	Failure to thrive (PT)	10016165
	Fever neonatal (PT)	10016562
	Fontanelle bulging (PT)	10016945
	Fracture of clavicle due to birth trauma (PT)	10017107
	Gangrene neonatal (PT)	10017717
	Granulocytopenia neonatal (PT)	10018688
	Grey syndrome neonatal (PT)	10018723
	Haemorrhagic disease of newborn (PT)	10019008
	Hepatitis neonatal (PT)	10019785
	Hepatocellular damage neonatal (PT)	10019834
	Hepatosplenomegaly neonatal (PT)	10019848
	Hyperbilirubinaemia neonatal (PT)	10020580
	Hyperkinesia neonatal (PT)	10020652
	Hypoglycaemia neonatal (PT)	10020994
	Hypokinesia neonatal (PT)	10021022

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 127 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Hypotonia neonatal (PT)	10021119
	Hypoventilation neonatal (PT)	10021134
	Immature respiratory system (PT)	10021412
	Infantile colic (PT)	10021746
	Infantile scurvy (PT)	10021749
	Infantile spasms (PT)	10021750
	Injury to brachial plexus due to birth trauma (PT)	10022158
	Injury to spinal cord secondary to birth trauma (PT)	10022343
	Intraventricular haemorrhage neonatal (PT)	10022841
	Isoimmune haemolytic disease (PT)	10023052
	Jaundice neonatal (PT)	10023138
	Kernicterus (PT)	10023376
	Late metabolic acidosis of newborn (PT)	10024004
	Lymphocytopenia neonatal (PT)	10025279
	Meconium ileus (PT)	10027058
	Myasthenia gravis neonatal (PT)	10028419
	Neonatal alveolar aeration excessive (PT)	10028918
	Neonatal anoxia (PT)	10028921
	Neonatal asphyxia (PT)	10028923
	Neonatal candida infection (PT)	10028924
	Neonatal diabetes mellitus (PT)	10028933
	Neonatal disorder (PT)	10028934
	Neonatal exchange blood transfusion (PT)	10028937
	Neonatal infective mastitis (PT)	10028950
	Neonatal intestinal obstruction (PT)	10028951
	Neonatal respiratory acidosis (PT)	10028966
	Neonatal respiratory alkalosis (PT)	10028967
	Neonatal respiratory arrest (PT)	10028968
	Neonatal respiratory depression (PT)	10028970
	Neonatal respiratory distress (PT)	10028973

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 128 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Neonatal respiratory distress syndrome (PT)	10028974
	Neonatal respiratory failure (PT)	10028975
	Neonatal thyrotoxicosis (PT)	10028976
	Neuroblastoma (PT)	10029260
	Neutropenia neonatal (PT)	10029358
	Omphalitis (PT)	10030306
	Ophthalmia neonatorum (PT)	10030861
	Patent ductus arteriosus repair (PT)	10034131
	Postmature baby (PT)	10036392
	Premature baby (PT)	10036590
	Purpura neonatal (PT)	10037557
	Pyloromyotomy (PT)	10037626
	Rash neonatal (PT)	10037871
	Renal failure neonatal (PT)	10038447
	Repair of imperforate rectum (PT)	10038570
	Respiratory tract haemorrhage neonatal (PT)	10038728
	Retinopathy of prematurity (PT)	10038933
	Sepsis neonatal (PT)	10040049
	Small for dates baby (PT)	10041092
	Somnolence neonatal (PT)	10041350
	Subarachnoid haemorrhage neonatal (PT)	10042317
	Subdural haemorrhage neonatal (PT)	10042365
	Sudden infant death syndrome (PT)	10042440
	Tetanus neonatorum (PT)	10043378
	Thrombocytopenia neonatal (PT)	10043557
	Thrombophlebitis neonatal (PT)	10043586
	Transient hypogammaglobulinaemia of infancy (PT)	10044388
	Transient tachypnoea of the newborn (PT)	10044403
	Tremor neonatal (PT)	10044575
	Umbilical sepsis (PT)	10045470
	Urinary tract infection neonatal (PT)	10046573
	Ventricular septal defect repair (PT)	10047301

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 129 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Vision abnormal neonatal (PT)	10047511
	Weight decrease neonatal (PT)	10047894
	Hypertonia neonatal (PT)	10048615
	Immature larynx (PT)	10048855
	Neonatal hyponatraemia (PT)	10049222
	Neonatal hypotension (PT)	10049223
	Herpes simplex virus conjunctivitis neonatal (PT)	10049458
	Neonatal tachycardia (PT)	10049775
	Renal impairment neonatal (PT)	10049776
	Melaena neonatal (PT)	10049777
	Neonatal anuria (PT)	10049778
	Peripheral oedema neonatal (PT)	10049779
	Neonatal cardiac failure (PT)	10049780
	Hypertension neonatal (PT)	10049781
	Neonatal neuroblastoma (PT)	10049793
	Neonatal hepatomegaly (PT)	10049995
	Intoxication by breast feeding (PT)	10049999
	Hypothermia neonatal (PT)	10050080
	Neonatal hypoxia (PT)	10050081
	Poor weight gain neonatal (PT)	10050086
	Cardiomyopathy neonatal (PT)	10050111
	Haemolysis neonatal (PT)	10050190
	Hygroma colli (PT)	10050249
	Neonatal oversedation (PT)	10050395
	Neonatal multi-organ failure (PT)	10050401
	Pulmonary oedema neonatal (PT)	10050459
	Leukopenia neonatal (PT)	10050504
	Floppy infant (PT)	10051004
	Meconium abnormal (PT)	10051132
	High-pitched crying (PT)	10052286
	Periventricular leukomalacia (PT)	10052594

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 130 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Systemic-pulmonary artery shunt (PT)	10052717
	Anaesthetic complication neonatal (PT)	10052851
	Fontanelle depressed (PT)	10053214
	Neonatal pneumonia (PT)	10053584
	Meningoencephalitis herpes simplex neonatal (PT)	10053586
	Neonatal mucocutaneous herpes simplex (PT)	10053587
	Group B streptococcus neonatal sepsis (PT)	10053588
	Pulmonary dysmaturity syndrome (PT)	10053766
	Inclusion conjunctivitis neonatal (PT)	10053991
	Delayed closure of cranial sutures (PT)	10054008
	Delayed fontanelle closure (PT)	10054034
	Neonatal respiratory distress syndrome	10054933
	prophylaxis (PT)	
	Necrotising enterocolitis neonatal (PT)	10055667
	Erythema toxicum neonatorum (PT)	10056274
	Caput succedaneum (PT)	10056311
	Perinatal brain damage (PT)	10056392
	Bradycardia neonatal (PT)	10056471
	Neonatal cholestasis (PT)	10056528
	Neonatal warming therapy (PT)	10056585
	Incubator therapy (PT)	10056613
	Apgar score abnormal (PT)	10056850
	Neonatal hypoparathyroidism (PT)	10056974
	Cleft lip repair (PT)	10056999
	Neonatal tetany (PT)	10057037
	Meconium plug syndrome (PT)	10057075
	Neonatal tachypnoea (PT)	10057183
	Cranial sutures widening (PT)	10058604
	Poor sucking reflex (PT)	10058605
	Meningitis neonatal (PT)	10058780
	Neonatal intestinal dilatation (PT)	10058934
	Neonatal aspiration (PT)	10059033

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 131 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Overfeeding of infant (PT)	10059260
	Coma neonatal (PT)	10059497
	Head circumference abnormal (PT)	10060043
	Polycythaemia neonatorum (PT)	10060476
	Alloimmunisation (PT)	10060935
	Neonatal infection (PT)	10061308
	Oedema neonatal (PT)	10061317
	Respiratory disorder neonatal (PT)	10061484
	Neonatal complications of substance abuse (PT)	10061862
	Haemorrhage neonatal (PT)	10061993
	Infantile spitting up (PT)	10063338
	Balloon atrial septostomy (PT)	10064200
	Funisitis (PT)	10064502
	Venous thrombosis neonatal (PT)	10064602
	Thymus enlargement (PT)	10065588
	Arterial switch operation (PT)	10066129
	Aorticopulmonary window repair (PT)	10066834
	Tetralogy of Fallot repair (PT)	10067017
	Low birth weight baby (PT)	10067508
	Umbilical granuloma (PT)	10067731
	Pulmonary air leakage (PT)	10067826
	Norwood procedure (PT)	10068098
	Atrial switch operation (PT)	10068964
	Gaspings syndrome (PT)	10069162
	Subgaleal haematoma (PT)	10069510
	Perinatal HIV infection (PT)	10071049
	Growth failure (PT)	10071095
	Maternal exposure during delivery (PT)	10071407
	Early infantile epileptic encephalopathy with burst-suppression (PT)	10071545
	Breast milk substitute intolerance (PT)	10072187
	Umbilical discharge (PT)	10072595

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 132 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Neonatal behavioural syndrome (PT)	10072605
	Transient neonatal pustular melanosis (PT)	10072688
	Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (PT)	10072968
	Lenticulostriatal vasculopathy (PT)	10073774
	Perinatal stroke (PT)	10073945
	Parenteral nutrition associated liver disease (PT)	10074151
	Disturbance of thermoregulation of newborn (PT)	10074158
	Neonatal gastrointestinal haemorrhage (PT)	10074159
	Neonatal intestinal perforation (PT)	10074160
	Dry lung syndrome (PT)	10074163
	Meconium cyst (PT)	10074182
	Fixed bowel loop (PT)	10074216
	Junctional ectopic tachycardia (PT)	10074640
	Perinatal HBV infection (PT)	10075233
	Infantile vomiting (PT)	10075315
	Poor feeding infant (PT)	10075316
	Infantile haemangioma (PT)	10075378
	Neonatal testicular torsion (PT)	10075380
	Transient hypothyroxinaemia of prematurity (PT)	10075901
	Feeding intolerance (PT)	10076042
	Neonatal gastrointestinal disorder (PT)	10076388
	Meconium aspiration syndrome (PT)	10076496
	Periventricular haemorrhage neonatal (PT)	10076706
	Infantile back arching (PT)	10077276
	Infantile apnoea (PT)	10077321
	Epileptic encephalopathy (PT)	10077380
	Sporadic infantile bilateral striatal necrosis (PT)	10077451
	Neonatal toxicity (PT)	10078986
	Neonatal hypocalcaemia (PT)	10079306
	Posthaemorrhagic hydrocephalus (PT)	10079859

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 133 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Neonatal deafness (PT)	10080897
	Subgaleal haemorrhage (PT)	10080900
	Neonatal hypoacusis (PT)	10080902
	Birth defect correction (PT)	10081218
	Truncus arteriosus repair (PT)	10081508
	Neonatal bradyarrhythmia (PT)	10082054
	Neonatal tachyarrhythmia (PT)	10082055
	Neonatal pneumothorax (PT)	10082056
	Neonatal seizure (PT)	10082067
	Neonatal epileptic seizure (PT)	10082068
	Infant sedation (PT)	10082187
	Neonatal sinus bradycardia (PT)	10082188
	Infant irritability (PT)	10082189
	Constipation neonatal (PT)	10082190
	Neonatal sinus tachycardia (PT)	10082191
	Administration site reaction neonatal (PT)	10082193
	Pulmonary haemorrhage neonatal (PT)	10082194
	Infant dyschezia (PT)	10082228
	Small fontanelle (PT)	10082319
	Neonatal deformity (PT)	10082494
	Infantile acropustulosis (PT)	10083179
	Postnatal growth restriction (PT)	10083523
	Neonatal Crohn's disease (PT)	10084237
	Neonatal dyspnoea (PT)	10084238
	Midline head position (PT)	10084324
	Finnegan score increased (PT)	10085520
	Brief resolved unexplained event (PT)	10086181
	Delayed umbilical cord clamping (PT)	10086215
	Suck-swallow breathing coordination disturbance (PT)	10086396
	Neonatal hyperglycaemia (PT)	10086425
	Termination of pregnancy and risk of abortion	20000192

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 134 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
	(SMQ) (broad)	
	Aborted pregnancy (PT)	10000209
	Abortion (PT)	10000210
	Abortion complete complicated (PT)	10000212
	Abortion incomplete (PT)	10000217
	Abortion incomplete complicated (PT)	10000218
	Abortion induced (PT)	10000220
	Abortion induced complete complicated (PT)	10000221
	Abortion induced complicated (PT)	10000223
	Abortion induced incomplete complicated (PT)	10000225
	Abortion infected (PT)	10000228
	Abortion missed (PT)	10000230
	Abortion spontaneous (PT)	10000234
	Abortion spontaneous complete complicated (PT)	10000236
	Abortion spontaneous complicated (PT)	10000238
	Abortion spontaneous incomplete complicated (PT)	10000239
	Abortion threatened (PT)	10000242
	Evacuation of retained products of conception (PT)	10015550
	Mycoplasmal postabortal fever (PT)	10028479
	Post abortion complication (PT)	10036244
	Post abortion haemorrhage (PT)	10036246
	Stillbirth (PT)	10042062
	Imminent abortion (PT)	10051459
	Induced abortion haemorrhage (PT)	10052844
	Induced abortion infection (PT)	10052845
	Abortion early (PT)	10052846
	Abortion late (PT)	10052847
	Induced abortion failed (PT)	10053191
	Abortion induced incomplete (PT)	10053984
	Foetal death (PT)	10055690
	Abnormal product of conception (PT)	10060927

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 135 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Abortion induced complete (PT)	10060928
	Post abortion infection (PT)	10061467
	Abortion complete (PT)	10061614
	Abortion complicated (PT)	10061615
	Abortion spontaneous complete (PT)	10061616
	Abortion spontaneous incomplete (PT)	10061617
	Habitual abortion (PT)	10062935
	Biochemical pregnancy (PT)	10063639
	Molar abortion (PT)	10065942
	Abortion of ectopic pregnancy (PT)	10066266
	Selective abortion (PT)	10067499
	Vanishing twin syndrome (PT)	10071398
	Foeticide (PT)	10075033
	Premature baby death (PT)	10076700
	Anembryonic gestation (PT)	10079814
	Lithopedion (PT)	10082976
	Vacuum aspiration (PT)	10083276
	Normal pregnancy conditions and outcomes (SMQ) (broad)	20000193
	Alpha 1 foetoprotein amniotic fluid normal (PT)	10001779
	Alpha 1 foetoprotein normal (PT)	10001782
	Amniocentesis normal (PT)	10001963
	Amnioscopy normal (PT)	10001966
	Breast engorgement (PT)	10006240
	Multigravida (PT)	10028160
	Multiparous (PT)	10028163
	Normal labour (PT)	10029767
	Normal newborn (PT)	10029769
	Nulliparous (PT)	10029827
	Parity (PT)	10033997
	Pregnancy (PT)	10036556
	Pregnancy on oral contraceptive (PT)	10036567

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 Week 96 CSR

Listing 16.2.7-3 (Page 136 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Pregnancy test positive (PT)	10036575
	Pregnancy test urine positive (PT)	10036578
	Primigravida (PT)	10036757
	Primiparous (PT)	10036758
	Ultrasound antenatal screen normal (PT)	10045401
	Unintended pregnancy (PT)	10045542
	Unwanted pregnancy (PT)	10046267
	Postpartum state (PT)	10048738
	Normal foetus (PT)	10049081
	Live birth (PT)	10049550
	Pregnancy of partner (PT)	10050192
	Foetal heart rate normal (PT)	10051140
	First trimester pregnancy (PT)	10052395
	Second trimester pregnancy (PT)	10052396
	Third trimester pregnancy (PT)	10052397
	Prenatal care (PT)	10052859
	Pregnancy with injectable contraceptive (PT)	10053394
	Biopsy foetal normal (PT)	10058398
	Labour pain (PT)	10059204
	Pregnancy with implant contraceptive (PT)	10063122
	Pregnancy with contraceptive device (PT)	10063130
	False negative pregnancy test (PT)	10063476
	Pregnancy after post coital contraception (PT)	10063671
	Pregnancy with contraceptive patch (PT)	10067082
	Delivery (PT)	10067647
	Pregnancy on contraceptive (PT)	10067667
	Human chorionic gonadotropin increased (PT)	10071332
	Human chorionic gonadotropin positive (PT)	10071335
	Term birth (PT)	10072953
	Planning to become pregnant (PT)	10076056
	Caesarean delivery on maternal request (PT)	10076983
	Newborn head moulding (PT)	10077984

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Listing 16.2.7-3 (Page 137 of 137)
Case retrieval strategy

Safety topic	MedDRA term selection of adverse events	MedDRA code
Reproductive toxicity	Birth weight normal (PT)	10078661
	Cervical dilatation (PT)	10079273
	Term baby (PT)	10080681
	Amniotic fluid index normal (PT)	10086422

MedDRA version 24.1, Case Retrieval Strategy version released 2021-11-26.

/csr_3/pgm/saf/lcsr.sas@@/main/3-05FEB2022:10:46

Final

Anhang 4-G.7: Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM zu patientenberichteten Endpunkten

Anhang 4-G.7.1: Symptomatik gemäß MDASI-CML - Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Pain At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.4 (-0.7, -0.1)	65	0.2 (-0.3, 0.6)	-0.6 (-1.2, -0.1)	0.027
Week 4	138	-0.4 (-0.8, 0.0)	61	0.3 (-0.3, 1.0)	-0.7 (-1.5, 0.0)	0.051
Week 8	131	-0.5 (-0.9, -0.1)	57	0.2 (-0.4, 0.8)	-0.7 (-1.3, 0.0)	0.056
Week 12	125	-0.2 (-0.7, 0.2)	52	-0.1 (-0.7, 0.5)	-0.1 (-0.8, 0.6)	0.760
Week 16	117	-0.4 (-0.8, 0.0)	47	-0.1 (-0.7, 0.5)	-0.3 (-1.0, 0.4)	0.463
Week 24	106	-0.5 (-0.9, -0.0)	39	0.0 (-0.7, 0.7)	-0.5 (-1.3, 0.4)	0.261
Week 36	86	-0.4 (-0.9, 0.0)	23	0.2 (-0.6, 1.0)	-0.7 (-1.6, 0.3)	0.167
Week 48	88	-0.7 (-1.1, -0.4)	21	0.3 (-0.4, 1.1)	-1.1 (-1.9, -0.3)	0.009
Week 96	70	-0.5 (-1.0, 0.1)	13	0.5 (-0.6, 1.6)	-0.9 (-2.2, 0.3)	0.127

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-1.1 (-1.5, -0.8)	65	-0.8 (-1.3, -0.3)	-0.4 (-1.0, 0.3)	0.259
Week 4	138	-0.9 (-1.3, -0.5)	61	-0.7 (-1.2, -0.1)	-0.2 (-0.9, 0.5)	0.555
Week 8	131	-0.9 (-1.3, -0.5)	57	-0.5 (-1.1, 0.1)	-0.4 (-1.1, 0.4)	0.318
Week 12	125	-1.0 (-1.4, -0.6)	52	-0.8 (-1.4, -0.2)	-0.2 (-0.9, 0.4)	0.491
Week 16	117	-1.4 (-1.8, -1.0)	47	-0.9 (-1.6, -0.3)	-0.4 (-1.2, 0.3)	0.255
Week 24	106	-1.4 (-1.8, -0.9)	39	-0.8 (-1.5, -0.1)	-0.5 (-1.4, 0.3)	0.198
Week 36	86	-1.0 (-1.5, -0.6)	23	-0.8 (-1.7, 0.0)	-0.2 (-1.2, 0.8)	0.698
Week 48	88	-1.5 (-2.0, -1.0)	21	-0.8 (-1.8, 0.1)	-0.7 (-1.7, 0.4)	0.230
Week 96	70	-1.1 (-1.7, -0.6)	13	-0.9 (-2.1, 0.2)	-0.2 (-1.5, 1.1)	0.745

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Nausea At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.5 (-0.7, -0.2)	65	0.6 (0.3, 1.0)	-1.1 (-1.6, -0.7)	<0.001
Week 4	138	-0.3 (-0.7, 0.0)	61	1.9 (1.3, 2.4)	-2.2 (-2.9, -1.6)	<0.001
Week 8	131	-0.5 (-0.8, -0.2)	57	0.8 (0.3, 1.3)	-1.3 (-1.8, -0.7)	<0.001
Week 12	125	-0.4 (-0.8, -0.1)	52	0.7 (0.2, 1.2)	-1.2 (-1.8, -0.6)	<0.001
Week 16	117	-0.4 (-0.7, -0.0)	47	0.9 (0.4, 1.5)	-1.3 (-1.9, -0.6)	<0.001
Week 24	106	-0.5 (-0.9, -0.2)	39	0.6 (0.0, 1.1)	-1.1 (-1.7, -0.4)	<0.001
Week 36	86	-0.7 (-1.0, -0.4)	23	0.1 (-0.4, 0.6)	-0.8 (-1.4, -0.2)	0.006
Week 48	88	-0.7 (-1.0, -0.3)	21	0.3 (-0.4, 0.9)	-0.9 (-1.7, -0.2)	0.009
Week 96	70	-0.4 (-0.9, -0.0)	13	-0.0 (-1.0, 0.9)	-0.4 (-1.5, 0.7)	0.468

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.4 (-0.8, -0.1)	65	0.1 (-0.4, 0.7)	-0.6 (-1.2, 0.1)	0.085
Week 4	138	-0.0 (-0.4, 0.4)	61	-0.1 (-0.8, 0.5)	0.1 (-0.6, 0.9)	0.732
Week 8	131	-0.1 (-0.5, 0.4)	57	0.6 (-0.1, 1.3)	-0.7 (-1.5, 0.1)	0.100
Week 12	125	-0.6 (-1.1, -0.2)	52	-0.1 (-0.7, 0.6)	-0.6 (-1.3, 0.2)	0.140
Week 16	117	-0.9 (-1.3, -0.5)	47	-0.1 (-0.7, 0.5)	-0.7 (-1.5, -0.0)	0.043
Week 24	106	-0.4 (-0.8, 0.1)	39	0.1 (-0.6, 0.8)	-0.5 (-1.3, 0.3)	0.234
Week 36	86	-0.5 (-1.0, 0.0)	23	0.4 (-0.5, 1.3)	-0.9 (-1.9, 0.2)	0.096
Week 48	88	-0.5 (-1.0, 0.0)	21	0.1 (-0.8, 1.0)	-0.6 (-1.6, 0.4)	0.231
Week 96	70	-0.4 (-1.0, 0.2)	13	0.3 (-1.0, 1.6)	-0.7 (-2.1, 0.7)	0.311

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Feeling Of Being Upset At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.9 (-1.2, -0.6)	65	-0.4 (-0.9, 0.1)	-0.5 (-1.1, 0.1)	0.094
Week 4	138	-0.9 (-1.4, -0.5)	61	-0.5 (-1.1, 0.2)	-0.5 (-1.2, 0.3)	0.207
Week 8	131	-0.5 (-1.0, -0.1)	57	-0.2 (-0.9, 0.5)	-0.3 (-1.1, 0.5)	0.415
Week 12	125	-1.0 (-1.4, -0.7)	52	-0.5 (-1.1, 0.1)	-0.5 (-1.2, 0.2)	0.129
Week 16	117	-1.3 (-1.6, -0.9)	47	-0.5 (-1.1, 0.0)	-0.7 (-1.4, -0.1)	0.034
Week 24	106	-0.9 (-1.4, -0.5)	39	-0.5 (-1.2, 0.2)	-0.4 (-1.2, 0.4)	0.293
Week 36	86	-0.9 (-1.3, -0.5)	23	-0.8 (-1.6, -0.0)	-0.1 (-1.0, 0.8)	0.845
Week 48	88	-1.1 (-1.5, -0.6)	21	-0.2 (-1.0, 0.6)	-0.8 (-1.7, 0.1)	0.075
Week 96	70	-0.8 (-1.3, -0.2)	13	-0.3 (-1.4, 0.9)	-0.5 (-1.8, 0.8)	0.432

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Shortness Of Breath At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.5 (-0.8, -0.2)	65	-0.1 (-0.6, 0.4)	-0.4 (-0.9, 0.1)	0.152
Week 4	138	-0.4 (-0.8, -0.1)	61	-0.1 (-0.6, 0.4)	-0.3 (-0.9, 0.3)	0.325
Week 8	131	-0.7 (-1.0, -0.3)	57	0.0 (-0.5, 0.5)	-0.7 (-1.3, -0.0)	0.036
Week 12	125	-0.5 (-0.9, -0.2)	52	-0.4 (-0.9, 0.1)	-0.1 (-0.7, 0.5)	0.683
Week 16	117	-0.6 (-1.0, -0.3)	47	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.4 (-1.1, 0.2)	0.182
Week 24	106	-0.4 (-0.8, -0.0)	39	-0.2 (-0.8, 0.4)	-0.2 (-0.9, 0.5)	0.524
Week 36	86	-0.2 (-0.7, 0.3)	23	-0.4 (-1.2, 0.5)	0.2 (-0.8, 1.1)	0.725
Week 48	88	-0.8 (-1.2, -0.4)	21	0.1 (-0.6, 0.8)	-0.9 (-1.7, -0.1)	0.021
Week 96	70	-0.2 (-0.7, 0.3)	13	0.4 (-0.8, 1.5)	-0.6 (-1.8, 0.6)	0.351

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Remembering Things At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.2 (-0.5, 0.1)	65	-0.2 (-0.7, 0.3)	0.0 (-0.5, 0.5)	0.971
Week 4	138	-0.3 (-0.7, -0.0)	61	-0.4 (-0.9, 0.0)	0.1 (-0.4, 0.7)	0.690
Week 8	131	-0.1 (-0.5, 0.3)	57	-0.1 (-0.6, 0.5)	-0.0 (-0.7, 0.6)	0.882
Week 12	125	-0.3 (-0.6, 0.1)	52	-0.3 (-0.8, 0.3)	0.0 (-0.6, 0.6)	0.983
Week 16	117	-0.5 (-0.8, -0.1)	47	-0.3 (-0.8, 0.2)	-0.1 (-0.7, 0.4)	0.664
Week 24	106	-0.4 (-0.7, 0.0)	39	0.1 (-0.5, 0.7)	-0.4 (-1.1, 0.2)	0.209
Week 36	86	0.1 (-0.4, 0.6)	23	0.1 (-0.8, 0.9)	0.0 (-0.9, 1.0)	0.938
Week 48	88	-0.1 (-0.5, 0.3)	21	-0.3 (-1.0, 0.5)	0.1 (-0.7, 1.0)	0.753
Week 96	70	0.1 (-0.4, 0.5)	13	-0.3 (-1.2, 0.6)	0.4 (-0.6, 1.4)	0.436

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack Of Appetite At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.5 (-0.7, -0.3)	65	0.2 (-0.1, 0.6)	-0.7 (-1.2, -0.3)	<0.001
Week 4	138	-0.4 (-0.7, -0.0)	61	1.0 (0.5, 1.5)	-1.4 (-2.0, -0.8)	<0.001
Week 8	131	-0.1 (-0.5, 0.2)	57	0.4 (-0.1, 0.9)	-0.5 (-1.1, 0.1)	0.117
Week 12	125	-0.3 (-0.6, 0.0)	52	0.1 (-0.4, 0.6)	-0.4 (-1.0, 0.2)	0.178
Week 16	117	-0.8 (-1.1, -0.5)	47	0.2 (-0.2, 0.7)	-1.0 (-1.6, -0.4)	<0.001
Week 24	106	-0.6 (-0.9, -0.2)	39	0.5 (-0.1, 1.0)	-1.0 (-1.7, -0.4)	0.002
Week 36	86	-0.7 (-1.0, -0.4)	23	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.4 (-1.0, 0.1)	0.124
Week 48	88	-0.7 (-1.0, -0.3)	21	-0.1 (-0.7, 0.5)	-0.6 (-1.3, 0.1)	0.089
Week 96	70	-0.6 (-1.0, -0.2)	13	-0.0 (-0.8, 0.8)	-0.6 (-1.5, 0.3)	0.222

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Feeling Drowsy (Sleepy) At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.5 (-0.8, -0.2)	65	0.1 (-0.4, 0.6)	-0.6 (-1.2, -0.0)	0.037
Week 4	138	-0.2 (-0.6, 0.2)	61	0.0 (-0.6, 0.7)	-0.3 (-1.0, 0.5)	0.485
Week 8	131	-0.0 (-0.5, 0.4)	57	0.2 (-0.4, 0.8)	-0.2 (-1.0, 0.5)	0.523
Week 12	125	-0.6 (-1.0, -0.1)	52	0.5 (-0.2, 1.1)	-1.0 (-1.8, -0.3)	0.009
Week 16	117	-0.8 (-1.2, -0.4)	47	0.3 (-0.3, 0.9)	-1.1 (-1.8, -0.4)	0.002
Week 24	106	-0.7 (-1.1, -0.2)	39	0.1 (-0.6, 0.7)	-0.7 (-1.5, 0.0)	0.054
Week 36	86	-0.4 (-0.9, 0.0)	23	0.1 (-0.8, 0.9)	-0.5 (-1.5, 0.5)	0.296
Week 48	88	-0.8 (-1.3, -0.4)	21	-0.1 (-1.0, 0.7)	-0.7 (-1.7, 0.2)	0.138
Week 96	70	-0.5 (-1.1, 0.1)	13	-0.0 (-1.3, 1.3)	-0.5 (-1.9, 1.0)	0.513

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Having A Dry Mouth At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.9 (-1.2, -0.7)	65	-0.3 (-0.7, 0.2)	-0.7 (-1.2, -0.1)	0.012
Week 4	138	-0.9 (-1.3, -0.5)	61	-0.2 (-0.7, 0.4)	-0.7 (-1.4, -0.1)	0.026
Week 8	131	-0.6 (-1.0, -0.3)	57	-0.2 (-0.7, 0.4)	-0.4 (-1.1, 0.2)	0.183
Week 12	125	-0.7 (-1.1, -0.3)	52	-0.2 (-0.7, 0.4)	-0.5 (-1.2, 0.1)	0.115
Week 16	117	-1.0 (-1.4, -0.7)	47	-0.5 (-1.0, 0.1)	-0.6 (-1.2, 0.1)	0.074
Week 24	106	-1.0 (-1.3, -0.6)	39	-0.2 (-0.8, 0.4)	-0.8 (-1.5, -0.1)	0.023
Week 36	86	-0.9 (-1.4, -0.5)	23	-0.5 (-1.3, 0.3)	-0.4 (-1.4, 0.5)	0.336
Week 48	88	-1.3 (-1.7, -1.0)	21	-0.4 (-1.1, 0.2)	-0.9 (-1.6, -0.2)	0.017
Week 96	70	-1.0 (-1.4, -0.5)	13	-0.1 (-1.1, 0.9)	-0.8 (-2.0, 0.3)	0.139

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Feeling Sad At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.8 (-1.0, -0.5)	65	-0.3 (-0.7, 0.2)	-0.5 (-1.0, 0.1)	0.077
Week 4	138	-0.8 (-1.1, -0.4)	61	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.6 (-1.2, 0.0)	0.063
Week 8	131	-0.6 (-1.0, -0.3)	57	-0.1 (-0.6, 0.5)	-0.6 (-1.3, 0.1)	0.088
Week 12	125	-0.6 (-1.0, -0.2)	52	-0.4 (-0.9, 0.2)	-0.2 (-0.9, 0.5)	0.531
Week 16	117	-1.0 (-1.3, -0.7)	47	-0.5 (-1.1, -0.0)	-0.4 (-1.0, 0.2)	0.146
Week 24	106	-1.0 (-1.4, -0.6)	39	-0.0 (-0.7, 0.6)	-1.0 (-1.7, -0.2)	0.009
Week 36	86	-0.6 (-1.0, -0.2)	23	-0.5 (-1.2, 0.2)	-0.2 (-1.0, 0.6)	0.676
Week 48	88	-0.9 (-1.3, -0.5)	21	-0.4 (-1.2, 0.4)	-0.5 (-1.4, 0.3)	0.221
Week 96	70	-0.5 (-1.0, -0.0)	13	-0.3 (-1.4, 0.9)	-0.2 (-1.5, 1.0)	0.690

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Vomiting At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.2 (-0.4, -0.0)	65	0.4 (0.1, 0.6)	-0.6 (-0.9, -0.3)	<0.001
Week 4	138	-0.2 (-0.5, 0.2)	61	1.2 (0.8, 1.7)	-1.4 (-2.0, -0.8)	<0.001
Week 8	131	-0.3 (-0.5, -0.1)	57	0.3 (0.0, 0.6)	-0.6 (-1.0, -0.3)	<0.001
Week 12	125	-0.2 (-0.4, 0.1)	52	0.5 (0.1, 0.9)	-0.7 (-1.2, -0.2)	0.006
Week 16	117	-0.2 (-0.4, 0.1)	47	0.4 (0.0, 0.7)	-0.5 (-1.0, -0.1)	0.016
Week 24	106	-0.2 (-0.5, -0.0)	39	0.4 (0.1, 0.8)	-0.7 (-1.1, -0.3)	0.002
Week 36	86	-0.2 (-0.4, -0.1)	23	-0.2 (-0.5, 0.2)	-0.1 (-0.4, 0.3)	0.780
Week 48	88	-0.2 (-0.5, 0.0)	21	0.3 (-0.1, 0.7)	-0.5 (-1.0, -0.1)	0.028
Week 96	70	-0.3 (-0.5, -0.0)	13	0.1 (-0.4, 0.5)	-0.3 (-0.8, 0.2)	0.190

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Numbness Or Tingling At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.1 (-0.4, 0.1)	65	0.2 (-0.3, 0.6)	-0.3 (-0.8, 0.2)	0.237
Week 4	138	-0.5 (-0.8, -0.1)	61	-0.1 (-0.5, 0.4)	-0.4 (-0.9, 0.1)	0.138
Week 8	131	-0.2 (-0.5, 0.2)	57	0.3 (-0.2, 0.9)	-0.5 (-1.1, 0.1)	0.111
Week 12	125	0.1 (-0.3, 0.5)	52	0.3 (-0.3, 0.9)	-0.2 (-0.9, 0.5)	0.526
Week 16	117	-0.2 (-0.6, 0.2)	47	0.1 (-0.5, 0.6)	-0.3 (-0.9, 0.4)	0.420
Week 24	106	-0.2 (-0.6, 0.1)	39	0.1 (-0.5, 0.7)	-0.4 (-1.0, 0.3)	0.283
Week 36	86	-0.0 (-0.4, 0.4)	23	-0.1 (-0.9, 0.6)	0.1 (-0.8, 0.9)	0.866
Week 48	88	0.0 (-0.4, 0.4)	21	0.1 (-0.7, 0.8)	-0.1 (-0.9, 0.8)	0.888
Week 96	70	-0.0 (-0.5, 0.5)	13	0.7 (-0.4, 1.7)	-0.7 (-1.8, 0.4)	0.225

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Diarrhea At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.3 (-0.6, -0.1)	65	1.4 (1.0, 1.8)	-1.7 (-2.2, -1.3)	<0.001
Week 4	138	-0.2 (-0.6, 0.1)	61	2.5 (2.0, 3.1)	-2.8 (-3.4, -2.1)	<0.001
Week 8	131	-0.2 (-0.6, 0.1)	57	1.4 (0.9, 1.9)	-1.6 (-2.2, -1.0)	<0.001
Week 12	125	-0.2 (-0.5, 0.1)	52	1.3 (0.8, 1.7)	-1.5 (-2.0, -0.9)	<0.001
Week 16	117	-0.3 (-0.7, 0.1)	47	1.5 (0.9, 2.1)	-1.8 (-2.4, -1.1)	<0.001
Week 24	106	-0.3 (-0.7, 0.0)	39	1.0 (0.4, 1.6)	-1.4 (-2.0, -0.7)	<0.001
Week 36	86	-0.1 (-0.5, 0.3)	23	1.1 (0.4, 1.8)	-1.2 (-2.0, -0.4)	0.003
Week 48	88	-0.5 (-0.8, -0.2)	21	1.5 (1.0, 2.1)	-2.0 (-2.7, -1.4)	<0.001
Week 96	70	-0.6 (-0.9, -0.2)	13	1.2 (0.5, 1.9)	-1.8 (-2.6, -1.0)	<0.001

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Swollen Limbs,Abdomen,Eyes At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.5 (-0.7, -0.2)	65	-0.4 (-0.8, -0.0)	-0.1 (-0.5, 0.4)	0.766
Week 4	138	-0.6 (-0.8, -0.3)	61	-0.5 (-0.9, -0.1)	-0.1 (-0.6, 0.4)	0.694
Week 8	131	-0.5 (-0.8, -0.2)	57	-0.1 (-0.5, 0.4)	-0.4 (-0.9, 0.1)	0.144
Week 12	125	-0.3 (-0.6, 0.0)	52	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.1 (-0.7, 0.5)	0.729
Week 16	117	-0.5 (-0.9, -0.2)	47	-0.3 (-0.8, 0.2)	-0.3 (-0.8, 0.3)	0.361
Week 24	106	-0.6 (-1.0, -0.3)	39	-0.2 (-0.8, 0.4)	-0.4 (-1.1, 0.2)	0.201
Week 36	86	-0.4 (-0.9, -0.0)	23	-0.8 (-1.6, -0.0)	0.4 (-0.5, 1.2)	0.428
Week 48	88	-0.4 (-0.8, -0.0)	21	-0.7 (-1.5, 0.0)	0.3 (-0.5, 1.2)	0.433
Week 96	70	-0.4 (-0.9, 0.1)	13	-0.5 (-1.5, 0.5)	0.1 (-1.0, 1.2)	0.893

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Rash Or Skin Change At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.1 (-0.4, 0.2)	65	0.0 (-0.4, 0.4)	-0.1 (-0.6, 0.4)	0.709
Week 4	138	-0.1 (-0.5, 0.3)	61	0.3 (-0.3, 0.9)	-0.4 (-1.1, 0.3)	0.261
Week 8	131	-0.3 (-0.7, 0.1)	57	0.2 (-0.4, 0.7)	-0.5 (-1.1, 0.2)	0.151
Week 12	125	-0.3 (-0.6, 0.0)	52	0.1 (-0.4, 0.6)	-0.4 (-1.0, 0.2)	0.162
Week 16	117	-0.2 (-0.5, 0.2)	47	0.4 (-0.2, 1.0)	-0.5 (-1.2, 0.2)	0.125
Week 24	106	0.2 (-0.3, 0.6)	39	0.1 (-0.6, 0.7)	0.1 (-0.7, 0.9)	0.779
Week 36	86	0.0 (-0.4, 0.4)	23	-0.0 (-0.8, 0.7)	0.1 (-0.7, 0.9)	0.873
Week 48	88	-0.1 (-0.5, 0.3)	21	-0.2 (-1.0, 0.6)	0.1 (-0.8, 1.0)	0.808
Week 96	70	0.0 (-0.4, 0.5)	13	-0.7 (-1.8, 0.3)	0.8 (-0.3, 1.9)	0.168

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Muscle Soreness Or Cramping At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.6 (-0.9, -0.4)	65	-0.4 (-0.9, -0.0)	-0.2 (-0.7, 0.3)	0.471
Week 4	138	-0.6 (-1.0, -0.3)	61	-0.5 (-1.0, 0.0)	-0.1 (-0.8, 0.5)	0.656
Week 8	131	-0.6 (-1.0, -0.3)	57	-0.4 (-0.9, 0.1)	-0.2 (-0.9, 0.4)	0.450
Week 12	125	-0.5 (-0.9, -0.1)	52	-0.6 (-1.2, -0.0)	0.1 (-0.6, 0.8)	0.744
Week 16	117	-0.8 (-1.1, -0.4)	47	-0.6 (-1.2, -0.1)	-0.1 (-0.8, 0.6)	0.749
Week 24	106	-0.8 (-1.2, -0.5)	39	-0.5 (-1.1, 0.1)	-0.3 (-1.0, 0.4)	0.339
Week 36	86	-0.3 (-0.7, 0.2)	23	-0.7 (-1.5, 0.1)	0.4 (-0.5, 1.4)	0.376
Week 48	88	-0.7 (-1.1, -0.3)	21	-0.2 (-1.0, 0.6)	-0.5 (-1.3, 0.4)	0.283
Week 96	70	-0.8 (-1.2, -0.3)	13	-0.1 (-1.0, 0.9)	-0.7 (-1.8, 0.3)	0.179

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Bruising Easily Or Bleeding At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.4 (-0.6, -0.2)	65	-0.5 (-0.8, -0.2)	0.0 (-0.3, 0.4)	0.795
Week 4	138	-0.5 (-0.7, -0.2)	61	-0.7 (-1.1, -0.3)	0.2 (-0.3, 0.7)	0.403
Week 8	131	-0.3 (-0.6, -0.0)	57	-0.5 (-0.9, -0.1)	0.2 (-0.2, 0.7)	0.358
Week 12	125	-0.4 (-0.7, -0.2)	52	-0.6 (-1.0, -0.2)	0.1 (-0.3, 0.6)	0.569
Week 16	117	-0.5 (-0.8, -0.3)	47	-0.5 (-0.9, -0.1)	-0.1 (-0.5, 0.4)	0.764
Week 24	106	-0.4 (-0.7, -0.1)	39	-0.1 (-0.6, 0.4)	-0.3 (-0.9, 0.3)	0.306
Week 36	86	-0.2 (-0.6, 0.1)	23	-0.5 (-1.1, 0.1)	0.3 (-0.4, 1.0)	0.409
Week 48	88	-0.6 (-0.8, -0.3)	21	-0.7 (-1.1, -0.2)	0.1 (-0.4, 0.6)	0.691
Week 96	70	-0.5 (-0.8, -0.1)	13	-0.3 (-1.0, 0.5)	-0.2 (-1.0, 0.6)	0.626

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Feeling Of Malaise At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.4 (-0.7, -0.1)	65	0.1 (-0.4, 0.5)	-0.5 (-1.0, 0.1)	0.079
Week 4	138	-0.3 (-0.7, 0.0)	61	0.3 (-0.2, 0.9)	-0.6 (-1.3, -0.0)	0.048
Week 8	131	-0.4 (-0.8, 0.0)	57	0.1 (-0.5, 0.7)	-0.5 (-1.1, 0.2)	0.185
Week 12	125	-0.2 (-0.6, 0.1)	52	-0.2 (-0.8, 0.4)	-0.1 (-0.7, 0.6)	0.865
Week 16	117	-0.7 (-1.1, -0.4)	47	0.3 (-0.3, 0.8)	-1.0 (-1.7, -0.4)	0.003
Week 24	106	-0.4 (-0.8, 0.0)	39	0.6 (-0.1, 1.2)	-1.0 (-1.8, -0.2)	0.019
Week 36	86	-0.1 (-0.5, 0.4)	23	-0.2 (-0.9, 0.6)	0.1 (-0.7, 0.9)	0.801
Week 48	88	-0.5 (-0.9, -0.1)	21	-0.0 (-0.8, 0.7)	-0.5 (-1.3, 0.4)	0.274
Week 96	70	-0.5 (-0.9, -0.0)	13	-0.2 (-1.1, 0.8)	-0.3 (-1.4, 0.7)	0.529

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache At Its Worst

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.5 (-0.8, -0.2)	65	-0.1 (-0.5, 0.4)	-0.4 (-0.9, 0.1)	0.102
Week 4	138	-0.4 (-0.7, -0.0)	61	-0.0 (-0.6, 0.5)	-0.3 (-1.0, 0.3)	0.314
Week 8	131	-0.2 (-0.6, 0.2)	57	-0.1 (-0.7, 0.4)	-0.1 (-0.8, 0.6)	0.780
Week 12	125	-0.5 (-0.8, -0.1)	52	-0.3 (-0.8, 0.3)	-0.2 (-0.8, 0.4)	0.537
Week 16	117	-0.6 (-1.0, -0.2)	47	0.0 (-0.5, 0.6)	-0.6 (-1.3, 0.1)	0.075
Week 24	106	-0.6 (-1.0, -0.2)	39	0.2 (-0.4, 0.7)	-0.8 (-1.4, -0.1)	0.019
Week 36	86	-0.5 (-0.9, -0.0)	23	-0.3 (-1.0, 0.5)	-0.2 (-1.1, 0.7)	0.667
Week 48	88	-0.9 (-1.3, -0.5)	21	-0.1 (-0.8, 0.7)	-0.9 (-1.7, -0.0)	0.038
Week 96	70	-0.6 (-1.0, -0.2)	13	-0.2 (-1.1, 0.6)	-0.4 (-1.3, 0.6)	0.447

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: General Activity

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.6 (-0.9, -0.2)	65	-0.3 (-0.8, 0.2)	-0.3 (-0.9, 0.3)	0.396
Week 4	138	-0.4 (-0.8, 0.0)	61	0.0 (-0.6, 0.6)	-0.4 (-1.1, 0.3)	0.247
Week 8	131	-0.4 (-0.8, 0.0)	57	-0.2 (-0.8, 0.4)	-0.2 (-0.9, 0.5)	0.651
Week 12	125	-0.7 (-1.1, -0.3)	52	-0.5 (-1.1, 0.1)	-0.2 (-0.9, 0.4)	0.510
Week 16	117	-0.8 (-1.2, -0.4)	47	-0.5 (-1.1, 0.1)	-0.3 (-1.0, 0.4)	0.460
Week 24	106	-0.7 (-1.1, -0.3)	39	-0.2 (-0.9, 0.4)	-0.5 (-1.2, 0.3)	0.222
Week 36	86	-0.6 (-1.1, -0.2)	23	-0.7 (-1.5, 0.1)	0.1 (-0.8, 0.9)	0.873
Week 48	88	-0.7 (-1.2, -0.3)	21	-0.4 (-1.2, 0.5)	-0.4 (-1.3, 0.6)	0.450
Week 96	70	-0.3 (-0.9, 0.2)	13	-0.1 (-1.2, 0.9)	-0.2 (-1.3, 0.9)	0.728

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Mood

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.7 (-1.0, -0.4)	65	-0.3 (-0.7, 0.2)	-0.4 (-1.0, 0.1)	0.125
Week 4	138	-0.6 (-1.0, -0.2)	61	-0.3 (-0.9, 0.3)	-0.3 (-1.1, 0.4)	0.341
Week 8	131	-0.3 (-0.7, 0.1)	57	-0.3 (-0.9, 0.3)	-0.0 (-0.7, 0.7)	0.949
Week 12	125	-0.6 (-1.0, -0.2)	52	-0.2 (-0.8, 0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)	0.227
Week 16	117	-0.8 (-1.2, -0.4)	47	-0.5 (-1.1, 0.1)	-0.3 (-1.0, 0.4)	0.363
Week 24	106	-0.8 (-1.2, -0.4)	39	-0.3 (-0.9, 0.4)	-0.6 (-1.3, 0.1)	0.111
Week 36	86	-0.8 (-1.2, -0.4)	23	-0.6 (-1.4, 0.1)	-0.2 (-1.0, 0.7)	0.711
Week 48	88	-0.8 (-1.2, -0.3)	21	-0.0 (-0.9, 0.8)	-0.8 (-1.7, 0.2)	0.120
Week 96	70	-0.7 (-1.2, -0.2)	13	0.1 (-1.1, 1.2)	-0.8 (-2.0, 0.5)	0.220

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Work (Including Work Around The House)

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.6 (-1.0, -0.3)	65	-0.0 (-0.6, 0.5)	-0.6 (-1.3, 0.0)	0.055
Week 4	138	-0.5 (-1.0, -0.1)	61	0.1 (-0.5, 0.8)	-0.7 (-1.4, 0.1)	0.082
Week 8	131	-0.4 (-0.8, 0.1)	57	-0.1 (-0.8, 0.5)	-0.3 (-1.0, 0.5)	0.516
Week 12	125	-0.6 (-1.0, -0.1)	52	-0.3 (-0.9, 0.4)	-0.3 (-1.0, 0.4)	0.429
Week 16	117	-1.0 (-1.4, -0.6)	47	-0.4 (-1.0, 0.3)	-0.6 (-1.4, 0.1)	0.103
Week 24	106	-0.6 (-1.1, -0.2)	39	-0.1 (-0.9, 0.6)	-0.5 (-1.4, 0.3)	0.243
Week 36	86	-0.5 (-1.0, 0.0)	23	0.2 (-0.7, 1.1)	-0.7 (-1.7, 0.3)	0.176
Week 48	88	-0.8 (-1.3, -0.3)	21	0.0 (-0.9, 1.0)	-0.8 (-1.9, 0.2)	0.121
Week 96	70	-0.7 (-1.3, -0.1)	13	0.4 (-0.7, 1.6)	-1.1 (-2.4, 0.1)	0.081

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Relations With Other People

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.3 (-0.6, -0.0)	65	-0.1 (-0.5, 0.4)	-0.2 (-0.7, 0.3)	0.342
Week 4	138	-0.4 (-0.7, 0.0)	61	-0.3 (-0.8, 0.3)	-0.1 (-0.7, 0.6)	0.818
Week 8	131	-0.1 (-0.5, 0.3)	57	-0.2 (-0.7, 0.4)	0.1 (-0.6, 0.8)	0.856
Week 12	125	-0.1 (-0.4, 0.3)	52	0.1 (-0.5, 0.6)	-0.2 (-0.8, 0.5)	0.634
Week 16	117	-0.4 (-0.8, -0.1)	47	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.2 (-0.8, 0.4)	0.466
Week 24	106	-0.6 (-0.9, -0.2)	39	-0.0 (-0.6, 0.5)	-0.5 (-1.1, 0.1)	0.083
Week 36	86	-0.4 (-0.8, 0.0)	23	-0.0 (-0.8, 0.8)	-0.4 (-1.3, 0.5)	0.382
Week 48	88	-0.4 (-0.8, -0.0)	21	-0.4 (-1.1, 0.4)	-0.0 (-0.9, 0.8)	0.905
Week 96	70	-0.3 (-0.7, 0.2)	13	0.3 (-0.6, 1.2)	-0.6 (-1.6, 0.4)	0.249

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Walking

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.2 (-0.5, 0.0)	65	-0.3 (-0.7, 0.2)	0.0 (-0.5, 0.5)	0.924
Week 4	138	-0.2 (-0.5, 0.2)	61	-0.7 (-1.2, -0.2)	0.5 (-0.1, 1.2)	0.097
Week 8	131	-0.2 (-0.6, 0.2)	57	-0.2 (-0.8, 0.4)	0.0 (-0.6, 0.7)	0.909
Week 12	125	-0.1 (-0.5, 0.3)	52	-0.4 (-1.0, 0.2)	0.3 (-0.4, 1.0)	0.407
Week 16	117	-0.4 (-0.8, -0.1)	47	-0.4 (-0.9, 0.1)	-0.0 (-0.7, 0.6)	0.934
Week 24	106	-0.3 (-0.7, 0.1)	39	-0.2 (-0.9, 0.5)	-0.1 (-0.9, 0.7)	0.767
Week 36	86	-0.2 (-0.6, 0.2)	23	-0.2 (-1.0, 0.5)	0.0 (-0.8, 0.9)	0.941
Week 48	88	-0.2 (-0.7, 0.3)	21	0.2 (-0.7, 1.1)	-0.4 (-1.4, 0.6)	0.436
Week 96	70	-0.4 (-0.8, 0.1)	13	-0.2 (-1.2, 0.8)	-0.1 (-1.3, 1.0)	0.794

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment Of Life

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)	p-value	
Overall	143	-0.2 (-0.5, 0.0)	65	0.1 (-0.4, 0.5)	-0.3 (-0.8, 0.2)	0.232
Week 4	138	-0.2 (-0.6, 0.2)	61	0.0 (-0.6, 0.6)	-0.2 (-0.9, 0.5)	0.536
Week 8	131	-0.1 (-0.6, 0.3)	57	0.2 (-0.4, 0.9)	-0.4 (-1.1, 0.4)	0.342
Week 12	125	-0.1 (-0.5, 0.3)	52	0.1 (-0.5, 0.7)	-0.2 (-0.9, 0.5)	0.622
Week 16	117	-0.4 (-0.8, 0.0)	47	0.1 (-0.5, 0.6)	-0.4 (-1.1, 0.3)	0.223
Week 24	106	-0.4 (-0.8, -0.1)	39	0.2 (-0.4, 0.8)	-0.7 (-1.4, 0.0)	0.052
Week 36	86	-0.4 (-0.7, 0.0)	23	-0.3 (-1.1, 0.4)	-0.0 (-0.8, 0.8)	0.973
Week 48	88	-0.2 (-0.7, 0.3)	21	0.0 (-0.9, 0.9)	-0.2 (-1.2, 0.8)	0.667
Week 96	70	-0.2 (-0.7, 0.2)	13	0.2 (-0.7, 1.2)	-0.5 (-1.5, 0.6)	0.383

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.5 (-0.7, -0.3)	65	0.0 (-0.3, 0.3)	-0.5 (-0.9, -0.2)	0.003
Week 4	138	-0.5 (-0.7, -0.2)	61	0.2 (-0.1, 0.5)	-0.6 (-1.0, -0.3)	<0.001
Week 8	131	-0.4 (-0.6, -0.2)	57	0.1 (-0.2, 0.4)	-0.5 (-0.9, -0.1)	0.007
Week 12	125	-0.5 (-0.7, -0.2)	52	-0.0 (-0.4, 0.3)	-0.4 (-0.8, -0.0)	0.029
Week 16	117	-0.7 (-0.9, -0.4)	47	-0.0 (-0.4, 0.3)	-0.6 (-1.0, -0.2)	0.002
Week 24	106	-0.6 (-0.8, -0.3)	39	0.1 (-0.3, 0.4)	-0.7 (-1.1, -0.2)	0.003
Week 36	86	-0.4 (-0.7, -0.1)	23	-0.2 (-0.7, 0.2)	-0.2 (-0.7, 0.4)	0.501
Week 48	88	-0.7 (-0.9, -0.4)	21	-0.1 (-0.5, 0.3)	-0.6 (-1.1, -0.1)	0.026
Week 96	70	-0.5 (-0.8, -0.2)	13	0.1 (-0.5, 0.7)	-0.6 (-1.2, 0.1)	0.083

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-2: MDASI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Interference Total Score

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-0.4 (-0.7, -0.2)	65	-0.1 (-0.5, 0.3)	-0.3 (-0.8, 0.2)	0.197
Week 4	138	-0.4 (-0.7, -0.1)	61	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)	0.538
Week 8	131	-0.2 (-0.6, 0.1)	57	-0.1 (-0.6, 0.4)	-0.1 (-0.7, 0.5)	0.769
Week 12	125	-0.3 (-0.7, -0.0)	52	-0.2 (-0.7, 0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)	0.580
Week 16	117	-0.6 (-0.9, -0.3)	47	-0.3 (-0.8, 0.2)	-0.3 (-0.9, 0.3)	0.286
Week 24	106	-0.6 (-0.9, -0.2)	39	-0.1 (-0.6, 0.4)	-0.5 (-1.1, 0.1)	0.115
Week 36	86	-0.5 (-0.8, -0.1)	23	-0.2 (-0.9, 0.4)	-0.2 (-1.0, 0.5)	0.536
Week 48	88	-0.5 (-0.9, -0.1)	21	-0.1 (-0.8, 0.6)	-0.4 (-1.2, 0.3)	0.275
Week 96	70	-0.4 (-0.8, 0.0)	13	0.2 (-0.6, 1.1)	-0.6 (-1.5, 0.3)	0.177

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

MDASI-CML scores range from 0-10, with higher scores indicating more severity or interference.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Anhang 4-G.7.2: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS - Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-1-2-2: EQ-5D-5L: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	5.0 (2.5, 7.5)	64	0.9 (-2.9, 4.7)	4.1 (-0.3, 8.5)	0.067
Week 4	136	3.0 (0.1, 5.9)	61	-0.2 (-4.4, 4.0)	3.2 (-1.8, 8.2)	0.207
Week 8	128	1.5 (-1.6, 4.7)	55	-0.6 (-5.3, 4.1)	2.1 (-3.4, 7.6)	0.450
Week 12	124	5.1 (2.1, 8.1)	50	0.8 (-3.8, 5.4)	4.3 (-1.0, 9.6)	0.114
Week 16	117	5.5 (2.5, 8.6)	46	0.9 (-3.7, 5.6)	4.6 (-0.9, 10.1)	0.098
Week 24	106	5.5 (2.2, 8.8)	38	-0.3 (-5.5, 4.9)	5.8 (-0.3, 11.9)	0.063
Week 36	85	6.2 (2.6, 9.8)	22	1.1 (-5.1, 7.4)	5.0 (-2.1, 12.1)	0.164
Week 48	88	7.4 (4.1, 10.6)	20	5.3 (-0.9, 11.5)	2.1 (-4.9, 9.0)	0.555
Week 96	69	5.9 (2.2, 9.5)	13	0.1 (-7.2, 7.5)	5.7 (-2.4, 13.9)	0.167

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

EQ-5D-5L VAS score ranges from 0-100, with higher scores indicating better functioning.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Anhang 4-G.7.3: Gesundheitszustand gemäß PGIC - Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-4-2-2: PGIC: LSmean (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)		p-value
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)			
Overall	145	2.6 (2.4, 2.7)	69	3.0 (2.7, 3.2)	-0.4	(-0.7, -0.1)	0.004
Week 4	128	3.0 (2.8, 3.3)	64	3.4 (3.1, 3.7)	-0.4	(-0.8, -0.0)	0.031
Week 8	130	2.9 (2.7, 3.1)	59	3.2 (2.9, 3.5)	-0.3	(-0.6, 0.1)	0.110
Week 12	125	2.7 (2.5, 2.9)	54	3.0 (2.7, 3.3)	-0.3	(-0.7, 0.0)	0.060
Week 16	117	2.7 (2.5, 2.9)	51	3.0 (2.7, 3.3)	-0.3	(-0.7, 0.0)	0.086
Week 24	107	2.6 (2.3, 2.8)	41	3.2 (2.8, 3.5)	-0.6	(-1.0, -0.2)	0.002
Week 36	87	2.2 (2.0, 2.5)	24	2.8 (2.4, 3.2)	-0.6	(-1.0, -0.1)	0.013
Week 48	89	2.3 (2.0, 2.5)	21	2.6 (2.2, 3.1)	-0.4	(-0.9, 0.1)	0.139
Week 96	69	2.1 (1.9, 2.3)	13	2.6 (2.2, 3.1)	-0.5	(-1.0, -0.0)	0.038

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PGIC score ranges from 1-7, with higher score indicating greater worsening.

The mixed model includes the PRO score as the dependent variable, treatment arm, study visit, and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

PGIC not assessed at Baseline.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Anhang 4-G.7.4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-2: WPAI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent work time missed due to problem

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	59	-0.2 (-5.4, 5.0)	18	-5.3 (-14.7, 4.1)	5.1 (-5.3, 15.5)	0.332
Week 4	56	5.5 (-2.3, 13.2)	17	-5.1 (-19.0, 8.8)	10.5 (-5.1, 26.2)	0.183
Week 12	42	1.3 (-5.8, 8.4)	15	-6.6 (-18.8, 5.6)	7.8 (-5.9, 21.6)	0.259
Week 24	40	-2.4 (-7.8, 3.0)	12	-7.6 (-17.0, 1.9)	5.2 (-5.3, 15.7)	0.319
Week 48	22	-3.3 (-10.3, 3.7)	6	-0.5 (-14.0, 13.1)	-2.8 (-18.0, 12.3)	0.705
Week 96	23	-2.2 (-8.8, 4.4)	6	-6.9 (-19.6, 5.8)	4.7 (-9.4, 18.7)	0.505

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI-CML scores range from 0-100 with higher scores indicating a higher percentage of time of being impaired.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-2: WPAI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	54	-7.3 (-11.8, -2.8)	18	-6.4 (-14.4, 1.6)	-0.9 (-9.6, 7.9)	0.846
Week 4	49	-5.1 (-11.0, 0.9)	17	2.5 (-7.6, 12.6)	-7.6 (-18.9, 3.7)	0.186
Week 12	38	-6.6 (-12.1, -1.0)	15	-7.9 (-16.9, 1.0)	1.4 (-8.8, 11.6)	0.785
Week 24	39	-8.7 (-14.1, -3.3)	12	-8.4 (-17.9, 1.0)	-0.2 (-10.7, 10.2)	0.964
Week 48	22	-6.9 (-14.4, 0.6)	6	-6.3 (-20.6, 7.9)	-0.6 (-16.5, 15.4)	0.943
Week 96	23	-9.2 (-14.9, -3.4)	6	-11.9 (-22.7, -1.0)	2.7 (-9.3, 14.7)	0.652

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI-CML scores range from 0-100 with higher scores indicating a higher percentage of time of being impaired.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-2: WPAI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	54	-5.8 (-11.7, 0.1)	18	-5.5 (-16.1, 5.0)	-0.3 (-11.8, 11.3)	0.965
Week 4	49	-3.0 (-10.4, 4.4)	17	2.0 (-10.4, 14.5)	-5.0 (-18.9, 8.9)	0.474
Week 12	38	-5.1 (-11.7, 1.4)	15	-8.2 (-18.8, 2.4)	3.1 (-8.9, 15.0)	0.609
Week 24	39	-7.4 (-14.5, -0.4)	12	-9.3 (-21.6, 3.0)	1.9 (-11.7, 15.5)	0.781
Week 48	22	-6.1 (-16.2, 4.0)	6	-0.8 (-20.1, 18.5)	-5.3 (-26.8, 16.3)	0.620
Week 96	23	-7.4 (-16.3, 1.6)	6	-11.5 (-28.2, 5.3)	4.1 (-14.6, 22.8)	0.660

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI-CML scores range from 0-100 with higher scores indicating a higher percentage of time of being impaired.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-2: WPAI-CML: LSmean change from baseline (MMRM) to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem

Timepoint	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)		Difference LS Means (95% CI)	
	N	LS Means (95% CI)	N	LS Means (95% CI)		p-value
Overall	143	-6.7 (-9.9, -3.5)	63	-1.0 (-6.2, 4.3)	-5.7 (-11.7, 0.2)	0.060
Week 4	137	-5.4 (-9.5, -1.3)	61	2.2 (-3.9, 8.2)	-7.6 (-14.7, -0.4)	0.038
Week 12	122	-4.9 (-8.7, -1.2)	51	-4.0 (-9.6, 1.7)	-1.0 (-7.5, 5.6)	0.770
Week 24	105	-9.0 (-12.8, -5.2)	39	-1.0 (-7.0, 4.9)	-8.0 (-14.8, -1.1)	0.023
Week 48	88	-6.5 (-10.9, -2.1)	20	-1.8 (-10.6, 7.1)	-4.7 (-14.5, 5.0)	0.338
Week 96	69	-7.6 (-12.9, -2.3)	13	-0.2 (-11.4, 10.9)	-7.4 (-19.6, 4.8)	0.234

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI-CML scores range from 0-100 with higher scores indicating a higher percentage of time of being impaired.

The mixed model includes the PRO change from baseline as the dependent variable, treatment arm, study visit, baseline PRO and the IRT stratification factor of cytogenetic response as covariates, and treatment arm*study visit interaction as fixed effects with study visit being treated as a repeated effect (repeated by subject). Models were run using a UN covariance matrix.

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Anhang 4-G.8: Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt zu patientenberichteten Endpunkten

Anhang 4-G.8.1: Symptomatik gemäß MDASI-CML - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Pain At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.0 (2.6)		2.1 (2.9)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)		0.5 (0.0, 4.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.7 (2.5)	-0.4 (2.7)	2.4 (3.2)	0.3 (3.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-10.0	0.0-10.0	-10.0-10.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.5 (2.2)	-0.5 (2.6)	2.2 (2.8)	0.2 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 4.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-8.0	0.0-10.0	-8.0-6.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.8 (2.6)	-0.3 (2.5)	1.8 (2.8)	-0.2 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-8.0	0.0-9.0	-8.0-7.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.6 (2.4)	-0.4 (2.6)	1.9 (2.6)	-0.1 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-8.0	0.0-9.0	-8.0-7.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.8 (2.7)	-0.3 (2.7)	1.9 (2.8)	-0.2 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-10.0	0.0-9.0	-8.0-7.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.5 (2.3)	-0.4 (2.4)	2.4 (2.7)	0.4 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.5 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-6.0	0.0-8.0	-4.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.4 (1.9)	-0.8 (2.4)	2.2 (3.1)	0.7 (1.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-8.0	-8.0-5.0	0.0-10.0	-1.0-4.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.6 (2.5)	-0.7 (2.8)	1.1 (2.1)	0.8 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-6.0	-1.0-6.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	4.0 (3.1)		3.8 (3.1)	
Median (Q1, Q3)	4.0 (1.0, 6.5)		3.0 (1.0, 6.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	3.1 (2.8)	-0.9 (2.6)	3.1 (2.7)	-0.5 (3.1)
Median (Q1, Q3)	2.5 (1.0, 5.0)	-1.0 (-2.0, 1.0)	3.0 (1.0, 6.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-8.0	0.0-9.0	-8.0-8.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	2.9 (2.7)	-1.0 (2.7)	3.2 (3.0)	-0.5 (3.0)
Median (Q1, Q3)	3.0 (0.0, 5.0)	-1.0 (-3.0, 1.0)	3.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-5.0	0.0-10.0	-8.0-7.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	3.0 (2.7)	-1.1 (2.6)	2.7 (2.7)	-0.8 (2.5)
Median (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 5.0)	-1.0 (-3.0, 0.0)	2.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-6.0	0.0-9.0	-7.0-6.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	2.6 (2.8)	-1.5 (2.7)	2.7 (2.9)	-0.9 (3.0)
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 4.0)	-1.0 (-3.0, 0.0)	2.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-3.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-5.0	0.0-9.0	-7.0-7.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	2.8 (2.9)	-1.4 (2.9)	2.9 (2.7)	-1.1 (2.8)
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 5.0)	-1.0 (-3.0, 0.0)	2.0 (0.0, 4.0)	-1.0 (-3.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-6.0	0.0-9.0	-7.0-7.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	2.8 (2.7)	-1.3 (3.2)	3.3 (2.7)	-0.8 (3.0)
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 5.0)	-1.0 (-4.0, 0.0)	2.5 (1.0, 5.5)	-1.0 (-3.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-8.0	0.0-8.0	-6.0-7.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	2.5 (2.5)	-1.7 (3.4)	3.1 (3.4)	-0.8 (2.8)
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 4.0)	-1.0 (-4.5, 0.0)	1.0 (0.0, 6.0)	-1.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-10.0	-6.0-6.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	2.9 (2.9)	-1.4 (3.5)	1.8 (2.0)	-0.5 (2.9)
Median (Q1, Q3)	2.5 (0.0, 5.0)	-1.0 (-4.0, 1.0)	1.0 (0.0, 4.0)	-1.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-10.0	0.0-5.0	-6.0-5.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Nausea At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.3 (2.4)		1.2 (2.3)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)		0.0 (0.0, 2.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-8.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	0.8 (1.8)	-0.4 (2.4)	3.0 (3.2)	1.8 (3.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	2.0 (0.0, 6.0)	1.0 (0.0, 4.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-9.0	0.0-10.0	-8.0-10.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	0.7 (1.6)	-0.6 (2.3)	1.9 (2.6)	0.7 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-6.0	0.0-9.0	-8.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	0.8 (1.8)	-0.5 (2.5)	1.7 (2.4)	0.7 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-5.0	0.0-9.0	-4.0-9.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	0.9 (1.7)	-0.4 (2.4)	2.0 (2.8)	1.1 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-7.0	-10.0-7.0	0.0-9.0	-4.0-9.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	0.8 (1.7)	-0.7 (2.6)	1.5 (2.4)	0.4 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-8.0	-5.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	0.5 (1.2)	-0.7 (2.4)	1.5 (1.9)	0.3 (2.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-6.0	-10.0-6.0	0.0-5.0	-3.0-5.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	0.6 (1.5)	-0.9 (2.7)	1.3 (2.4)	0.4 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-1.5, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-10.0-5.0	0.0-8.0	-5.0-8.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	0.9 (2.0)	-0.8 (3.1)	0.5 (1.2)	0.4 (1.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-10.0-8.0	0.0-4.0	-2.0-4.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.7 (3.0)		1.9 (2.6)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 5.0)		1.0 (0.0, 2.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	2.6 (2.9)	-0.1 (2.9)	1.9 (2.7)	-0.0 (2.6)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-9.0	0.0-10.0	-7.0-7.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	2.5 (2.9)	-0.2 (2.9)	2.8 (3.1)	0.8 (2.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	2.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-9.0	0.0-10.0	-5.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	2.0 (2.6)	-0.9 (2.9)	1.9 (2.7)	0.2 (3.0)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-6.0	0.0-10.0	-6.0-8.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.8 (2.4)	-1.0 (2.6)	1.8 (2.9)	0.3 (2.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-6.0	0.0-10.0	-6.0-9.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	2.3 (2.8)	-0.5 (3.1)	2.0 (2.4)	0.1 (2.5)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-8.0	-6.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	2.0 (2.6)	-0.5 (2.7)	2.6 (3.0)	0.8 (2.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	1.5 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 3.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-10.0	-5.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	2.0 (2.5)	-0.6 (3.1)	2.1 (3.2)	0.8 (3.4)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.5)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 3.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-8.0	0.0-10.0	-5.0-9.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	2.2 (2.8)	-0.8 (3.6)	0.9 (1.6)	-0.1 (2.4)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-9.0	0.0-5.0	-4.0-5.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Feeling Of Being Upset At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.8 (3.1)		3.1 (3.3)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 5.0)		2.0 (0.0, 6.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.9 (2.7)	-0.8 (3.0)	2.4 (3.0)	-0.5 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-8.0	0.0-10.0	-8.0-6.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	2.2 (2.7)	-0.5 (2.8)	2.4 (3.1)	-0.3 (3.2)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-7.0	0.0-10.0	-8.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Feeling Of Being Upset At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.8 (2.4)	-1.1 (2.8)	1.9 (2.6)	-0.7 (2.5)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-5.0	0.0-9.0	-8.0-7.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.5 (2.2)	-1.3 (2.6)	1.9 (2.6)	-0.6 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-5.0	0.0-9.0	-8.0-7.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	2.0 (2.7)	-1.0 (2.8)	2.2 (3.0)	-0.9 (3.2)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	-1.0 (-4.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-8.0	0.0-10.0	-8.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Feeling Of Being Upset At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.8 (2.3)	-0.9 (3.0)	2.0 (2.6)	-0.7 (2.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-3.0, 1.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-6.0	0.0-8.0	-7.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.7 (2.2)	-1.2 (3.1)	2.5 (3.2)	0.0 (2.8)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	-1.0 (-3.0, 0.0)	0.0 (0.0, 6.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-8.0	-4.0-6.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	2.0 (2.6)	-1.1 (3.7)	1.1 (1.4)	-0.2 (2.3)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	-0.5 (-3.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-9.0	0.0-4.0	-5.0-4.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Shortness Of Breath At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.1 (2.6)		2.0 (2.7)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 4.0)	
Min - Max	0.0-9.0		0.0-9.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.7 (2.3)	-0.4 (2.5)	1.9 (2.7)	-0.0 (2.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-8.0	0.0-8.0	-6.0-6.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.3 (2.1)	-0.6 (2.5)	1.9 (2.6)	0.0 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-10.0	-6.0-9.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness Of Breath At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.6 (2.3)	-0.6 (2.5)	1.4 (2.2)	-0.4 (2.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-9.0-5.0	0.0-8.0	-6.0-4.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.4 (2.2)	-0.8 (2.6)	1.7 (2.6)	-0.3 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-9.0-6.0	0.0-9.0	-6.0-5.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.7 (2.4)	-0.5 (2.8)	1.9 (2.9)	-0.1 (2.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-8.0	-8.0-8.0	0.0-9.0	-5.0-5.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness Of Breath At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.7 (2.6)	-0.3 (3.0)	1.9 (2.8)	-0.4 (2.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-10.0	0.0-10.0	-5.0-4.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.3 (2.0)	-0.9 (2.4)	2.1 (3.2)	0.0 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-4.0	0.0-10.0	-5.0-4.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.9 (2.6)	-0.4 (2.7)	1.1 (2.0)	0.7 (2.1)
Median (Q1, Q3)	0.5 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-9.0	0.0-7.0	-1.0-7.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Remembering Things At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.2 (2.5)		2.1 (2.6)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.5)		1.0 (0.0, 3.0)	
Min - Max	0.0-9.0		0.0-8.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.7 (2.5)	-0.4 (1.8)	1.5 (2.2)	-0.4 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-5.0	0.0-9.0	-8.0-9.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.8 (2.5)	-0.2 (2.2)	1.8 (2.3)	-0.1 (2.6)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-6.0-8.0	0.0-9.0	-7.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.9 (2.5)	-0.4 (2.3)	1.4 (2.1)	-0.3 (2.1)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-0.5, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-6.0-7.0	0.0-8.0	-6.0-3.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.6 (2.2)	-0.6 (2.1)	1.4 (1.8)	-0.5 (2.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-8.0-7.0	0.0-7.0	-6.0-5.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.9 (2.4)	-0.4 (2.3)	2.0 (2.8)	0.1 (2.4)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-8.0	-8.0-8.0	0.0-9.0	-5.0-5.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	2.0 (2.6)	0.0 (2.6)	2.2 (2.9)	0.3 (2.2)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 2.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-7.0-7.0	0.0-10.0	-6.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	2.0 (2.6)	-0.1 (2.5)	1.8 (2.6)	-0.1 (2.4)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-8.0	0.0-8.0	-6.0-4.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	2.2 (2.6)	-0.0 (2.5)	1.2 (2.0)	-0.2 (1.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-7.0	0.0-7.0	-6.0-2.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack Of Appetite At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.6 (2.7)		1.2 (2.2)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 2.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.1 (1.9)	-0.4 (2.3)	2.4 (3.0)	1.3 (3.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (0.0, 3.0)
Min - Max	0.0-8.0	-10.0-6.0	0.0-10.0	-6.0-9.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.3 (2.2)	-0.2 (2.1)	1.7 (2.2)	0.5 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-8.0	0.0-9.0	-7.0-9.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack Of Appetite At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.2 (2.3)	-0.3 (2.2)	1.3 (2.0)	0.3 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-10.0	0.0-8.0	-6.0-8.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	0.6 (1.5)	-0.8 (2.2)	1.5 (2.4)	0.5 (2.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-7.0	-10.0-7.0	0.0-9.0	-6.0-9.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.0 (1.9)	-0.6 (2.5)	1.7 (2.5)	0.6 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-8.0	-10.0-8.0	0.0-9.0	-4.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack Of Appetite At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	0.8 (1.5)	-0.6 (2.1)	1.4 (2.1)	0.3 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.5)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-6.0	-6.0-5.0	0.0-7.0	-5.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	0.9 (1.7)	-0.8 (2.4)	1.3 (2.1)	0.4 (2.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-6.0	-10.0-5.0	0.0-8.0	-5.0-8.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	0.9 (1.7)	-0.7 (2.8)	0.8 (1.3)	0.1 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-7.0	-10.0-7.0	0.0-3.0	-5.0-3.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Feeling Drowsy (Sleepy) At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.8 (3.0)		2.3 (2.7)	
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 6.0)		1.5 (0.0, 3.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	2.5 (2.7)	-0.3 (3.0)	2.3 (2.8)	0.2 (2.7)
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-9.0	0.0-10.0	-7.0-8.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	2.6 (2.7)	-0.2 (2.9)	2.5 (2.8)	0.3 (2.7)
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 4.5)	0.0 (-1.0, 1.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-9.0	0.0-10.0	-7.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Feeling Drowsy (Sleepy) At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	2.2 (2.6)	-0.8 (2.7)	2.5 (2.8)	0.4 (3.0)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	2.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 1.5)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-10.0	-8.0-8.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.9 (2.3)	-1.0 (2.7)	2.5 (2.7)	0.5 (2.8)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	2.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-7.0	0.0-10.0	-6.0-6.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	2.2 (2.6)	-0.8 (2.6)	2.4 (2.6)	0.2 (3.0)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-6.0	0.0-9.0	-5.0-9.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Feeling Drowsy (Sleepy) At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	2.0 (2.3)	-0.5 (3.1)	2.5 (2.9)	0.4 (3.0)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	1.5 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-7.0-9.0	0.0-8.0	-6.0-7.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.9 (2.3)	-1.1 (3.1)	2.2 (2.8)	0.2 (3.2)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-8.0	0.0-8.0	-7.0-8.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	2.4 (2.7)	-1.0 (3.2)	1.4 (2.1)	-0.1 (3.6)
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-10.0	0.0-6.0	-9.0-6.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Having A Dry Mouth At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.7 (3.0)		1.9 (2.6)	
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 5.0)		0.5 (0.0, 3.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-9.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.6 (2.2)	-1.0 (2.6)	2.0 (3.0)	0.0 (2.5)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-6.0	0.0-9.0	-7.0-9.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.8 (2.5)	-0.7 (2.6)	1.8 (2.6)	-0.1 (2.1)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-6.0	0.0-9.0	-6.0-4.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Having A Dry Mouth At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.9 (2.6)	-0.8 (2.5)	1.8 (2.5)	-0.0 (2.5)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-6.0	0.0-10.0	-6.0-7.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.6 (2.3)	-1.1 (2.6)	1.8 (2.7)	-0.4 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.5 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-6.0	0.0-10.0	-6.0-4.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.8 (2.5)	-1.1 (2.7)	2.2 (2.8)	-0.1 (1.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-5.0	0.0-10.0	-5.0-4.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Having A Dry Mouth At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.5 (2.4)	-1.0 (2.6)	2.0 (2.8)	-0.1 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-6.0	0.0-10.0	-7.0-4.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.3 (2.2)	-1.5 (2.6)	2.2 (3.2)	0.3 (2.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	-1.0 (-3.0, 0.0)	0.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-4.0	0.0-10.0	-3.0-5.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.8 (2.5)	-1.1 (2.9)	1.7 (2.8)	0.6 (1.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-5.0	0.0-8.0	-3.0-4.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Feeling Sad At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.3 (3.0)		2.6 (3.1)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)		1.5 (0.0, 5.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.5 (2.4)	-0.7 (2.3)	2.2 (3.0)	-0.3 (2.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.5)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-6.0	0.0-10.0	-10.0-6.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.5 (2.2)	-0.6 (2.4)	2.2 (3.1)	-0.2 (3.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-6.0	0.0-10.0	-10.0-7.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Feeling Sad At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.7 (2.5)	-0.6 (2.5)	1.7 (2.6)	-0.5 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-6.0	0.0-9.0	-10.0-6.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.2 (2.0)	-1.0 (2.4)	1.6 (2.4)	-0.7 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-9.0-4.0	0.0-8.0	-7.0-8.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.4 (2.2)	-1.0 (2.7)	2.3 (3.0)	-0.5 (2.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	-1.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-10.0	0.0-10.0	-7.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Feeling Sad At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.5 (2.1)	-0.9 (3.0)	2.1 (2.6)	-0.2 (1.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.5)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-6.0	0.0-8.0	-3.0-3.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.4 (2.2)	-1.2 (2.8)	2.1 (3.1)	0.0 (1.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-9.0	-9.0-6.0	0.0-10.0	-3.0-3.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	2.0 (2.6)	-0.8 (2.9)	1.0 (1.6)	0.2 (1.6)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-3.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-7.0	0.0-4.0	-2.0-3.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Vomiting At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	0.5 (1.5)		0.6 (1.9)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)		0.0 (0.0, 0.0)	
Min - Max	0.0-8.0		0.0-9.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	0.3 (1.1)	-0.2 (1.7)	1.8 (3.1)	1.2 (3.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-7.0	-8.0-7.0	0.0-10.0	-9.0-10.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	0.2 (0.9)	-0.3 (1.4)	0.9 (1.8)	0.4 (1.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-6.0	-8.0-4.0	0.0-8.0	-5.0-6.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	0.4 (1.4)	-0.1 (1.7)	0.9 (2.1)	0.5 (1.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-8.0	0.0-9.0	-1.0-9.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	0.4 (1.2)	-0.2 (1.5)	0.8 (1.8)	0.5 (1.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-7.0	-8.0-6.0	0.0-8.0	-2.0-8.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	0.3 (1.0)	-0.3 (1.5)	1.0 (2.0)	0.4 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-6.0	-8.0-6.0	0.0-9.0	-5.0-9.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	0.2 (0.9)	-0.1 (1.3)	0.5 (1.3)	-0.1 (1.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-6.0	-7.0-5.0	0.0-5.0	-6.0-2.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	0.2 (0.9)	-0.4 (1.5)	0.9 (2.1)	0.5 (1.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-5.0	-8.0-4.0	0.0-7.0	-2.0-7.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	0.3 (1.0)	-0.5 (1.8)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-7.0	-8.0-4.0	0.0-1.0	0.0-1.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Numbness Or Tingling At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.5 (2.4)		1.8 (2.9)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 2.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.0 (1.9)	-0.6 (2.4)	1.4 (2.3)	-0.3 (2.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-8.0	0.0-8.0	-10.0-6.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.2 (2.1)	-0.2 (2.3)	1.8 (2.7)	0.2 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-6.0-8.0	0.0-10.0	-9.0-9.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness Or Tingling At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.6 (2.4)	0.0 (2.4)	1.5 (2.5)	0.3 (2.8)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-9.0	0.0-10.0	-7.0-8.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.3 (2.2)	-0.3 (2.4)	1.5 (2.6)	-0.1 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-7.0	0.0-9.0	-7.0-8.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.5 (2.2)	-0.3 (2.5)	1.5 (2.6)	-0.1 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.5)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-10.0	-7.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness Or Tingling At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.3 (2.1)	-0.0 (2.5)	1.6 (2.4)	-0.1 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-7.0	0.0-8.0	-9.0-5.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.5 (2.1)	-0.1 (2.6)	1.3 (2.5)	-0.2 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-10.0-7.0	0.0-8.0	-7.0-5.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.6 (2.3)	-0.1 (2.9)	1.0 (1.5)	0.5 (1.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-9.0	0.0-5.0	-3.0-4.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Diarrhea At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.0 (2.1)		0.8 (2.0)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)		0.0 (0.0, 0.0)	
Min - Max	0.0-9.0		0.0-9.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	0.7 (1.6)	-0.3 (1.9)	3.4 (3.4)	2.5 (3.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	3.0 (0.0, 6.0)	1.0 (0.0, 5.0)
Min - Max	0.0-7.0	-8.0-5.0	0.0-10.0	-6.0-10.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	0.7 (1.7)	-0.3 (1.8)	2.4 (2.8)	1.5 (3.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (0.0, 3.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-10.0	0.0-10.0	-6.0-10.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	0.8 (1.7)	-0.3 (2.0)	2.2 (2.8)	1.4 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.5 (0.0, 3.0)
Min - Max	0.0-9.0	-6.0-7.0	0.0-10.0	-5.0-9.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	0.6 (1.5)	-0.3 (1.9)	2.6 (3.3)	1.9 (3.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 3.0)
Min - Max	0.0-8.0	-7.0-8.0	0.0-10.0	-2.0-10.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	0.6 (1.5)	-0.3 (2.3)	2.2 (3.0)	1.0 (3.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-8.0	-8.0-8.0	0.0-9.0	-8.0-9.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	0.8 (1.7)	-0.1 (2.1)	2.1 (2.6)	1.6 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 5.0)
Min - Max	0.0-8.0	-6.0-6.0	0.0-7.0	-2.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	0.4 (0.9)	-0.6 (2.0)	2.6 (3.0)	2.1 (3.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	1.0 (0.0, 4.0)
Min - Max	0.0-5.0	-8.0-3.0	0.0-9.0	-2.0-8.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	0.4 (1.1)	-0.6 (2.2)	1.5 (1.6)	1.4 (1.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0.0, 2.0)	1.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-5.0	-9.0-5.0	0.0-4.0	-2.0-4.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Swollen Limbs,Abdomen,Eyes At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.8 (2.6)		1.4 (2.5)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 2.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.1 (1.9)	-0.6 (2.1)	1.1 (2.1)	-0.3 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-5.0	0.0-8.0	-7.0-4.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.2 (1.9)	-0.5 (2.1)	1.4 (2.2)	0.1 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-7.0-6.0	0.0-8.0	-9.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen Limbs, Abdomen, Eyes At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.5 (2.2)	-0.4 (2.2)	1.2 (2.2)	0.0 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-7.0	0.0-8.0	-7.0-6.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.2 (1.9)	-0.6 (2.3)	1.4 (2.5)	-0.2 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-6.0	0.0-9.0	-7.0-7.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.2 (2.2)	-0.8 (2.3)	1.4 (2.6)	0.0 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-7.0	0.0-9.0	-7.0-9.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen Limbs, Abdomen, Eyes At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.3 (2.4)	-0.3 (2.6)	0.8 (1.3)	-0.7 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-9.0	0.0-5.0	-7.0-5.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.3 (2.4)	-0.5 (2.4)	1.0 (1.8)	-0.4 (2.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-6.0	-7.0-3.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.5 (2.5)	-0.5 (2.7)	0.2 (0.4)	-0.2 (0.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-6.0	0.0-1.0	-2.0-1.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Rash Or Skin Change At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.6 (2.5)		1.1 (2.0)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 2.0)	
Min - Max	0.0-8.0		0.0-9.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.5 (2.3)	-0.1 (2.6)	1.6 (2.9)	0.7 (3.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-8.0	0.0-10.0	-8.0-10.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.2 (2.1)	-0.3 (2.6)	1.4 (2.5)	0.4 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.5)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-10.0	-5.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash Or Skin Change At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.3 (2.1)	-0.4 (2.5)	1.4 (2.2)	0.4 (1.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-5.0	0.0-10.0	-4.0-7.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.4 (2.2)	-0.3 (2.7)	2.0 (2.7)	0.6 (2.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-8.0	0.0-10.0	-5.0-5.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.8 (2.5)	0.1 (3.1)	1.3 (2.2)	0.2 (1.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-10.0	-4.0-6.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash Or Skin Change At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.5 (2.3)	-0.0 (2.5)	1.4 (1.9)	0.4 (1.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.5 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-8.0	0.0-6.0	-3.0-4.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.6 (2.3)	-0.2 (2.9)	1.2 (2.4)	0.1 (1.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-8.0	0.0-8.0	-2.0-5.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.7 (2.5)	-0.2 (3.0)	0.3 (0.6)	-0.1 (1.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-8.0	0.0-2.0	-2.0-2.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Muscle Soreness Or Cramping At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.3 (2.9)		2.2 (2.9)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)		0.5 (0.0, 4.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.7 (2.3)	-0.7 (2.9)	1.7 (2.5)	-0.4 (2.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-7.0	0.0-9.0	-10.0-6.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.5 (2.2)	-0.7 (2.6)	1.7 (2.4)	-0.3 (2.8)
Median (Q1, Q3)	0.5 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-7.0	0.0-10.0	-10.0-7.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness Or Cramping At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.8 (2.5)	-0.6 (2.6)	1.3 (2.3)	-0.5 (3.1)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.5)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-6.0	0.0-9.0	-10.0-9.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.5 (2.4)	-0.9 (2.9)	1.5 (2.5)	-0.7 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-7.0	0.0-8.0	-10.0-6.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.6 (2.3)	-0.9 (2.9)	1.6 (2.4)	-0.6 (3.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.5)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-6.0	0.0-8.0	-10.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness Or Cramping At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.9 (2.5)	-0.2 (2.9)	1.7 (2.6)	-0.4 (2.1)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 2.0)	0.5 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-7.0	0.0-9.0	-7.0-3.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.7 (2.3)	-1.0 (3.0)	1.9 (2.7)	0.0 (1.8)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-8.0-7.0	0.0-9.0	-4.0-4.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.6 (2.4)	-1.2 (3.1)	0.9 (1.3)	0.3 (1.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-8.0-7.0	0.0-4.0	-3.0-4.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Bruising Easily Or Bleeding At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.2 (2.2)		1.7 (2.5)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)		0.0 (0.0, 4.0)	
Min - Max	0.0-8.0		0.0-8.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	0.8 (1.9)	-0.4 (2.0)	0.7 (1.6)	-1.0 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-5.0	0.0-9.0	-8.0-3.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.0 (1.7)	-0.3 (1.9)	0.9 (1.7)	-0.8 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-5.0-10.0	0.0-8.0	-6.0-4.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising Easily Or Bleeding At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	0.9 (1.8)	-0.4 (2.1)	0.8 (1.6)	-0.7 (2.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.5, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-8.0-8.0	0.0-8.0	-8.0-3.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	0.7 (1.5)	-0.6 (2.0)	1.0 (1.9)	-0.6 (2.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-7.0-8.0	0.0-9.0	-8.0-4.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	0.9 (1.8)	-0.2 (1.9)	1.2 (2.0)	-0.3 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-7.0-9.0	0.0-9.0	-8.0-6.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising Easily Or Bleeding At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	0.9 (1.7)	-0.3 (2.1)	1.2 (2.1)	-0.2 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-7.0-4.0	0.0-7.0	-5.0-5.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	0.6 (1.2)	-0.7 (1.9)	0.6 (1.4)	-0.3 (1.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-6.0	-7.0-4.0	0.0-5.0	-3.0-2.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	0.8 (1.5)	-0.5 (2.4)	0.5 (1.0)	0.2 (1.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-7.0	-7.0-6.0	0.0-3.0	-2.0-3.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Feeling Of Malaise At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.0 (2.6)		2.4 (3.2)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 5.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.6 (2.1)	-0.4 (2.4)	2.3 (3.0)	-0.0 (3.4)
Median (Q1, Q3)	0.5 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-8.0	-10.0-7.0	0.0-9.0	-9.0-9.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.5 (2.4)	-0.4 (2.4)	2.0 (2.5)	-0.4 (3.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-8.0	0.0-10.0	-9.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Feeling Of Malaise At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.8 (2.4)	-0.3 (2.4)	1.7 (2.6)	-0.3 (3.1)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.5, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-10.0	0.0-9.0	-8.0-7.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.2 (2.1)	-0.8 (2.4)	2.2 (2.9)	0.2 (3.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-10.0	-7.0-10.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.6 (2.5)	-0.5 (2.7)	2.5 (2.9)	0.2 (3.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-10.0	0.0-10.0	-7.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Feeling Of Malaise At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.7 (2.2)	0.0 (2.6)	2.2 (2.4)	0.2 (2.3)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	1.5 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-8.0	0.0-7.0	-4.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.4 (2.0)	-0.6 (2.7)	2.1 (2.9)	0.0 (2.7)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-8.0	-10.0-7.0	0.0-10.0	-8.0-5.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.5 (2.2)	-0.6 (3.0)	1.1 (1.5)	-0.5 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 2.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-9.0	0.0-4.0	-8.0-3.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.9 (2.9)		1.9 (3.0)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 3.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.5 (2.3)	-0.4 (2.9)	1.7 (2.8)	-0.1 (2.1)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-8.0	0.0-10.0	-7.0-5.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.7 (2.5)	-0.3 (2.9)	1.4 (2.0)	-0.2 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-9.0	0.0-8.0	-9.0-4.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.5 (2.4)	-0.5 (2.8)	1.3 (2.0)	-0.3 (2.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-0.5, 0.5)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-9.0	0.0-8.0	-6.0-4.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.3 (2.5)	-0.5 (2.5)	1.6 (2.4)	-0.0 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-9.0	0.0-9.0	-7.0-9.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.4 (2.3)	-0.7 (2.9)	1.9 (2.6)	0.1 (1.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-10.0	-5.0-5.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache At Its Worst

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.4 (2.2)	-0.5 (3.3)	1.7 (2.2)	0.1 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 3.5)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-6.0	-7.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.3 (1.9)	-1.0 (3.2)	1.7 (2.6)	0.2 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-6.0	0.0-8.0	-7.0-8.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.6 (2.4)	-0.7 (3.0)	0.5 (0.8)	0.0 (1.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-10.0-6.0	0.0-2.0	-2.0-2.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: General Activity

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.6 (3.0)		2.6 (3.1)	
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 4.5)		1.0 (0.0, 5.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	2.1 (2.8)	-0.5 (2.7)	2.5 (2.8)	-0.1 (3.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-9.0	0.0-10.0	-8.0-7.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	2.0 (2.6)	-0.5 (2.6)	2.2 (2.7)	-0.4 (3.6)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-10.0	0.0-8.0	-10.0-7.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.9 (2.5)	-0.9 (2.7)	1.9 (2.3)	-0.6 (3.2)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.5, 1.0)
Min - Max	0.0-8.0	-9.0-7.0	0.0-8.0	-9.0-7.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.7 (2.6)	-0.9 (2.7)	1.8 (2.5)	-0.7 (3.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-8.0	0.0-8.0	-9.0-5.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.9 (2.6)	-0.8 (2.8)	2.3 (2.8)	-0.9 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-3.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-9.0-6.0	0.0-8.0	-9.0-4.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.8 (2.5)	-0.6 (2.6)	1.7 (2.2)	-0.6 (3.3)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.5)	0.0 (-3.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-6.0	0.0-8.0	-7.0-4.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.9 (2.6)	-0.9 (3.1)	2.0 (2.6)	0.1 (3.5)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	0.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-9.0	-9.0-6.0	0.0-7.0	-7.0-7.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	2.2 (2.7)	-0.7 (3.1)	1.2 (1.8)	0.4 (2.5)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-8.0	0.0-5.0	-6.0-4.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Mood

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.6 (3.0)		3.0 (3.0)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 5.0)		2.0 (0.0, 6.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.9 (2.6)	-0.6 (2.7)	2.5 (3.1)	-0.5 (3.3)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-2.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-8.0	0.0-10.0	-8.0-8.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	2.1 (2.8)	-0.3 (2.4)	2.3 (2.8)	-0.6 (2.8)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-10.0	0.0-9.0	-8.0-5.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.9 (2.6)	-0.7 (2.4)	2.1 (2.8)	-0.7 (2.8)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-9.0	0.0-10.0	-8.0-7.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.6 (2.5)	-0.8 (2.5)	2.1 (2.9)	-0.9 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	-1.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-10.0	0.0-10.0	-7.0-6.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.7 (2.5)	-0.9 (2.5)	2.5 (2.9)	-1.1 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	-1.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-5.0	0.0-9.0	-7.0-5.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.6 (2.4)	-0.7 (2.3)	2.0 (2.5)	-0.9 (2.6)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-5.0	0.0-8.0	-8.0-4.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.8 (2.6)	-0.9 (2.8)	2.6 (3.4)	-0.1 (1.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.5, 0.0)	0.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-9.0	0.0-10.0	-2.0-5.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.9 (2.4)	-1.2 (3.0)	1.4 (2.4)	0.5 (2.3)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	-1.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-9.0	0.0-8.0	-2.0-6.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Work (Including Work Around The House)

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.8 (3.2)		2.7 (3.3)	
Median (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 5.0)		1.0 (0.0, 5.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	2.1 (2.8)	-0.6 (3.0)	2.7 (3.0)	-0.1 (3.1)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-8.0	0.0-10.0	-9.0-7.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	2.1 (2.9)	-0.4 (2.9)	2.4 (2.8)	-0.2 (3.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.5)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-10.0	0.0-10.0	-8.0-8.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including Work Around The House)

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	2.1 (2.8)	-0.7 (2.7)	2.1 (2.6)	-0.3 (3.3)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-9.0-8.0	0.0-9.0	-8.0-7.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.6 (2.6)	-1.2 (2.7)	2.0 (2.7)	-0.5 (3.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-8.0	-8.0-7.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	2.0 (2.9)	-0.8 (2.9)	2.3 (2.9)	-0.7 (3.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.5)	0.0 (-3.0, 0.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-6.0	0.0-9.0	-8.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including Work Around The House)

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	2.1 (2.9)	-0.6 (3.0)	2.5 (2.8)	0.4 (2.9)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 1.0)	1.0 (0.0, 5.0)	0.0 (-1.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-8.0	0.0-8.0	-6.0-6.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	2.0 (2.7)	-0.9 (3.3)	2.1 (3.0)	0.6 (2.6)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.5, 0.0)	0.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-8.0	0.0-10.0	-5.0-6.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.9 (2.6)	-1.2 (3.4)	1.2 (2.1)	0.4 (2.7)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 3.0)	-0.5 (-3.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-8.0	0.0-6.0	-5.0-6.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Relations With Other People

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.6 (2.7)		2.0 (2.9)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 3.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.3 (2.3)	-0.3 (2.5)	1.5 (2.5)	-0.5 (3.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-8.0	0.0-10.0	-8.0-7.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.4 (2.6)	-0.0 (2.7)	1.4 (2.4)	-0.4 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-8.0	-8.0-7.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations With Other People

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.6 (2.6)	-0.2 (2.4)	1.5 (2.3)	-0.3 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.5)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-8.0	0.0-8.0	-8.0-5.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.1 (2.2)	-0.5 (2.3)	1.4 (2.2)	-0.6 (2.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-8.0	-8.0-5.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.0 (2.0)	-0.8 (2.4)	1.8 (2.5)	-0.4 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-8.0	-8.0-8.0	0.0-8.0	-8.0-7.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations With Other People

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.1 (2.4)	-0.5 (2.7)	1.5 (2.0)	-0.3 (1.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.5 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-10.0	0.0-6.0	-5.0-3.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.2 (2.3)	-0.5 (2.7)	1.3 (2.2)	-0.4 (2.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-9.0	0.0-7.0	-4.0-5.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.4 (2.5)	-0.7 (2.8)	1.2 (2.3)	1.0 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-7.0	-1.0-7.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Walking

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	1.8 (2.7)		2.3 (3.1)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)		0.0 (0.0, 5.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.6 (2.6)	-0.2 (2.4)	1.4 (2.4)	-1.0 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-3.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-9.0	0.0-10.0	-9.0-6.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.5 (2.5)	-0.1 (2.4)	1.9 (2.6)	-0.5 (3.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-10.0	0.0-10.0	-9.0-10.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.7 (2.6)	-0.2 (2.7)	1.7 (2.4)	-0.5 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-9.0	-10.0-9.0	0.0-8.0	-9.0-5.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.4 (2.3)	-0.4 (2.1)	1.7 (2.7)	-0.6 (2.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-7.0	0.0-9.0	-9.0-5.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.6 (2.6)	-0.2 (2.8)	1.8 (2.7)	-0.6 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-10.0	0.0-8.0	-9.0-5.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.5 (2.5)	0.1 (2.4)	2.1 (2.6)	-0.3 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	1.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-8.0	0.0-8.0	-8.0-3.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.6 (2.6)	-0.2 (2.8)	2.1 (3.1)	0.1 (2.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-9.0	0.0-10.0	-7.0-7.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.5 (2.5)	-0.5 (2.9)	0.8 (1.3)	0.4 (1.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-10.0	0.0-4.0	-3.0-4.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment Of Life

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.0 (3.0)		2.5 (3.2)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.5)		0.0 (0.0, 5.0)	
Min - Max	0.0-10.0		0.0-10.0	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.6 (2.6)	-0.3 (2.6)	2.1 (3.0)	-0.3 (3.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 4.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-9.0-10.0	0.0-10.0	-8.0-10.0
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.7 (2.6)	-0.2 (2.7)	2.1 (3.1)	-0.3 (3.2)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.5)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-10.0-10.0	0.0-10.0	-8.0-9.0
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment Of Life

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.9 (2.8)	-0.2 (2.7)	2.0 (2.9)	-0.4 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-10.0	-8.0-6.0
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.5 (2.6)	-0.4 (2.5)	1.9 (2.9)	-0.5 (2.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-8.0-10.0	0.0-9.0	-7.0-8.0
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.5 (2.5)	-0.4 (2.2)	2.4 (3.1)	-0.5 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	1.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-10.0	0.0-10.0	-6.0-8.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment Of Life

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.4 (2.3)	-0.4 (2.3)	1.6 (2.2)	-0.6 (2.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-5.0	0.0-8.0	-6.0-4.0
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.8 (2.6)	-0.1 (2.9)	1.9 (2.8)	0.0 (1.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-10.0	0.0-8.0	-5.0-4.0
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.7 (2.6)	-0.4 (2.5)	1.0 (2.3)	0.5 (2.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)
Min - Max	0.0-10.0	-7.0-10.0	0.0-8.0	-5.0-8.0
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.0 (1.8)		1.9 (1.7)	
Median (Q1, Q3)	1.5 (0.6, 3.2)		1.5 (0.6, 2.7)	
Min - Max	0.0-7.5		0.0-6.5	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.5 (1.4)	-0.5 (1.4)	2.0 (1.9)	0.2 (1.5)
Median (Q1, Q3)	1.1 (0.4, 2.4)	-0.2 (-0.8, 0.2)	1.4 (0.5, 3.8)	0.0 (-0.6, 1.2)
Min - Max	0.0-7.0	-6.9-2.8	0.0-6.5	-4.0-4.8
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.5 (1.5)	-0.4 (1.3)	1.9 (1.9)	0.1 (1.6)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.5, 2.0)	-0.3 (-1.0, 0.3)	1.1 (0.4, 3.7)	-0.0 (-0.7, 1.1)
Min - Max	0.0-7.3	-5.0-3.1	0.0-7.6	-3.8-3.5
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.6 (1.7)	-0.5 (1.3)	1.6 (1.8)	-0.0 (1.3)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.4, 2.3)	-0.3 (-1.2, 0.1)	1.0 (0.2, 2.6)	-0.1 (-0.8, 0.6)
Min - Max	0.0-8.3	-5.6-3.6	0.0-6.6	-3.9-3.7
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.3 (1.6)	-0.7 (1.5)	1.8 (1.9)	0.0 (1.5)
Median (Q1, Q3)	0.8 (0.3, 1.8)	-0.4 (-1.3, 0.0)	0.9 (0.3, 2.9)	0.0 (-1.1, 0.5)
Min - Max	0.0-7.5	-7.5-3.2	0.0-6.5	-3.5-3.6
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.5 (1.7)	-0.6 (1.5)	1.9 (2.1)	-0.0 (1.5)
Median (Q1, Q3)	0.9 (0.3, 2.4)	-0.4 (-1.3, 0.1)	0.9 (0.3, 3.3)	-0.3 (-0.9, 0.4)
Min - Max	0.0-7.6	-7.5-4.2	0.0-8.0	-2.4-5.1
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.5 (1.5)	-0.4 (1.6)	1.8 (1.9)	0.1 (1.5)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.3, 2.3)	-0.3 (-1.3, 0.4)	0.9 (0.4, 3.1)	0.0 (-0.7, 1.0)
Min - Max	0.0-7.9	-5.8-4.0	0.0-5.8	-3.9-2.8
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.4 (1.4)	-0.8 (1.7)	1.8 (2.2)	0.2 (1.4)
Median (Q1, Q3)	0.9 (0.2, 2.0)	-0.4 (-1.5, 0.1)	0.6 (0.2, 3.0)	0.1 (-0.8, 0.7)
Min - Max	0.0-7.3	-7.5-4.8	0.0-6.9	-2.9-2.5
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.6 (1.6)	-0.7 (1.9)	0.9 (1.2)	0.2 (1.3)
Median (Q1, Q3)	1.1 (0.4, 2.7)	-0.3 (-1.6, 0.1)	0.4 (0.1, 1.2)	-0.3 (-0.7, 0.3)
Min - Max	0.0-7.8	-7.5-4.0	0.0-3.4	-1.7-2.8
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Interference Total Score

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	152		70	
Mean (SD)	2.2 (2.6)		2.5 (2.7)	
Median (Q1, Q3)	1.2 (0.0, 3.8)		1.3 (0.3, 4.5)	
Min - Max	0.0-9.2		0.0-9.3	
Missing	5		6	
Week 4				
N	140	138	65	61
Mean (SD)	1.8 (2.2)	-0.4 (2.1)	2.1 (2.4)	-0.4 (2.5)
Median (Q1, Q3)	0.7 (0.0, 2.8)	0.0 (-1.0, 0.3)	1.0 (0.0, 3.3)	0.0 (-0.8, 0.7)
Min - Max	0.0-9.2	-7.7-6.3	0.0-9.5	-7.8-6.5
Missing	12	14	7	11
Week 8				
N	132	131	61	57
Mean (SD)	1.8 (2.3)	-0.2 (2.1)	2.1 (2.4)	-0.4 (2.6)
Median (Q1, Q3)	0.8 (0.0, 2.8)	0.0 (-1.2, 0.3)	0.8 (0.0, 3.5)	0.0 (-1.3, 0.7)
Min - Max	0.0-10.0	-7.7-10.0	0.0-7.7	-8.0-6.8
Missing	17	18	7	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	126	125	55	52
Mean (SD)	1.8 (2.4)	-0.5 (1.9)	1.9 (2.3)	-0.5 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.8 (0.0, 2.5)	0.0 (-1.3, 0.3)	1.2 (0.0, 3.0)	0.0 (-0.9, 0.9)
Min - Max	0.0-9.2	-6.5-6.5	0.0-8.3	-7.5-3.2
Missing	17	18	10	13
Week 16				
N	118	117	51	47
Mean (SD)	1.5 (2.3)	-0.7 (2.0)	1.8 (2.4)	-0.6 (2.3)
Median (Q1, Q3)	0.3 (0.0, 2.0)	-0.3 (-1.5, 0.0)	0.3 (0.0, 2.8)	-0.2 (-1.2, 0.5)
Min - Max	0.0-9.5	-7.8-7.3	0.0-8.0	-8.0-3.8
Missing	22	23	9	13
Week 24				
N	108	106	41	39
Mean (SD)	1.6 (2.3)	-0.6 (2.1)	2.2 (2.6)	-0.7 (2.1)
Median (Q1, Q3)	0.3 (0.0, 2.9)	-0.3 (-1.3, 0.0)	0.8 (0.2, 4.0)	-0.2 (-1.8, 0.2)
Min - Max	0.0-8.8	-7.8-4.5	0.0-8.3	-7.8-4.0
Missing	22	24	9	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-3-2-1: MDASI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	86	24	23
Mean (SD)	1.6 (2.3)	-0.4 (2.1)	1.9 (2.2)	-0.4 (1.8)
Median (Q1, Q3)	0.7 (0.0, 2.2)	-0.3 (-1.3, 0.2)	0.8 (0.0, 4.1)	-0.3 (-1.2, 0.5)
Min - Max	0.0-9.8	-6.5-6.7	0.0-7.2	-4.3-3.7
Missing	22	23	7	8
Week 48				
N	89	88	21	21
Mean (SD)	1.7 (2.2)	-0.6 (2.4)	2.0 (2.5)	0.1 (1.6)
Median (Q1, Q3)	0.7 (0.0, 2.7)	-0.2 (-1.3, 0.3)	0.3 (0.0, 3.5)	-0.2 (-0.8, 1.0)
Min - Max	0.0-9.3	-7.8-6.8	0.0-7.3	-2.7-3.5
Missing	16	17	1	1
Week 96				
N	70	70	13	13
Mean (SD)	1.8 (2.2)	-0.8 (2.5)	1.1 (1.7)	0.5 (1.9)
Median (Q1, Q3)	0.8 (0.0, 2.8)	-0.4 (-2.0, 0.3)	0.0 (0.0, 1.8)	0.0 (-0.7, 1.7)
Min - Max	0.0-8.8	-7.8-5.3	0.0-4.8	-1.8-4.8
Missing	18	18	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Anhang 4-G.8.2: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-1-2-1: EQ-5D-5L: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	150		69	
Mean (SD)	71.5 (21.7)		74.2 (18.8)	
Median (Q1, Q3)	79.0 (55.0, 90.0)		80.0 (60.0, 90.0)	
Min - Max	10.0-100.0		10.0-100.0	
Missing	7		7	
Week 4				
N	138	136	66	61
Mean (SD)	74.2 (20.2)	3.9 (20.0)	72.7 (19.7)	-1.1 (19.2)
Median (Q1, Q3)	80.0 (61.0, 90.0)	1.5 (-3.5, 10.0)	77.5 (60.0, 90.0)	-1.0 (-10.0, 9.0)
Min - Max	11.0-100.0	-49.0-89.0	20.0-100.0	-44.0-60.0
Missing	14	16	6	11
Week 8				
N	129	128	60	55
Mean (SD)	73.8 (20.6)	2.0 (22.6)	72.2 (18.0)	0.1 (18.1)
Median (Q1, Q3)	80.0 (62.0, 90.0)	0.0 (-10.0, 10.0)	71.5 (59.5, 89.0)	-2.0 (-10.0, 8.0)
Min - Max	4.0-100.0	-76.0-90.0	39.0-100.0	-49.0-52.0
Missing	20	21	8	13

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-1-2-1: EQ-5D-5L: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	125	124	54	50
Mean (SD)	76.4 (18.7)	6.1 (22.7)	76.1 (18.2)	1.8 (16.5)
Median (Q1, Q3)	80.0 (69.0, 90.0)	2.0 (-3.0, 16.0)	80.0 (64.0, 93.0)	0.0 (-10.0, 9.0)
Min - Max	12.0-100.0	-50.0-84.0	29.0-100.0	-29.0-59.0
Missing	18	19	11	15
Week 16				
N	118	117	51	46
Mean (SD)	78.2 (17.7)	6.4 (22.6)	75.2 (19.9)	0.8 (20.1)
Median (Q1, Q3)	82.5 (70.0, 91.0)	1.0 (-4.0, 11.0)	75.0 (68.0, 91.0)	1.0 (-12.0, 15.0)
Min - Max	21.0-100.0	-51.0-89.0	10.0-100.0	-65.0-41.0
Missing	22	23	9	14
Week 24				
N	108	106	41	38
Mean (SD)	77.4 (20.9)	7.5 (23.4)	73.5 (21.7)	0.5 (17.9)
Median (Q1, Q3)	82.5 (70.0, 91.0)	4.5 (-3.0, 15.0)	80.0 (60.0, 90.0)	1.0 (-10.0, 10.0)
Min - Max	9.0-100.0	-50.0-84.0	22.0-100.0	-51.0-41.0
Missing	22	24	9	12

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-1-2-1: EQ-5D-5L: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	86	85	24	22
Mean (SD)	79.5 (19.9)	8.6 (23.4)	76.3 (21.1)	1.2 (16.7)
Median (Q1, Q3)	85.5 (73.0, 92.0)	5.0 (-2.0, 16.0)	75.5 (65.0, 95.5)	3.5 (-9.0, 9.0)
Min - Max	6.0-100.0	-47.0-90.0	21.0-100.0	-54.0-28.0
Missing	23	24	7	9
Week 48				
N	89	88	21	20
Mean (SD)	79.0 (18.6)	9.5 (22.5)	80.0 (17.5)	3.7 (13.2)
Median (Q1, Q3)	85.0 (70.0, 91.0)	7.0 (-1.0, 15.0)	85.0 (69.0, 96.0)	2.0 (-4.5, 12.5)
Min - Max	23.0-100.0	-40.0-90.0	51.0-100.0	-26.0-29.0
Missing	16	17	1	2
Week 96				
N	69	69	13	13
Mean (SD)	77.0 (20.0)	9.2 (22.5)	81.7 (16.6)	-1.5 (12.5)
Median (Q1, Q3)	82.0 (70.0, 91.0)	8.0 (0.0, 18.0)	86.0 (77.0, 92.0)	0.0 (-10.0, 4.0)
Min - Max	17.0-100.0	-41.0-85.0	48.0-100.0	-27.0-18.0
Missing	19	19	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Anhang 4-G.8.3: Gesundheitszustand gemäß PGIC - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-4-2-1: PGIC: Descriptive statistics in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 4				
N	128	N.A.	64	N.A.
Mean (SD)	3.0 (1.2)	N.A.	3.5 (1.2)	N.A.
Median (Q1, Q3)	3.0 (2.0, 4.0)	N.A.	4.0 (3.0, 4.0)	N.A.
Min - Max	1.0-6.0	N.A.	1.0-7.0	N.A.
Missing	24	N.A.	8	N.A.
Week 8				
N	130	N.A.	59	N.A.
Mean (SD)	2.9 (1.2)	N.A.	3.2 (1.1)	N.A.
Median (Q1, Q3)	3.0 (2.0, 4.0)	N.A.	3.0 (2.0, 4.0)	N.A.
Min - Max	1.0-6.0	N.A.	1.0-7.0	N.A.
Missing	19	N.A.	9	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PGIC not assessed at Baseline.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-4-2-1: PGIC: Descriptive statistics in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	125	N.A.	54	N.A.
Mean (SD)	2.7 (1.1)	N.A.	3.0 (1.2)	N.A.
Median (Q1, Q3)	2.0 (2.0, 4.0)	N.A.	3.0 (2.0, 4.0)	N.A.
Min - Max	1.0-6.0	N.A.	1.0-6.0	N.A.
Missing	18	N.A.	11	N.A.
Week 16				
N	117	N.A.	51	N.A.
Mean (SD)	2.7 (1.1)	N.A.	2.9 (1.4)	N.A.
Median (Q1, Q3)	2.0 (2.0, 4.0)	N.A.	3.0 (2.0, 4.0)	N.A.
Min - Max	1.0-6.0	N.A.	1.0-6.0	N.A.
Missing	23	N.A.	9	N.A.
Week 24				
N	107	N.A.	41	N.A.
Mean (SD)	2.6 (1.2)	N.A.	3.1 (1.2)	N.A.
Median (Q1, Q3)	2.0 (2.0, 4.0)	N.A.	3.0 (2.0, 4.0)	N.A.
Min - Max	1.0-6.0	N.A.	1.0-5.0	N.A.
Missing	23	N.A.	9	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PGIC not assessed at Baseline.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change
v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-4-2-1: PGIC: Descriptive statistics in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 36				
N	87	N.A.	24	N.A.
Mean (SD)	2.1 (1.0)	N.A.	2.6 (1.3)	N.A.
Median (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 3.0)	N.A.	3.0 (1.0, 4.0)	N.A.
Min - Max	1.0-5.0	N.A.	1.0-5.0	N.A.
Missing	22	N.A.	7	N.A.
Week 48				
N	89	N.A.	21	N.A.
Mean (SD)	2.1 (1.1)	N.A.	2.2 (1.3)	N.A.
Median (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 2.0)	N.A.	2.0 (1.0, 4.0)	N.A.
Min - Max	1.0-5.0	N.A.	1.0-4.0	N.A.
Missing	16	N.A.	1	N.A.
Week 96				
N	69	N.A.	13	N.A.
Mean (SD)	2.0 (1.0)	N.A.	2.5 (1.3)	N.A.
Median (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 2.0)	N.A.	2.0 (1.0, 4.0)	N.A.
Min - Max	1.0-5.0	N.A.	1.0-4.0	N.A.
Missing	19	N.A.	5	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PGIC not assessed at Baseline.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Anhang 4-G.8.4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent work time missed due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	64		21	
Mean (SD)	20.3 (34.9)		3.1 (8.1)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 25.0)		0.0 (0.0, 0.0)	
Min - Max	0.0-100.0		0.0-28.6	
Missing	93		55	
Week 4				
N	60	56	19	17
Mean (SD)	17.6 (33.1)	0.4 (32.4)	5.3 (14.2)	1.6 (18.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 18.3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-100.0	-100.0-87.9	0.0-50.0	-28.6-50.0
Missing	92	96	53	55

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	48	42	17	15
Mean (SD)	12.4 (25.4)	-3.8 (36.5)	3.7 (11.1)	2.2 (14.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 15.2)	0.0 (-1.8, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-100.0	-100.0-87.9	0.0-42.2	-28.6-42.2
Missing	95	101	48	50
Week 24				
N	47	40	17	12
Mean (SD)	7.0 (18.8)	-8.2 (29.5)	7.7 (16.4)	-3.2 (8.8)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-3.8, 0.0)	0.0 (0.0, 2.2)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-100.0	-100.0-50.0	0.0-50.0	-28.6-2.2
Missing	83	90	33	38

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 48				
N	27	22	8	6
Mean (SD)	5.5 (12.1)	-6.7 (29.9)	6.3 (14.5)	8.4 (16.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 4.5)	0.0 (0.0, 9.1)
Min - Max	0.0-50.0	-97.0-50.0	0.0-41.4	0.0-41.4
Missing	78	83	14	16
Week 96				
N	23	23	7	6
Mean (SD)	7.3 (18.6)	-3.3 (25.0)	0.5 (1.3)	0.6 (1.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-73.0	-66.7-60.9	0.0-3.4	0.0-3.4
Missing	65	65	11	12

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	57		21	
Mean (SD)	22.6 (31.1)		13.8 (26.2)	
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 50.0)		0.0 (0.0, 10.0)	
Min - Max	0.0-100.0		0.0-80.0	
Missing	100		55	
Week 4				
N	54	49	19	17
Mean (SD)	13.7 (19.2)	-4.9 (22.4)	17.9 (27.8)	5.9 (36.6)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 30.0)	0.0 (-10.0, 0.0)	0.0 (0.0, 50.0)	0.0 (0.0, 10.0)
Min - Max	0.0-70.0	-80.0-30.0	0.0-70.0	-70.0-60.0
Missing	98	103	53	55

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	46	38	17	15
Mean (SD)	15.4 (25.6)	-7.9 (22.1)	6.5 (12.7)	2.0 (20.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 30.0)	0.0 (-10.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 10.0)
Min - Max	0.0-100.0	-70.0-40.0	0.0-40.0	-60.0-30.0
Missing	97	105	48	50
Week 24				
N	46	39	17	12
Mean (SD)	9.8 (16.7)	-11.5 (28.4)	10.6 (16.0)	-5.8 (25.7)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 20.0)	0.0 (-20.0, 0.0)	0.0 (0.0, 30.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-70.0	-80.0-70.0	0.0-40.0	-60.0-40.0
Missing	84	91	33	38

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 48				
N	27	22	8	6
Mean (SD)	11.1 (18.9)	-9.1 (26.7)	7.5 (17.5)	-1.7 (34.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 20.0)	0.0 (-20.0, 0.0)	0.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-70.0	-100.0-20.0	0.0-50.0	-60.0-50.0
Missing	78	83	14	16
Week 96				
N	23	23	7	6
Mean (SD)	7.4 (17.4)	-12.6 (24.9)	0.0 (0.0)	-11.7 (24.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-20.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-10.0, 0.0)
Min - Max	0.0-70.0	-80.0-10.0	0.0-0.0	-60.0-0.0
Missing	65	65	11	12

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	57		21	
Mean (SD)	26.3 (34.4)		15.6 (27.2)	
Median (Q1, Q3)	10.0 (0.0, 58.0)		0.0 (0.0, 10.0)	
Min - Max	0.0-100.0		0.0-84.0	
Missing	100		55	
Week 4				
N	54	49	19	17
Mean (SD)	19.4 (26.5)	-2.1 (24.9)	21.7 (29.4)	7.4 (41.0)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 36.0)	0.0 (-10.0, 0.0)	0.0 (0.0, 50.0)	0.0 (0.0, 50.0)
Min - Max	0.0-90.0	-87.5-56.0	0.0-82.0	-75.1-72.0
Missing	98	103	53	55

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	46	38	17	15
Mean (SD)	20.3 (29.5)	-5.9 (24.1)	9.1 (17.6)	3.1 (25.5)
Median (Q1, Q3)	3.1 (0.0, 39.0)	0.0 (-10.0, 0.0)	0.0 (0.0, 20.0)	0.0 (0.0, 20.0)
Min - Max	0.0-100.0	-90.0-42.5	0.0-65.3	-60.0-55.3
Missing	97	105	48	50
Week 24				
N	46	39	17	12
Mean (SD)	13.6 (21.3)	-10.3 (31.9)	16.6 (23.2)	-8.0 (26.5)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 20.0)	0.0 (-22.5, 0.0)	0.0 (0.0, 35.4)	0.0 (-14.3, 0.0)
Min - Max	0.0-70.0	-90.0-70.0	0.0-67.7	-60.0-41.3
Missing	84	91	33	38

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 48				
N	27	22	8	6
Mean (SD)	15.4 (22.9)	-8.3 (30.3)	13.2 (22.0)	6.0 (24.9)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 31.9)	0.0 (-20.0, 0.0)	0.0 (0.0, 25.7)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-70.0	-100.0-50.0	0.0-54.5	-18.6-54.5
Missing	78	83	14	16
Week 96				
N	23	23	7	6
Mean (SD)	11.1 (25.3)	-13.8 (30.4)	0.5 (1.3)	-11.1 (24.4)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-20.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (-10.0, 0.0)
Min - Max	0.0-91.9	-90.0-25.3	0.0-3.4	-60.0-3.4
Missing	65	65	11	12

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Baseline				
N	150		69	
Mean (SD)	28.3 (30.2)		24.5 (27.6)	
Median (Q1, Q3)	20.0 (0.0, 50.0)		10.0 (0.0, 40.0)	
Min - Max	0.0-100.0		0.0-100.0	
Missing	7		7	
Week 4				
N	139	137	66	61
Mean (SD)	21.4 (25.7)	-7.0 (27.9)	27.9 (31.2)	2.0 (31.1)
Median (Q1, Q3)	10.0 (0.0, 40.0)	0.0 (-20.0, 10.0)	10.0 (0.0, 50.0)	0.0 (0.0, 10.0)
Min - Max	0.0-100.0	-100.0-60.0	0.0-100.0	-70.0-80.0
Missing	13	15	6	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 12				
N	123	122	55	51
Mean (SD)	21.3 (25.6)	-5.2 (25.2)	19.3 (24.6)	-3.7 (23.7)
Median (Q1, Q3)	10.0 (0.0, 30.0)	0.0 (-10.0, 0.0)	10.0 (0.0, 40.0)	0.0 (-10.0, 10.0)
Min - Max	0.0-100.0	-80.0-50.0	0.0-100.0	-80.0-40.0
Missing	20	21	10	14
Week 24				
N	107	105	42	39
Mean (SD)	17.6 (23.9)	-9.5 (26.1)	22.4 (25.6)	-3.1 (23.4)
Median (Q1, Q3)	10.0 (0.0, 30.0)	0.0 (-20.0, 0.0)	10.0 (0.0, 40.0)	0.0 (-10.0, 0.0)
Min - Max	0.0-80.0	-80.0-80.0	0.0-80.0	-80.0-60.0
Missing	23	25	8	11

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-3-2-2-1: WPAI-CML: Descriptive statistics and change from baseline in PRO score to Week 96, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem

	Asciminib (N=157)		Bosutinib (N=76)	
	Timepoint	Change from Baseline	Timepoint	Change from Baseline
Week 48				
N	89	88	21	20
Mean (SD)	21.1 (26.1)	-10.5 (26.6)	21.4 (27.4)	2.0 (22.4)
Median (Q1, Q3)	10.0 (0.0, 30.0)	-10.0 (-30.0, 0.0)	0.0 (0.0, 50.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-100.0	-80.0-70.0	0.0-80.0	-60.0-50.0
Missing	16	17	1	2
Week 96				
N	69	69	13	13
Mean (SD)	20.3 (25.5)	-11.3 (33.0)	10.0 (19.1)	0.8 (25.3)
Median (Q1, Q3)	10.0 (0.0, 30.0)	0.0 (-30.0, 0.0)	0.0 (0.0, 10.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Min - Max	0.0-90.0	-80.0-90.0	0.0-60.0	-60.0-60.0
Missing	19	19	5	5

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

WPAI not assessed at weeks 8, 16, and 36.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -03- Descriptive Mean and Change v0_5.sas EXECUTED: February 10, 2022 at 22:28 by CY

Anhang 4-G.9: Subgruppenanalysen

Anhang 4-G.9.1: Wirksamkeitsendpunkte (Interaktionstests)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

**Table 5-1.2.1.1 (Page 1 of 1)
Overall survival: Interaction tests
Full Analysis Set**

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
None of the attribute have at least 10 events occurred in one of the subgroups	
<p>[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Patients who are alive at the time of the analysis data cutoff date will be censored at the date of last contact before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.</p>	

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t512_1_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:28

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

**Table 5-1.2.2.1 (Page 1 of 1)
Progression Free Survival: Interaction tests
Full Analysis Set**

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.990
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.994
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.994
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.993

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. For patients who have not experienced an event (disease progression to AP/BC or death from any cause), their PFS times will be censored at the date of last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t512_2_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:28

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.2.3.5 (Page 1 of 1)
MMR: Time to event - subdistribution hazard model - Interaction tests
Full Analysis Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.143
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.003
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.878
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.117
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.020
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	<0.001
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	<0.001
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.384
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.220
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.876

[1] Sub-distribution hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. MMR: Major molecular response

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t512_3_5.sas-12SEP2022:11:52

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.3.1 (Page 1 of 3)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Interaction tests
Full Analysis Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Week 24	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.302
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.101
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.889
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.913
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.091
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.995
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.962
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.653
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.271
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.212
Week 48	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.227

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 MMR: Major molecular response, Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. - NE: Not Estimable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.3.1 (Page 2 of 3)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Interaction tests
Full Analysis Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.042
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.791
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.284
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.097
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.266
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.208
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.614
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.435
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.681
Week 96	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.128
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.014
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.876
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.096

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 MMR: Major molecular response, Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. - NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t51_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:26

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.3.1 (Page 3 of 3)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Interaction tests
Full Analysis Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.146
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.438
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.412
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.684
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.684
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.740

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
MMR: Major molecular response, Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. - NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t51_3_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:26

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.3.2 (Page 1 of 3)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Interaction tests
Full Analysis Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Week 24	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.294
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.143
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.775
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.575
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.044
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.973
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.982
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.668
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.276
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.330
Week 48	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.367

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 MMR: Major molecular response, Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. - NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t51_3_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:27

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.3.2 (Page 2 of 3)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Interaction tests
Full Analysis Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.012
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.549
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.313
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.024
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.940
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.926
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.267
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.155
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.622
 Week 96	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.107
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.002
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.952
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.152

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 MMR: Major molecular response, Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. - NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t51_3_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:27

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.3.2 (Page 3 of 3)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Interaction tests
Full Analysis Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.058
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.874
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.892
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.366
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.458
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.950

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 MMR: Major molecular response, Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. - NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t51_3_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:27

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.3.4 (Page 1 of 1)
MMR: Duration of event - Interaction tests
MMR Responder Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
None of the attribute have at least 10 events occurred in one of the subgroups	

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. MMR: Major molecular response

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t51_3_4.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:27

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.5.1 (Page 1 of 1)
Progression to BC: Time to event - Interaction tests
Full Analysis Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
None of the attribute have at least 10 events occurred in one of the subgroups	

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. BC: Blast Crisis

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t51_5_1.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:27

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

**Table 5-1.6.1 (Page 1 of 1)
Treatment failure: Time to event - Interaction tests
Full Analysis Set**

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.006
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.011
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.404
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.260
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.838
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.668
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.412
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.226
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.599
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.796

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t51_6_1.sas@/@/main/1-18JAN2022: 8:28

Final

Anhang 4-G.9.2: Wirksamkeitsendpunkte (Ergebnisse der Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 1 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Week 24					
Stratification factor by IRT					
Major Cytogenetic Response	21/ 46 (45.7)	4/ 22 (18.2)	2.51	[0.98, 6.43]	0.029
No Major Cytogenetic Response	19/111 (17.1)	6/ 54 (11.1)	1.54	[0.65, 3.63]	0.314
Age category					
18 - 65 years	33/128 (25.8)	8/ 61 (13.1)	1.95	[0.96, 3.94]	0.046
>=65 years	7/ 29 (24.1)	2/ 15 (13.3)	1.86	[0.45, 7.65]	0.378
Sex					
Female	22/ 75 (29.3)	4/ 45 (8.9)	3.26	[1.22, 8.71]	0.008
Male	18/ 82 (22.0)	6/ 31 (19.4)	1.16	[0.51, 2.62]	0.722
Race					
Asian	6/ 22 (27.3)	1/ 11 (9.1)	2.60	[0.23, 29.67]	0.383
Caucasian	30/119 (25.2)	8/ 57 (14.0)	1.87	[0.93, 3.75]	0.065

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 2 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Others	4/ 16 (25.0)	1/ 8 (12.5)	2.09	[0.28, 15.51]	0.440
Reason for discontinuation of the last prior TKI					
Failure	20/ 95 (21.1)	3/ 54 (5.6)	3.79	[1.21, 11.90]	0.010
Intolerance	20/ 59 (33.9)	7/ 22 (31.8)	1.00	[0.51, 1.95]	0.995
Number of prior TKI therapies					
2	27/ 89 (30.3)	6/ 33 (18.2)	1.72	[0.79, 3.76]	0.149
3	12/ 53 (22.6)	4/ 33 (12.1)	1.81	[0.65, 5.03]	0.231
>=4	1/ 15 (6.7)	0/ 10	NE	[NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment					
3	24/ 82 (29.3)	6/ 30 (20.0)	1.50	[0.68, 3.28]	0.292
4	11/ 44 (25.0)	4/ 29 (13.8)	1.95	[0.71, 5.41]	0.182
>=5	5/ 31 (16.1)	0/ 17	NE	[NE, NE]	NE

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 3 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		RR	Comparison [95% CI]	p-value
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76			
	n/N* (%)	n/N* (%)			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation					
Wild type	31/125 (24.8)	7/ 63 (11.1)	2.29	[1.09, 4.82]	0.018
Mutant	6/ 17 (35.3)	2/ 8 (25.0)	1.41	[0.36, 5.57]	0.624
BCR-ABL ratio at baseline					
>= 1%	34/142 (23.9)	8/ 72 (11.1)	2.19	[1.07, 4.46]	0.019
< 1%	6/ 15 (40.0)	2/ 4 (50.0)	0.77	[0.23, 2.55]	0.691
Geographic region					
Europe	23/ 90 (25.6)	8/ 45 (17.8)	1.52	[0.75, 3.08]	0.238
Others	17/ 67 (25.4)	2/ 31 (6.5)	3.64	[0.81, 16.40]	0.044

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 4 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Week 48					
Stratification factor by IRT					
Major Cytogenetic Response	21/ 46 (45.7)	3/ 22 (13.6)	3.35	[1.12, 10.04]	0.010
No Major Cytogenetic Response	25/111 (22.5)	7/ 54 (13.0)	1.74	[0.80, 3.76]	0.146
Age category					
18 - 65 years	36/128 (28.1)	6/ 61 (9.8)	2.84	[1.27, 6.37]	0.004
>=65 years	10/ 29 (34.5)	4/ 15 (26.7)	1.30	[0.49, 3.45]	0.599
Sex					
Female	24/ 75 (32.0)	3/ 45 (6.7)	4.73	[1.54, 14.59]	0.001
Male	22/ 82 (26.8)	7/ 31 (22.6)	1.20	[0.56, 2.57]	0.620
Race					
Asian	7/ 22 (31.8)	1/ 11 (9.1)	3.40	[0.35, 33.50]	0.228
Caucasian	33/119 (27.7)	8/ 57 (14.0)	2.03	[1.01, 4.07]	0.034

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 5 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Others	6/ 16 (37.5)	1/ 8 (12.5)	3.02	[0.44, 20.50]	0.208
Reason for discontinuation of the last prior TKI					
Failure	23/ 95 (24.2)	3/ 54 (5.6)	4.32	[1.39, 13.43]	0.004
Intolerance	23/ 59 (39.0)	7/ 22 (31.8)	1.18	[0.59, 2.35]	0.629
Number of prior TKI therapies					
2	29/ 89 (32.6)	8/ 33 (24.2)	1.37	[0.70, 2.68]	0.339
3	16/ 53 (30.2)	2/ 33 (6.1)	4.96	[1.16, 21.20]	0.008
>=4	1/ 15 (6.7)	0/ 10	NE	[NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment					
3	25/ 82 (30.5)	8/ 30 (26.7)	1.16	[0.59, 2.28]	0.657
4	14/ 44 (31.8)	2/ 29 (6.9)	4.50	[1.15, 17.59]	0.011
>=5	7/ 31 (22.6)	0/ 17	NE	[NE, NE]	NE

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 6 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		RR	Comparison	
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76		[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation					
Wild type	36/125 (28.8)	8/ 63 (12.7)	2.30	[1.14, 4.62]	0.012
Mutant	6/ 17 (35.3)	2/ 8 (25.0)	1.41	[0.36, 5.57]	0.624
BCR-ABL ratio at baseline					
>= 1%	38/142 (26.8)	8/ 72 (11.1)	2.42	[1.19, 4.92]	0.008
< 1%	8/ 15 (53.3)	2/ 4 (50.0)	1.08	[0.36, 3.24]	0.896
Geographic region					
Europe	28/ 90 (31.1)	7/ 45 (15.6)	2.08	[0.99, 4.36]	0.039
Others	18/ 67 (26.9)	3/ 31 (9.7)	2.66	[0.78, 9.05]	0.078

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 7 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Week 96					
Stratification factor by IRT					
Major Cytogenetic Response	25/ 46 (54.3)	3/ 22 (13.6)	3.99	[1.35, 11.79]	0.002
No Major Cytogenetic Response	34/111 (30.6)	9/ 54 (16.7)	1.84	[0.95, 3.55]	0.056
Age category					
18 - 65 years	48/128 (37.5)	7/ 61 (11.5)	3.25	[1.56, 6.78]	<0.001
>=65 years	11/ 29 (37.9)	5/ 15 (33.3)	1.15	[0.49, 2.70]	0.753
Sex					
Female	30/ 75 (40.0)	3/ 45 (6.7)	5.92	[1.95, 18.00]	<0.001
Male	29/ 82 (35.4)	9/ 31 (29.0)	1.23	[0.65, 2.33]	0.510
Race					
Asian	8/ 22 (36.4)	2/ 11 (18.2)	2.10	[0.43, 10.27]	0.321
Caucasian	44/119 (37.0)	9/ 57 (15.8)	2.39	[1.26, 4.53]	0.003

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 8 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Others	7/ 16 (43.8)	1/ 8 (12.5)	3.48	[0.53, 23.01]	0.137
Reason for discontinuation of the last prior TKI					
Failure	29/ 95 (30.5)	4/ 54 (7.4)	4.06	[1.53, 10.74]	0.001
Intolerance	30/ 59 (50.8)	8/ 22 (36.4)	1.36	[0.74, 2.51]	0.286
Number of prior TKI therapies					
2	38/ 89 (42.7)	9/ 33 (27.3)	1.59	[0.87, 2.91]	0.106
3	19/ 53 (35.8)	3/ 33 (9.1)	3.95	[1.22, 12.78]	0.006
>=4	2/ 15 (13.3)	0/ 10	NE	[NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment					
3	34/ 82 (41.5)	9/ 30 (30.0)	1.40	[0.77, 2.55]	0.250
4	16/ 44 (36.4)	3/ 29 (10.3)	3.38	[1.12, 10.25]	0.015
>=5	9/ 31 (29.0)	0/ 17	NE	[NE, NE]	NE

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.1 (Page 9 of 9)
MMR: Rate at week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		RR	Comparison	
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76		[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation					
Wild type	47/125 (37.6)	10/ 63 (15.9)	2.39	[1.30, 4.40]	0.002
Mutant	7/ 17 (41.2)	2/ 8 (25.0)	1.64	[0.43, 6.23]	0.454
BCR-ABL ratio at baseline					
>= 1%	49/142 (34.5)	10/ 72 (13.9)	2.49	[1.34, 4.63]	0.001
< 1%	10/ 15 (66.7)	2/ 4 (50.0)	1.23	[0.42, 3.59]	0.691
Geographic region					
Europe	35/ 90 (38.9)	8/ 45 (17.8)	2.27	[1.16, 4.45]	0.008
Others	24/ 67 (35.8)	4/ 31 (12.9)	2.79	[1.01, 7.71]	0.024

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 1 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Week 24					
Stratification factor by IRT					
Major Cytogenetic Response	21/ 46 (45.7)	4/ 22 (18.2)	2.51	[0.98, 6.43]	0.029
No Major Cytogenetic Response	22/111 (19.8)	7/ 54 (13.0)	1.53	[0.70, 3.36]	0.279
Age category					
18 - 65 years	35/128 (27.3)	8/ 61 (13.1)	2.07	[1.03, 4.17]	0.028
>=65 years	8/ 29 (27.6)	3/ 15 (20.0)	1.40	[0.44, 4.47]	0.569
Sex					
Female	24/ 75 (32.0)	5/ 45 (11.1)	2.85	[1.18, 6.90]	0.010
Male	19/ 82 (23.2)	6/ 31 (19.4)	1.22	[0.54, 2.75]	0.625
Race					
Asian	7/ 22 (31.8)	1/ 11 (9.1)	3.40	[0.35, 33.50]	0.228
Caucasian	32/119 (26.9)	9/ 57 (15.8)	1.76	[0.91, 3.40]	0.078

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 2 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Others	4/ 16 (25.0)	1/ 8 (12.5)	2.09	[0.28, 15.51]	0.440
Reason for discontinuation of the last prior TKI					
Failure	22/ 95 (23.2)	3/ 54 (5.6)	4.14	[1.33, 12.92]	0.005
Intolerance	21/ 59 (35.6)	8/ 22 (36.4)	0.93	[0.49, 1.74]	0.815
Number of prior TKI therapies					
2	29/ 89 (32.6)	6/ 33 (18.2)	1.84	[0.84, 4.00]	0.100
3	13/ 53 (24.5)	5/ 33 (15.2)	1.58	[0.62, 4.01]	0.316
>=4	1/ 15 (6.7)	0/ 10	NE	[NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment					
3	26/ 82 (31.7)	6/ 30 (20.0)	1.61	[0.74, 3.52]	0.204
4	11/ 44 (25.0)	5/ 29 (17.2)	1.54	[0.61, 3.88]	0.352
>=5	6/ 31 (19.4)	0/ 17	NE	[NE, NE]	NE

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 3 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		RR	Comparison	
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76		[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation					
Wild type	34/125 (27.2)	8/ 63 (12.7)	2.19	[1.09, 4.38]	0.018
Mutant	6/ 17 (35.3)	2/ 8 (25.0)	1.41	[0.36, 5.57]	0.624
BCR-ABL ratio at baseline					
>= 1%	37/142 (26.1)	9/ 72 (12.5)	2.11	[1.08, 4.12]	0.018
< 1%	6/ 15 (40.0)	2/ 4 (50.0)	0.77	[0.23, 2.55]	0.691
Geographic region					
Europe	24/ 90 (26.7)	8/ 45 (17.8)	1.58	[0.78, 3.20]	0.193
Others	19/ 67 (28.4)	3/ 31 (9.7)	2.78	[0.82, 9.47]	0.060

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 4 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Week 48					
Stratification factor by IRT					
Major Cytogenetic Response	23/ 46 (50.0)	5/ 22 (22.7)	2.20	[0.97, 5.01]	0.034
No Major Cytogenetic Response	32/111 (28.8)	10/ 54 (18.5)	1.56	[0.83, 2.93]	0.155
Age category					
18 - 65 years	44/128 (34.4)	10/ 61 (16.4)	2.08	[1.13, 3.83]	0.010
>=65 years	11/ 29 (37.9)	5/ 15 (33.3)	1.14	[0.48, 2.67]	0.769
Sex					
Female	30/ 75 (40.0)	5/ 45 (11.1)	3.58	[1.50, 8.50]	<0.001
Male	25/ 82 (30.5)	10/ 31 (32.3)	0.95	[0.52, 1.75]	0.880
Race					
Asian	9/ 22 (40.9)	1/ 11 (9.1)	5.00	[0.60, 41.82]	0.071
Caucasian	40/119 (33.6)	12/ 57 (21.1)	1.64	[0.94, 2.85]	0.067

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 5 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Others	6/ 16 (37.5)	2/ 8 (25.0)	1.51	[0.39, 5.86]	0.542
Reason for discontinuation of the last prior TKI					
Failure	27/ 95 (28.4)	4/ 54 (7.4)	3.76	[1.42, 10.01]	0.003
Intolerance	28/ 59 (47.5)	11/ 22 (50.0)	0.92	[0.56, 1.49]	0.736
Number of prior TKI therapies					
2	36/ 89 (40.4)	9/ 33 (27.3)	1.50	[0.81, 2.76]	0.171
3	18/ 53 (34.0)	6/ 33 (18.2)	1.84	[0.81, 4.18]	0.119
>=4	1/ 15 (6.7)	0/ 10	NE	[NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment					
3	32/ 82 (39.0)	9/ 30 (30.0)	1.31	[0.71, 2.41]	0.370
4	15/ 44 (34.1)	6/ 29 (20.7)	1.70	[0.76, 3.82]	0.182
>=5	8/ 31 (25.8)	0/ 17	NE	[NE, NE]	NE

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 6 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		RR	Comparison [95% CI]	p-value
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76			
	n/N* (%)	n/N* (%)			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation					
Wild type	45/125 (36.0)	11/ 63 (17.5)	2.09	[1.17, 3.73]	0.007
Mutant	6/ 17 (35.3)	3/ 8 (37.5)	0.94	[0.31, 2.87]	0.918
BCR-ABL ratio at baseline					
>= 1%	47/142 (33.1)	12/ 72 (16.7)	1.99	[1.13, 3.52]	0.010
< 1%	8/ 15 (53.3)	3/ 4 (75.0)	0.72	[0.34, 1.53]	0.466
Geographic region					
Europe	32/ 90 (35.6)	10/ 45 (22.2)	1.67	[0.91, 3.06]	0.084
Others	23/ 67 (34.3)	5/ 31 (16.1)	2.09	[0.83, 5.30]	0.083

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 7 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Week 96					
Stratification factor by IRT					
Major Cytogenetic Response	28/ 46 (60.9)	5/ 22 (22.7)	2.68	[1.20, 5.99]	0.004
No Major Cytogenetic Response	39/111 (35.1)	13/ 54 (24.1)	1.46	[0.85, 2.50]	0.153
Age category					
18 - 65 years	55/128 (43.0)	12/ 61 (19.7)	2.17	[1.26, 3.74]	0.002
>=65 years	12/ 29 (41.4)	6/ 15 (40.0)	1.04	[0.48, 2.22]	0.924
Sex					
Female	35/ 75 (46.7)	5/ 45 (11.1)	4.17	[1.77, 9.79]	<0.001
Male	32/ 82 (39.0)	13/ 31 (41.9)	0.94	[0.57, 1.55]	0.795
Race					
Asian	9/ 22 (40.9)	2/ 11 (18.2)	2.50	[0.55, 11.34]	0.190
Caucasian	51/119 (42.9)	14/ 57 (24.6)	1.79	[1.09, 2.92]	0.012

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 8 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	RR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Others	7/ 16 (43.8)	2/ 8 (25.0)	1.74	[0.47, 6.48]	0.388
Reason for discontinuation of the last prior TKI					
Failure	33/ 95 (34.7)	6/ 54 (11.1)	3.08	[1.40, 6.78]	0.002
Intolerance	34/ 59 (57.6)	12/ 22 (54.5)	1.03	[0.66, 1.59]	0.904
Number of prior TKI therapies					
2	43/ 89 (48.3)	11/ 33 (33.3)	1.46	[0.86, 2.47]	0.130
3	22/ 53 (41.5)	7/ 33 (21.2)	1.94	[0.92, 4.07]	0.057
>=4	2/ 15 (13.3)	0/ 10	NE	[NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment					
3	39/ 82 (47.6)	11/ 30 (36.7)	1.31	[0.77, 2.20]	0.294
4	18/ 44 (40.9)	7/ 29 (24.1)	1.73	[0.84, 3.57]	0.121
>=5	10/ 31 (32.3)	0/ 17	NE	[NE, NE]	NE

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.1.2 (Page 9 of 9)
MMR: Rate by week 24, 48 and 96 - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		RR	Comparison [95% CI]	p-value
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76			
	n/N* (%)	n/N* (%)			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation					
Wild type	55/125 (44.0)	14/ 63 (22.2)	2.00	[1.21, 3.29]	0.003
Mutant	7/ 17 (41.2)	3/ 8 (37.5)	1.10	[0.38, 3.18]	0.869
BCR-ABL ratio at baseline					
>= 1%	56/142 (39.4)	15/ 72 (20.8)	1.90	[1.16, 3.12]	0.006
< 1%	11/ 15 (73.3)	3/ 4 (75.0)	0.92	[0.47, 1.81]	0.830
Geographic region					
Europe	39/ 90 (43.3)	11/ 45 (24.4)	1.85	[1.06, 3.23]	0.018
Others	28/ 67 (41.8)	7/ 31 (22.6)	1.85	[0.87, 3.96]	0.077

The risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per IRT. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, RR: Risk Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_1_2.sas@@/main/2 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.3.1 (Page 1 of 1)
MMR: Duration of event - Subgroups
MMR Responder Set

Treatment Groups		Comparison				
Asciminib N=69		Bosutinib N=18		HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			

None of the attribute
have at least 10
events occurred in
one of the subgroups

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis.
- NE: Not Estimable, MMR: Major molecular response

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_3_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:30

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.4.1 (Page 1 of 2)
MMR: Time to event - subdistribution hazard model - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	HR*	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Stratification factor by IRT					
Major Cytogenetic Response	29/ 46 (63.0)	5/ 22 (22.7)	3.72	[1.40, 9.86]	0.008
No Major Cytogenetic Response	40/111 (36.0)	13/ 54 (24.1)	1.63	[0.88, 3.03]	0.122
Age category					
18 - 65 years	57/128 (44.5)	12/ 61 (19.7)	2.71	[1.44, 5.12]	0.002
>=65 years	12/ 29 (41.4)	6/ 15 (40.0)	1.14	[0.45, 2.92]	0.778
Sex					
Female	37/ 75 (49.3)	5/ 45 (11.1)	5.72	[2.17, 15.09]	<0.001
Male	32/ 82 (39.0)	13/ 31 (41.9)	0.96	[0.51, 1.83]	0.908
Race					
Asian	9/ 22 (40.9)	2/ 11 (18.2)	2.69	[0.66, 11.00]	0.169
Caucasian	52/119 (43.7)	14/ 57 (24.6)	2.16	[1.17, 3.96]	0.014
Others	8/ 16 (50.0)	2/ 8 (25.0)	2.24	[0.48, 10.56]	0.308
Reason for discontinuation of the last prior TKI					
Failure	35/ 95 (36.8)	6/ 54 (11.1)	3.94	[1.63, 9.49]	0.002
Intolerance	34/ 59 (57.6)	12/ 22 (54.5)	1.06	[0.55, 2.06]	0.851

MMR: Major molecular response

*HR and two-sided p-value estimated by sub-distribution hazard model

(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_4_1.sas 12SEP22:11:49

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.3.4.1 (Page 2 of 2)
MMR: Time to event - subdistribution hazard model - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	HR*	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	n/N* (%)			
Number of prior TKI therapies					
2	45/ 89 (50.6)	11/ 33 (33.3)	1.88	[0.98, 3.60]	0.058
3	22/ 53 (41.5)	7/ 33 (21.2)	2.10	[0.87, 5.09]	0.100
>=4	2/ 15 (13.3)	0/ 10	NE	[NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment					
3	41/ 82 (50.0)	11/ 30 (36.7)	1.63	[0.85, 3.14]	0.142
4	18/ 44 (40.9)	7/ 29 (24.1)	1.82	[0.74, 4.49]	0.193
>=5	10/ 31 (32.3)	0/ 17	NE	[NE, NE]	NE
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation					
Wild type	57/125 (45.6)	14/ 63 (22.2)	2.53	[1.40, 4.57]	0.002
Mutant	7/ 17 (41.2)	3/ 8 (37.5)	1.17	[0.35, 3.94]	0.801
BCR-ABL ratio at baseline					
>= 1%	58/142 (40.8)	15/ 72 (20.8)	2.28	[1.28, 4.08]	0.005
< 1%	11/ 15 (73.3)	3/ 4 (75.0)	0.83	[0.24, 2.90]	0.773
Geographic region					
Europe	41/ 90 (45.6)	11/ 45 (24.4)	2.29	[1.15, 4.55]	0.019
Others	28/ 67 (41.8)	7/ 31 (22.6)	2.12	[0.95, 4.74]	0.068

MMR: Major molecular response

*HR and two-sided p-value estimated by sub-distribution hazard model

(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t523_4_1.sas 12SEP22:11:49

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.1.1 (Page 1 of 1)
Overall Survival: Subgroups
Full Analysis Set

Treatment Groups				Comparison		
Asciminib N=157		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			

None of the attribute
have at least 10
events occurred in
one of the subgroups

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT). Patients who are alive at the time of the analysis data cutoff date will be censored at the date of last contact before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t52_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:28

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.2.1 (Page 1 of 2)
 Progression Free Survival: Subgroups
 Full Analysis Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=157		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Age category							
18 - 65 years	6/128 (4.7)	NE [NE, NE]	5/ 61 (8.2)	NE [NE, NE]	0.44	[0.13, 1.46]	0.167
>=65 years	3/ 29 (10.3)	NE [NE, NE]	0/ 15	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	8/ 95 (8.4)	NE [NE, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	0.76	[0.24, 2.35]	0.627
Intolerance	1/ 59 (1.7)	NE [NE, NE]	0/ 22	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	8/125 (6.4)	NE [NE, NE]	3/ 63 (4.8)	NE [NE, NE]	0.94	[0.24, 3.66]	0.933
Mutant	0/ 17	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [0.26, NE]	NE	[NE, NE]	NE
BCR-ABL ratio at baseline							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 For patients who have not experienced an event (disease progression to AP/BC or death from any cause), their PFS times will be censored at the date of last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 /vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t52_2_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.2.1 (Page 2 of 2)
 Progression Free Survival: Subgroups
 Full Analysis Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=157		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>= 1%	8/142 (5.6)	NE [NE, NE]	5/ 72 (6.9)	NE [NE, NE]	0.67	[0.22, 2.08]	0.486
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 For patients who have not experienced an event (disease progression to AP/BC or death from any cause), their PFS times will be censored at the date of last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.
 /vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t52_2_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.5.1 (Page 1 of 1)
 Progression to BC: Time to event - Subgroups
 Full Analysis Set

Treatment Groups				Comparison		
Asciminib N=157		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			

None of the attribute
 have at least 10
 events occurred in
 one of the subgroups

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
 (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
 N*: Number of patients included in the analysis.
 - NE: Not Estimable, BC: Blast Crisis

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t52_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.6.1 (Page 1 of 3)
Treatment failure: Time to event - Subgroups
Full Analysis Set

Stratification factor	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=157		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
by IRT							
Major Cytogenetic Response	11/ 46 (23.9)	NE [3.30, NE]	18/ 22 (81.8)	0.63 [0.36, 0.85]	0.14	[0.06, 0.31]	<0.001
No Major Cytogenetic Response	69/111 (62.2)	0.68 [0.47, 1.31]	45/ 54 (83.3)	0.46 [0.44, 0.47]	0.57	[0.39, 0.84]	0.004
Age category							
18 - 65 years	65/128 (50.8)	3.02 [1.07, NE]	52/ 61 (85.2)	0.46 [0.44, 0.47]	0.38	[0.26, 0.55]	<0.001
>=65 years	15/ 29 (51.7)	0.78 [0.46, NE]	11/ 15 (73.3)	0.57 [0.27, 2.35]	0.72	[0.33, 1.60]	0.423
Sex							
Female	36/ 75 (48.0)	NE [0.93, NE]	41/ 45 (91.1)	0.46 [0.27, 0.46]	0.29	[0.19, 0.47]	<0.001
Male	44/ 82 (53.7)	1.48 [0.67, NE]	22/ 31 (71.0)	0.69 [0.46, 2.35]	0.71	[0.42, 1.19]	0.190
Race							
Asian	10/ 22 (45.5)	3.30 [0.46, NE]	10/ 11 (90.9)	0.46 [0.10, 0.61]	0.32	[0.11, 0.89]	0.024

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t52_6_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.6.1 (Page 2 of 3)
Treatment failure: Time to event - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=157		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Caucasian	63/119 (52.9)	1.35 [0.67, NE]	46/ 57 (80.7)	0.46 [0.44, 0.68]	0.49	[0.34, 0.72]	<0.001
Others	7/ 16 (43.8)	NE [0.47, NE]	7/ 8 (87.5)	0.47 [0.03, 0.78]	0.28	[0.09, 0.86]	0.019
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	55/ 95 (57.9)	1.02 [0.47, NE]	49/ 54 (90.7)	0.46 [0.39, 0.47]	0.42	[0.28, 0.62]	<0.001
Intolerance	23/ 59 (39.0)	NE [2.03, NE]	14/ 22 (63.6)	0.67 [0.39, NE]	0.52	[0.27, 1.02]	0.051
Number of prior TKI therapies							
2	43/ 89 (48.3)	3.02 [1.07, NE]	23/ 33 (69.7)	0.61 [0.36, 2.35]	0.53	[0.32, 0.88]	0.012
3	27/ 53 (50.9)	3.30 [0.47, NE]	30/ 33 (90.9)	0.46 [0.39, 0.56]	0.38	[0.22, 0.65]	<0.001
>=4	10/ 15 (66.7)	0.47 [0.46, NE]	10/ 10 (100)	0.46 [0.10, 0.46]	0.34	[0.13, 0.89]	0.032
Line of therapy of randomized treatment							
3	41/ 82 (50.0)	3.02 [0.96, NE]	21/ 30 (70.0)	0.64 [0.36, 2.35]	0.55	[0.33, 0.94]	0.026

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t52_6_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-2.6.1 (Page 3 of 3)
Treatment failure: Time to event - Subgroups
Full Analysis Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=157		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
4	21/ 44 (47.7)	3.30 [0.46, NE]	25/ 29 (86.2)	0.46 [0.27, 0.69]	0.36	[0.20, 0.65]	<0.001
>=5	18/ 31 (58.1)	1.15 [0.46, NE]	17/ 17 (100)	0.46 [0.31, 0.46]	0.35	[0.17, 0.72]	0.004
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	65/125 (52.0)	2.03 [0.96, NE]	52/ 63 (82.5)	0.46 [0.46, 0.57]	0.41	[0.28, 0.60]	<0.001
Mutant	10/ 17 (58.8)	0.70 [0.25, NE]	6/ 8 (75.0)	0.64 [0.25, NE]	0.85	[0.31, 2.35]	0.749
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	77/142 (54.2)	1.20 [0.67, NE]	61/ 72 (84.7)	0.46 [0.46, 0.50]	0.46	[0.33, 0.64]	<0.001
< 1%	3/ 15 (20.0)	NE [1.48, NE]	2/ 4 (50.0)	NE [0.07, NE]	0.33	[0.06, 2.02]	0.211
Geographic region							
Europe	44/ 90 (48.9)	3.02 [0.92, NE]	37/ 45 (82.2)	0.46 [0.44, 0.64]	0.41	[0.26, 0.64]	<0.001
Others	36/ 67 (53.7)	1.39 [0.47, NE]	26/ 31 (83.9)	0.46 [0.27, 0.70]	0.47	[0.28, 0.79]	0.004

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).
For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,
N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t52_6_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:29
CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Draft

Figure 5-2.1.1 (Page 1 of 1)
Overall Survival: Kaplan Meier plot - subgroups
Full Analysis Set

None of the attribute have at least 10 events occurred in one of the subgroups

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

Patients who are alive at the time of the analysis data cutoff date will be censored at the date of last contact before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f52_1_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:17

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.2.1 (Page 1 of 1)
Progression Free Survival: Kaplan Meier plot - subgroups
Full Analysis Set

No Subgroup with significant interaction test (p-value < 0.05)

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

For patients who have not experienced an event (disease progression to AP/BC or death from any cause), their PFS times will be censored at the date of last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes. CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f52_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:17

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.5.1 (Page 1 of 1)
Progression to BC: Kaplan Meier plot - Subgroups
Full Analysis Set

None of the attribute have at least 10 events occurred in one of the subgroups

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

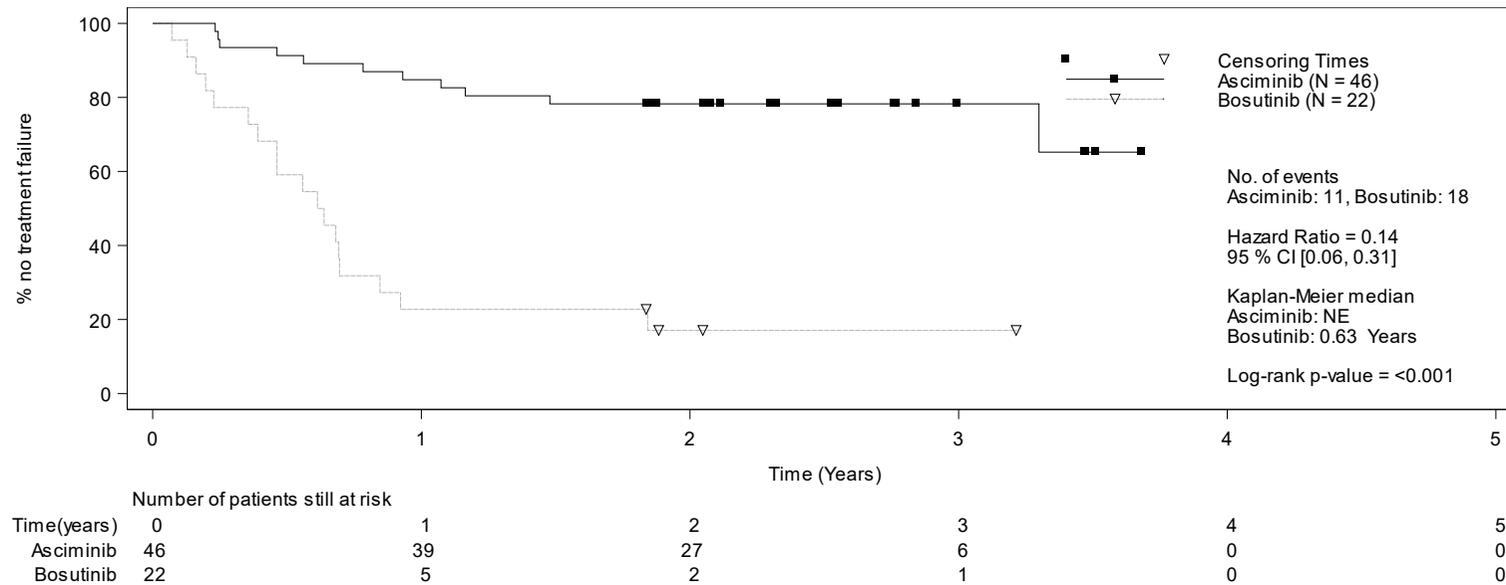
- NE: Not Estimable, BC: Blast Crisis

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f52_5_1.sas@@/main/2 18JAN22:08:18

Draft

Figure 5-2.6.1 (Page 1 of 4)
 Treatment failure: Kaplan Meier plot - Subgroups
 Full Analysis Set

Stratification factor by IRT: Major Cytogenetic Response



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test

(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

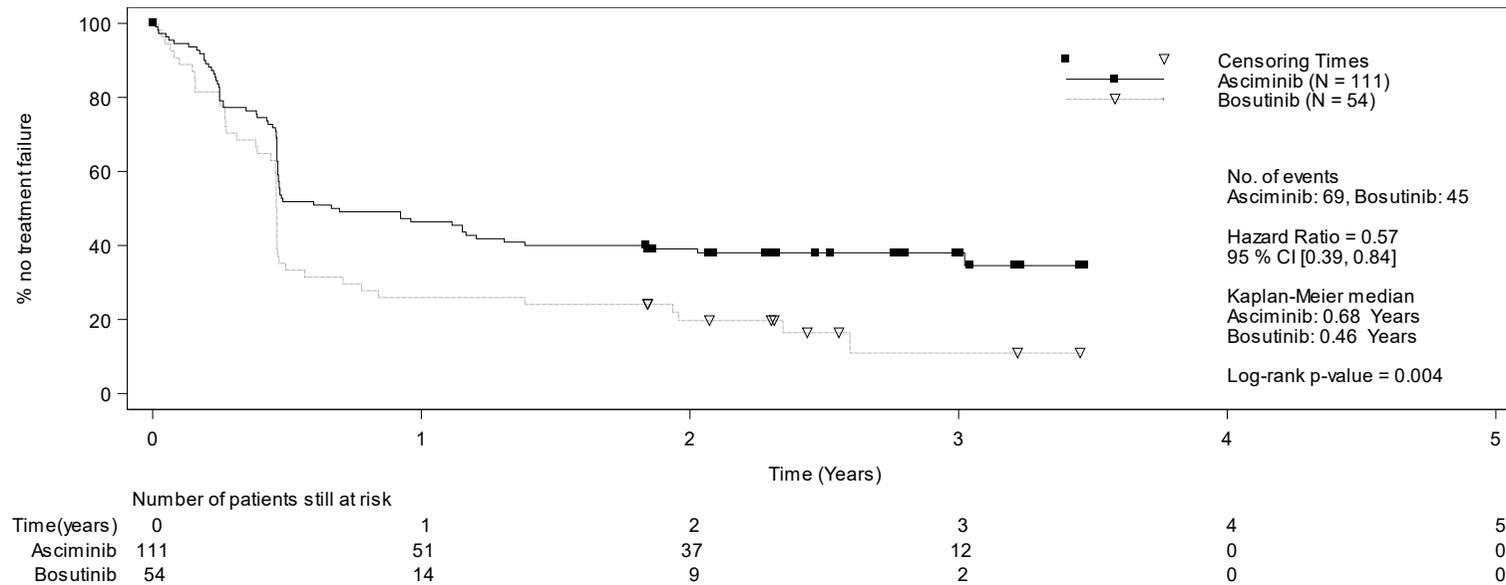
For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

Figure 5-2.6.1 (Page 2 of 4)
 Treatment failure: Kaplan Meier plot - Subgroups
 Full Analysis Set

Stratification factor by IRT: No Major Cytogenetic Response



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test

(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).

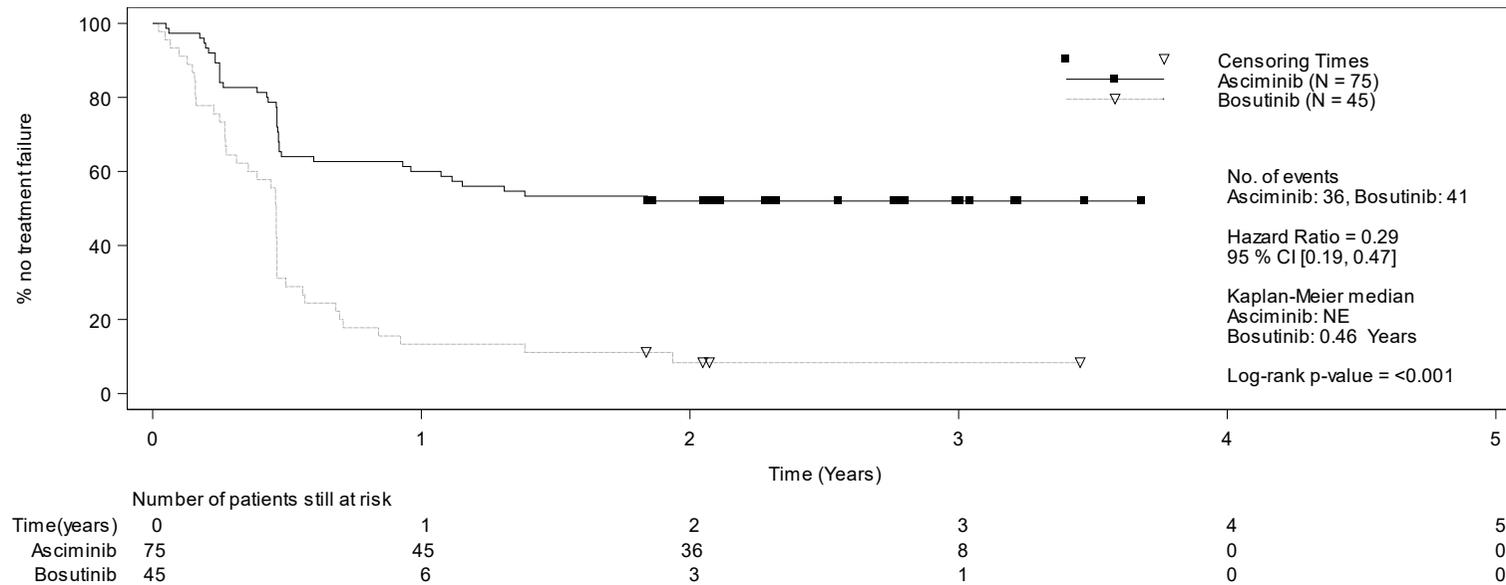
For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

Figure 5-2.6.1 (Page 3 of 4)
 Treatment failure: Kaplan Meier plot - Subgroups
 Full Analysis Set

Sex: Female



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT). For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

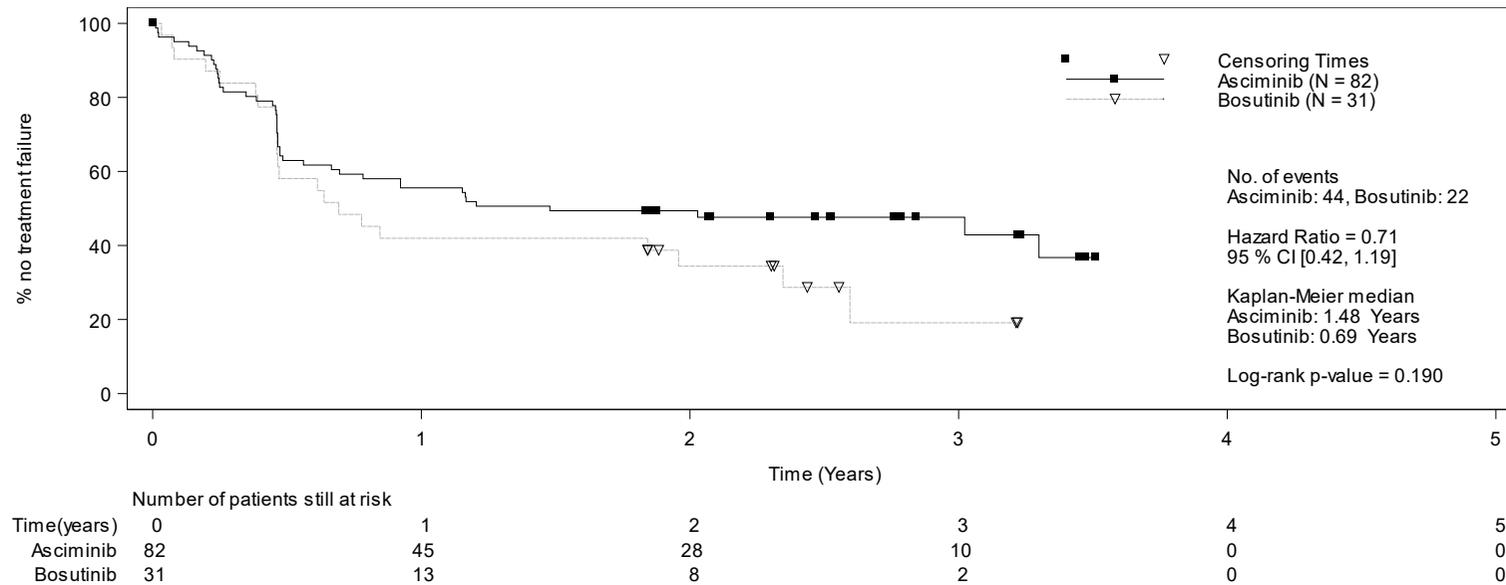
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f52_6_1.sas - 18JAN2022 08:18

Draft

Figure 5-2.6.1 (Page 4 of 4)
 Treatment failure: Kaplan Meier plot - Subgroups
 Full Analysis Set

Sex: Male



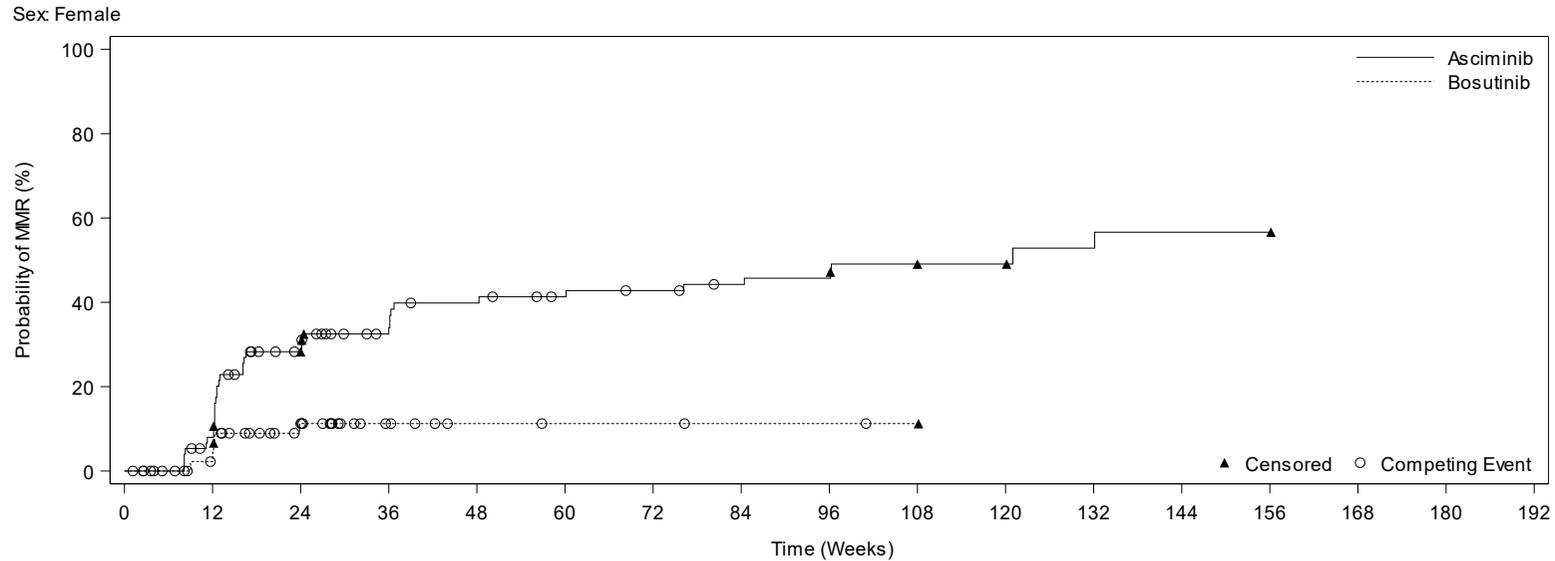
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT). For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis. - NE: Not Estimable.

Figure 5-2.3.2.2 (Page 1 of 10)
 MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups
 Full Analysis Set



		Number of patients still at risk																
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Asciminib	75	64	40	25	20	16	14	11	10	4	4	2	1	1	0	0	0	
Bosutinib	45	35	21	8	4	3	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
		Cumulative number of competing events																
Asciminib	0	5	12	21	22	25	26	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	
Bosutinib	0	8	18	31	35	36	36	37	37	38	38	38	38	38	38	38	38	

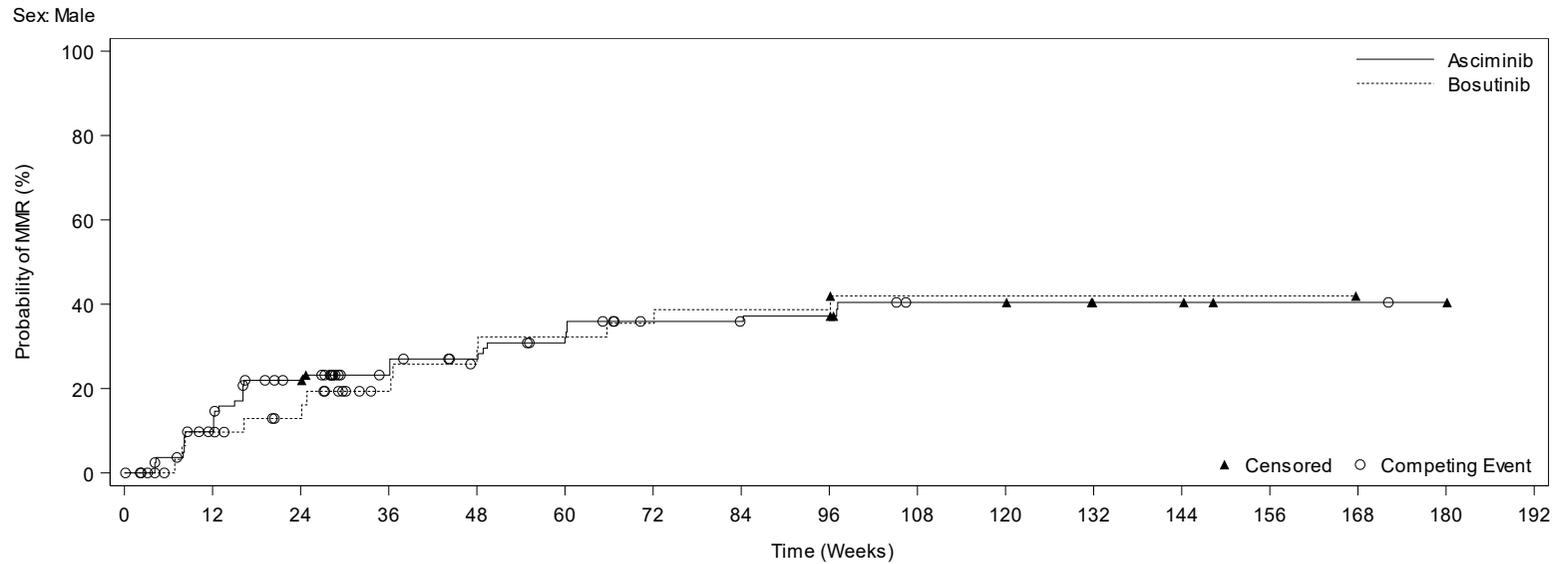
The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.3.2.2 (Page 2 of 10)
MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups
Full Analysis Set



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Number of patients still at risk																	
Asciminib	82	65	49	35	29	23	16	15	14	7	7	4	4	2	2	1	0
Bosutinib	31	25	20	11	7	6	5	4	4	1	1	1	1	1	0	0	0
Cumulative number of competing events																	
Asciminib	0	9	15	26	29	31	35	36	36	38	38	38	38	38	38	39	39
Bosutinib	0	3	7	14	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

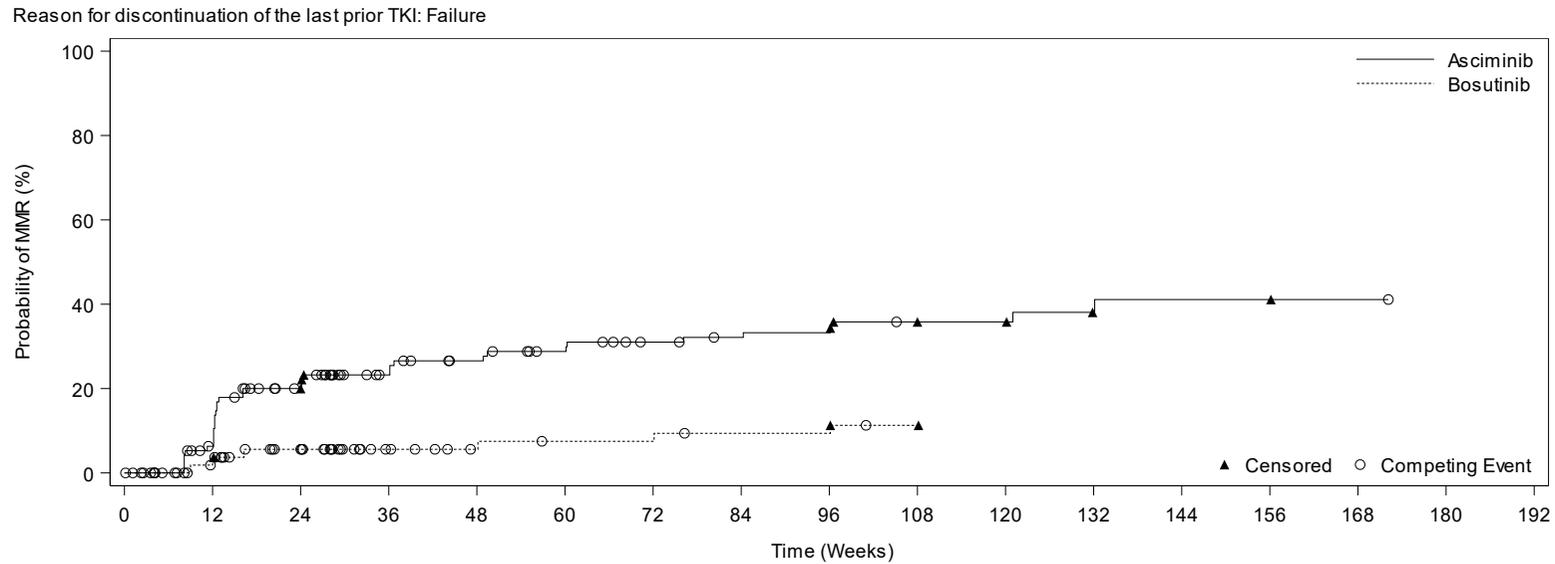
The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.3.2.2 (Page 3 of 10)
MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups
Full Analysis Set



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Number of patients still at risk																	
Asciminib	95	79	57	37	30	24	18	15	14	6	6	3	2	2	1	0	0
Bosutinib	54	43	31	14	9	7	7	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0
Cumulative number of competing events																	
Asciminib	0	10	18	33	37	41	45	47	47	48	48	48	48	48	48	49	49
Bosutinib	0	9	19	36	41	42	42	43	43	44	44	44	44	44	44	44	44

The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

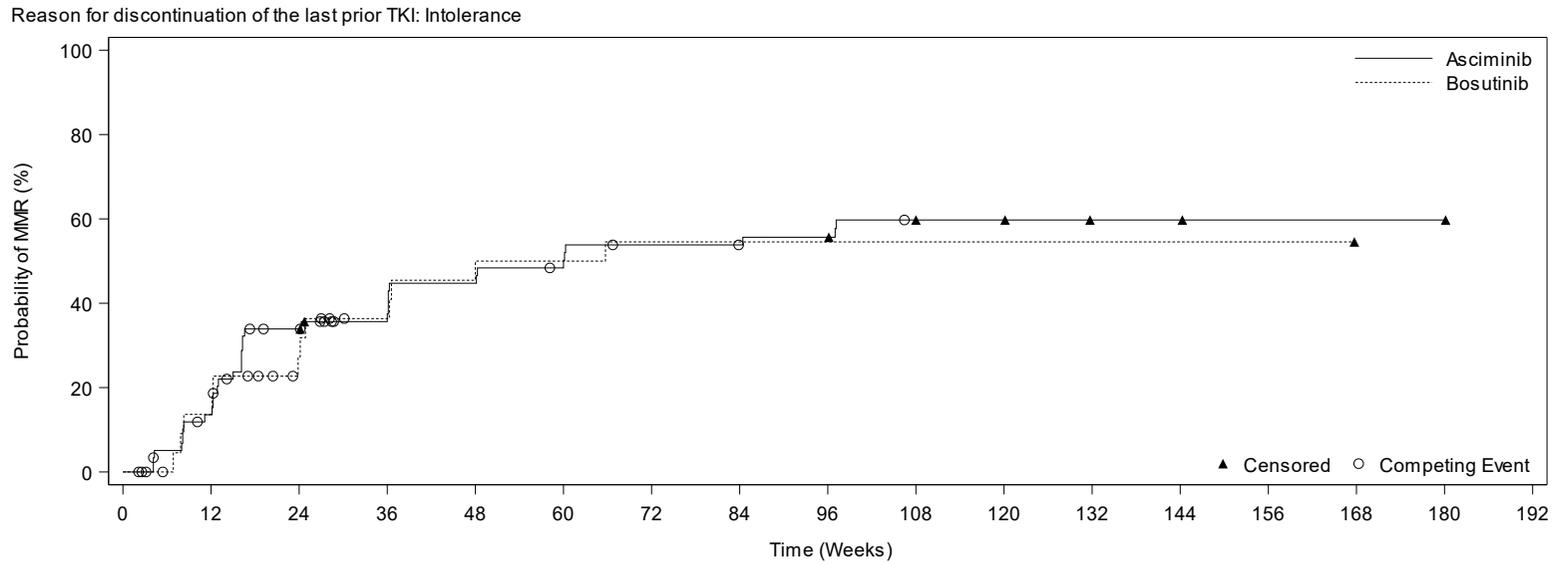
/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.3.2.2 (Page 2 of 10)

MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups Full Analysis Set



	Number of patients still at risk																
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Asciminib	59	47	31	22	18	14	11	10	9	4	4	2	2	1	1	1	0
Bosutinib	22	17	10	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
	Cumulative number of competing events																
Asciminib	0	4	8	13	13	14	15	16	16	17	17	17	17	17	17	17	17
Bosutinib	0	2	6	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

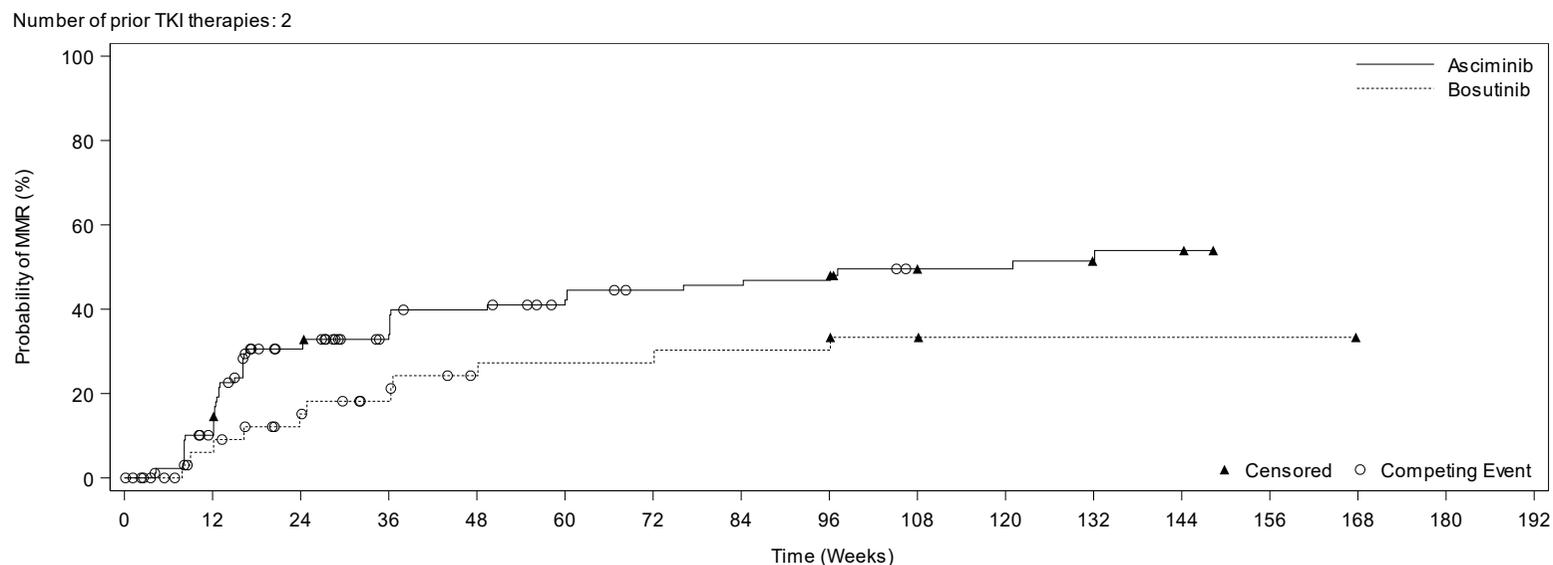
The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.3.2.2 (Page 5 of 10)
MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups
Full Analysis Set



		Number of patients still at risk																
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Asciminib	89	74	46	31	25	19	15	14	13	5	5	3	2	0	0	0	0	
Bosutinib	33	23	16	11	6	5	5	4	4	2	1	1	1	1	0	0	0	
		Cumulative number of competing events																
Asciminib	0	6	15	26	27	31	33	33	33	35	35	35	35	35	35	35	35	
Bosutinib	0	8	12	16	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	

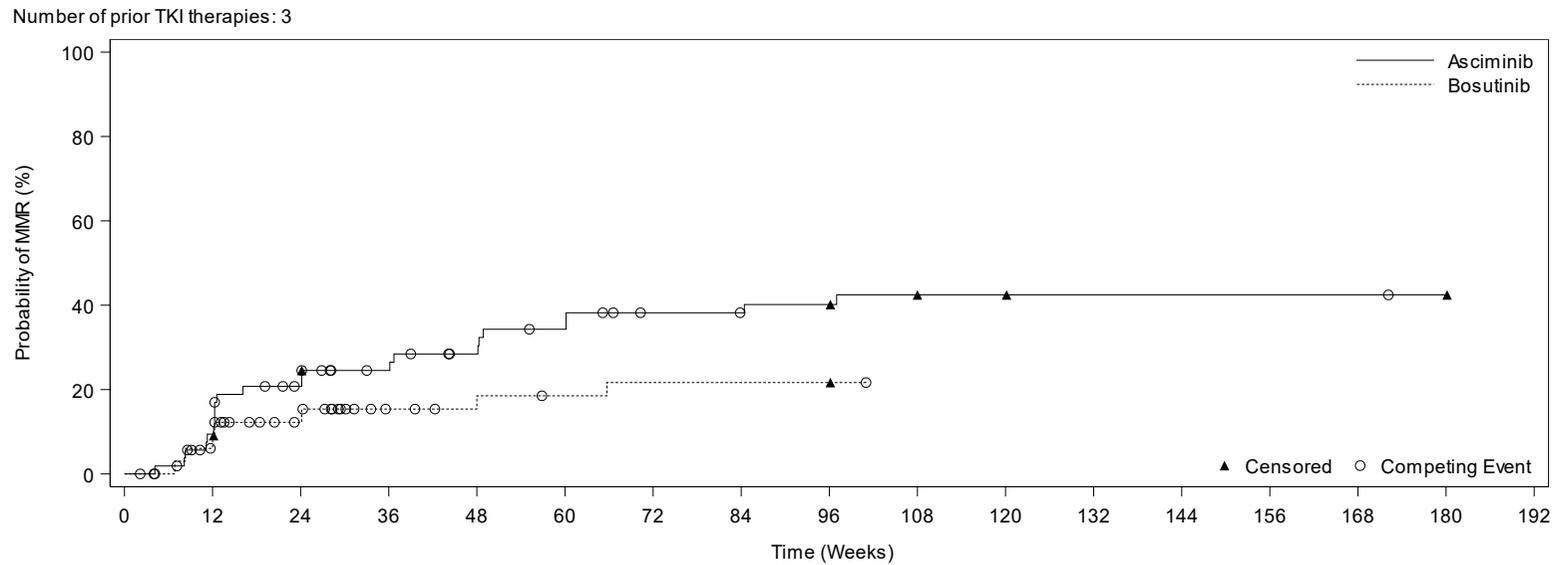
The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.3.2.2 (Page 6 of 10)
MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups
Full Analysis Set



		Number of patients still at risk															
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180
Asciminib	53	42	32	23	18	14	9	8	7	4	4	2	2	2	2	1	0
Bosutinib	33	28	18	7	4	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Cumulative number of competing events															
Asciminib	0	6	10	16	19	20	23	24	24	24	24	24	24	24	24	25	25
Bosutinib	0	2	10	20	22	23	23	23	23	24	24	24	24	24	24	24	24

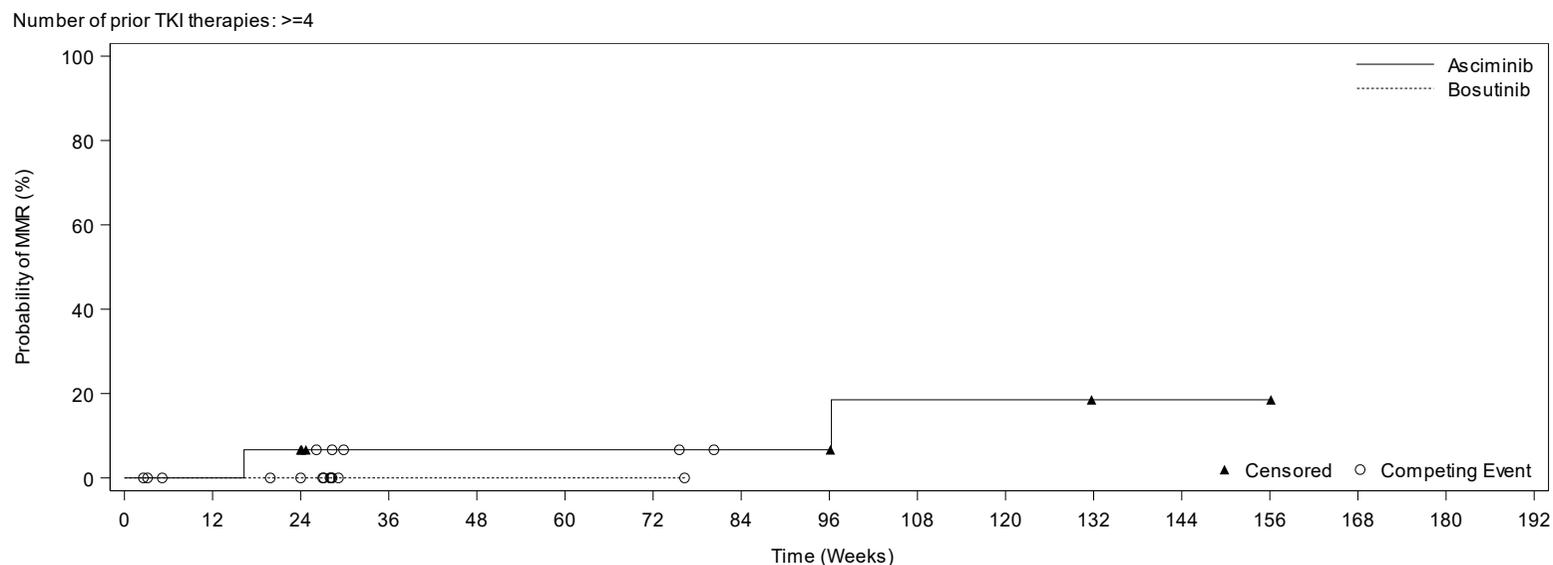
The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.3.2.2 (Page 7 of 10)
MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups
Full Analysis Set



		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Number of patients still at risk																		
Asciminib	15	13	11	6	6	6	6	4	4	2	2	1	1	1	0	0	0	0
Bosutinib	10	9	7	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cumulative number of competing events																		
Asciminib	0	2	2	5	5	5	5	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Bosutinib	0	1	3	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

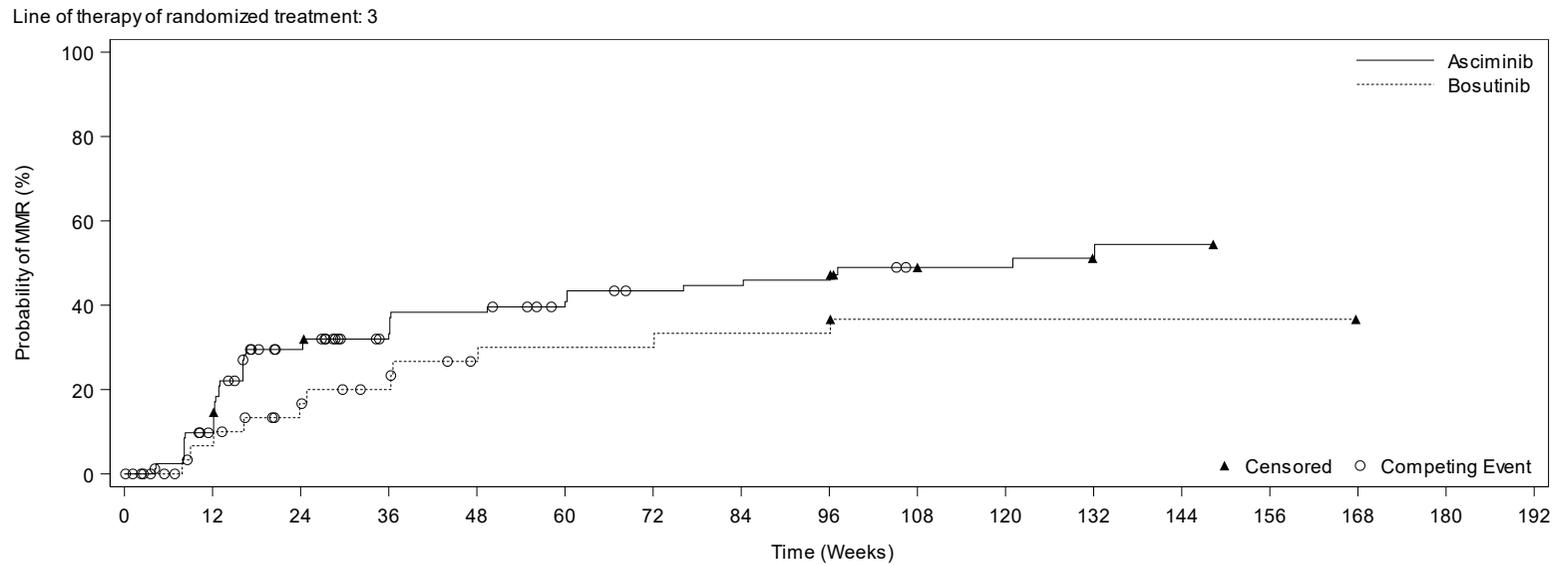
The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.3.2.2 (Page 8 of 10)
MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups
Full Analysis Set



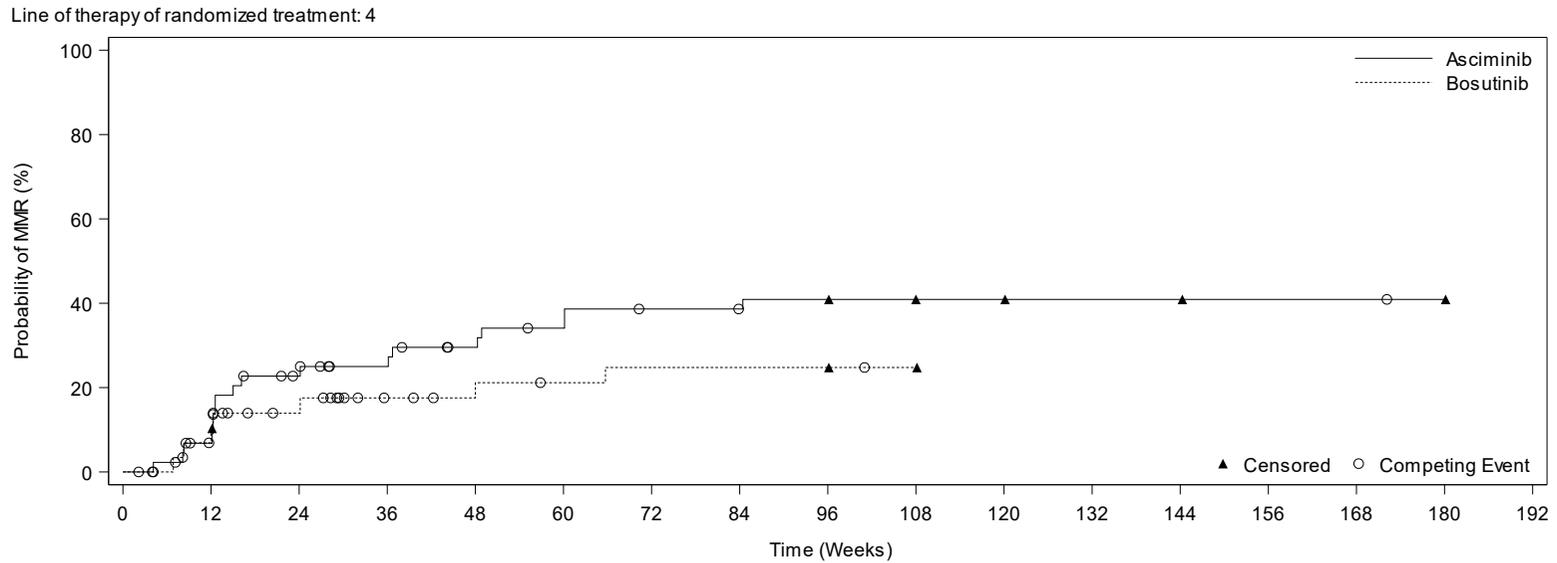
		Number of patients still at risk																
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Asciminib	82	68	43	28	24	18	14	13	12	4	4	2	1	0	0	0	0	
Bosutinib	30	21	14	10	5	4	4	3	3	1	1	1	1	1	0	0	0	
		Cumulative number of competing events																
Asciminib	0	6	14	25	25	29	31	31	31	33	33	33	33	33	33	33	33	
Bosutinib	0	7	11	14	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	

The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

Figure 5-2.3.2.2 (Page 6 of 10)
MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups Full Analysis Set



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Number of patients still at risk																	
Asciminib	44	36	25	19	14	11	8	7	6	4	4	3	3	2	2	1	0
Bosutinib	29	23	16	8	5	4	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0
Cumulative number of competing events																	
Asciminib	0	5	9	14	17	18	19	20	20	20	20	20	20	20	20	21	21
Bosutinib	0	3	8	15	17	18	18	18	18	19	19	19	19	19	19	19	19

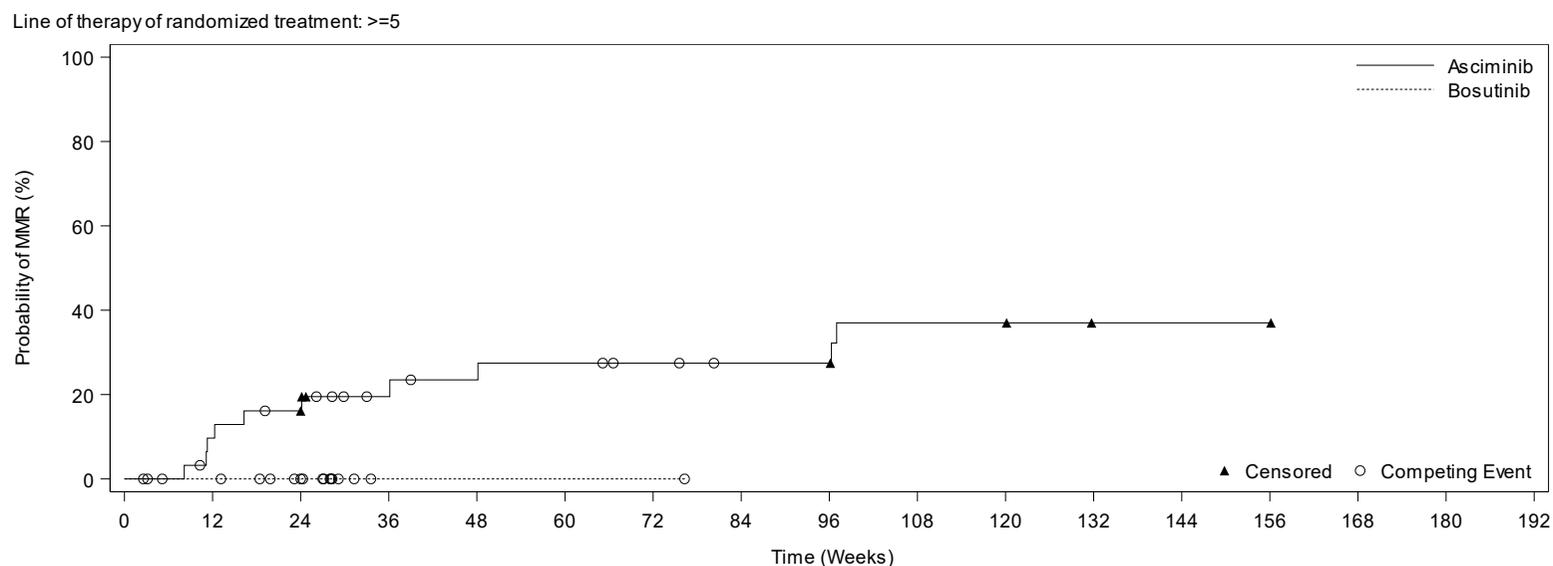
The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-2.3.2.2 (Page 10 of 10)
MMR: Cumulative incidence plot of time to event adjusting for competing risks - Subgroups
Full Analysis Set



		Number of patients still at risk																
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
Asciminib	31	25	21	13	11	10	8	6	6	3	3	1	1	1	0	0	0	
Bosutinib	17	16	11	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Cumulative number of competing events																
Asciminib	0	3	4	8	9	9	11	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
Bosutinib	0	1	6	16	16	16	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	

The competing risks include discontinuations from treatment due to any reason, without prior achievement of MMR.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/eff/germ_f523_2_2.sas 13SEP22:10:57

Final

Anhang 4-G.9.3: Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	18 (11.8%)	134 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	15 (21.4%)	55 (78.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.352 (0.171, 0.724)	0.0046	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	5 (11.4%)	39 (88.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	N.A. (8.25, N.A.)	0.175 (0.052, 0.592)	0.0051	0.1422
No Major Cytogenetic Response	108	13 (12.0%)	95 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.534 (0.225, 1.269)	0.1561	
Sex											
Female	74	8 (10.8%)	66 (89.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	11.07 (8.25, N.A.)	0.234 (0.091, 0.603)	0.0027	0.1701
Male	78	10 (12.8%)	68 (87.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.685 (0.203, 2.305)	0.5520	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.352 (0.060, 2.077)	0.2515 0.9870
Caucasian	116	12 (10.3%)	104 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	13 (24.5%)	40 (75.5%)	N.A. (8.54, N.A.)	0.300 (0.133, 0.677)	0.0038
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (2.83, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	15 (12.1%)	109 (87.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	12 (21.8%)	43 (78.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.343 (0.157, 0.751)	0.0074	0.7968
>=65	28	3 (10.7%)	25 (89.3%)	N.A. (11.24, N.A.)	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.434 (0.086, 2.185)	0.3158	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	10 (10.8%)	83 (89.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	10 (20.4%)	39 (79.6%)	N.A. (8.54, N.A.)	0.337 (0.135, 0.839)	0.0194	0.9251
Intolerance	56	7 (12.5%)	49 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (8.25, N.A.)	0.314 (0.097, 1.020)	0.0536	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	10 (11.6%)	76 (88.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	9 (29.0%)	22 (71.0%)	N.A. (8.25, N.A.)	0.231 (0.089, 0.597) 0.0026	0.4694
3	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.587 (0.180, 1.912) 0.3829	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.423 (0.026, 6.967) 0.5587	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	9 (11.4%)	70 (88.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.210 (0.080, 0.553) 0.0016	0.0790
4	43	7 (16.3%)	36 (83.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.499 (0.305, 7.353) 0.6308	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.160 (0.028, 0.927) 0.0406	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.750 (0.066, 8.460)	0.8272 0.4990
Wild Type	120	13 (10.8%)	107 (89.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	13 (22.4%)	45 (77.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.310 (0.135, 0.707)	0.0055
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	8.25 (0.99, N.A.)	0.076 (0.008, 0.683)	0.0213 0.1753
>=1%	138	15 (10.9%)	123 (89.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	13 (19.4%)	54 (80.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.376 (0.173, 0.817)	0.0134

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	10 (11.1%)	80 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	11 (26.8%)	30 (73.2%)	N.A. (8.25, N.A.)	0.256 (0.106, 0.621)	0.0026 0.2399
Other	62	8 (12.9%)	54 (87.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.627 (0.182, 2.159)	0.4682

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	17 (11.2%)	135 (88.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	16 (22.9%)	54 (77.1%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.412 (0.204, 0.834)	0.0136	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	3 (6.8%)	41 (93.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	11.30 (8.25, N.A.)	0.110 (0.028, 0.438)	0.0018	0.0310
No Major Cytogenetic Response	108	14 (13.0%)	94 (87.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.655 (0.280, 1.534)	0.3348	
Sex											
Female	74	6 (8.1%)	68 (91.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	12 (27.9%)	31 (72.1%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.195 (0.071, 0.537)	0.0016	0.0313
Male	78	11 (14.1%)	67 (85.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (11.30, N.A.)	1.086 (0.333, 3.542)	0.9000	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.163 (0.014, 1.951)	0.1524 0.7251
Caucasian	116	16 (13.8%)	100 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	14 (26.4%)	39 (73.6%)	22.11 (11.30, N.A.)	0.470 (0.224, 0.983)	0.0445
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	14 (11.3%)	110 (88.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	11 (20.0%)	44 (80.0%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.396 (0.178, 0.884)	0.0235	0.8304
>=65	28	3 (10.7%)	25 (89.3%)	N.A. (22.08, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	22.11 (5.95, N.A.)	0.331 (0.078, 1.398)	0.1327	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	8 (8.6%)	85 (91.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	10 (20.4%)	39 (79.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.339 (0.131, 0.879)	0.0258	0.6980
Intolerance	56	8 (14.3%)	48 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	22.11 (8.25, N.A.)	0.454 (0.148, 1.390)	0.1672	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	14 (16.3%)	72 (83.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.404 (0.175, 0.936) 0.0341	0.9762
3	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.333 (0.074, 1.510) 0.1546	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (3.75, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	12 (15.2%)	67 (84.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	10 (35.7%)	18 (64.3%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.388 (0.162, 0.933) 0.0341	0.4694
4	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.242 (0.238, 6.480) 0.8091	
>=5	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	5.95 (3.75, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (8.41, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.248 (0.015, 4.058)	0.3332	0.7033
Wild Type	120	15 (12.5%)	105 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.436 (0.206, 0.924)	0.0301	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	0 (0.0%)	14 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	1.25 (0.99, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9914
>=1%	138	17 (12.3%)	121 (87.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	13 (19.4%)	54 (80.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.507 (0.242, 1.063)	0.0719	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	10 (11.1%)	80 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	11 (26.8%)	30 (73.2%)	22.11 (8.25, N.A.)	0.305 (0.126, 0.738) 0.0084	0.3055
Other	62	7 (11.3%)	55 (88.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.672 (0.200, 2.255) 0.5309	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	9 (5.9%)	143 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	15 (21.4%)	55 (78.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.162 (0.065, 0.404)	0.0001	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	4 (9.1%)	40 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	22.11 (3.71, N.A.)	0.135 (0.036, 0.509)	0.0031	0.6206
No Major Cytogenetic Response	108	5 (4.6%)	103 (95.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.209 (0.069, 0.629)	0.0054	
Sex											
Female	74	4 (5.4%)	70 (94.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.097 (0.028, 0.336)	0.0003	0.1816
Male	78	5 (6.4%)	73 (93.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.344 (0.083, 1.419)	0.1402	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.112 (0.010, 1.303)	0.0800	0.9695
Caucasian	116	7 (6.0%)	109 (94.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	12 (22.6%)	41 (77.4%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.156 (0.055, 0.438)	0.0005	
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (2.63, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	7 (5.6%)	117 (94.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	14 (25.5%)	41 (74.5%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.129 (0.049, 0.340)	<0.0001	0.1384
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (22.11, N.A.)	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.906 (0.081, 10.140)	0.9418	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	6 (6.5%)	87 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	10 (20.4%)	39 (79.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.213 (0.071, 0.633)	0.0054	0.4121
Intolerance	56	3 (5.4%)	53 (94.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (3.88, N.A.)	0.101 (0.022, 0.452)	0.0028	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	5 (5.8%)	81 (94.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	9 (29.0%)	22 (71.0%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.101 (0.030, 0.345) 0.0003	0.5571
3	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.294 (0.062, 1.400) 0.1243	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.186 (0.016, 2.227) 0.1853	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	5 (6.3%)	74 (93.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.099 (0.029, 0.338) 0.0002	0.4887
4	43	2 (4.7%)	41 (95.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.404 (0.054, 3.038) 0.3856	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.144 (0.024, 0.863) 0.0337	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9929
Wild Type	120	7 (5.8%)	113 (94.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.148 (0.056, 0.392)	0.0001
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	0 (0.0%)	14 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9913
>=1%	138	9 (6.5%)	129 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	14 (20.9%)	53 (79.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.198 (0.079, 0.501)	0.0007

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	6 (6.7%)	84 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	9 (22.0%)	32 (78.0%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.164 (0.053, 0.501)	0.0016	0.9571
Other	62	3 (4.8%)	59 (95.2%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.156 (0.037, 0.657)	0.0113	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	27 (17.8%)	125 (82.2%)	N.A. (22.24, N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.559 (0.296, 1.056) 0.0728		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	11 (25.0%)	33 (75.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	22.11 (11.07, N.A.)	0.397 (0.142, 1.109) 0.0777		0.4741
No Major Cytogenetic Response	108	16 (14.8%)	92 (85.2%)	N.A. (22.24, N.A.)	50	11 (22.0%)	39 (78.0%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.635 (0.291, 1.385) 0.2566		
Sex											
Female	74	15 (20.3%)	59 (79.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.518 (0.224, 1.196) 0.1233		0.8148
Male	78	12 (15.4%)	66 (84.6%)	N.A. (22.24, N.A.)	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.606 (0.222, 1.656) 0.3342		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (22.08, N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.197 (0.134, 10.683)	0.8812 0.7164
Caucasian	116	18 (15.5%)	98 (84.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	22.11 (11.07, N.A.)	0.461 (0.225, 0.944)	0.0338
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	22.28 (1.97, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	23 (18.5%)	101 (81.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	55	12 (21.8%)	43 (78.2%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.681 (0.334, 1.387)	0.2932	0.1776
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	22.14 (22.08, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	21.85 (3.88, N.A.)	0.239 (0.061, 0.928)	0.0384	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	18 (19.4%)	75 (80.6%)	N.A. (22.28, N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.627 (0.291, 1.353)	0.2363	0.4775
Intolerance	56	8 (14.3%)	48 (85.7%)	N.A. (22.24, N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	22.11 (5.32, N.A.)	0.386 (0.125, 1.186)	0.0962	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	15 (17.4%)	71 (82.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	22.11 (2.07, N.A.)	0.364 (0.157, 0.840)	0.0178	0.3473
3	51	9 (17.6%)	42 (82.4%)	N.A. (22.28, N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.043 (0.316, 3.443)	0.9497	
>=4	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	22.24 (8.31, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.705 (0.113, 4.395)	0.7209	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	13 (16.5%)	66 (83.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	11.10 (1.84, N.A.)	0.307 (0.129, 0.732)	0.0077	0.0748
4	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	N.A. (22.28, N.A.)	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	2.324 (0.504, 10.715)	0.2830	
>=5	30	4 (13.3%)	26 (86.7%)	22.24 (22.24, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (1.84, N.A.)	0.419 (0.099, 1.775)	0.2401	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	21.85 (3.88, N.A.)	0.529 (0.105, 2.669)	0.4490	0.8357
Wild Type	120	21 (17.5%)	99 (82.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	58	13 (22.4%)	45 (77.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.637 (0.311, 1.306)	0.2207	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (8.31, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.042 (0.004, 0.414)	0.0066	0.0253
>=1%	138	24 (17.4%)	114 (82.6%)	N.A. (22.24, N.A.)	67	15 (22.4%)	52 (77.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.630 (0.322, 1.236)	0.1799	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	14 (15.6%)	76 (84.4%)	N.A. (22.24, N.A.)	41	12 (29.3%)	29 (70.7%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.372 (0.162, 0.857) 0.0200	0.1466
Other	62	13 (21.0%)	49 (79.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.017 (0.351, 2.951) 0.9770	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	
All Patients	152	24 (15.8%)	128 (84.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	70	15 (21.4%)	55 (78.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.558 (0.287, 1.085)	0.0854	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	11 (25.0%)	33 (75.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	22.11 (11.10, N.A.)	0.488 (0.175, 1.355)	0.1691	0.8697
No Major Cytogenetic Response	108	13 (12.0%)	95 (88.0%)	N.A. (22.28, N.A.)	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.545 (0.232, 1.282)	0.1653	
Sex											
Female	74	13 (17.6%)	61 (82.4%)	N.A. (22.28, N.A.)	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	22.11 (11.07, N.A.)	0.370 (0.154, 0.888)	0.0258	0.2086
Male	78	11 (14.1%)	67 (85.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.930 (0.308, 2.811)	0.9060	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
Race											
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.775 (0.132, 4.545)	0.7904	0.9010
Caucasian	116	17 (14.7%)	99 (85.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	13 (24.5%)	40 (75.5%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.495 (0.232, 1.055)	0.0681	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	22.28 (3.71, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	20 (16.1%)	104 (83.9%)	N.A. (22.28, N.A.)	55	9 (16.4%)	46 (83.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.704 (0.315, 1.571)	0.3982	0.1088
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (22.08, N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	11.07 (3.88, N.A.)	0.202 (0.055, 0.739)	0.0156	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	12 (12.9%)	81 (87.1%)	N.A. (22.28, N.A.)	49	10 (20.4%)	39 (79.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.503 (0.212, 1.191)	0.1182	0.9946
Intolerance	56	10 (17.9%)	46 (82.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	22.11 (10.84, N.A.)	0.500 (0.164, 1.522)	0.2245	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	16 (18.6%)	70 (81.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	11.10 (10.84, N.A.)	0.473 (0.211, 1.063)	0.0695	0.8439
3	51	6 (11.8%)	45 (88.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.752 (0.183, 3.087)	0.7058	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (8.31, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (5.49, N.A.)	0.670 (0.059, 7.651)	0.7604	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	16 (20.3%)	63 (79.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	10 (35.7%)	18 (64.3%)	22.11 (3.71, N.A.)	0.496 (0.218, 1.130)	0.0947	0.3285
4	43	6 (14.0%)	37 (86.0%)	N.A. (22.28, N.A.)	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.290 (0.256, 6.496)	0.7706	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (5.49, N.A.)	0.204 (0.032, 1.301)	0.0924	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (3.88, N.A.)	0.249 (0.015, 4.125)	0.3368	0.4879
Wild Type	120	22 (18.3%)	98 (81.7%)	N.A. (22.28, N.A.)	58	13 (22.4%)	45 (77.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.697 (0.342, 1.422)	0.3257	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	11.10 (1.25, N.A.)	0.312 (0.052, 1.868)	0.2036	0.5251
>=1%	138	20 (14.5%)	118 (85.5%)	N.A. (22.28, N.A.)	67	13 (19.4%)	54 (80.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.581 (0.284, 1.191)	0.1384	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
Geographic region											
EU	90	17 (18.9%)	73 (81.1%)	N.A. (22.28, N.A.)	41	12 (29.3%)	29 (70.7%)	22.11 (10.84, N.A.)	0.410 (0.189, 0.889)	0.0238	0.2517
Other	62	7 (11.3%)	55 (88.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.041 (0.262, 4.146)	0.9582	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	22 (14.5%)	130 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.507 (0.245, 1.050) 0.0670		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	10 (22.7%)	34 (77.3%)	N.A. (22.18, N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.344 (0.122, 0.970) 0.0432		
No Major Cytogenetic	108	12 (11.1%)	96 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	7 (14.0%)	43 (86.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.616 (0.236, 1.609) 0.3274		
Sex											
Female	74	11 (14.9%)	63 (85.1%)	N.A. (22.18, N.A.)	43	7 (16.3%)	36 (83.7%)	22.11 (11.27, N.A.)	0.380 (0.140, 1.026) 0.0559		
Male	78	11 (14.1%)	67 (85.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.682 (0.240, 1.943) 0.4835		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.247 (0.032, 1.908)	0.1811	0.8724
Caucasian	116	15 (12.9%)	101 (87.1%)	N.A. (22.18, N.A.)	53	11 (20.8%)	42 (79.2%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.440 (0.194, 0.996)	0.0486	
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (10.94, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	18 (14.5%)	106 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	9 (16.4%)	46 (83.6%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.493 (0.217, 1.120)	0.0910	0.8211
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (22.05, N.A.)	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	22.11 (5.95, N.A.)	0.410 (0.099, 1.687)	0.2184	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	7 (7.5%)	86 (92.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.330 (0.115, 0.951)	0.0397	0.4564
Intolerance	56	13 (23.2%)	43 (76.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.585 (0.198, 1.726)	0.3367	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	16 (18.6%)	70 (81.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	9 (29.0%)	22 (71.0%)	22.11 (11.27, N.A.)	0.604 (0.251, 1.456)	0.2645	0.6525
3	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.424 (0.093, 1.919)	0.2683	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (11.20, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.153 (0.009, 2.668)	0.1996	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	15 (19.0%)	64 (81.0%)	N.A. (22.18, N.A.)	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.702 (0.274, 1.797)	0.4703	0.1348
4	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	26	3 (11.5%)	23 (88.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.582 (0.129, 2.630)	0.4917	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	5.95 (5.95, N.A.)	0.084 (0.013, 0.554)	0.0100	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9901
Wild Type	120	22 (18.3%)	98 (81.7%)	N.A. (22.18, N.A.)	58	11 (19.0%)	47 (81.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.710 (0.325, 1.553)	0.3983	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.374 (0.031, 4.548)	0.4486	0.7944
>=1%	138	20 (14.5%)	118 (85.5%)	N.A. (22.18, N.A.)	67	12 (17.9%)	55 (82.1%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.529 (0.248, 1.127)	0.0987	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	15 (16.7%)	75 (83.3%)	N.A. (22.18, N.A.)	41	10 (24.4%)	31 (75.6%)	22.11 (11.27, N.A.)	0.411 (0.180, 0.941) 0.0351	0.3686
Other	62	7 (11.3%)	55 (88.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.863 (0.210, 3.537) 0.8480	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	23 (15.1%)	129 (84.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	11 (15.7%)	59 (84.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.722 (0.341, 1.529)	0.4025	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	9 (20.5%)	35 (79.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	3 (15.0%)	17 (85.0%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.711 (0.190, 2.659)	0.6244	0.9124
No Major Cytogenetic Response	108	14 (13.0%)	94 (87.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	8 (16.0%)	42 (84.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.650 (0.266, 1.586)	0.3493	
Sex											
Female	74	13 (17.6%)	61 (82.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	9 (20.9%)	34 (79.1%)	22.11 (8.34, N.A.)	0.405 (0.165, 0.994)	0.0480	0.0680
Male	78	10 (12.8%)	68 (87.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	2 (7.4%)	25 (92.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.135 (0.452, 10.084)	0.3435	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.935 (0.091, 9.641)	0.9590 0.3947
Caucasian	116	18 (15.5%)	98 (84.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	8 (15.1%)	45 (84.9%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.854 (0.361, 2.021)	0.7330
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (8.41, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.145 (0.013, 1.643)	0.1191

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	20 (16.1%)	104 (83.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	8 (14.5%)	47 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.661 (0.288, 1.517)	0.3332	0.8831
>=65	28	3 (10.7%)	25 (89.3%)	N.A. (8.44, N.A.)	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.576 (0.113, 2.926)	0.5164	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	9 (9.7%)	84 (90.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	N.A. (10.81, N.A.)	0.403 (0.156, 1.046)	0.0614	0.1282
Intolerance	56	13 (23.2%)	43 (76.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	2 (9.5%)	19 (90.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.605 (0.351, 7.338)	0.5532	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	17 (19.8%)	69 (80.2%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	6 (19.4%)	25 (80.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.911 (0.330, 2.521)	0.8682 0.4177
3	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.296 (0.078, 1.118)	0.0723
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (8.31, N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	15 (19.0%)	64 (81.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.139 (0.359, 3.611)	0.8358 0.4737
4	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.478 (0.136, 1.680)	0.2523
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	5.95 (5.95, N.A.)	0.374 (0.059, 2.375)	0.3013

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9893
Wild Type	120	22 (18.3%)	98 (81.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	8 (13.8%)	50 (86.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.086 (0.465, 2.536)	0.8586
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9912
>=1%	138	19 (13.8%)	119 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	11 (16.4%)	56 (83.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.666 (0.307, 1.442)	0.3064

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	18 (20.0%)	72 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	7 (17.1%)	34 (82.9%)	N.A. (10.81, N.A.)	0.767 (0.314, 1.876)	0.5730 0.5846
Other	62	5 (8.1%)	57 (91.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.491 (0.127, 1.898)	0.3072

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	11 (7.2%)	141 (92.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.214 (0.097, 0.473)	0.0002	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	5 (11.4%)	39 (88.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.247 (0.070, 0.865)	0.0285	0.7460
No Major Cytogenetic Response	108	6 (5.6%)	102 (94.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	11 (22.0%)	39 (78.0%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.189 (0.069, 0.518)	0.0012	
Sex											
Female	74	6 (8.1%)	68 (91.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	12 (27.9%)	31 (72.1%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.120 (0.041, 0.354)	0.0001	0.1345
Male	78	5 (6.4%)	73 (93.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	22.60 (N.A., N.A.)	0.455 (0.118, 1.749)	0.2546	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.151 (0.023, 1.003)	0.0500	0.9469
Caucasian	116	8 (6.9%)	108 (93.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	14 (26.4%)	39 (73.6%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.214 (0.087, 0.524)	0.0008	
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	10 (8.1%)	114 (91.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	11 (20.0%)	44 (80.0%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.267 (0.109, 0.656)	0.0040	0.1602
>=65	28	1 (3.6%)	27 (96.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.051 (0.006, 0.438)	0.0066	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	3 (3.2%)	90 (96.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.106 (0.029, 0.387)	0.0007	0.1886
Intolerance	56	7 (12.5%)	49 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.340 (0.105, 1.095)	0.0703	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	7 (8.1%)	79 (91.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	22.60 (1.87, N.A.)	0.202 (0.074, 0.548)	0.0018	0.8147
3	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.356 (0.085, 1.485)	0.1571	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	5.55 (5.55, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	6 (7.6%)	73 (92.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	22.60 (1.87, N.A.)	0.222 (0.075, 0.653)	0.0063	0.6516
4	43	3 (7.0%)	40 (93.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	3 (11.5%)	23 (88.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.338 (0.066, 1.742)	0.1962	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	5.95 (5.55, N.A.)	0.114 (0.021, 0.625)	0.0124	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9934
Wild Type	120	11 (9.2%)	109 (90.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	16 (27.6%)	42 (72.4%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.237 (0.107, 0.526)	0.0004	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	22.60 (1.25, N.A.)	0.298 (0.017, 5.092)	0.4106	0.7908
>=1%	138	10 (7.2%)	128 (92.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	15 (22.4%)	52 (77.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.199 (0.085, 0.467)	0.0002	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	3 (3.3%)	87 (96.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	12 (29.3%)	29 (70.7%)	22.60 (5.95, N.A.)	0.080 (0.022, 0.293)	0.0001	0.0283
Other	62	8 (12.9%)	54 (87.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.562 (0.174, 1.811)	0.3398	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	21 (13.8%)	131 (86.2%)	22.83 (22.28, N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.471 (0.243, 0.912)	0.0255	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	3 (6.8%)	41 (93.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	22.11 (22.11, N.A.)	0.190 (0.045, 0.811)	0.0247	0.1828
No Major Cytogenetic Response	108	18 (16.7%)	90 (83.3%)	22.83 (22.28, N.A.)	50	12 (24.0%)	38 (76.0%)	N.A. (8.08, N.A.)	0.574 (0.271, 1.214)	0.1467	
Sex											
Female	74	11 (14.9%)	63 (85.1%)	N.A. (22.28, N.A.)	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	22.11 (22.11, N.A.)	0.322 (0.133, 0.775)	0.0115	0.2463
Male	78	10 (12.8%)	68 (87.2%)	22.83 (N.A., N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (8.08, N.A.)	0.750 (0.253, 2.222)	0.6165	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.550 (0.117, 2.572)	0.4559	0.8638
Caucasian	116	15 (12.9%)	101 (87.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	13 (24.5%)	40 (75.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.505 (0.235, 1.086)	0.0801	
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (22.28, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.232 (0.014, 3.973)	0.3178	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	18 (14.5%)	106 (85.5%)	22.83 (22.28, N.A.)	55	11 (20.0%)	44 (80.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.526 (0.244, 1.135)	0.1013	0.5270
>=65	28	3 (10.7%)	25 (89.3%)	N.A. (11.24, N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.315 (0.078, 1.272)	0.1046	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	8 (8.6%)	85 (91.4%)	N.A. (22.28, N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.328 (0.130, 0.824)	0.0177	0.4929
Intolerance	56	12 (21.4%)	44 (78.6%)	22.83 (22.11, N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	22.11 (8.08, N.A.)	0.531 (0.189, 1.493)	0.2324	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	14 (16.3%)	72 (83.7%)	22.83 (N.A., N.A.)	31	12 (38.7%)	19 (61.3%)	22.11 (1.25, N.A.)	0.355 (0.156, 0.808)	0.0135	0.5528
3	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.884 (0.209, 3.734)	0.8765	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (11.10, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.377 (0.051, 2.788)	0.3449	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	12 (15.2%)	67 (84.8%)	22.83 (N.A., N.A.)	28	10 (35.7%)	18 (64.3%)	22.11 (1.87, N.A.)	0.409 (0.168, 0.997)	0.0488	0.8235
4	43	6 (14.0%)	37 (86.0%)	N.A. (22.28, N.A.)	26	4 (15.4%)	22 (84.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.653 (0.182, 2.344)	0.5243	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.397 (0.077, 2.049)	0.2735	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.202 (0.018, 2.258) 0.1955	0.4368
Wild Type	120	19 (15.8%)	101 (84.2%)	22.83 (22.28, N.A.)	58	14 (24.1%)	44 (75.9%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.550 (0.267, 1.131) 0.1037	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.054 (0.004, 0.782) 0.0320	0.1045
>=1%	138	20 (14.5%)	118 (85.5%)	22.83 (22.28, N.A.)	67	15 (22.4%)	52 (77.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.521 (0.261, 1.040) 0.0641	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	12 (13.3%)	78 (86.7%)	22.83 (22.28, N.A.)	41	11 (26.8%)	30 (73.2%)	N.A. (8.08, N.A.)	0.353 (0.149, 0.836) 0.0177	0.3216
Other	62	9 (14.5%)	53 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.705 (0.245, 2.029) 0.5276	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	11 (7.2%)	141 (92.8%)	22.83 (22.57, N.A.)	70	12 (17.1%)	58 (82.9%)	22.41 (N.A., N.A.)	0.222 (0.085, 0.584)	0.0023	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	5 (11.4%)	39 (88.6%)	22.57 (22.57, N.A.)	20	3 (15.0%)	17 (85.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	0.310 (0.067, 1.434)	0.1341	0.7159
No Major Cytogenetic Response	108	6 (5.6%)	102 (94.4%)	22.83 (N.A., N.A.)	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	22.41 (N.A., N.A.)	0.219 (0.072, 0.672)	0.0079	
Sex											
Female	74	8 (10.8%)	66 (89.2%)	22.57 (22.57, N.A.)	43	6 (14.0%)	37 (86.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.336 (0.106, 1.063)	0.0631	0.1994
Male	78	3 (3.8%)	75 (96.2%)	22.83 (N.A., N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	22.41 (8.31, N.A.)	0.069 (0.008, 0.597)	0.0150	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.096 (0.009, 1.015)	0.0511	0.6458
Caucasian	116	9 (7.8%)	107 (92.2%)	22.57 (22.57, N.A.)	53	8 (15.1%)	45 (84.9%)	22.41 (N.A., N.A.)	0.326 (0.108, 0.981)	0.0457	
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	9 (7.3%)	115 (92.7%)	22.83 (22.57, N.A.)	55	7 (12.7%)	48 (87.3%)	22.41 (N.A., N.A.)	0.296 (0.095, 0.926)	0.0361	0.5140
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (22.08, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (1.87, N.A.)	0.154 (0.029, 0.817)	0.0277	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	6 (6.5%)	87 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	22.41 (N.A., N.A.)	0.306 (0.093, 1.005)	0.0507	0.3453
Intolerance	56	5 (8.9%)	51 (91.1%)	22.57 (22.57, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.131 (0.031, 0.553)	0.0057	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	5 (5.8%)	81 (94.2%)	22.83 (N.A., N.A.)	31	8 (25.8%)	23 (74.2%)	22.41 (7.20, N.A.)	0.120 (0.030, 0.484)	0.0029	0.4116
3	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	22.57 (22.57, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.486 (0.101, 2.327)	0.3727	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.274 (0.016, 4.680)	0.3780	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	5 (6.3%)	74 (93.7%)	22.83 (N.A., N.A.)	28	6 (21.4%)	22 (78.6%)	22.41 (8.31, N.A.)	0.167 (0.039, 0.715)	0.0158	0.8683
4	43	4 (9.3%)	39 (90.7%)	22.57 (22.57, N.A.)	26	4 (15.4%)	22 (84.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.274 (0.057, 1.328)	0.1077	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.285 (0.038, 2.131)	0.2232	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (5.49, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.379 (0.141, 13.481) 0.7947	0.0650
Wild Type	120	7 (5.8%)	113 (94.2%)	22.83 (22.57, N.A.)	58	11 (19.0%)	47 (81.0%)	22.41 (N.A., N.A.)	0.114 (0.031, 0.423) 0.0012	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	N.A. (22.11, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.009 (<0.001, 0.262) 0.0062	0.0620
>=1%	138	10 (7.2%)	128 (92.8%)	22.83 (22.57, N.A.)	67	11 (16.4%)	56 (83.6%)	22.41 (N.A., N.A.)	0.244 (0.089, 0.669) 0.0061	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	7 (7.8%)	83 (92.2%)	22.57 (22.57, N.A.)	41	4 (9.8%)	37 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.317 (0.080, 1.254) 0.1013	0.5228
Other	62	4 (6.5%)	58 (93.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	22.41 (5.55, N.A.)	0.175 (0.047, 0.649) 0.0092	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	17 (11.2%)	135 (88.8%)	22.83 (22.28, N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.332 (0.153, 0.724)	0.0056	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	8 (18.2%)	36 (81.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	11.30 (5.52, N.A.)	0.226 (0.079, 0.647)	0.0056	0.3734
No Major Cytogenetic Response	108	9 (8.3%)	99 (91.7%)	22.83 (22.28, N.A.)	50	6 (12.0%)	44 (88.0%)	N.A. (21.85, N.A.)	0.445 (0.151, 1.309)	0.1417	
Sex											
Female	74	10 (13.5%)	64 (86.5%)	N.A. (22.28, N.A.)	43	8 (18.6%)	35 (81.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.206 (0.073, 0.583)	0.0029	0.3413
Male	78	7 (9.0%)	71 (91.0%)	22.83 (N.A., N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.463 (0.130, 1.653)	0.2380	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.541 (0.052, 5.596)	0.6189	0.8731
Caucasian	116	11 (9.5%)	105 (90.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	12 (22.6%)	41 (77.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.279 (0.115, 0.680)	0.0050	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	22.28 (5.65, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	15 (12.1%)	109 (87.9%)	22.83 (22.28, N.A.)	55	8 (14.5%)	47 (85.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.440 (0.181, 1.069)	0.0695	0.2049
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (22.08, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	21.85 (10.84, N.A.)	0.131 (0.025, 0.698)	0.0171	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	7 (7.5%)	86 (92.5%)	N.A. (22.28, N.A.)	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.252 (0.088, 0.724)	0.0104	0.5601
Intolerance	56	9 (16.1%)	47 (83.9%)	22.83 (22.14, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	21.85 (10.84, N.A.)	0.402 (0.122, 1.323)	0.1338	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	10 (11.6%)	76 (88.4%)	22.83 (N.A., N.A.)	31	8 (25.8%)	23 (74.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.309 (0.111, 0.856)	0.0237	0.9985
3	51	6 (11.8%)	45 (88.2%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (21.85, N.A.)	0.322 (0.095, 1.096)	0.0694	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	10 (12.7%)	69 (87.3%)	22.83 (N.A., N.A.)	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (10.84, N.A.)	0.358 (0.125, 1.023)	0.0548	0.7269
4	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	26	4 (15.4%)	22 (84.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.396 (0.103, 1.525)	0.1793	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.150 (0.019, 1.219)	0.0756	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	21.85 (2.04, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9926
Wild Type	120	15 (12.5%)	105 (87.5%)	22.83 (22.28, N.A.)	58	10 (17.2%)	48 (82.8%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.445 (0.187, 1.057)	0.0663
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.549 (0.046, 6.511)	0.6475 0.6694
>=1%	138	15 (10.9%)	123 (89.1%)	22.83 (22.28, N.A.)	67	12 (17.9%)	55 (82.1%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.309 (0.133, 0.718)	0.0063

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
Geographic region											
EU	90	13 (14.4%)	77 (85.6%)	22.83 (22.28, N.A.)	41	10 (24.4%)	31 (75.6%)	N.A. (10.84, N.A.)	0.318 (0.129, 0.782)	0.0125	0.8010
Other	62	4 (6.5%)	58 (93.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.401 (0.085, 1.877)	0.2483	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	p-value	
All Patients	152	5 (3.3%)	147 (96.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	7 (10.0%)	63 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.208 (0.063, 0.687) 0.0100		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	2 (4.5%)	42 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	1 (5.0%)	19 (95.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.503 (0.045, 5.686) 0.5907		0.4326
No Major Cytogenetic Response	108	3 (2.8%)	105 (97.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	6 (12.0%)	44 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.165 (0.041, 0.673) 0.0120		
Sex											
Female	74	1 (1.4%)	73 (98.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.048 (0.005, 0.468) 0.0090		0.0796
Male	78	4 (5.1%)	74 (94.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	2 (7.4%)	25 (92.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.621 (0.111, 3.480) 0.5999		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.093 (0.007, 1.183)	0.0668	0.9146
Caucasian	116	3 (2.6%)	113 (97.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	5 (9.4%)	48 (90.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.173 (0.040, 0.755)	0.0195	
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	4 (3.2%)	120 (96.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	7 (12.7%)	48 (87.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.157 (0.044, 0.559)	0.0043	0.9933
>=65	28	1 (3.6%)	27 (96.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	2 (2.2%)	91 (97.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	6 (12.2%)	43 (87.8%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.100 (0.019, 0.523)	0.0064	0.1415
Intolerance	56	3 (5.4%)	53 (94.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8%)	20 (95.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.824 (0.082, 8.270)	0.8784	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	2 (2.3%)	84 (97.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	4 (12.9%)	27 (87.1%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.109 (0.020, 0.613) 0.0118	0.4539
3	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	2 (6.9%)	27 (93.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.564 (0.086, 3.686) 0.5617	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	2 (2.5%)	77 (97.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.117 (0.021, 0.649) 0.0140	0.6471
4	43	1 (2.3%)	42 (97.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	1 (3.8%)	25 (96.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.325 (0.019, 5.582) 0.4470	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.392 (0.049, 3.098) 0.3808	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9997
Wild Type	120	5 (4.2%)	115 (95.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	6 (10.3%)	52 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.257 (0.074, 0.887)	0.0313
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	0 (0.0%)	14 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9998
>=1%	138	5 (3.6%)	133 (96.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	7 (10.4%)	60 (89.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.192 (0.054, 0.684)	0.0108

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	2 (2.2%)	88 (97.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	4 (9.8%)	37 (90.2%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.154 (0.027, 0.860)	0.0327 0.6361
Other	62	3 (4.8%)	59 (95.2%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.271 (0.051, 1.433)	0.1245

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
All Patients	152	24 (15.8%)	128 (84.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	22.60 (21.85, N.A.)	0.647 (0.312, 1.341)	0.2442
Stratification Factor (IRT)										
Major Cytogenetic	44	12 (27.3%)	32 (72.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	22.60 (N.A., N.A.)	0.794 (0.231, 2.723)	0.7269
No Major Cytogenetic	108	12 (11.1%)	96 (88.9%)	N.A. (22.28, N.A.)	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.535 (0.220, 1.302)	0.1690
Sex										
Female	74	14 (18.9%)	60 (81.1%)	N.A. (22.18, N.A.)	43	7 (16.3%)	36 (83.7%)	22.11 (11.27, N.A.)	0.597 (0.228, 1.562)	0.2972
Male	78	10 (12.8%)	68 (87.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	22.60 (21.85, N.A.)	0.682 (0.218, 2.133)	0.5211

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (22.08, N.A.)	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9555
Caucasian	116	16 (13.8%)	100 (86.2%)	N.A. (22.18, N.A.)	53	11 (20.8%)	42 (79.2%)	22.60 (21.85, N.A.)	0.567 (0.248, 1.294)	0.1788	
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	22.28 (10.94, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	8.41 (5.55, N.A.)	0.416 (0.066, 2.601)	0.3539	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	20 (16.1%)	104 (83.9%)	N.A. (22.28, N.A.)	55	7 (12.7%)	48 (87.3%)	22.60 (11.27, N.A.)	0.939 (0.371, 2.377)	0.9021	0.1281
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (22.08, N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	22.11 (2.04, N.A.)	0.277 (0.076, 1.004)	0.0503	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	13 (14.0%)	80 (86.0%)	N.A. (22.18, N.A.)	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.988 (0.338, 2.891)	0.9841	0.2480
Intolerance	56	10 (17.9%)	46 (82.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	22.60 (3.78, N.A.)	0.418 (0.153, 1.146)	0.0897	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	12 (14.0%)	74 (86.0%)	N.A. (22.18, N.A.)	31	6 (19.4%)	25 (80.6%)	22.60 (11.27, N.A.)	0.771 (0.254, 2.337) 0.6589	0.8079
3	51	11 (21.6%)	40 (78.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (8.41, N.A.)	0.632 (0.223, 1.792) 0.3951	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (3.78, N.A.)	0.281 (0.017, 4.705) 0.3837	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	11 (13.9%)	68 (86.1%)	N.A. (22.18, N.A.)	28	5 (17.9%)	23 (82.1%)	22.60 (11.27, N.A.)	0.795 (0.244, 2.591) 0.7171	0.7158
4	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	22.11 (8.41, N.A.)	0.713 (0.247, 2.057) 0.5428	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	N.A. (3.78, N.A.)	0.326 (0.051, 2.095) 0.2401	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	4 (50.0%)	4 (50.0%)	21.85 (2.04, N.A.)	0.107 (0.012, 0.982) 0.0478	0.0604
Wild Type	120	21 (17.5%)	99 (82.5%)	N.A. (22.18, N.A.)	58	8 (13.8%)	50 (86.2%)	22.60 (N.A., N.A.)	1.059 (0.431, 2.598) 0.9090	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	22.60 (1.25, N.A.)	0.993 (0.095, 10.408) 0.9956	0.7040
>=1%	138	21 (15.2%)	117 (84.8%)	N.A. (22.28, N.A.)	67	11 (16.4%)	56 (83.6%)	N.A. (21.85, N.A.)	0.611 (0.280, 1.337) 0.2196	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	13 (14.4%)	77 (85.6%)	N.A. (22.28, N.A.)	41	9 (22.0%)	32 (78.0%)	22.60 (11.27, N.A.)	0.453 (0.183, 1.117) 0.0853	0.2290
Other	62	11 (17.7%)	51 (82.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (21.85, N.A.)	1.146 (0.336, 3.903) 0.8389	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	9 (5.9%)	143 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	22.11 (11.04, N.A.)	0.118 (0.051, 0.274) <0.0001		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	3 (6.8%)	41 (93.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	22.11 (3.71, N.A.)	0.076 (0.019, 0.306) 0.0003		0.4475
No Major Cytogenetic Response	108	6 (5.6%)	102 (94.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	14 (28.0%)	36 (72.0%)	22.11 (11.04, N.A.)	0.146 (0.056, 0.385) 0.0001		
Sex											
Female	74	2 (2.7%)	72 (97.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	13 (30.2%)	30 (69.8%)	22.11 (5.52, N.A.)	0.033 (0.007, 0.153) <0.0001		0.0169
Male	78	7 (9.0%)	71 (91.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	8 (29.6%)	19 (70.4%)	22.11 (8.08, N.A.)	0.315 (0.105, 0.943) 0.0385		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	5.55 (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9999
Caucasian	116	8 (6.9%)	108 (93.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	15 (28.3%)	38 (71.7%)	22.11 (11.04, N.A.)	0.144 (0.057, 0.360)	<0.0001
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	22.11 (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	8 (6.5%)	116 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	15 (27.3%)	40 (72.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.119 (0.048, 0.296)	<0.0001	0.6301
>=65	28	1 (3.6%)	27 (96.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	11.07 (5.49, N.A.)	0.068 (0.008, 0.571)	0.0132	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	3 (3.2%)	90 (96.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.083 (0.023, 0.302)	0.0002	0.5882
Intolerance	56	6 (10.7%)	50 (89.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	11.04 (5.49, 22.11)	0.132 (0.043, 0.408)	0.0005	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	6 (7.0%)	80 (93.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	12 (38.7%)	19 (61.3%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.128 (0.045, 0.365)	0.0001	0.9261
3	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (11.04, N.A.)	0.183 (0.041, 0.812)	0.0253	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	4 (40.0%)	6 (60.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	6 (7.6%)	73 (92.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	10 (35.7%)	18 (64.3%)	22.11 (8.08, N.A.)	0.141 (0.048, 0.414)	0.0004	0.6275
4	43	1 (2.3%)	42 (97.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (11.04, N.A.)	0.071 (0.008, 0.635)	0.0179	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	6 (37.5%)	10 (62.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.057 (0.010, 0.317)	0.0011	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (11.04, N.A.)	0.315 (0.019, 5.157)	0.4257 0.5368
Wild Type	120	8 (6.7%)	112 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	19 (32.8%)	39 (67.2%)	22.11 (8.08, N.A.)	0.125 (0.051, 0.305)	<0.0001
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	0 (0.0%)	14 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9901
>=1%	138	9 (6.5%)	129 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	20 (29.9%)	47 (70.1%)	22.11 (11.04, N.A.)	0.137 (0.059, 0.319)	<0.0001

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	6 (6.7%)	84 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	10 (24.4%)	31 (75.6%)	22.11 (8.08, N.A.)	0.144 (0.050, 0.414) 0.0003	0.5608
Other	62	3 (4.8%)	59 (95.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	11 (37.9%)	18 (62.1%)	22.11 (5.49, N.A.)	0.089 (0.023, 0.337) 0.0004	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	17 (11.2%)	135 (88.8%)	N.A. (22.24, N.A.)	70	7 (10.0%)	63 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.732 (0.296, 1.808)	0.5088	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	6 (13.6%)	38 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	3 (15.0%)	17 (85.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.538 (0.130, 2.225)	0.3989	0.5535
No Major Cytogenetic	108	11 (10.2%)	97 (89.8%)	N.A. (22.21, N.A.)	50	4 (8.0%)	46 (92.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.929 (0.292, 2.956)	0.9082	
Sex											
Female	74	8 (10.8%)	66 (89.2%)	N.A. (22.21, N.A.)	43	3 (7.0%)	40 (93.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.727 (0.182, 2.900)	0.6650	0.9914
Male	78	9 (11.5%)	69 (88.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.735 (0.221, 2.439)	0.6273	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (1.91, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	1.0000
Caucasian	116	15 (12.9%)	101 (87.1%)	N.A. (22.21, N.A.)	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.276 (0.415, 3.926) 0.6843	
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (0.72, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	15 (12.1%)	109 (87.9%)	N.A. (22.24, N.A.)	55	7 (12.7%)	48 (87.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.609 (0.242, 1.531)	0.2955	0.9894
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	5 (5.4%)	88 (94.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.531 (0.125, 2.253)	0.3980	0.6408
Intolerance	56	11 (19.6%)	45 (80.4%)	22.24 (22.21, N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.826 (0.252, 2.706)	0.7647	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	12 (14.0%)	74 (86.0%)	N.A. (22.21, N.A.)	31	2 (6.5%)	29 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.522 (0.334, 6.930) 0.5992	0.2575
3	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.247 (0.052, 1.174) 0.0783	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	22.24 (22.11, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.637 (0.054, 7.537) 0.7336	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	12 (15.2%)	67 (84.8%)	N.A. (22.21, N.A.)	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.637 (0.361, 7.415) 0.5334	0.1659
4	43	2 (4.7%)	41 (95.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.363 (0.049, 2.685) 0.3254	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	22.24 (22.11, N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (3.88, N.A.)	0.184 (0.032, 1.053) 0.0568	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9999
Wild Type	120	15 (12.5%)	105 (87.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	58	7 (12.1%)	51 (87.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.686 (0.269, 1.749)	0.4378
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9913
>=1%	138	16 (11.6%)	122 (88.4%)	N.A. (22.24, N.A.)	67	7 (10.4%)	60 (89.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.729 (0.293, 1.814)	0.5065

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	13 (14.4%)	77 (85.6%)	N.A. (22.21, N.A.)	41	4 (9.8%)	37 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.960 (0.306, 3.018)	0.9498	0.3739
Other	62	4 (6.5%)	58 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.406 (0.089, 1.867)	0.2498	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	18 (11.8%)	134 (88.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	70	10 (14.3%)	60 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.555 (0.246, 1.251) 0.1561		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	7 (15.9%)	37 (84.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.451 (0.126, 1.610) 0.2217		
No Major Cytogenetic Response	108	11 (10.2%)	97 (89.8%)	N.A. (22.28, N.A.)	50	6 (12.0%)	44 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.669 (0.244, 1.839) 0.4444		
Sex											
Female	74	10 (13.5%)	64 (86.5%)	N.A. (22.28, N.A.)	43	7 (16.3%)	36 (83.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.391 (0.140, 1.091) 0.0726		
Male	78	8 (10.3%)	70 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	3 (11.1%)	24 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.947 (0.238, 3.773) 0.9442		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9999
Caucasian	116	16 (13.8%)	100 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	6 (11.3%)	47 (88.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.897 (0.339, 2.376)	0.8382	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	22.28 (8.41, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	15 (12.1%)	109 (87.9%)	N.A. (22.28, N.A.)	55	8 (14.5%)	47 (85.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.572 (0.235, 1.394)	0.2209	0.9289
>=65	28	3 (10.7%)	25 (89.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (10.84, N.A.)	0.627 (0.103, 3.802)	0.6239	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	6 (6.5%)	87 (93.5%)	N.A. (22.28, N.A.)	49	6 (12.2%)	43 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.345 (0.109, 1.095)	0.0704	0.4033
Intolerance	56	10 (17.9%)	46 (82.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (10.84, N.A.)	0.696 (0.208, 2.327)	0.5675	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	14 (16.3%)	72 (83.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	5 (16.1%)	26 (83.9%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.789 (0.272, 2.290)	0.6757 0.9904
3	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	29	2 (6.9%)	27 (93.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.684 (0.119, 3.920)	0.6830
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	12 (15.2%)	67 (84.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.797 (0.250, 2.538)	0.7138 0.1636
4	43	4 (9.3%)	39 (90.7%)	N.A. (22.28, N.A.)	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.817 (0.144, 4.630)	0.8306
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (3.75, N.A.)	0.112 (0.019, 0.680)	0.0172

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.52, N.A.)	0.425 (0.026, 6.875)	0.5581 0.8475
Wild Type	120	16 (13.3%)	104 (86.7%)	N.A. (22.28, N.A.)	58	9 (15.5%)	49 (84.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.565 (0.238, 1.339)	0.1961
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9896
>=1%	138	16 (11.6%)	122 (88.4%)	N.A. (22.28, N.A.)	67	10 (14.9%)	57 (85.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.496 (0.214, 1.151)	0.1023

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	17 (18.9%)	73 (81.1%)	N.A. (22.28, N.A.)	41	4 (9.8%)	37 (90.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.332 (0.437, 4.061)	0.6269	0.0073
Other	62	1 (1.6%)	61 (98.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.050 (0.006, 0.427)	0.0062	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	15 (9.9%)	137 (90.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	12 (17.1%)	58 (82.9%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.410 (0.188, 0.895) 0.0250		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	6 (13.6%)	38 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	11.30 (5.55, N.A.)	0.234 (0.069, 0.796) 0.0199		
No Major Cytogenetic Response	108	9 (8.3%)	99 (91.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	7 (14.0%)	43 (86.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.502 (0.184, 1.368) 0.1789		
Sex											
Female	74	6 (8.1%)	68 (91.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	7 (16.3%)	36 (83.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.273 (0.088, 0.846) 0.0243		
Male	78	9 (11.5%)	69 (88.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.617 (0.194, 1.964) 0.4218		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.361 (0.030, 4.402)	0.4330	0.8605
Caucasian	116	12 (10.3%)	104 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	10 (18.9%)	43 (81.1%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.496 (0.209, 1.173)	0.1103	
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (8.41, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.229 (0.014, 3.779)	0.3068	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	12 (9.7%)	112 (90.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	8 (14.5%)	47 (85.5%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.411 (0.166, 1.020)	0.0547	0.8390
>=65	28	3 (10.7%)	25 (89.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	21.85 (11.07, N.A.)	0.343 (0.076, 1.557)	0.1663	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	10 (10.8%)	83 (89.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.445 (0.171, 1.160)	0.0973	0.5888
Intolerance	56	4 (7.1%)	52 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.278 (0.068, 1.145)	0.0760	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	10 (11.6%)	76 (88.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	5 (16.1%)	26 (83.9%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.616 (0.203, 1.866)	0.3983 0.7431
3	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (21.85, N.A.)	0.323 (0.096, 1.095)	0.0693
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	9 (11.4%)	70 (88.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.664 (0.201, 2.195)	0.5121 0.3961
4	43	4 (9.3%)	39 (90.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.330 (0.091, 1.196)	0.0913
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.130 (0.016, 1.057)	0.0560

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	21.85 (1.12, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9919
Wild Type	120	14 (11.7%)	106 (88.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	9 (15.5%)	49 (84.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.606 (0.256, 1.432)	0.2563
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.103 (0.004, 2.590)	0.1680 0.3817
>=1%	138	14 (10.1%)	124 (89.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	11 (16.4%)	56 (83.6%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.462 (0.205, 1.044)	0.0629

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	9 (10.0%)	81 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	7 (17.1%)	34 (82.9%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.413 (0.151, 1.129) 0.0844	0.9839
Other	62	6 (9.7%)	56 (90.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.406 (0.115, 1.430) 0.1612	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	12 (7.9%)	140 (92.1%)	22.83 (22.24, N.A.)	70	6 (8.6%)	64 (91.4%)	22.60 (N.A., N.A.)	0.710 (0.241, 2.089)	0.5447	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	2 (4.5%)	42 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	2 (10.0%)	18 (90.0%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.400 (0.045, 3.585)	0.4204	0.6398
No Major Cytogenetic	108	10 (9.3%)	98 (90.7%)	22.83 (22.21, N.A.)	50	4 (8.0%)	46 (92.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.728 (0.220, 2.408)	0.6158	
Response											
Sex											
Female	74	7 (9.5%)	67 (90.5%)	N.A. (22.21, N.A.)	43	4 (9.3%)	39 (90.7%)	N.A. (8.54, N.A.)	0.259 (0.069, 0.976)	0.0456	0.1188
Male	78	5 (6.4%)	73 (93.6%)	22.83 (22.24, N.A.)	27	2 (7.4%)	25 (92.6%)	22.60 (N.A., N.A.)	2.080 (0.225, 19.214)	0.5292	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	1.0000
Caucasian	116	9 (7.8%)	107 (92.2%)	N.A. (22.21, N.A.)	53	5 (9.4%)	48 (90.6%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.828 (0.249, 2.747)	0.7699	
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	10 (8.1%)	114 (91.9%)	22.83 (22.24, N.A.)	55	4 (7.3%)	51 (92.7%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.755 (0.203, 2.816)	0.6891	0.6178
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.412 (0.057, 3.002)	0.3886	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	8 (8.6%)	85 (91.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.897 (0.233, 3.456)	0.8832	0.5609
Intolerance	56	4 (7.1%)	52 (92.9%)	22.83 (22.21, N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.461 (0.075, 2.815)	0.4087	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	5 (5.8%)	81 (94.2%)	22.83 (22.21, N.A.)	31	4 (12.9%)	27 (87.1%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.421 (0.089, 1.981)	0.2768 0.7743
3	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	2 (6.9%)	27 (93.1%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.963 (0.183, 5.067)	0.9682
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	22.24 (8.31, N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	5 (6.3%)	74 (93.7%)	22.83 (22.21, N.A.)	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.452 (0.097, 2.106)	0.3163 0.9040
4	43	2 (4.7%)	41 (95.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	1 (3.8%)	25 (96.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.851 (0.076, 9.496)	0.9037
>=5	30	5 (16.7%)	25 (83.3%)	22.24 (22.24, N.A.)	16	1 (6.3%)	15 (93.8%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.641 (0.061, 6.694)	0.7234

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.189 (0.016, 2.195) 0.1839	0.1210
Wild Type	120	11 (9.2%)	109 (90.8%)	22.83 (22.24, N.A.)	58	3 (5.2%)	55 (94.8%)	22.60 (N.A., N.A.)	1.861 (0.402, 8.613) 0.4350	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	0 (0.0%)	14 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	22.60 (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	0.9999
>=1%	138	12 (8.7%)	126 (91.3%)	22.83 (22.24, N.A.)	67	5 (7.5%)	62 (92.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.757 (0.257, 2.228) 0.6256	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	8 (8.9%)	82 (91.1%)	22.83 (22.24, N.A.)	41	5 (12.2%)	36 (87.8%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.451 (0.129, 1.578) 0.2145	0.2786
Other	62	4 (6.5%)	58 (93.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	1 (3.4%)	28 (96.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.849 (0.199, 17.147) 0.6009	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	17 (11.2%)	135 (88.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	18 (25.7%)	52 (74.3%)	22.11 (11.30, N.A.)	0.246 (0.123, 0.494) <0.0001		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	6 (13.6%)	38 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	9 (45.0%)	11 (55.0%)	11.30 (1.91, N.A.)	0.121 (0.041, 0.354) 0.0001		
No Major Cytogenetic	108	11 (10.2%)	97 (89.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.349 (0.142, 0.858) 0.0217		
Sex											
Female	74	10 (13.5%)	64 (86.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.210 (0.082, 0.537) 0.0012		
Male	78	7 (9.0%)	71 (91.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	8 (29.6%)	19 (70.4%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.284 (0.099, 0.813) 0.0189		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.249 (0.046, 1.335)	0.1044	0.9975
Caucasian	116	14 (12.1%)	102 (87.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	14 (26.4%)	39 (73.6%)	22.11 (11.07, N.A.)	0.265 (0.123, 0.572)	0.0008	
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	15 (12.1%)	109 (87.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	12 (21.8%)	43 (78.2%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.283 (0.130, 0.612)	0.0014	0.3318
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	11.07 (3.88, N.A.)	0.117 (0.023, 0.591)	0.0094	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	7 (7.5%)	86 (92.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.237 (0.090, 0.628)	0.0038	0.7583
Intolerance	56	9 (16.1%)	47 (83.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	22.11 (1.91, N.A.)	0.190 (0.067, 0.535)	0.0017	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	9 (10.5%)	77 (89.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	12 (38.7%)	19 (61.3%)	11.30 (5.55, N.A.)	0.178 (0.071, 0.445)	0.0002	0.5432
3	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.408 (0.127, 1.316)	0.1337	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (8.34, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.268 (0.016, 4.531)	0.3675	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	9 (11.4%)	70 (88.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	10 (35.7%)	18 (64.3%)	22.11 (3.94, N.A.)	0.215 (0.083, 0.553)	0.0015	0.7837
4	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.341 (0.096, 1.203)	0.0941	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (3.88, N.A.)	0.177 (0.032, 0.972)	0.0459	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (3.88, N.A.)	0.287 (0.017, 4.749) 0.3899	0.9936
Wild Type	120	15 (12.5%)	105 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	16 (27.6%)	42 (72.4%)	22.11 (11.07, N.A.)	0.283 (0.135, 0.594) 0.0009	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.024 (0.002, 0.302) 0.0040	0.0688
>=1%	138	15 (10.9%)	123 (89.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	16 (23.9%)	51 (76.1%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.270 (0.129, 0.563) 0.0005	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	9 (10.0%)	81 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	12 (29.3%)	29 (70.7%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.166 (0.066, 0.416)	0.0001	0.1963
Other	62	8 (12.9%)	54 (87.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.420 (0.142, 1.242)	0.1169	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	18 (11.8%)	134 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	11 (15.7%)	59 (84.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.476 (0.219, 1.037)	0.0613	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	7 (15.9%)	37 (84.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	11.30 (5.55, N.A.)	0.280 (0.085, 0.923)	0.0361	0.2651
No Major Cytogenetic Response	108	11 (10.2%)	97 (89.8%)	N.A. (22.24, N.A.)	50	6 (12.0%)	44 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.673 (0.247, 1.834)	0.4475	
Sex											
Female	74	4 (5.4%)	70 (94.6%)	N.A. (22.24, N.A.)	43	6 (14.0%)	37 (86.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.147 (0.035, 0.615)	0.0086	0.0485
Male	78	14 (17.9%)	64 (82.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.868 (0.309, 2.439)	0.8004	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.204 (0.027, 1.517) 0.1203	0.7097
Caucasian	116	14 (12.1%)	102 (87.9%)	N.A. (22.24, N.A.)	53	9 (17.0%)	44 (83.0%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.509 (0.215, 1.206) 0.1250	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.72, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	16 (12.9%)	108 (87.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	8 (14.5%)	47 (85.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.626 (0.263, 1.491)	0.2943	0.3133
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	22.24 (22.24, N.A.)	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (3.71, N.A.)	0.225 (0.037, 1.367)	0.1050	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	12 (12.9%)	81 (87.1%)	N.A. (22.24, N.A.)	49	6 (12.2%)	43 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.785 (0.286, 2.156)	0.6517	0.0975
Intolerance	56	6 (10.7%)	50 (89.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (3.88, N.A.)	0.199 (0.056, 0.703)	0.0121	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	7 (8.1%)	79 (91.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	7 (22.6%)	24 (77.4%)	N.A. (3.78, N.A.)	0.214 (0.072, 0.634)	0.0054	0.0873
3	51	11 (21.6%)	40 (78.4%)	N.A. (22.24, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.492 (0.397, 5.603)	0.5652	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	6 (7.6%)	73 (92.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (3.71, N.A.)	0.184 (0.060, 0.564)	0.0031	0.0345
4	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	26	1 (3.8%)	25 (96.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	3.882 (0.488, 30.881)	0.2013	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (3.88, N.A.)	0.214 (0.033, 1.376)	0.1043	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9935
Wild Type	120	14 (11.7%)	106 (88.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	10 (17.2%)	48 (82.8%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.504 (0.217, 1.172)	0.1115	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	N.A. (22.11, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.048 (0.002, 1.057)	0.0539	0.1270
>=1%	138	17 (12.3%)	121 (87.7%)	N.A. (22.24, N.A.)	67	10 (14.9%)	57 (85.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.583 (0.260, 1.306)	0.1906	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	10 (11.1%)	80 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	9 (22.0%)	32 (78.0%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.307 (0.118, 0.796) 0.0151	0.1425
Other	62	8 (12.9%)	54 (87.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	2 (6.9%)	27 (93.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.196 (0.251, 5.698) 0.8334	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	23 (15.1%)	129 (84.9%)	22.57 (22.57, N.A.)	70	18 (25.7%)	52 (74.3%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.340 (0.177, 0.652)	0.0012	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	10 (22.7%)	34 (77.3%)	22.57 (22.57, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	11.07 (1.84, N.A.)	0.250 (0.090, 0.693)	0.0077	0.4887
No Major Cytogenetic	108	13 (12.0%)	95 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	11 (22.0%)	39 (78.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.395 (0.176, 0.888)	0.0244	
Response											
Sex											
Female	74	10 (13.5%)	64 (86.5%)	22.57 (22.57, N.A.)	43	12 (27.9%)	31 (72.1%)	11.27 (11.07, N.A.)	0.192 (0.077, 0.476)	0.0004	0.0813
Male	78	13 (16.7%)	65 (83.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.655 (0.236, 1.817)	0.4242	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.229 (0.043, 1.226) 0.0848	0.9131
Caucasian	116	18 (15.5%)	98 (84.5%)	22.57 (22.57, N.A.)	53	15 (28.3%)	38 (71.7%)	22.11 (11.07, N.A.)	0.340 (0.166, 0.697) 0.0033	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (1.97, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	21 (16.9%)	103 (83.1%)	22.57 (22.57, N.A.)	55	13 (23.6%)	42 (76.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.399 (0.195, 0.818)	0.0121	0.2476
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (22.08, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.139 (0.027, 0.728)	0.0194	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	11 (11.8%)	82 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.290 (0.127, 0.661)	0.0033	0.6338
Intolerance	56	12 (21.4%)	44 (78.6%)	22.57 (22.14, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.403 (0.135, 1.203)	0.1030	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	12 (14.0%)	74 (86.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	11.27 (2.83, N.A.)	0.241 (0.101, 0.576)	0.0014	0.5338
3	51	9 (17.6%)	42 (82.4%)	22.57 (22.57, N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.472 (0.161, 1.381)	0.1712	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (8.34, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.683 (0.060, 7.824)	0.7723	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	10 (12.7%)	69 (87.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.258 (0.099, 0.670)	0.0055	0.7716
4	43	7 (16.3%)	36 (83.7%)	22.57 (22.57, N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.422 (0.127, 1.398)	0.1584	
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	N.A. (11.20, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (3.88, N.A.)	0.411 (0.108, 1.564)	0.1935	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (3.88, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9906
Wild Type	120	22 (18.3%)	98 (81.7%)	22.57 (22.57, N.A.)	58	16 (27.6%)	42 (72.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.419 (0.213, 0.827)	0.0120	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	22.11 (11.01, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.101 (0.012, 0.852)	0.0348	0.3224
>=1%	138	17 (12.3%)	121 (87.7%)	N.A. (22.57, N.A.)	67	16 (23.9%)	51 (76.1%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.311 (0.152, 0.636)	0.0014	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	12 (13.3%)	78 (86.7%)	22.57 (22.57, N.A.)	41	13 (31.7%)	28 (68.3%)	11.27 (11.07, N.A.)	0.212 (0.093, 0.485)	0.0003	0.0901
Other	62	11 (17.7%)	51 (82.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.684 (0.230, 2.037)	0.5049	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	14 (9.2%)	138 (90.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	14 (20.0%)	56 (80.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.268 (0.121, 0.591)	0.0012	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	6 (13.6%)	38 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.196 (0.057, 0.675)	0.0098	0.5802
No Major Cytogenetic Response	108	8 (7.4%)	100 (92.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.304 (0.115, 0.802)	0.0160	
Sex											
Female	74	8 (10.8%)	66 (89.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	11.27 (11.07, N.A.)	0.191 (0.069, 0.522)	0.0013	0.3192
Male	78	6 (7.7%)	72 (92.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.456 (0.117, 1.782)	0.2621	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.205 (0.026, 1.610)	0.1319 0.9727
Caucasian	116	11 (9.5%)	105 (90.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	12 (22.6%)	41 (77.4%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.268 (0.112, 0.641)	0.0032
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (10.94, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	12 (9.7%)	112 (90.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	9 (16.4%)	46 (83.6%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.349 (0.145, 0.841)	0.0189	0.3410
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (22.08, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.141 (0.027, 0.744)	0.0208	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	6 (6.5%)	87 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.185 (0.067, 0.513)	0.0012	0.2278
Intolerance	56	8 (14.3%)	48 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.530 (0.131, 2.141)	0.3790	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	8 (9.3%)	78 (90.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	10 (32.3%)	21 (67.7%)	22.11 (7.20, N.A.)	0.163 (0.059, 0.453)	0.0005	0.4793
3	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.462 (0.120, 1.784)	0.2655	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (11.20, N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	8 (10.1%)	71 (89.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	8 (28.6%)	20 (71.4%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.211 (0.073, 0.615)	0.0044	0.8314
4	43	3 (7.0%)	40 (93.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	3 (11.5%)	23 (88.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.381 (0.075, 1.928)	0.2462	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.240 (0.043, 1.334)	0.1028	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (2.04, N.A.)	0.346 (0.021, 5.697)	0.4670 0.9280
Wild Type	120	12 (10.0%)	108 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	12 (20.7%)	46 (79.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.303 (0.128, 0.712)	0.0062
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.037 (0.002, 0.579)	0.0187 0.2012
>=1%	138	10 (7.2%)	128 (92.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	12 (17.9%)	55 (82.1%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.241 (0.098, 0.598)	0.0022

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	10 (11.1%)	80 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	10 (24.4%)	31 (75.6%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.254 (0.099, 0.653)	0.0045 0.8471
Other	62	4 (6.5%)	58 (93.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.301 (0.072, 1.259)	0.0997

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
All Patients	152	20 (13.2%)	132 (86.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	18 (25.7%)	52 (74.3%)	N.A. (10.84, N.A.)	0.384 (0.197, 0.752)	0.0053
Stratification Factor (IRT)										
Major Cytogenetic	44	5 (11.4%)	39 (88.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.208 (0.059, 0.736)	0.0148
No Major Cytogenetic Response	108	15 (13.9%)	93 (86.1%)	N.A. (22.24, N.A.)	50	13 (26.0%)	37 (74.0%)	N.A. (8.54, N.A.)	0.471 (0.219, 1.010)	0.0526
Sex										
Female	74	11 (14.9%)	63 (85.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	12 (27.9%)	31 (72.1%)	11.07 (5.95, N.A.)	0.271 (0.116, 0.629)	0.0025
Male	78	9 (11.5%)	69 (88.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (10.84, N.A.)	0.606 (0.202, 1.822)	0.3791

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.221 (0.035, 1.411) 0.1104	0.8563
Caucasian	116	16 (13.8%)	100 (86.2%)	N.A. (22.24, N.A.)	53	15 (28.3%)	38 (71.7%)	22.11 (8.54, N.A.)	0.387 (0.185, 0.810) 0.0117	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (1.97, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	16 (12.9%)	108 (87.1%)	N.A. (22.24, N.A.)	55	13 (23.6%)	42 (76.4%)	N.A. (8.54, N.A.)	0.339 (0.160, 0.718)	0.0048	0.8318
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (11.24, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	22.11 (5.95, N.A.)	0.399 (0.106, 1.505)	0.1759	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	8 (8.6%)	85 (91.4%)	N.A. (22.24, N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (8.54, N.A.)	0.326 (0.128, 0.830)	0.0185	0.8068
Intolerance	56	12 (21.4%)	44 (78.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	11.07 (2.56, N.A.)	0.385 (0.146, 1.020)	0.0545	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	14 (16.3%)	72 (83.7%)	N.A. (22.24, N.A.)	31	12 (38.7%)	19 (61.3%)	11.07 (7.20, N.A.)	0.336 (0.144, 0.785)	0.0117	0.9665
3	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.395 (0.097, 1.601)	0.1945	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (8.34, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.427 (0.058, 3.149)	0.4109	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	14 (17.7%)	65 (82.3%)	22.24 (22.24, N.A.)	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	11.07 (7.20, N.A.)	0.371 (0.157, 0.876)	0.0235	0.5268
4	43	3 (7.0%)	40 (93.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.671 (0.111, 4.058)	0.6770	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	5.95 (3.68, N.A.)	0.180 (0.040, 0.810)	0.0253	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.405 (0.025, 6.577)	0.5356 0.9552
Wild Type	120	18 (15.0%)	102 (85.0%)	N.A. (22.24, N.A.)	58	16 (27.6%)	42 (72.4%)	N.A. (10.84, N.A.)	0.439 (0.216, 0.893)	0.0228
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.037 (0.002, 0.573)	0.0182 0.0941
>=1%	138	18 (13.0%)	120 (87.0%)	N.A. (22.24, N.A.)	67	17 (25.4%)	50 (74.6%)	N.A. (10.84, N.A.)	0.406 (0.203, 0.812)	0.0108

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	14 (15.6%)	76 (84.4%)	N.A. (22.24, N.A.)	41	13 (31.7%)	28 (68.3%)	11.07 (7.20, N.A.)	0.320 (0.145, 0.705) 0.0047	0.5153
Other	62	6 (9.7%)	56 (90.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.516 (0.152, 1.749) 0.2919	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	13 (8.6%)	139 (91.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.300 (0.137, 0.656)	0.0026	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	3 (6.8%)	41 (93.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	22.11 (8.34, N.A.)	0.119 (0.029, 0.484)	0.0030	0.1072
No Major Cytogenetic	108	10 (9.3%)	98 (90.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	7 (14.0%)	43 (86.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.479 (0.181, 1.268)	0.1388	
Sex											
Female	74	5 (6.8%)	69 (93.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	9 (20.9%)	34 (79.1%)	22.11 (11.27, N.A.)	0.188 (0.062, 0.576)	0.0034	0.2296
Male	78	8 (10.3%)	70 (89.7%)	N.A. (22.18, N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.519 (0.154, 1.752)	0.2945	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.103 (0.009, 1.167) 0.0660	0.4864
Caucasian	116	11 (9.5%)	105 (90.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	9 (17.0%)	44 (83.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.404 (0.165, 0.985) 0.0460	
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (10.94, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.156 (0.014, 1.769) 0.1339	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	12 (9.7%)	112 (90.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	12 (21.8%)	43 (78.2%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.290 (0.129, 0.656)	0.0030	0.7637
>=65	28	1 (3.6%)	27 (96.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.452 (0.028, 7.255)	0.5871	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	5 (5.4%)	88 (94.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	10 (20.4%)	39 (79.6%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.175 (0.059, 0.520)	0.0018	0.1573
Intolerance	56	8 (14.3%)	48 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.612 (0.159, 2.352)	0.4838	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	9 (10.5%)	77 (89.5%)	N.A. (22.18, N.A.)	31	7 (22.6%)	24 (77.4%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.270 (0.099, 0.736)	0.0105	0.9587
3	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.345 (0.091, 1.307)	0.1173	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	9 (11.4%)	70 (88.6%)	N.A. (22.18, N.A.)	28	6 (21.4%)	22 (78.6%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.325 (0.115, 0.921)	0.0342	0.4440
4	43	1 (2.3%)	42 (97.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.086 (0.010, 0.745)	0.0257	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.507 (0.080, 3.214)	0.4806	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9917
Wild Type	120	13 (10.8%)	107 (89.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	11 (19.0%)	47 (81.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.399 (0.176, 0.906)	0.0278
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.058 (0.002, 1.648)	0.0952 0.3216
>=1%	138	12 (8.7%)	126 (91.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	12 (17.9%)	55 (82.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.337 (0.149, 0.763)	0.0091

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	9 (10.0%)	81 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	6 (14.6%)	35 (85.4%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.458 (0.160, 1.306)	0.1445
Other	62	4 (6.5%)	58 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.167 (0.048, 0.580)	0.0049

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	22 (14.5%)	130 (85.5%)	N.A. (22.31, N.A.)	70	8 (11.4%)	62 (88.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.916 (0.398, 2.108)	0.8468	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	5 (11.4%)	39 (88.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	2 (10.0%)	18 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.445 (0.084, 2.342)	0.3443	0.3939
No Major Cytogenetic Response	108	17 (15.7%)	91 (84.3%)	22.31 (22.14, N.A.)	50	6 (12.0%)	44 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.019 (0.395, 2.630)	0.9724	
Sex											
Female	74	10 (13.5%)	64 (86.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.582 (0.193, 1.750)	0.3402	0.2671
Male	78	12 (15.4%)	66 (84.6%)	22.31 (22.14, N.A.)	27	3 (11.1%)	24 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.539 (0.414, 5.716)	0.5306	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	1.0000
Caucasian	116	17 (14.7%)	99 (85.3%)	N.A. (22.31, N.A.)	53	8 (15.1%)	45 (84.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.778 (0.327, 1.852)	0.5827	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (1.97, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	19 (15.3%)	105 (84.7%)	N.A. (22.31, N.A.)	55	6 (10.9%)	49 (89.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.907 (0.354, 2.321)	0.8494	0.8252
>=65	28	3 (10.7%)	25 (89.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.722 (0.120, 4.358)	0.7358	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	12 (12.9%)	81 (87.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.127 (0.358, 3.547)	0.8483	0.5327
Intolerance	56	10 (17.9%)	46 (82.1%)	22.31 (22.14, N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.668 (0.201, 2.222)	0.5211	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	13 (15.1%)	73 (84.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	5 (16.1%)	26 (83.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.718 (0.243, 2.121)	0.5604	0.2039
3	51	8 (15.7%)	43 (84.3%)	N.A. (22.31, N.A.)	29	1 (3.4%)	28 (96.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	3.290 (0.407, 26.625)	0.2674	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (8.34, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.190 (0.016, 2.186)	0.1836	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	12 (15.2%)	67 (84.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.857 (0.266, 2.756)	0.8071	0.5792
4	43	4 (9.3%)	39 (90.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	1 (3.8%)	25 (96.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.924 (0.212, 17.490)	0.5730	
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	22.31 (22.11, N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.475 (0.108, 2.102)	0.3320	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9907
Wild Type	120	19 (15.8%)	101 (84.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	8 (13.8%)	50 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.778 (0.333, 1.820)	0.5746
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	22.31 (11.07, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.094 (0.003, 3.087)	0.1856 0.2003
>=1%	138	19 (13.8%)	119 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	7 (10.4%)	60 (89.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.989 (0.406, 2.405)	0.9817

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	12 (13.3%)	78 (86.7%)	N.A. (22.31, N.A.)	41	5 (12.2%)	36 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.728 (0.252, 2.104)	0.5698	0.5132
Other	62	10 (16.1%)	52 (83.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.276 (0.340, 4.793)	0.7316	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	14 (9.2%)	138 (90.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	11 (15.7%)	59 (84.3%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.496 (0.214, 1.148)	0.1012	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	7 (15.9%)	37 (84.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	3 (15.0%)	17 (85.0%)	22.60 (N.A., N.A.)	0.946 (0.206, 4.349)	0.9486	0.2453
No Major Cytogenetic Response	108	7 (6.5%)	101 (93.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	50	8 (16.0%)	42 (84.0%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.317 (0.113, 0.890)	0.0290	
Sex											
Female	74	6 (8.1%)	68 (91.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	8 (18.6%)	35 (81.4%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.198 (0.065, 0.605)	0.0046	0.0244
Male	78	8 (10.3%)	70 (89.7%)	N.A. (22.24, N.A.)	27	3 (11.1%)	24 (88.9%)	22.60 (N.A., N.A.)	1.876 (0.381, 9.232)	0.4475	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.239 (0.031, 1.867)	0.1734 0.7421
Caucasian	116	11 (9.5%)	105 (90.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	53	9 (17.0%)	44 (83.0%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.580 (0.227, 1.484)	0.2586
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	12 (9.7%)	112 (90.3%)	N.A. (22.24, N.A.)	55	6 (10.9%)	49 (89.1%)	22.60 (N.A., N.A.)	0.670 (0.233, 1.926)	0.4669	0.2369
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	22.11 (5.95, N.A.)	0.206 (0.039, 1.077)	0.0608	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	7 (7.5%)	86 (92.5%)	N.A. (22.24, N.A.)	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	0.265 (0.094, 0.745)	0.0118	0.0570
Intolerance	56	7 (12.5%)	49 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	2 (9.5%)	19 (90.5%)	22.60 (N.A., N.A.)	2.671 (0.317, 22.506)	0.3727	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	7 (8.1%)	79 (91.9%)	N.A. (22.24, N.A.)	31	8 (25.8%)	23 (74.2%)	22.60 (11.10, N.A.)	0.376 (0.125, 1.130) 0.0812	0.6566
3	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.857 (0.216, 3.401) 0.8370	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	7 (8.9%)	72 (91.1%)	N.A. (22.24, N.A.)	28	6 (21.4%)	22 (78.6%)	22.60 (11.10, N.A.)	0.527 (0.162, 1.714) 0.2909	0.9832
4	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	4 (15.4%)	22 (84.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.503 (0.131, 1.938) 0.3230	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	1 (6.3%)	15 (93.8%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.407 (0.035, 4.796) 0.4845	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.824 (0.073, 9.332)	0.8852 0.6704
Wild Type	120	11 (9.2%)	109 (90.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	10 (17.2%)	48 (82.8%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.470 (0.189, 1.170)	0.1045
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (11.01, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	22.60 (1.25, N.A.)	1.841 (0.160, 21.175)	0.6369 0.2507
>=1%	138	10 (7.2%)	128 (92.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	9 (13.4%)	58 (86.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.397 (0.157, 1.004)	0.0507

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	10 (11.1%)	80 (88.9%)	N.A. (22.24, N.A.)	41	7 (17.1%)	34 (82.9%)	22.60 (11.10, N.A.)	0.568 (0.203, 1.590)	0.2850 0.6157
Other	62	4 (6.5%)	58 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.362 (0.086, 1.522)	0.1663

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	7 (4.6%)	145 (95.4%)	22.83 (N.A., N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.137 (0.049, 0.384)	0.0002	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	3 (6.8%)	41 (93.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	22.11 (11.30, N.A.)	0.089 (0.021, 0.381)	0.0012	0.5977
No Major Cytogenetic Response	108	4 (3.7%)	104 (96.3%)	22.83 (N.A., N.A.)	50	7 (14.0%)	43 (86.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.151 (0.038, 0.598)	0.0071	
Sex											
Female	74	3 (4.1%)	71 (95.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	8 (18.6%)	35 (81.4%)	22.11 (8.54, N.A.)	0.084 (0.020, 0.345)	0.0006	0.3267
Male	78	4 (5.1%)	74 (94.9%)	22.83 (N.A., N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.229 (0.052, 1.005)	0.0503	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.197 (0.025, 1.564) 0.1244	0.9213
Caucasian	116	4 (3.4%)	112 (96.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	11 (20.8%)	42 (79.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.122 (0.037, 0.406) 0.0006	
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	6 (4.8%)	118 (95.2%)	22.83 (N.A., N.A.)	55	8 (14.5%)	47 (85.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.133 (0.041, 0.431)	0.0008	0.6086
>=65	28	1 (3.6%)	27 (96.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	11.07 (5.95, N.A.)	0.070 (0.008, 0.629)	0.0174	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	2 (2.2%)	91 (97.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.095 (0.019, 0.463)	0.0037	0.5215
Intolerance	56	5 (8.9%)	51 (91.1%)	22.83 (N.A., N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	22.11 (8.08, N.A.)	0.186 (0.047, 0.740)	0.0168	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	5 (5.8%)	81 (94.2%)	22.83 (N.A., N.A.)	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	11.30 (8.08, N.A.)	0.103 (0.031, 0.344)	0.0002	0.4694
3	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	1 (3.4%)	28 (96.6%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.558 (0.048, 6.485)	0.6541	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	5 (6.3%)	74 (93.7%)	22.83 (N.A., N.A.)	28	10 (35.7%)	18 (64.3%)	22.11 (8.08, N.A.)	0.110 (0.033, 0.367)	0.0004	0.6120
4	43	1 (2.3%)	42 (97.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	1 (3.8%)	25 (96.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.387 (0.023, 6.395)	0.5177	
>=5	30	1 (3.3%)	29 (96.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	5.95 (5.95, N.A.)	0.061 (0.005, 0.802)	0.0330	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9926
Wild Type	120	7 (5.8%)	113 (94.2%)	22.83 (N.A., N.A.)	58	11 (19.0%)	47 (81.0%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.187 (0.064, 0.542)	0.0021	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.015 (<0.001, 0.306)	0.0063	0.1507
>=1%	138	6 (4.3%)	132 (95.7%)	22.83 (N.A., N.A.)	67	11 (16.4%)	56 (83.6%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.148 (0.049, 0.451)	0.0008	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	3 (3.3%)	87 (96.7%)	22.83 (N.A., N.A.)	41	10 (24.4%)	31 (75.6%)	22.11 (8.08, N.A.)	0.051 (0.011, 0.243)	0.0002	0.0387
Other	62	4 (6.5%)	58 (93.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.504 (0.104, 2.430)	0.4003	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	16 (10.5%)	136 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	14 (20.0%)	56 (80.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.359 (0.170, 0.759)	0.0073	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	5 (11.4%)	39 (88.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	22.11 (11.30, N.A.)	0.156 (0.046, 0.526)	0.0028	0.1201
No Major Cytogenetic Response	108	11 (10.2%)	97 (89.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	8 (16.0%)	42 (84.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.521 (0.207, 1.313)	0.1677	
Sex											
Female	74	8 (10.8%)	66 (89.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	11.27 (7.20, N.A.)	0.208 (0.077, 0.561)	0.0020	0.1179
Male	78	8 (10.3%)	70 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.771 (0.217, 2.742)	0.7006	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.229 (0.029, 1.780)	0.1594	0.9298
Caucasian	116	12 (10.3%)	104 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	12 (22.6%)	41 (77.4%)	22.11 (11.27, N.A.)	0.350 (0.154, 0.796)	0.0122	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (1.97, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	14 (11.3%)	110 (88.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	8 (14.5%)	47 (85.5%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.439 (0.181, 1.064)	0.0680	0.2450
>=65	28	2 (7.1%)	26 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	11.07 (5.95, N.A.)	0.148 (0.030, 0.745)	0.0204	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	8 (8.6%)	85 (91.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.342 (0.129, 0.911)	0.0316	0.9393
Intolerance	56	8 (14.3%)	48 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	22.11 (11.30, N.A.)	0.363 (0.114, 1.150)	0.0847	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	8 (9.3%)	78 (90.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	22.11 (11.07, N.A.)	0.193 (0.075, 0.502)	0.0008	0.2723
3	51	6 (11.8%)	45 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.778 (0.190, 3.188)	0.7402	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (8.34, N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	8 (10.1%)	71 (89.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	22.11 (11.27, N.A.)	0.249 (0.093, 0.669)	0.0058	0.7003
4	43	3 (7.0%)	40 (93.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	3 (11.5%)	23 (88.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.434 (0.086, 2.181)	0.3154	
>=5	30	5 (16.7%)	25 (83.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	5.95 (5.95, N.A.)	0.535 (0.093, 3.074)	0.4932	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9915
Wild Type	120	15 (12.5%)	105 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	12 (20.7%)	46 (79.3%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.450 (0.205, 0.989)	0.0465
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.053 (0.004, 0.729)	0.0279 0.1433
>=1%	138	14 (10.1%)	124 (89.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	12 (17.9%)	55 (82.1%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.404 (0.182, 0.896)	0.0256

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	8 (8.9%)	82 (91.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	10 (24.4%)	31 (75.6%)	22.11 (11.27, N.A.)	0.234 (0.090, 0.604)	0.0027 0.1596
Other	62	8 (12.9%)	54 (87.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.710 (0.204, 2.464)	0.6013

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

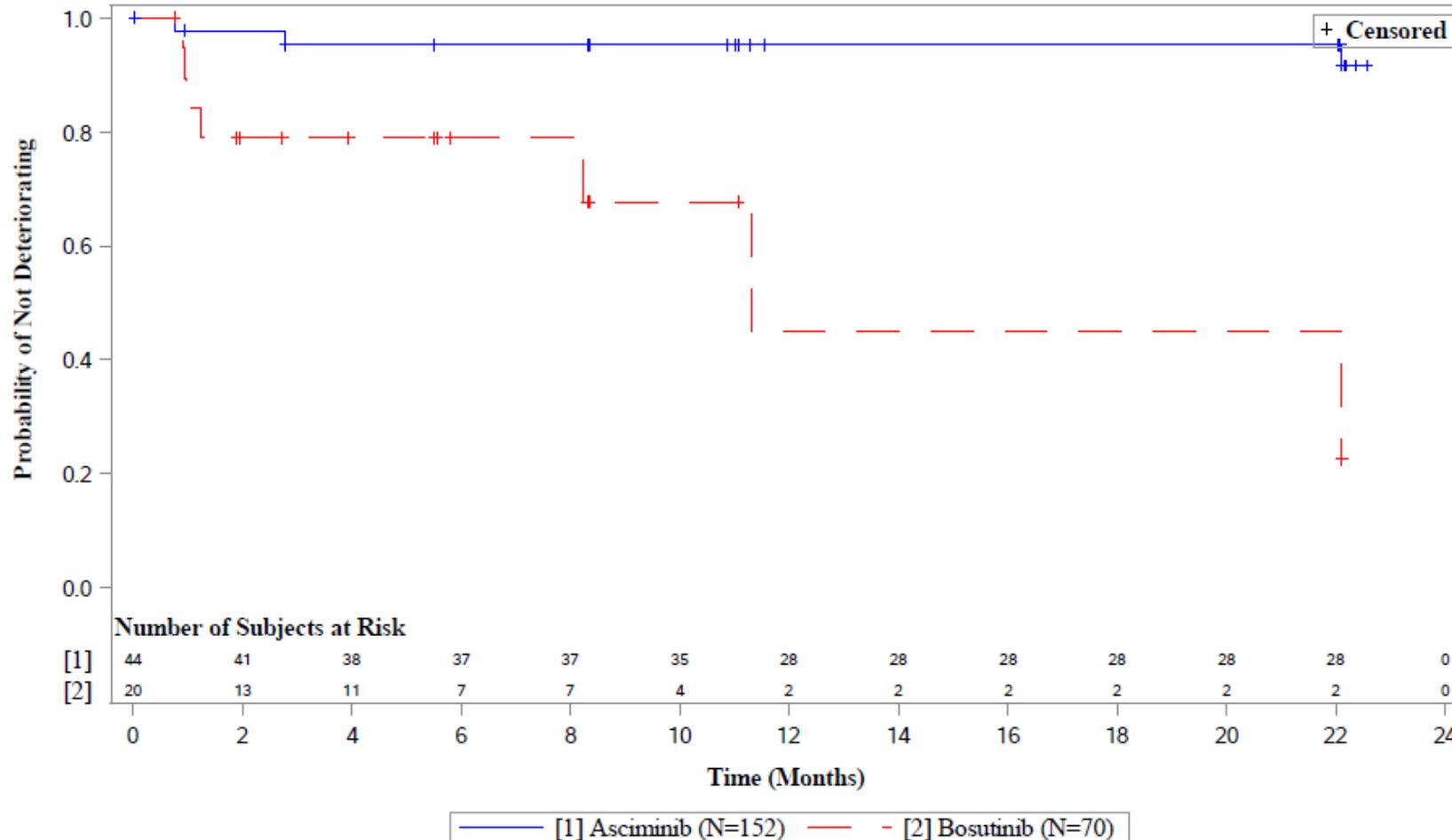
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Anhang 4-G.9.4: Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2): Subgroup Stratification Factor (IRT) (Major Cytogenetic)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

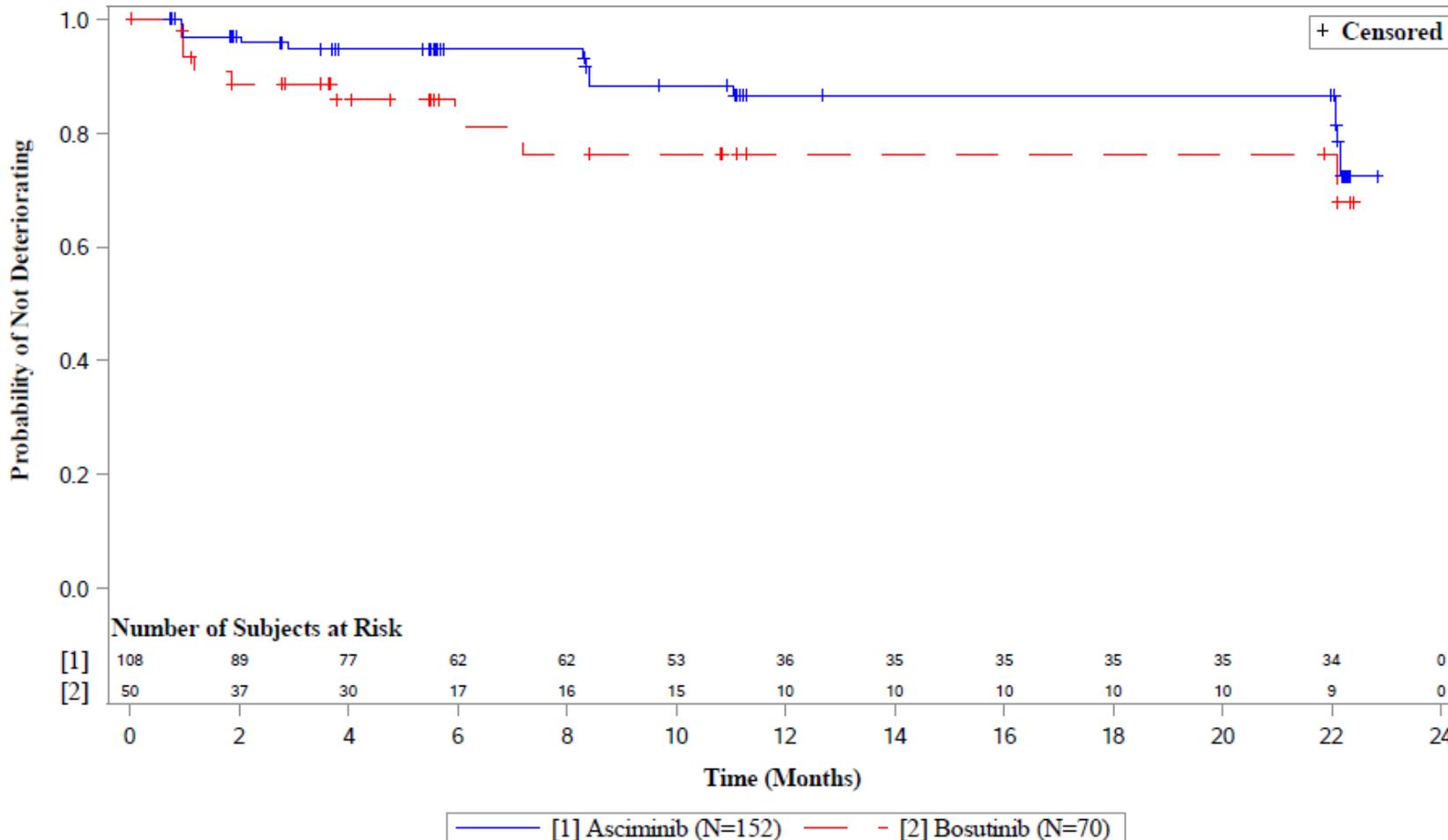
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2): Subgroup Stratification Factor (IRT) (No Major Cytogenetic Response)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

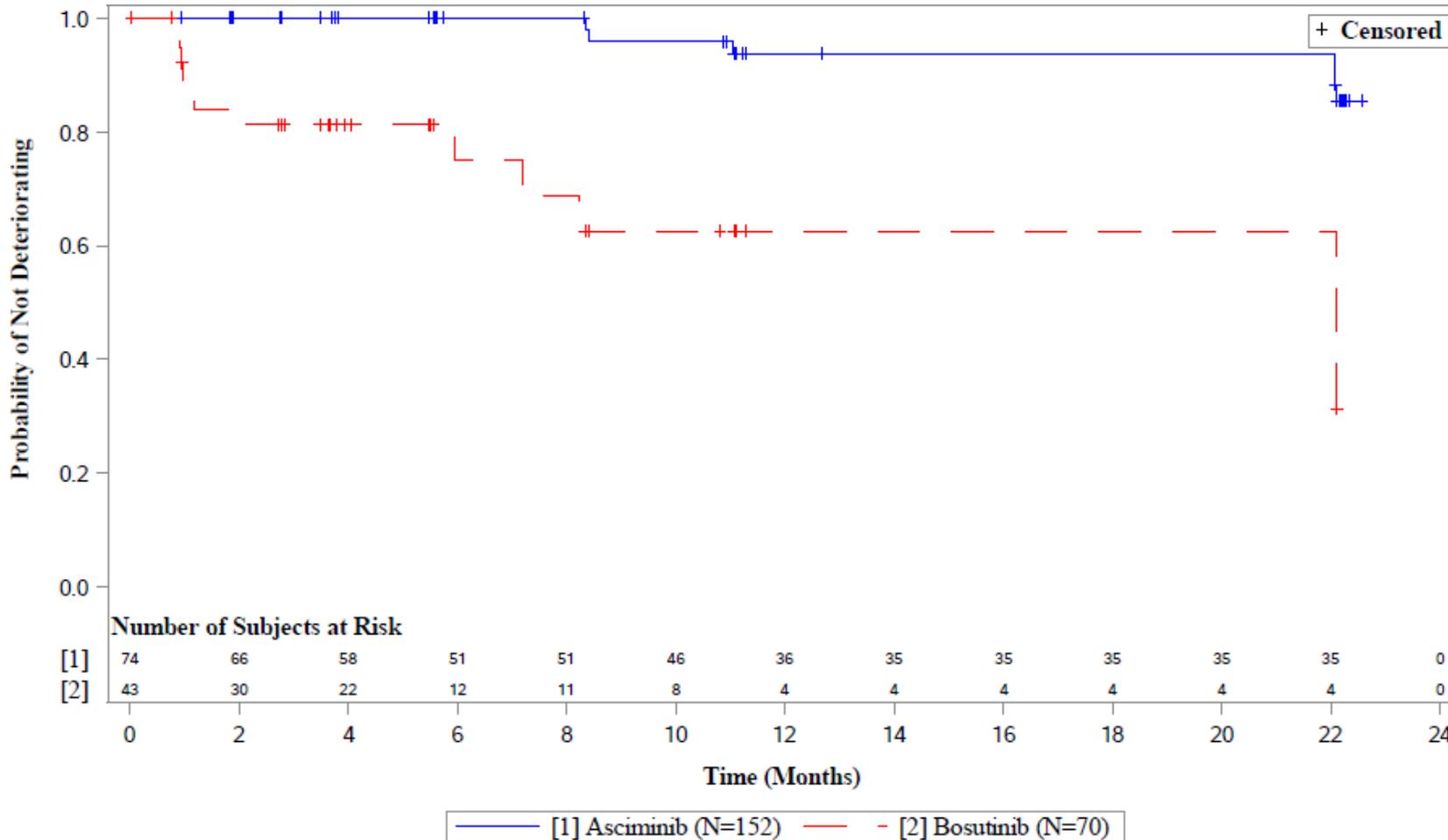
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

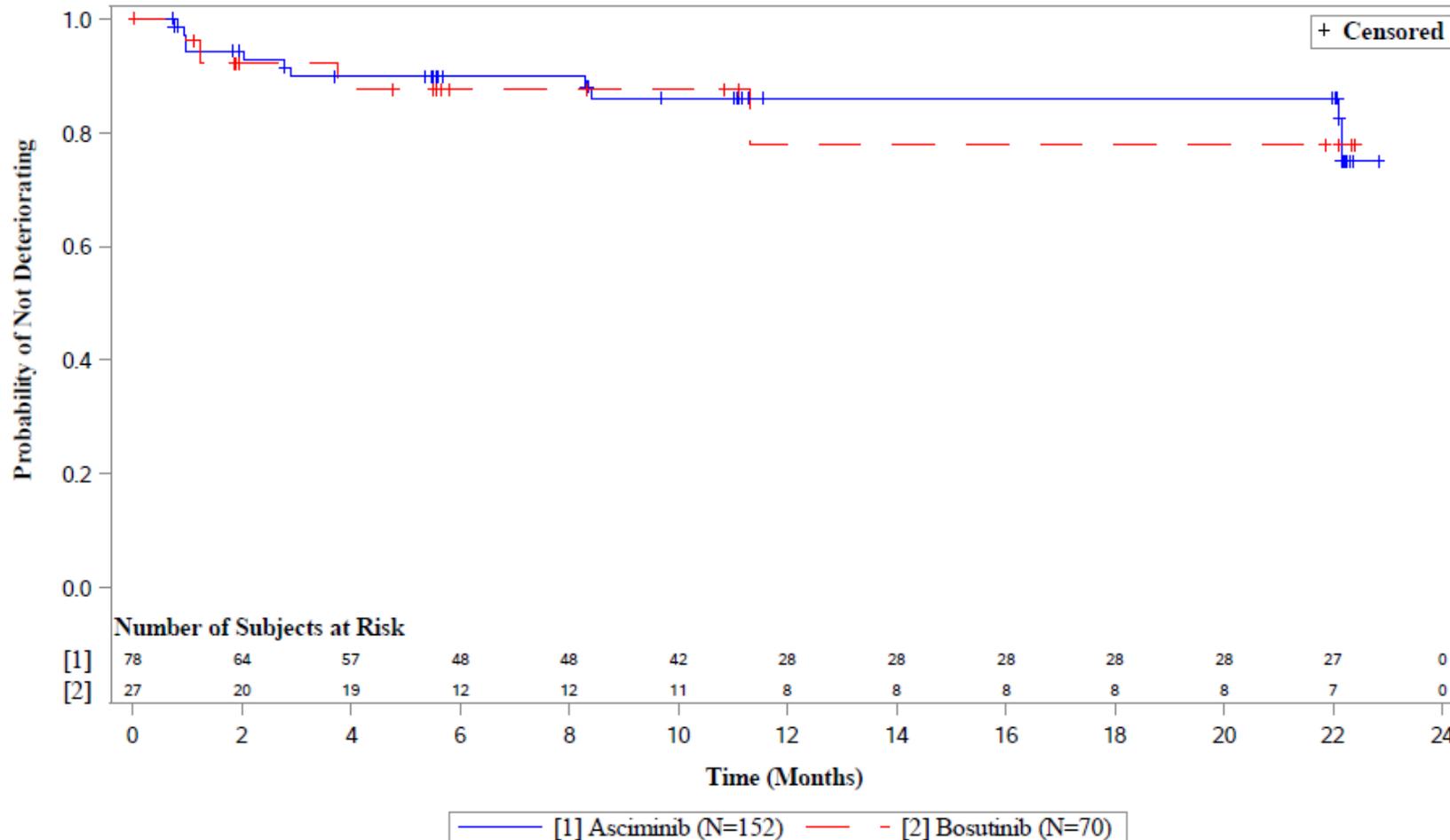
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

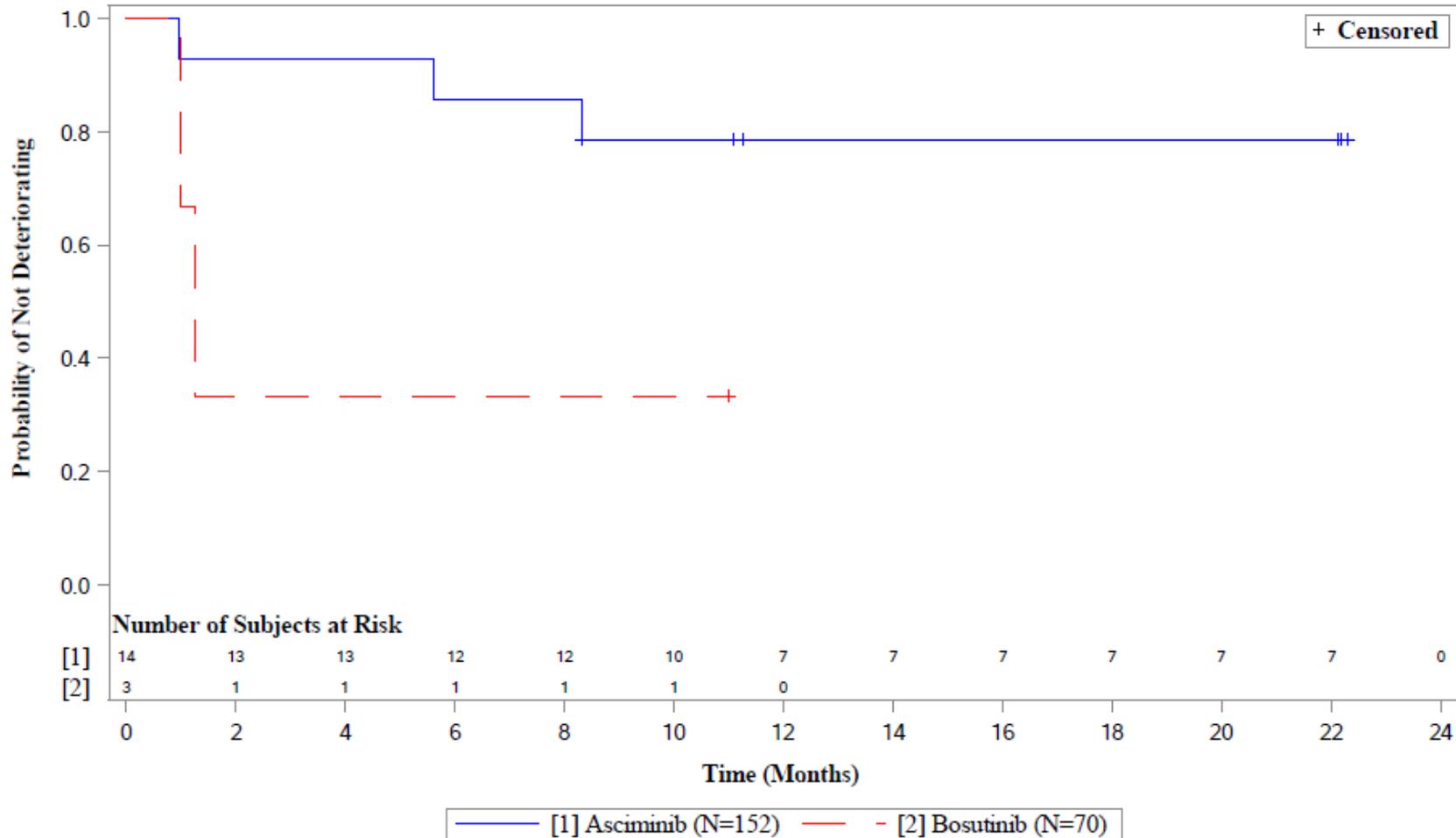
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

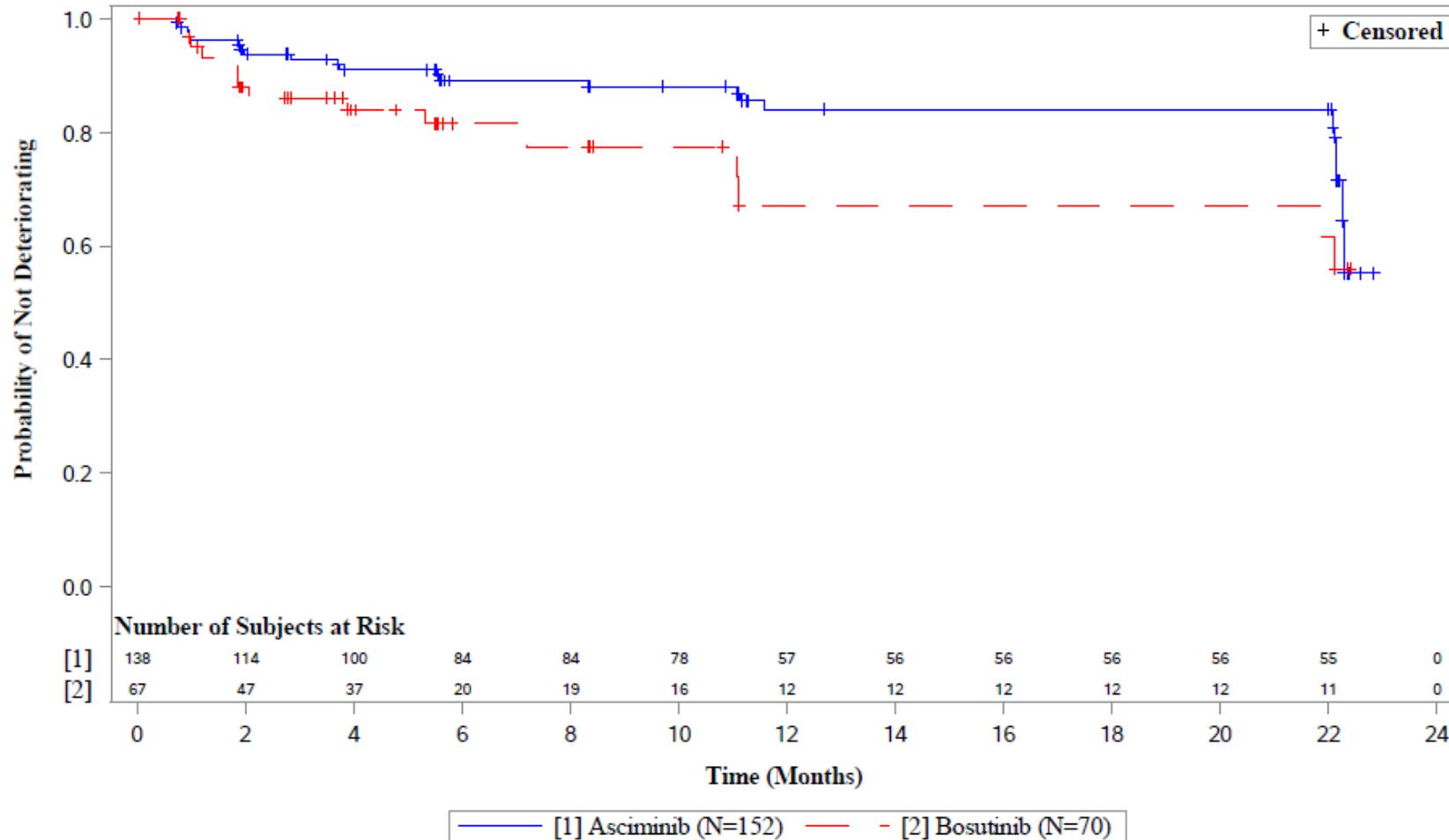
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

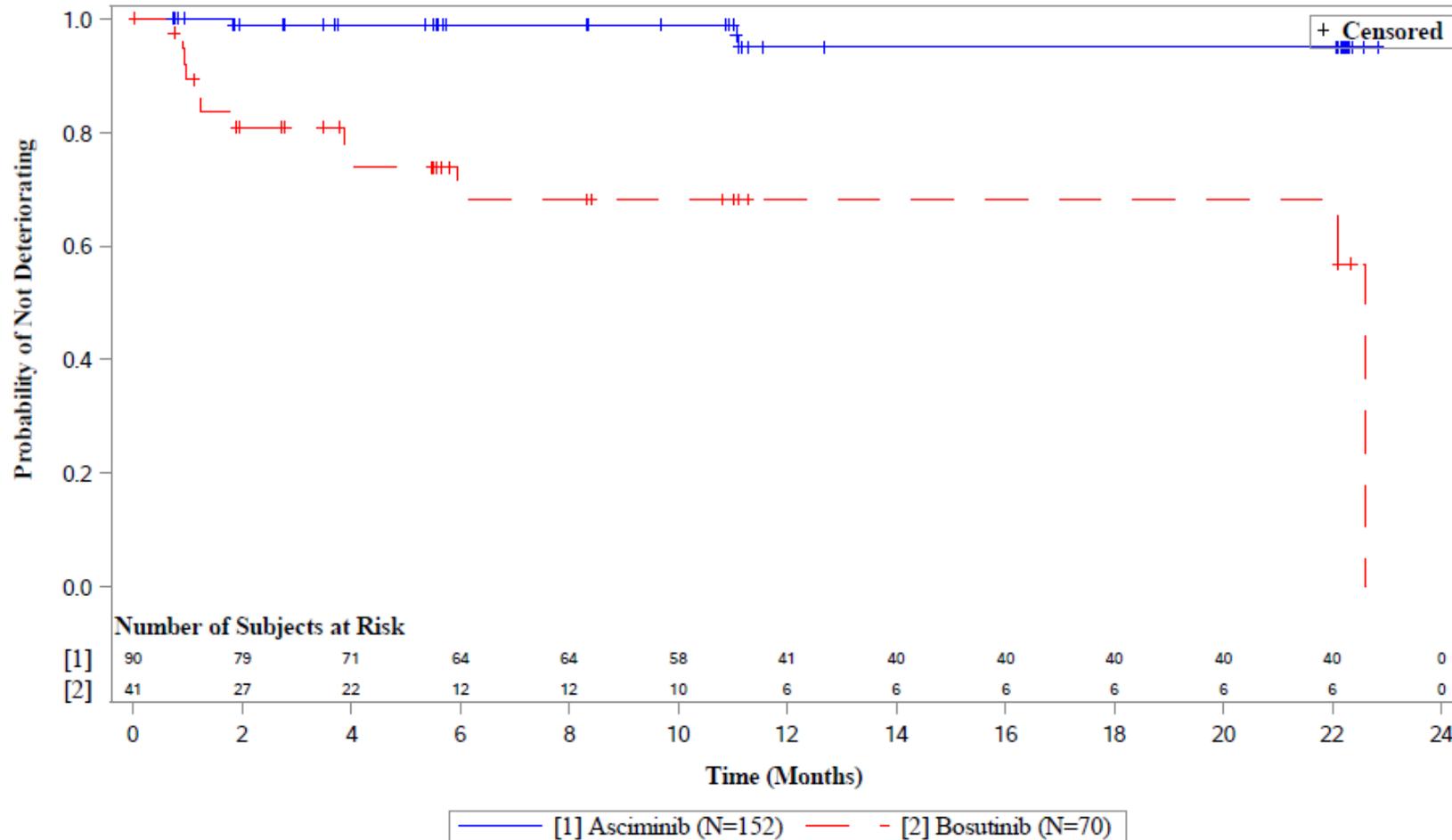
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2): Subgroup Geographic region (EU)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

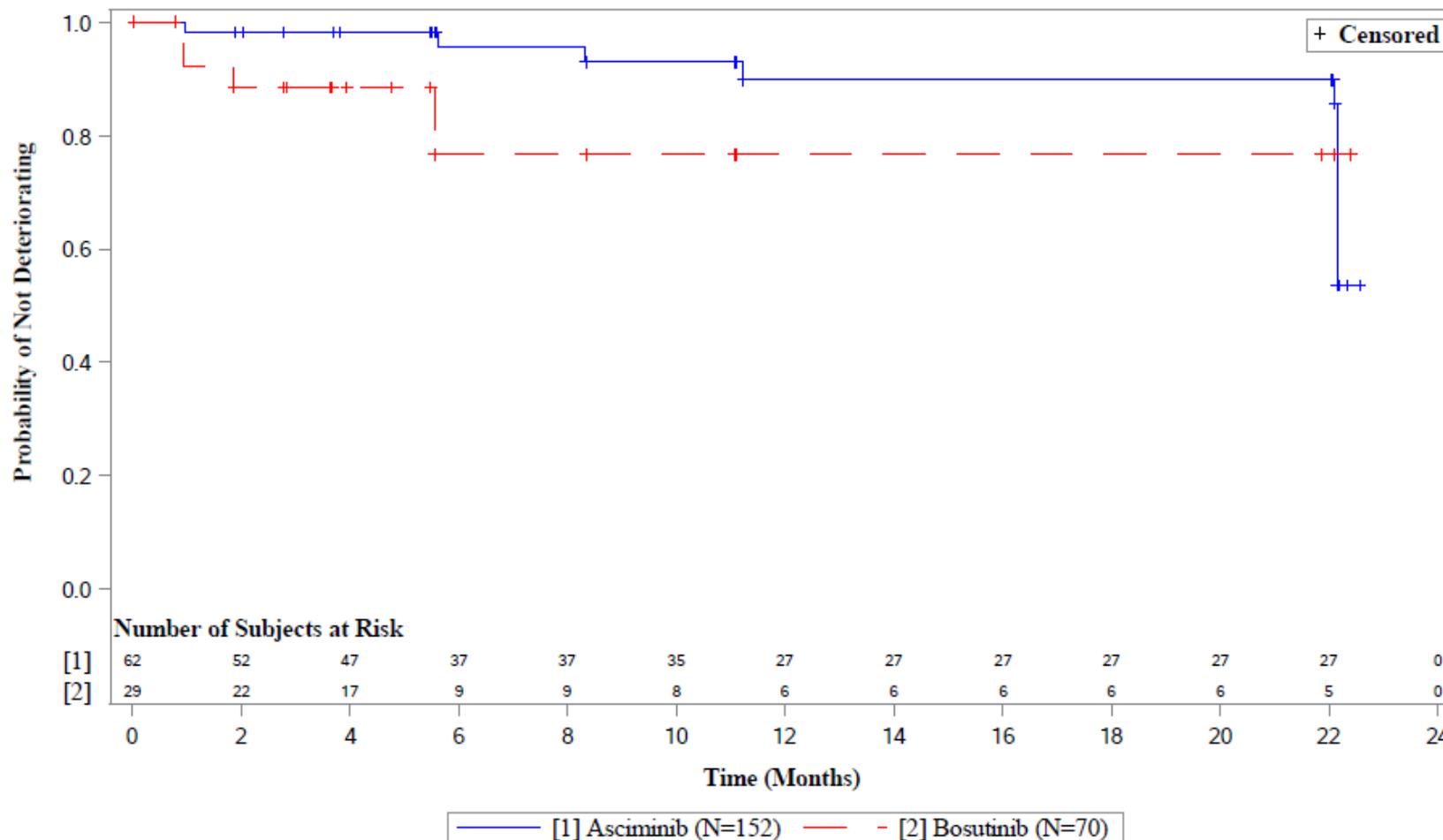
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2): Subgroup Geographic region (Other)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

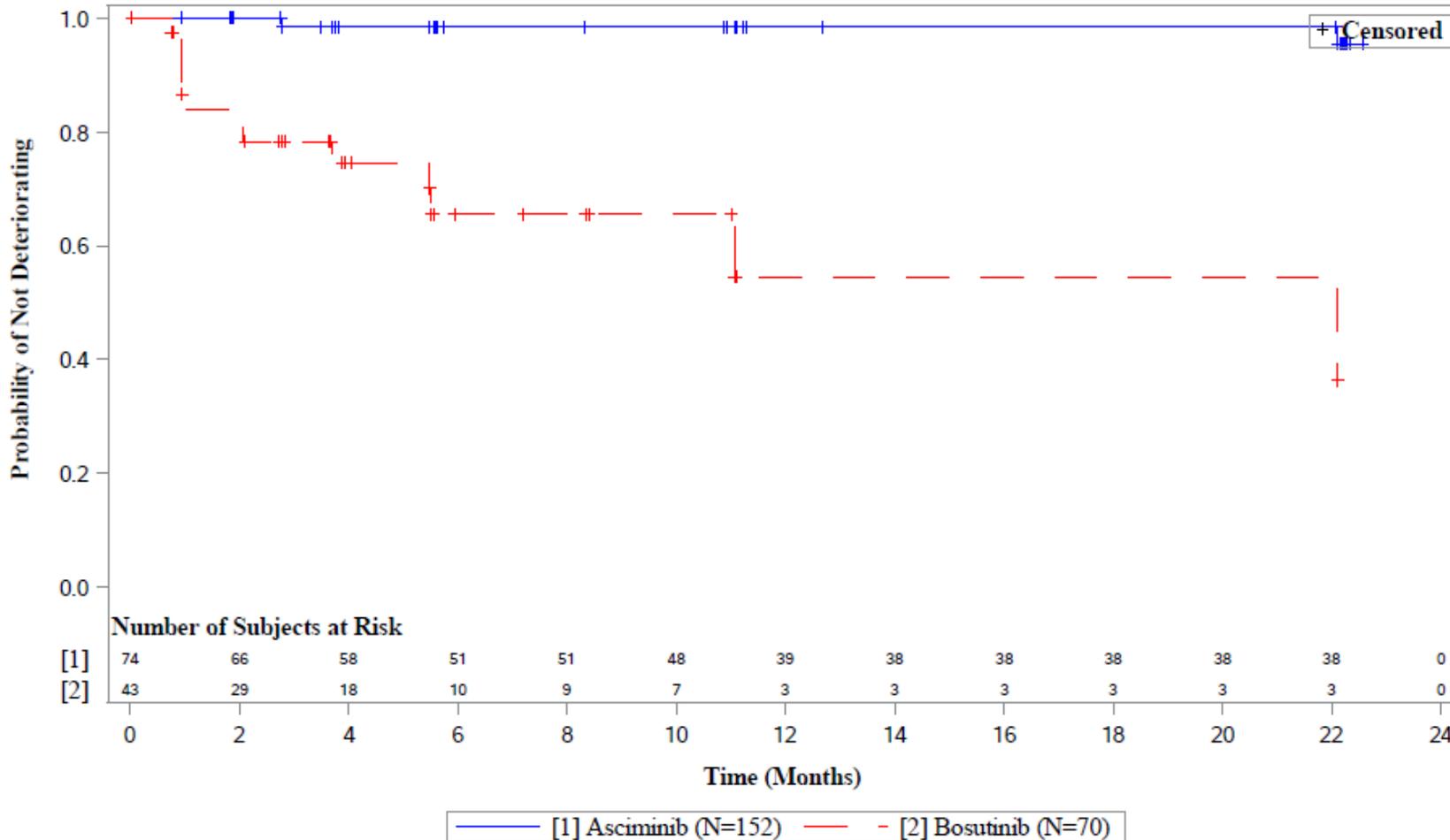
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Diarrhea (MID=2): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

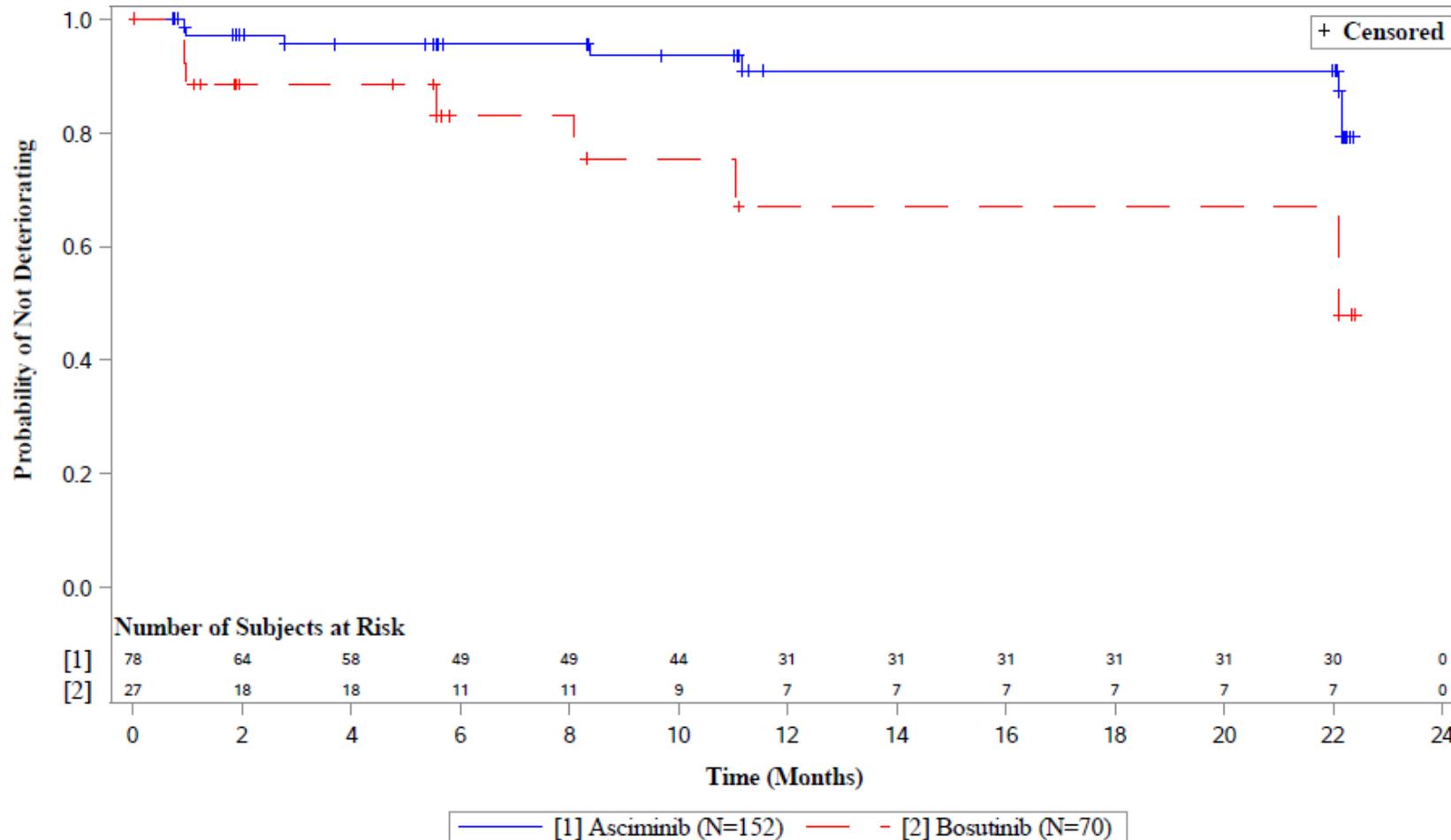
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Diarrhea (MID=2): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

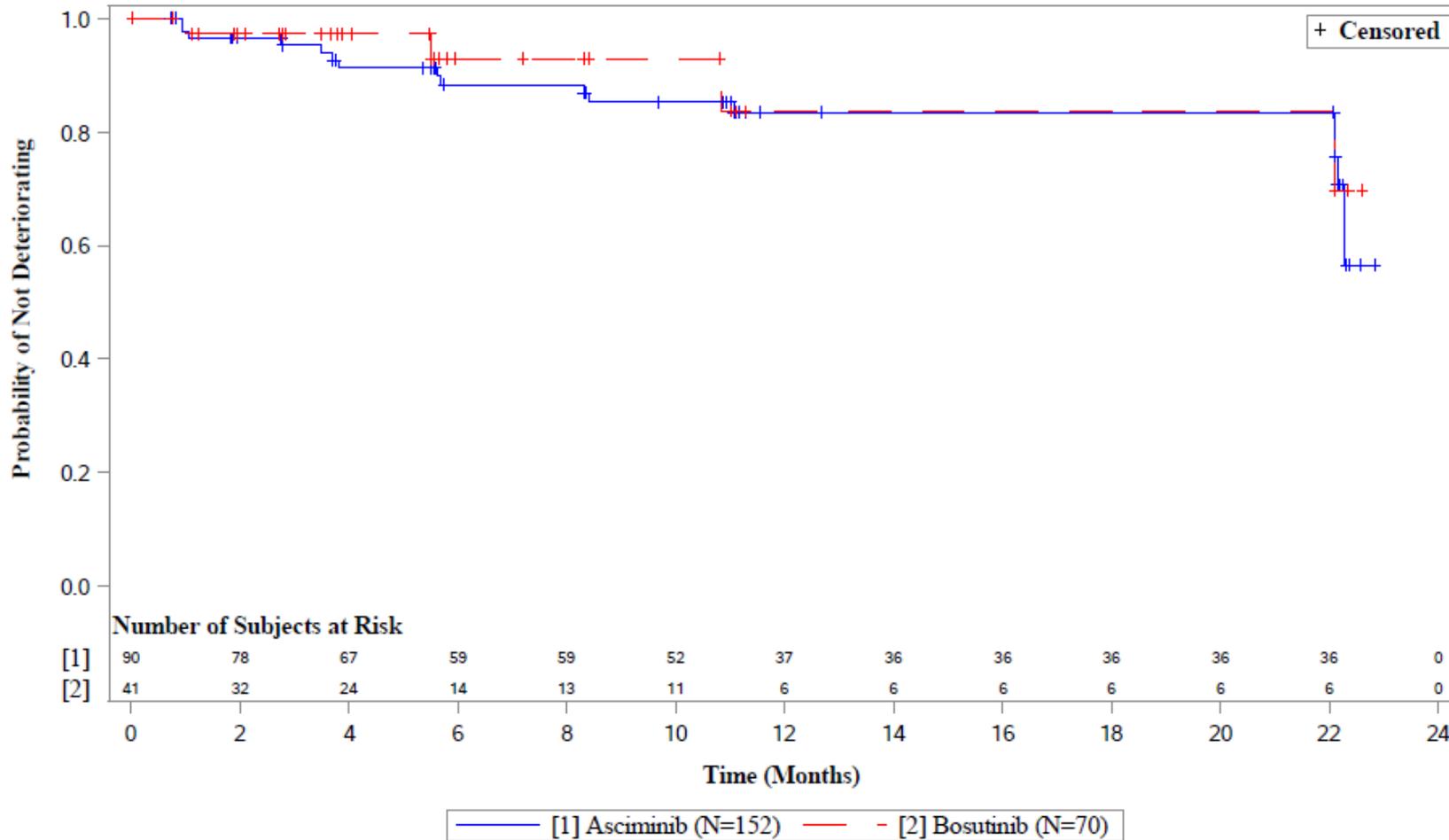
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Rash (MID=2): Subgroup Geographic region (EU)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

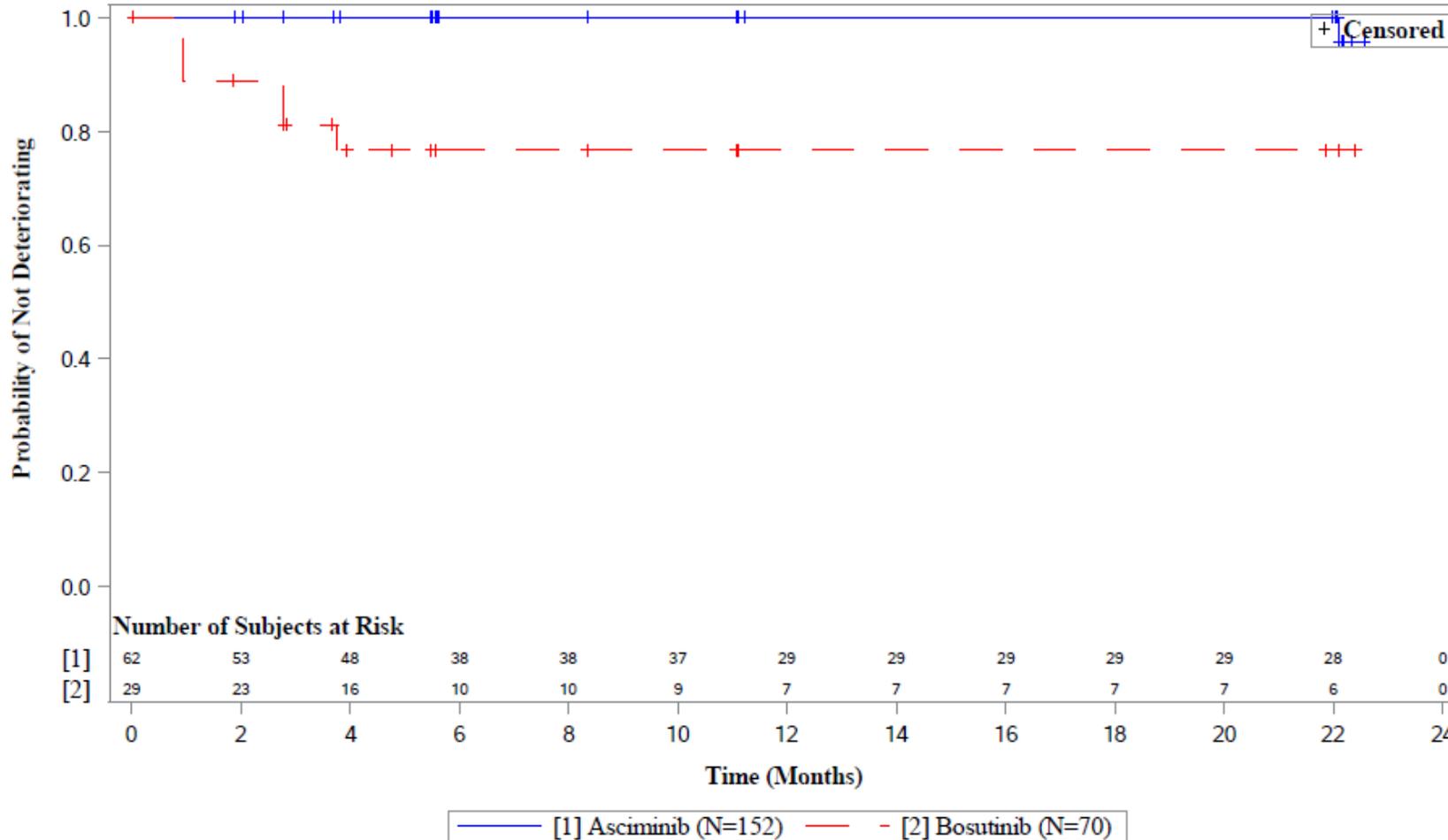
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Rash (MID=2): Subgroup Geographic region (Other)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

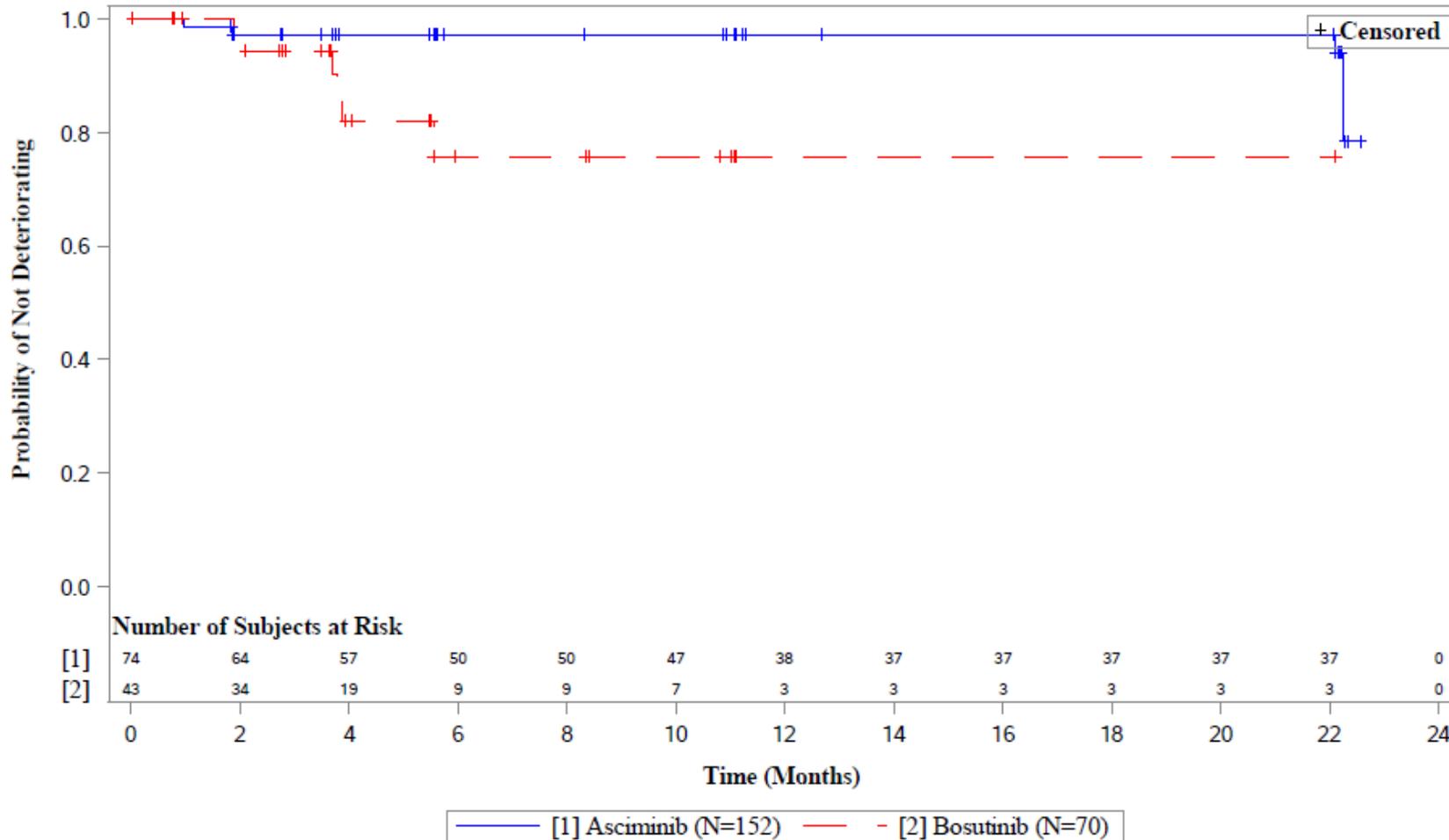
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

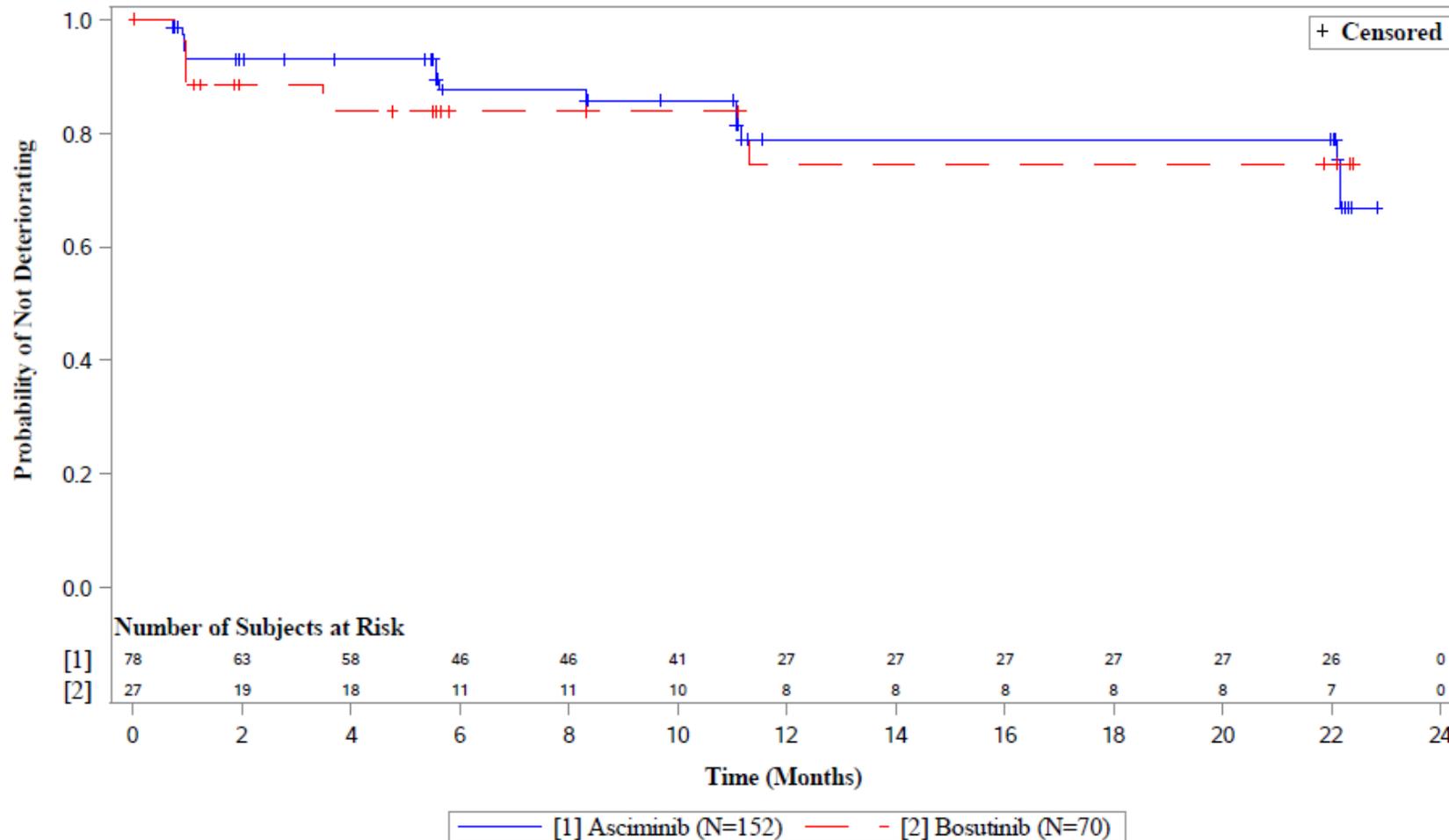
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\DataSets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

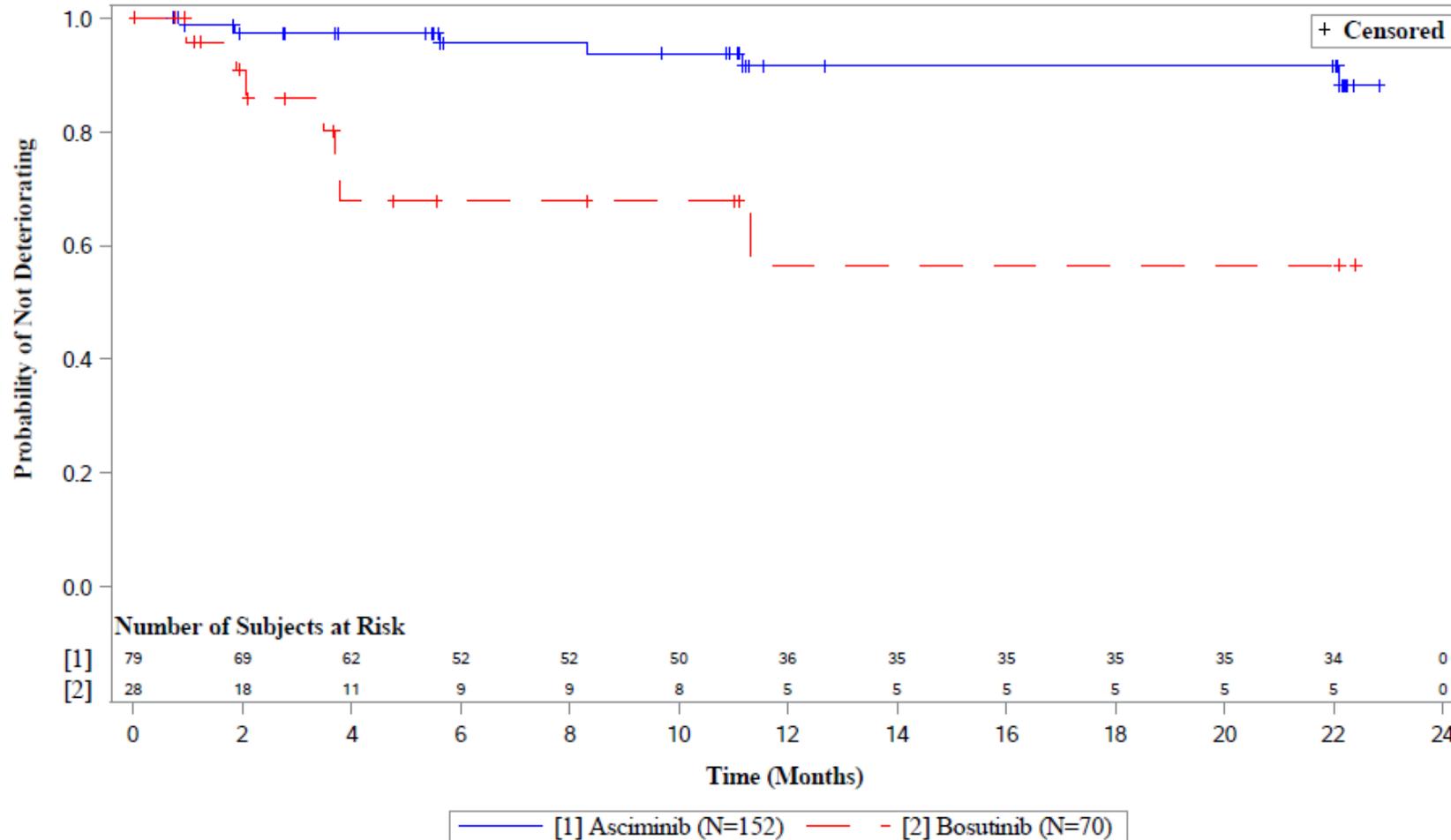
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup Line of therapy of randomized treatment (3)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

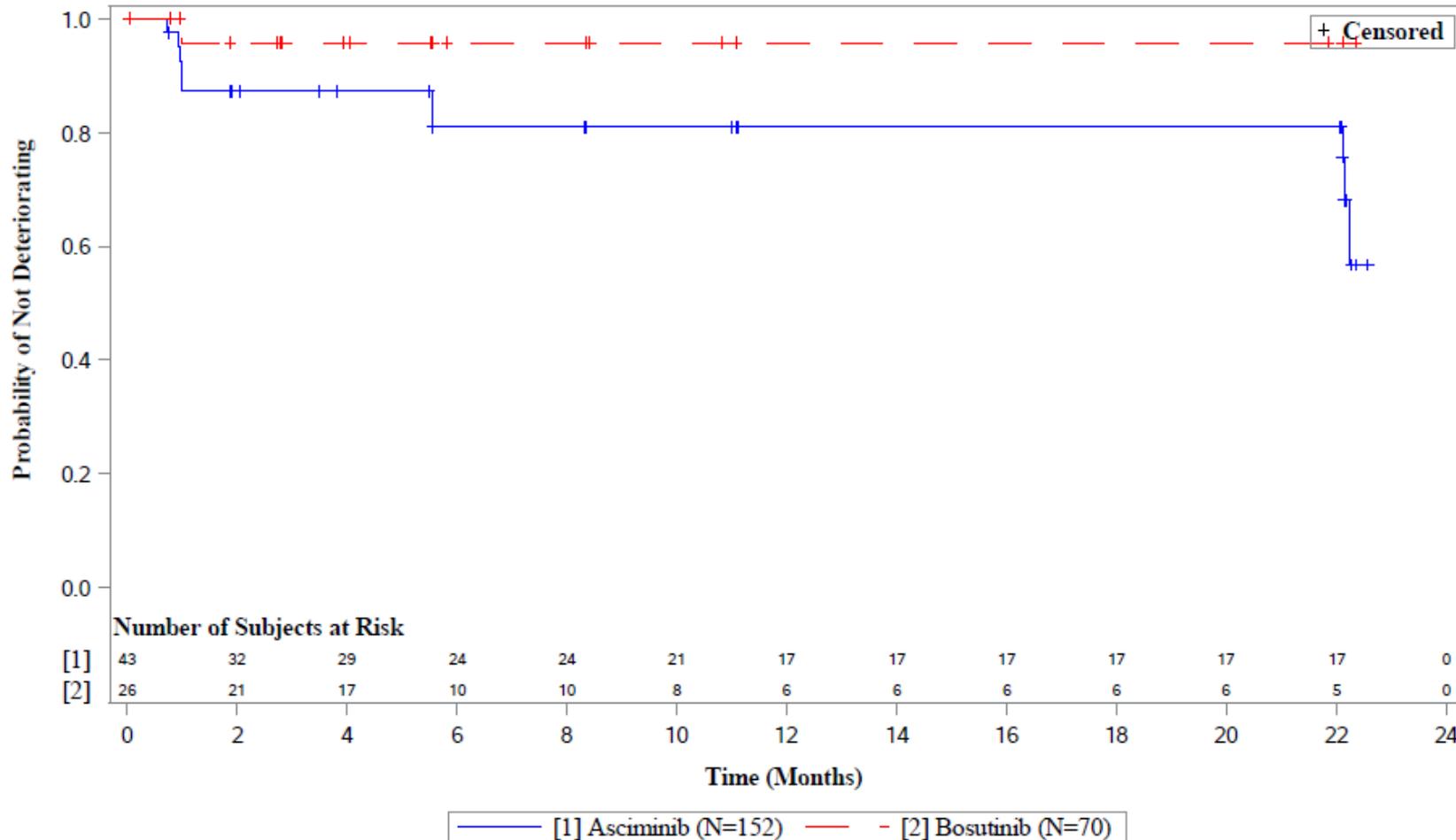
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup Line of therapy of randomized treatment (4)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

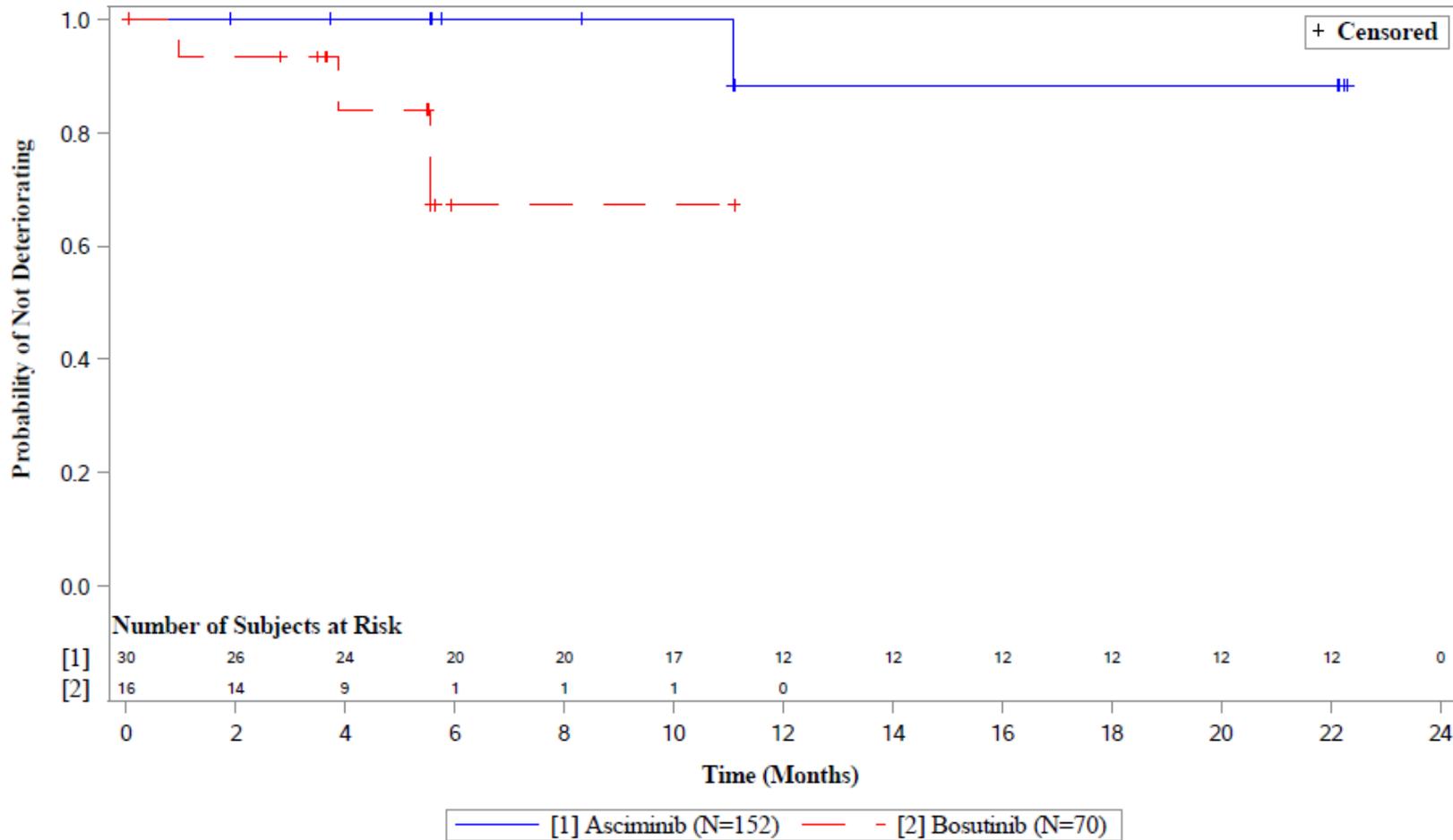
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup Line of therapy of randomized treatment (≥ 5)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

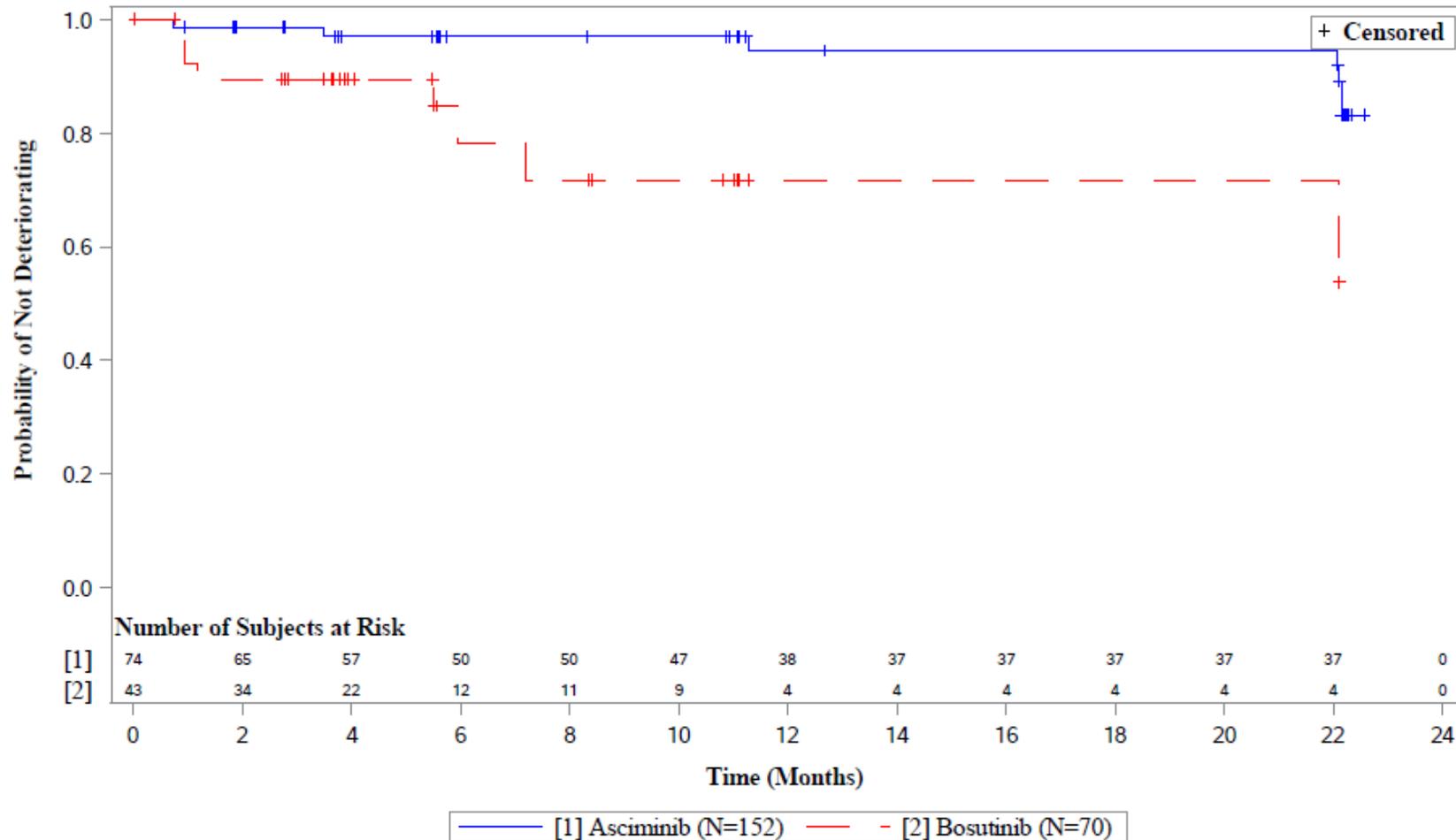
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

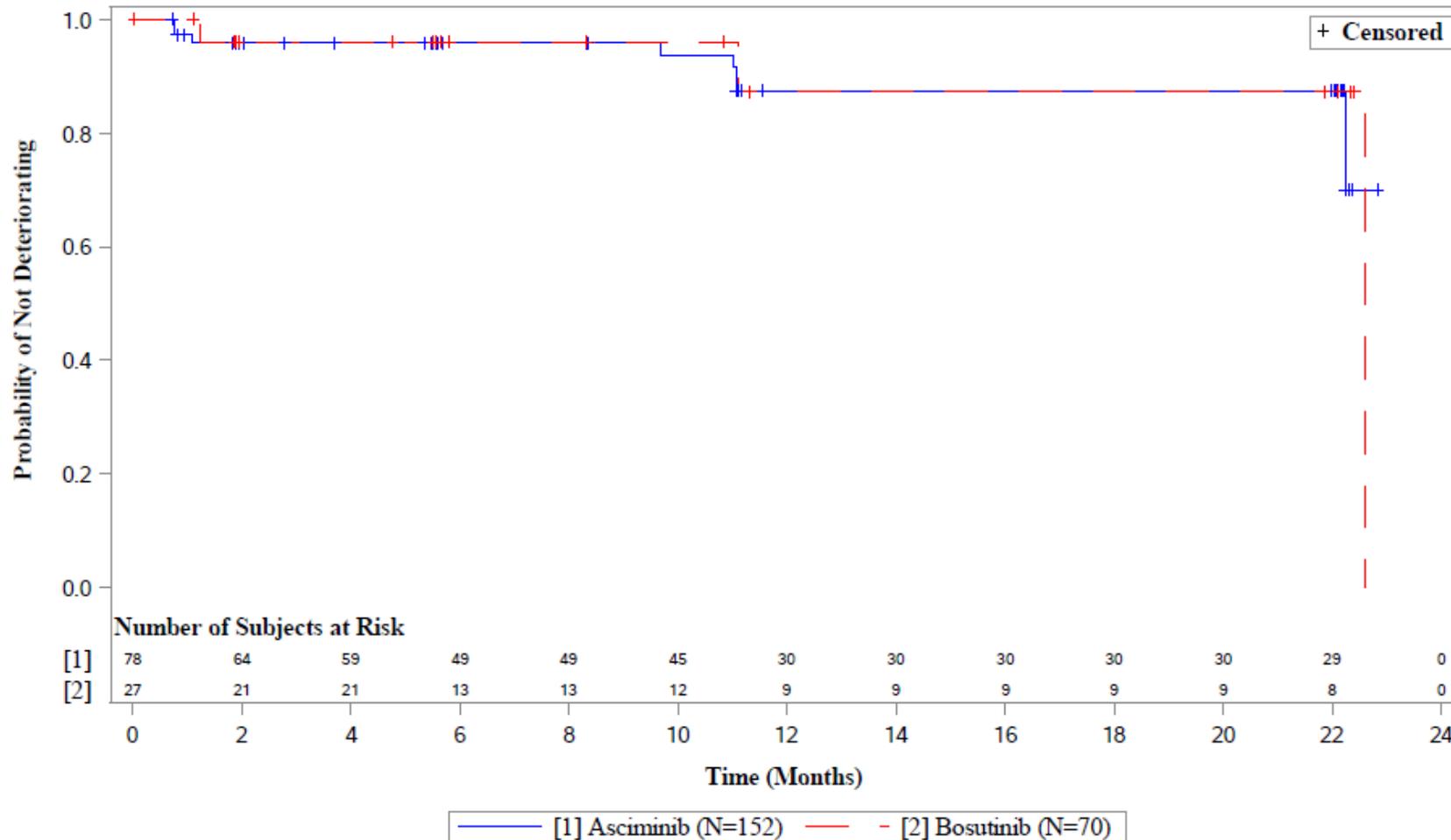
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\USNO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

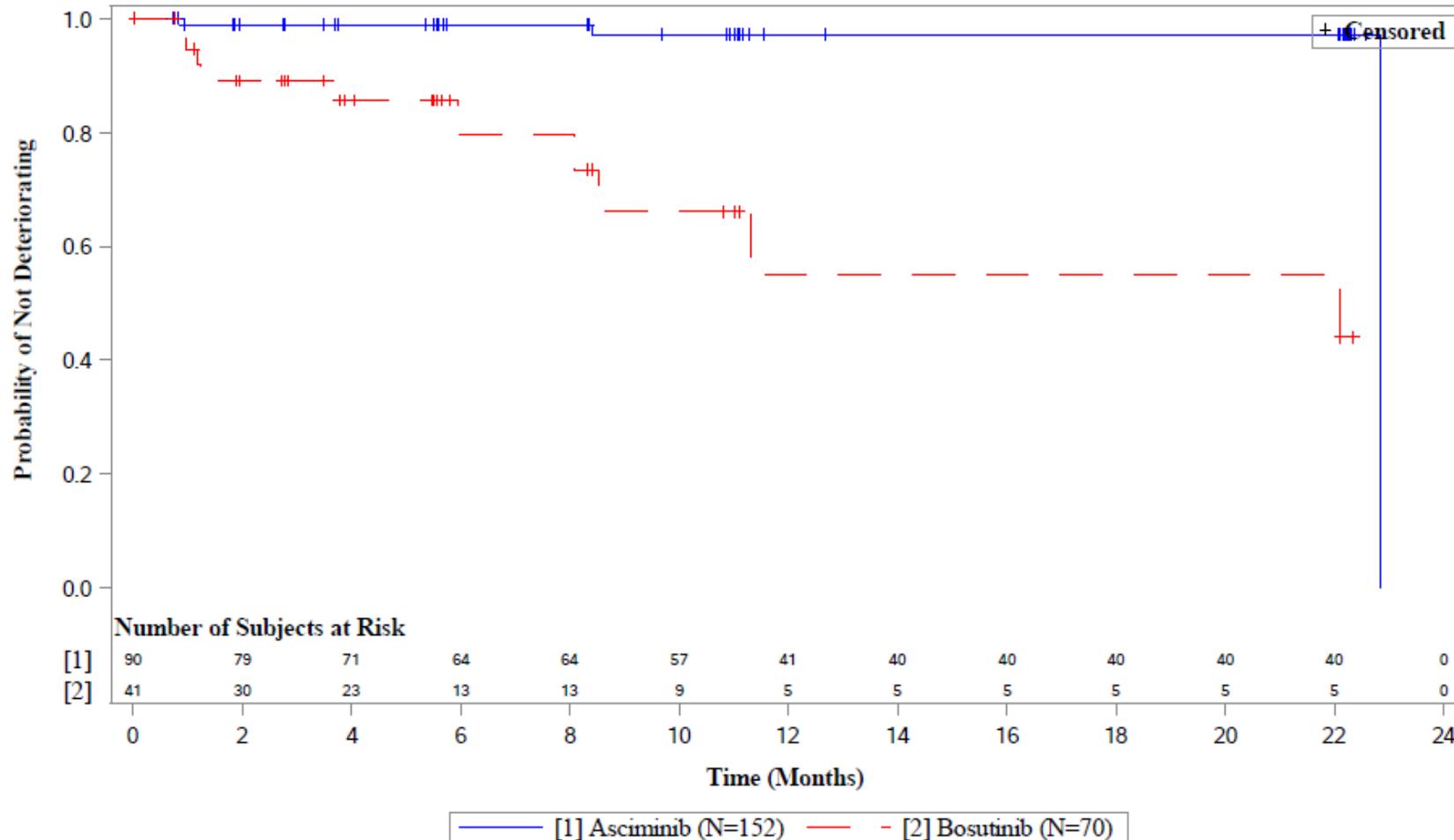
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5): Subgroup Geographic region (EU)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

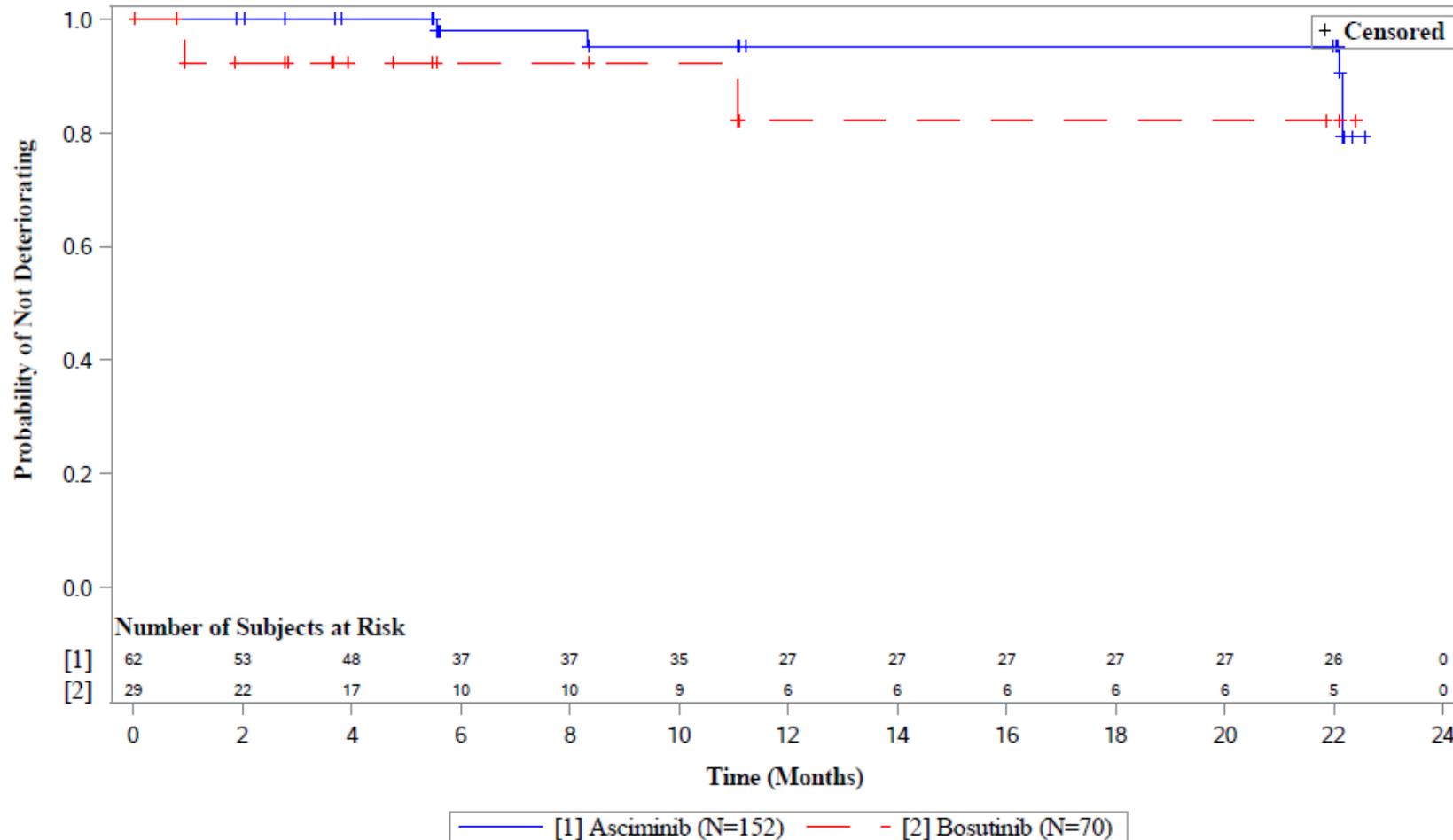
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-3: MDASI-CML: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5): Subgroup Geographic region (Other)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Anhang 4-G.9.5: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	150	32 (21.3%)	118 (78.7%)	22.31 (22.28, N.A.)	69	26 (37.7%)	43 (62.3%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.446 (0.262, 0.760) 0.0031		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	43	8 (18.6%)	35 (81.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	10 (50.0%)	10 (50.0%)	11.07 (1.91, N.A.)	0.286 (0.110, 0.745) 0.0103		
No Major Cytogenetic	107	24 (22.4%)	83 (77.6%)	22.31 (22.14, N.A.)	49	16 (32.7%)	33 (67.3%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.503 (0.266, 0.955) 0.0353		
Sex											
Female	73	15 (20.5%)	58 (79.5%)	N.A. (22.28, N.A.)	42	17 (40.5%)	25 (59.5%)	11.07 (2.10, N.A.)	0.239 (0.116, 0.496) 0.0001		
Male	77	17 (22.1%)	60 (77.9%)	22.31 (22.31, N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.915 (0.390, 2.146) 0.8486		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	22.11 (0.95, N.A.)	0.303 (0.077, 1.195)	0.0878	0.4812
Caucasian	114	27 (23.7%)	87 (76.3%)	22.31 (22.28, N.A.)	52	19 (36.5%)	33 (63.5%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.535 (0.292, 0.981)	0.0429	
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (5.59, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.144 (0.013, 1.622)	0.1165	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	122	25 (20.5%)	97 (79.5%)	22.31 (22.28, N.A.)	54	17 (31.5%)	37 (68.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.514 (0.274, 0.964)	0.0377	0.3168
>=65	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (11.24, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	2.10 (0.95, N.A.)	0.282 (0.104, 0.767)	0.0131	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	15 (16.1%)	78 (83.9%)	N.A. (22.28, N.A.)	48	19 (39.6%)	29 (60.4%)	22.11 (3.68, N.A.)	0.317 (0.159, 0.634)	0.0012	0.1364
Intolerance	54	17 (31.5%)	37 (68.5%)	22.31 (22.14, N.A.)	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.745 (0.305, 1.821)	0.5293	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	84	20 (23.8%)	64 (76.2%)	22.28 (22.14, N.A.)	30	13 (43.3%)	17 (56.7%)	11.07 (1.18, N.A.)	0.523 (0.250, 1.095)	0.0850	0.4425
3	51	10 (19.6%)	41 (80.4%)	N.A. (22.31, N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.458 (0.185, 1.134)	0.0912	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	10	4 (40.0%)	6 (60.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.152 (0.027, 0.864)	0.0334	
Line of therapy of randomized treatment											
3	78	17 (21.8%)	61 (78.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	10 (37.0%)	17 (63.0%)	22.11 (1.25, N.A.)	0.579 (0.256, 1.306)	0.1891	0.5754
4	42	9 (21.4%)	33 (78.6%)	N.A. (22.28, N.A.)	26	10 (38.5%)	16 (61.5%)	22.11 (2.10, N.A.)	0.420 (0.169, 1.044)	0.0614	
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	22.31 (22.11, N.A.)	16	6 (37.5%)	10 (62.5%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.269 (0.084, 0.864)	0.0272	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	5 (29.4%)	12 (70.6%)	N.A. (2.60, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	2.199 (0.254, 19.043)	0.4838 0.1329
Wild Type	118	25 (21.2%)	93 (78.8%)	N.A. (22.28, N.A.)	58	24 (41.4%)	34 (58.6%)	22.11 (3.68, N.A.)	0.393 (0.218, 0.706)	0.0019
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	22.31 (4.07, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (1.25, N.A.)	1.137 (0.125, 10.309)	0.9165 0.3618
>=1%	136	26 (19.1%)	110 (80.9%)	N.A. (22.28, N.A.)	66	25 (37.9%)	41 (62.1%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.393 (0.223, 0.692)	0.0013

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	18 (20.0%)	72 (80.0%)	22.31 (22.28, N.A.)	40	13 (32.5%)	27 (67.5%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.404 (0.195, 0.837)	0.0146	0.7061
Other	60	14 (23.3%)	46 (76.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	13 (44.8%)	16 (55.2%)	22.11 (3.65, N.A.)	0.497 (0.227, 1.089)	0.0802	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	150	27 (18.0%)	123 (82.0%)	N.A. (22.28, N.A.)	69	24 (34.8%)	45 (65.2%)	22.11 (8.34, N.A.)	0.399 (0.226, 0.703) 0.0015		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	43	8 (18.6%)	35 (81.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	10 (50.0%)	10 (50.0%)	11.30 (2.10, 22.11)	0.259 (0.100, 0.675) 0.0057		
No Major Cytogenetic	107	19 (17.8%)	88 (82.2%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	14 (28.6%)	35 (71.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.448 (0.223, 0.900) 0.0238		
Sex											
Female	73	14 (19.2%)	59 (80.8%)	N.A. (22.28, N.A.)	42	15 (35.7%)	27 (64.3%)	22.11 (3.78, N.A.)	0.261 (0.122, 0.558) 0.0006		
Male	77	13 (16.9%)	64 (83.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.643 (0.265, 1.561) 0.3341		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	22.11 (0.95, N.A.)	0.189 (0.042, 0.852)	0.0299	0.3018
Caucasian	114	23 (20.2%)	91 (79.8%)	22.28 (22.14, N.A.)	52	17 (32.7%)	35 (67.3%)	22.11 (11.30, N.A.)	0.521 (0.273, 0.993)	0.0473	
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (5.59, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.128 (0.011, 1.453)	0.0969	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	122	22 (18.0%)	100 (82.0%)	N.A. (22.28, N.A.)	54	15 (27.8%)	39 (72.2%)	22.11 (8.34, N.A.)	0.480 (0.246, 0.935)	0.0307	0.1587
>=65	28	5 (17.9%)	23 (82.1%)	N.A. (11.24, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	3.78 (0.95, N.A.)	0.190 (0.063, 0.577)	0.0034	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	13 (14.0%)	80 (86.0%)	N.A. (22.28, N.A.)	48	17 (35.4%)	31 (64.6%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.289 (0.138, 0.606)	0.0011	0.1745
Intolerance	54	14 (25.9%)	40 (74.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	22.11 (2.76, N.A.)	0.652 (0.260, 1.638)	0.3693	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	84	18 (21.4%)	66 (78.6%)	22.28 (22.14, N.A.)	30	12 (40.0%)	18 (60.0%)	22.11 (3.78, N.A.)	0.538 (0.249, 1.162) 0.1148		0.4399
3	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.296 (0.109, 0.802) 0.0166		
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.175 (0.028, 1.101) 0.0629		
Line of therapy of randomized treatment											
3	78	15 (19.2%)	63 (80.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	22.11 (3.78, N.A.)	0.613 (0.260, 1.446) 0.2670		0.3000
4	42	8 (19.0%)	34 (81.0%)	N.A. (22.28, N.A.)	26	10 (38.5%)	16 (61.5%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.348 (0.136, 0.894) 0.0281		
>=5	30	4 (13.3%)	26 (86.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	N.A. (2.76, N.A.)	0.174 (0.044, 0.678) 0.0117		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.156 (0.118, 11.314)	0.9084	0.3829
Wild Type	118	23 (19.5%)	95 (80.5%)	N.A. (22.28, N.A.)	58	22 (37.9%)	36 (62.1%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.402 (0.218, 0.743)	0.0037	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	5 (35.7%)	9 (64.3%)	N.A. (5.59, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (1.25, N.A.)	1.082 (0.117, 10.004)	0.9494	0.3416
>=1%	136	22 (16.2%)	114 (83.8%)	N.A. (22.28, N.A.)	66	23 (34.8%)	43 (65.2%)	22.11 (8.34, N.A.)	0.353 (0.193, 0.644)	0.0007	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	15 (16.7%)	75 (83.3%)	N.A. (22.28, N.A.)	40	12 (30.0%)	28 (70.0%)	22.11 (11.30, N.A.)	0.388 (0.179, 0.838) 0.0159	0.9139
Other	60	12 (20.0%)	48 (80.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	12 (41.4%)	17 (58.6%)	22.11 (3.68, N.A.)	0.413 (0.179, 0.951) 0.0375	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	150	21 (14.0%)	129 (86.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	69	12 (17.4%)	57 (82.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.635 (0.308, 1.311)	0.2219	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	43	8 (18.6%)	35 (81.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	3 (15.0%)	17 (85.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.885 (0.229, 3.418)	0.8690	0.4807
No Major Cytogenetic Response	107	13 (12.1%)	94 (87.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.498 (0.211, 1.176)	0.1116	
Sex											
Female	73	11 (15.1%)	62 (84.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	42	10 (23.8%)	32 (76.2%)	22.11 (22.11, N.A.)	0.304 (0.123, 0.749)	0.0096	0.0273
Male	77	10 (13.0%)	67 (87.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	2 (7.4%)	25 (92.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.314 (0.495, 10.817)	0.2901	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.507 (0.078, 3.296)	0.4868	0.8014
Caucasian	114	17 (14.9%)	97 (85.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	52	9 (17.3%)	43 (82.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.724 (0.319, 1.644)	0.4489	
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (5.59, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.293 (0.018, 4.839)	0.3976	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	122	17 (13.9%)	105 (86.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	7 (13.0%)	47 (87.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.759 (0.312, 1.851)	0.5562	0.3118
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (11.24, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.334 (0.089, 1.262)	0.1057	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	10 (10.8%)	83 (89.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	48	7 (14.6%)	41 (85.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.534 (0.200, 1.424)	0.2116	0.5974
Intolerance	54	11 (20.4%)	43 (79.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (5.49, N.A.)	0.789 (0.270, 2.304)	0.6771	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	84	14 (16.7%)	70 (83.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.825 (0.308, 2.215)	0.7165	0.6616
3	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.485 (0.128, 1.835)	0.2901	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.324 (0.043, 2.430)	0.2764	
Line of therapy of randomized treatment											
3	78	13 (16.7%)	65 (83.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.194 (0.382, 3.732)	0.7729	0.2431
4	42	4 (9.5%)	38 (90.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	4 (15.4%)	22 (84.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.422 (0.104, 1.716)	0.2300	
>=5	30	4 (13.3%)	26 (86.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.262 (0.061, 1.120)	0.0703	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.277 (0.130, 12.532) 0.8447	0.5519
Wild Type	118	17 (14.4%)	101 (85.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	11 (19.0%)	47 (81.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.612 (0.280, 1.341) 0.2220	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	5 (35.7%)	9 (64.3%)	N.A. (8.44, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (1.25, N.A.)	1.173 (0.119, 11.587) 0.8998	0.5435
>=1%	136	16 (11.8%)	120 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	66	11 (16.7%)	55 (83.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.553 (0.253, 1.207) 0.1371	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	12 (13.3%)	78 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	40	6 (15.0%)	34 (85.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.669 (0.249, 1.797)	0.4331	0.8812
Other	60	9 (15.0%)	51 (85.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.598 (0.205, 1.745)	0.3526	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

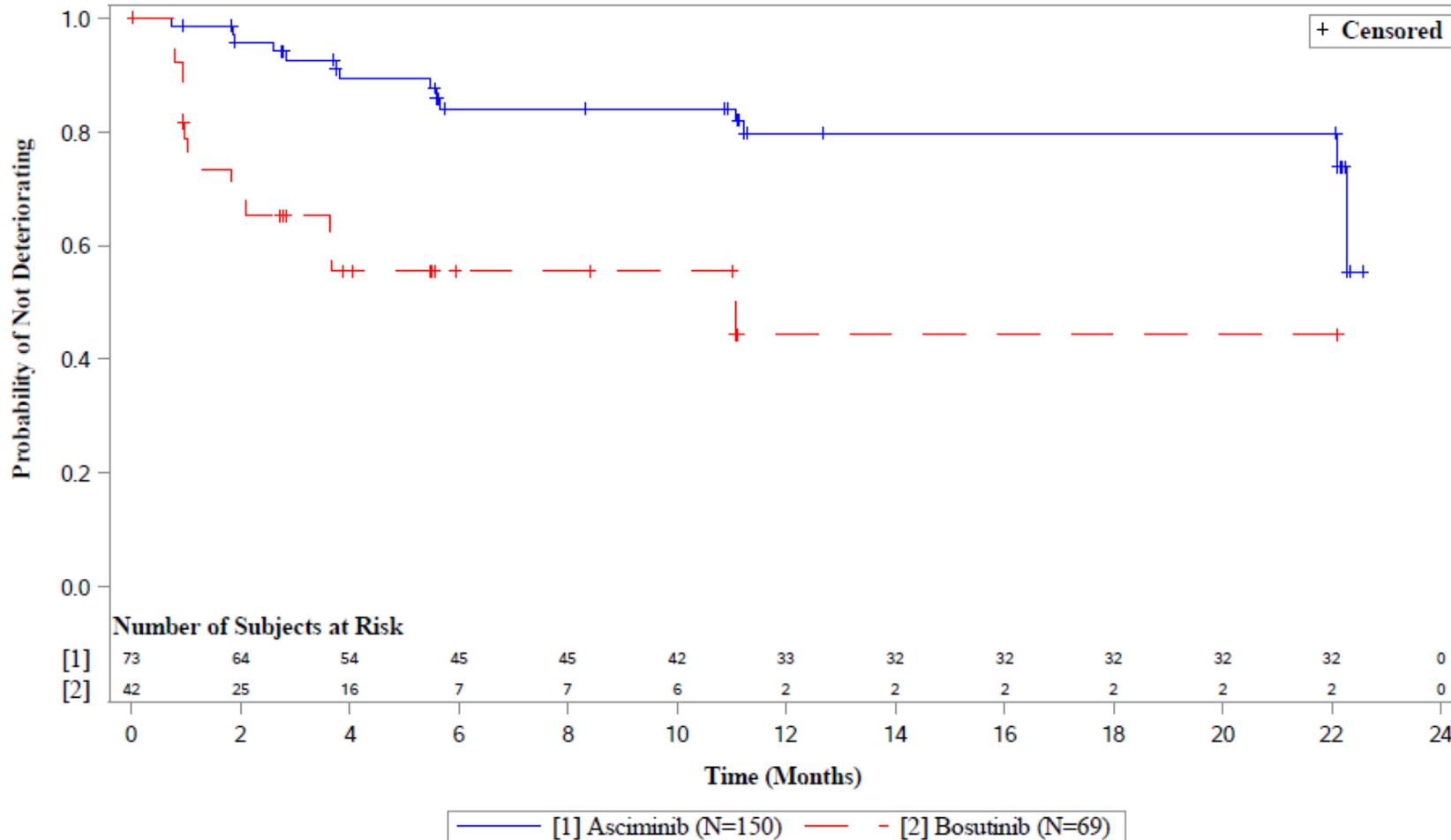
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Anhang 4-G.9.6: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)

CABL001A2301

Figure 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

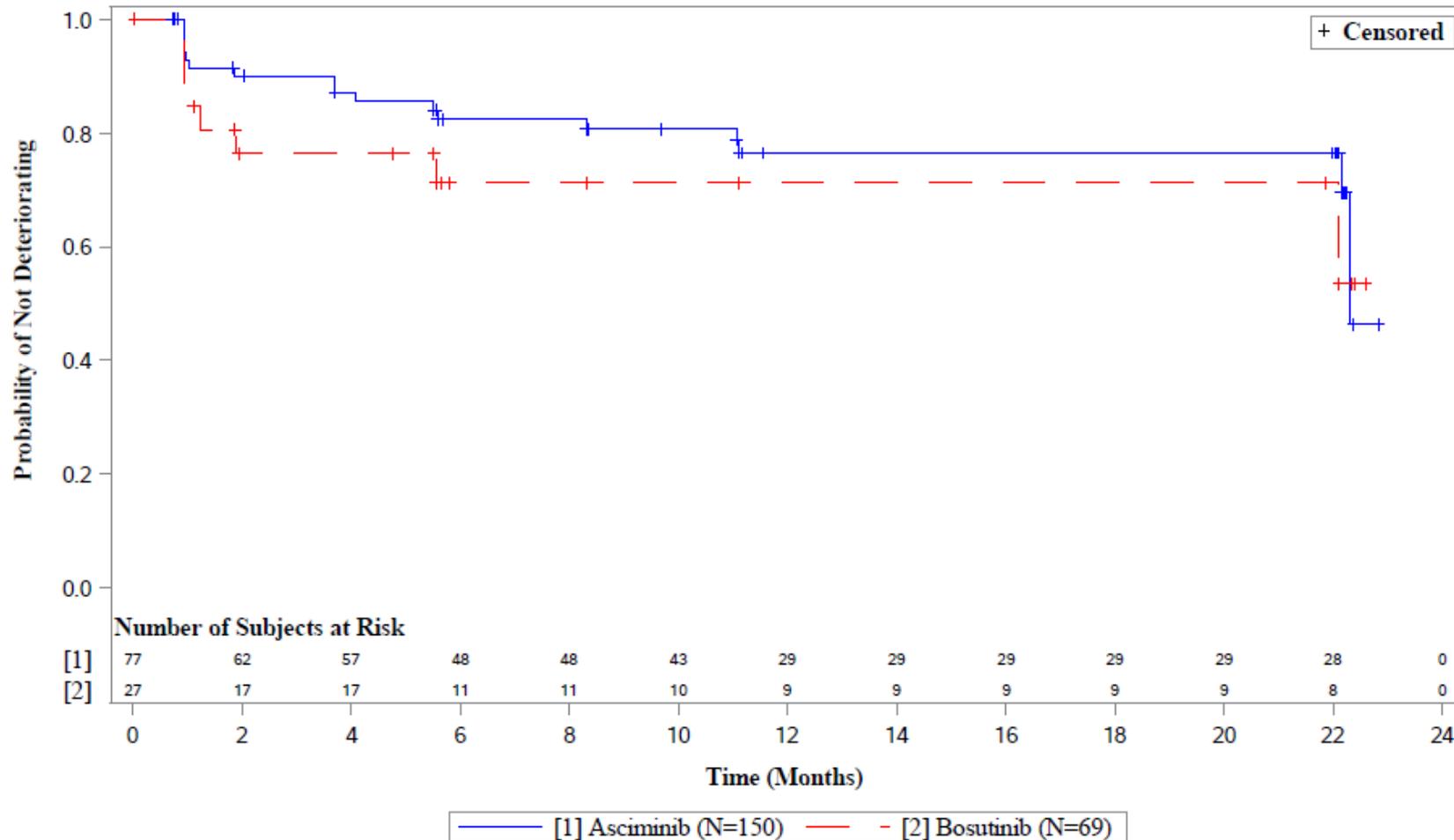
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

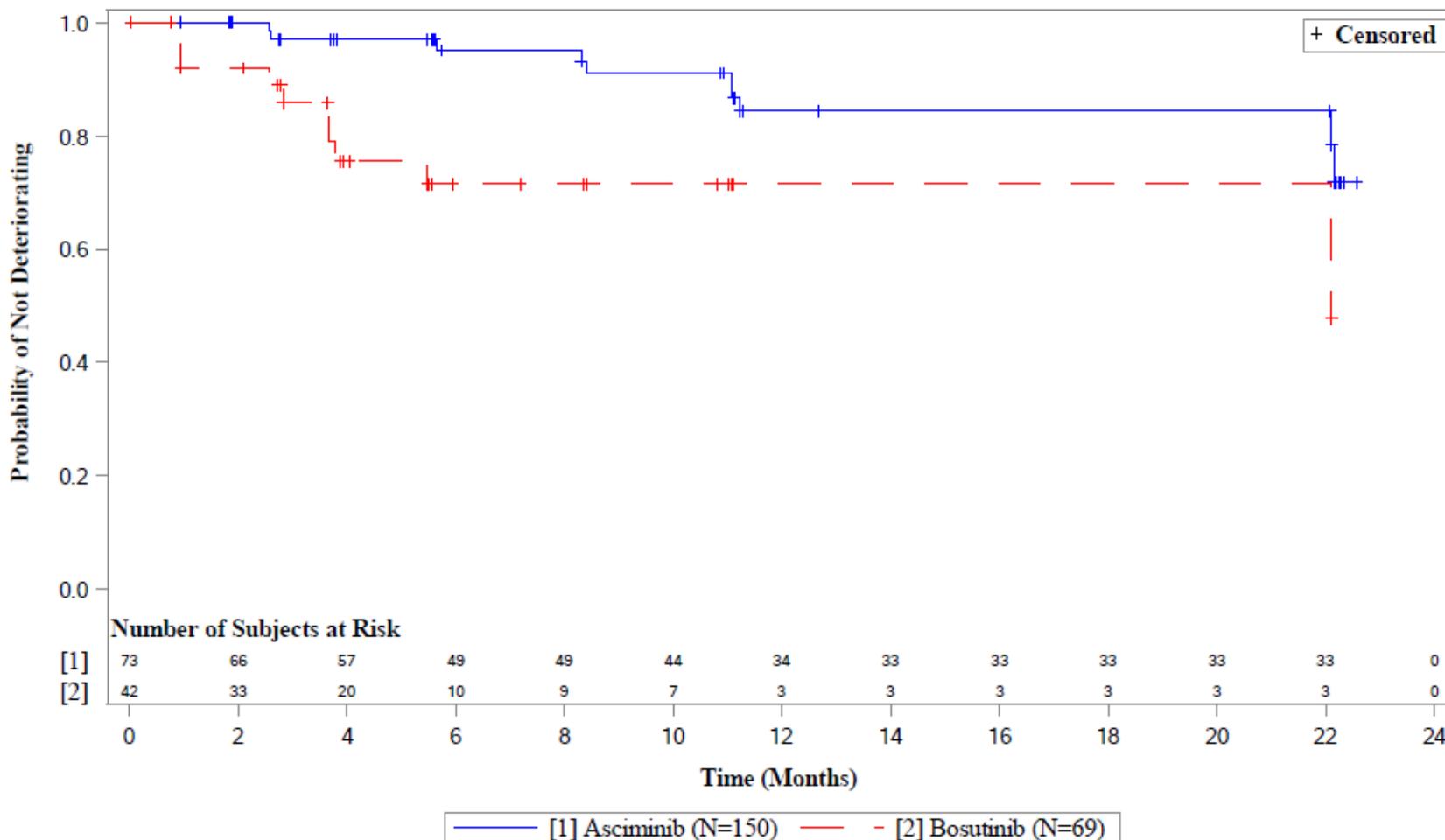
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=15): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

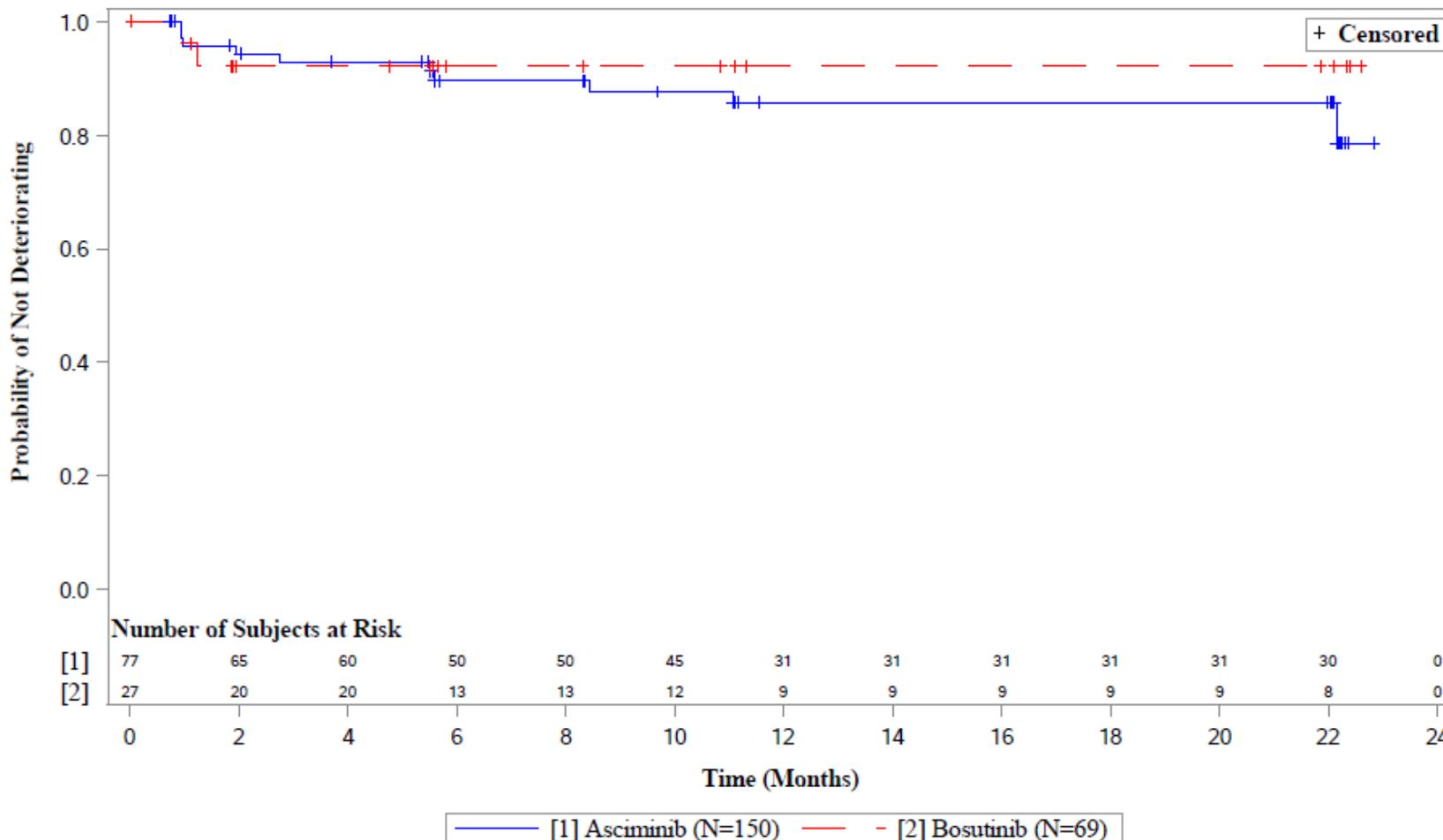
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-4-1: EQ-5D-5L: Time to Definitive Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=15): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Anhang 4-G.9.7: Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-4-4: PGIC: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event	Censored patients	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event	Censored patients	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	
All Patients	157	5 (3.2%)	152 (96.8%)	22.83 (N.A., N.A.)	76	8 (10.5%)	68 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.168 (0.050, 0.571)	0.0043	
Stratification Factor (IRT)											
Major	46	0 (0.0%)	46 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (5.82, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)		0.9918
Cytogenetic											
No Major	111	5 (4.5%)	106 (95.5%)	22.83 (N.A., N.A.)	54	6 (11.1%)	48 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.222 (0.061, 0.806)	0.0220	
Cytogenetic											
Response											
Sex											
Female	75	3 (4.0%)	72 (96.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	45	6 (13.3%)	39 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.174 (0.043, 0.707)	0.0145	0.9528
Male	82	2 (2.4%)	80 (97.6%)	22.83 (N.A., N.A.)	31	2 (6.5%)	29 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.160 (0.014, 1.792)	0.1372	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-4-4: PGIC: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.135 (0.011, 1.695)	0.9903	0.1210
Caucasian	119	3 (2.5%)	116 (97.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	57	6 (10.5%)	51 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.166 (0.041, 0.677)	0.0122	
Other	13	0 (0.0%)	13 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-4-4: PGIC: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event	Censored patients	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event	Censored patients	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	128	5 (3.9%)	123 (96.1%)	22.83 (N.A., N.A.)	61	6 (9.8%)	55 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.199 (0.056, 0.713)	0.0131	0.9940
>=65	29	0 (0.0%)	29 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (5.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	95	3 (3.2%)	92 (96.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	5 (9.3%)	49 (90.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.230 (0.054, 0.976)	0.0459	0.4747
Intolerance	59	2 (3.4%)	57 (96.6%)	22.83 (N.A., N.A.)	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.086 (0.009, 0.845)	0.0350	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-4-4: PGIC: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	89	3 (3.4%)	86 (96.6%)	22.83 (N.A., N.A.)	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.255 (0.034, 1.911)	0.1849	0.9706
3	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	33	5 (15.2%)	28 (84.8%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.185 (0.035, 0.972)	0.0459	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (3.68, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	82	3 (3.7%)	79 (96.3%)	22.83 (N.A., N.A.)	30	1 (3.3%)	29 (96.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.512 (0.045, 5.783)	0.6003	0.6160
4	44	1 (2.3%)	43 (97.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (8.18, N.A.)	0.119 (0.013, 1.071)	0.0572	
>=5	31	1 (3.2%)	30 (96.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	5.95 (5.95, N.A.)	0.119 (0.011, 1.230)	0.0737	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-4-4: PGIC: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event	Censored patients	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event	Censored patients	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)		0.9949
Wild Type	125	5 (4.0%)	120 (96.0%)	22.83 (N.A., N.A.)	63	7 (11.1%)	56 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.189 (0.054, 0.657)		0.0087
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	4	0 (0.0%)	4 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)		0.9998
>=1%	142	5 (3.5%)	137 (96.5%)	22.83 (N.A., N.A.)	72	8 (11.1%)	64 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.181 (0.053, 0.610)		0.0059

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\DataSets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-4-4: PGIC: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]	
		Patients with event	Censored patients	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event	Censored patients	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	91	3 (3.3%)	88 (96.7%)	22.83 (N.A., N.A.)	45	4 (8.9%)	41 (91.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.164 (0.030, 0.902)	0.9568
Other	66	2 (3.0%)	64 (97.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	4 (12.9%)	27 (87.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.175 (0.031, 0.982)	0.0472

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Anhang 4-G.9.8: Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)

Nicht zutreffend.

Anhang 4-G.9.9: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	64	8 (12.5%)	56 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	2 (9.5%)	19 (90.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.144 (0.224, 5.838)	0.8807	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	4	0 (0.0%)	4 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9943
No Major Cytogenetic Response	47	7 (14.9%)	40 (85.1%)	N.A. (22.08, N.A.)	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.184 (0.229, 6.122)	0.8507	
Sex											
Female	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (22.08, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.575 (0.097, 3.420)	0.5541	0.9955
Male	37	3 (8.1%)	34 (91.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Reason for discontinuation of the last prior TKI										
Failure	44	4 (9.1%)	40 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.440 (0.069, 2.811)	0.3928
Intolerance	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (5.55, N.A.)	7	0 (0.0%)	7 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Line of therapy of randomized treatment										
3	38	6 (15.8%)	32 (84.2%)	N.A. (22.08, N.A.)	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.992 (0.110, 8.979)	0.9948
4	18	1 (5.6%)	17 (94.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
>=5	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.99, N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.160 (0.006, 4.241)	0.2764

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains		Asciminib [A]			Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value	
		N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)		HR[2] [95% CI] p-value
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9946
Wild Type	48	6 (12.5%)	42 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	18	2 (11.1%)	16 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.850 (0.150, 4.802)	0.8638	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	32	6 (18.8%)	26 (81.3%)	N.A. (22.08, N.A.)	12	0 (0.0%)	12 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9951
Other	32	2 (6.3%)	30 (93.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	9	2 (22.2%)	7 (77.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.207 (0.026, 1.638)	0.1359	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	57	6 (10.5%)	51 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.791 (0.190, 3.283)	0.7592	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.196 (0.012, 3.311)	0.2618	0.2895
No Major Cytogenetic Response	42	5 (11.9%)	37 (88.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.134 (0.218, 5.901)	0.8898	
Sex											
Female	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.623 (0.091, 4.276)	0.6427	0.7074
Male	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (0.99, N.A.)	1.106 (0.113, 10.823)	0.9370	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Reason for discontinuation of the last prior TKI										
Failure	38	2 (5.3%)	36 (94.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.462 (0.064, 3.337)	0.4526 0.4736
Intolerance	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	1.382 (0.145, 13.186)	0.7912

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Line of therapy of randomized treatment										
3	32	4 (12.5%)	28 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.405 (0.071, 2.306)	0.3133 0.9465
4	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.709 (0.042, 11.983)	0.8233
>=5	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	4	0 (0.0%)	4 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	27	3 (11.1%)	24 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	12	2 (16.7%)	10 (83.3%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.734 (0.116, 4.646)	0.7554 0.8863
Other	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	9	1 (11.1%)	8 (88.9%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.908 (0.093, 8.834)	0.9392

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	57	9 (15.8%)	48 (84.2%)	22.31 (22.31, N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.999 (0.286, 3.490)	0.9990	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9926
No Major Cytogenetic Response	42	9 (21.4%)	33 (78.6%)	22.31 (22.08, N.A.)	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.407 (0.354, 5.595)	0.6402	
Sex											
Female	24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	N.A. (22.08, N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.465 (0.092, 2.350)	0.3604	0.2032
Male	33	5 (15.2%)	28 (84.8%)	22.31 (N.A., N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (0.99, N.A.)	2.826 (0.291, 27.420)	0.3766	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Reason for discontinuation of the last prior TKI										
Failure	38	3 (7.9%)	35 (92.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.420 (0.079, 2.239)	0.3141 0.1439
Intolerance	17	6 (35.3%)	11 (64.7%)	22.31 (12.68, N.A.)	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	3.088 (0.361, 26.451)	0.3077

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Line of therapy of randomized treatment										
3	32	6 (18.8%)	26 (81.3%)	N.A. (22.08, N.A.)	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.917 (0.161, 5.213) 0.9287	0.7724
4	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.516 (0.129, 17.829) 0.7535	
>=5	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	22.31 (N.A., N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.374 (0.018, 7.853) 0.5373	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	22.31 (22.08, N.A.)	12	2 (16.7%)	10 (83.3%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.292 (0.243, 6.872)	0.7761 0.6319
Other	30	4 (13.3%)	26 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	9	2 (22.2%)	7 (77.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.721 (0.120, 4.343)	0.7338

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	150	18 (12.0%)	132 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	69	10 (14.5%)	59 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.627 (0.279, 1.407)	0.2605	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	43	6 (14.0%)	37 (86.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	22.11 (5.82, N.A.)	0.334 (0.091, 1.232)	0.0994	0.2721
No Major Cytogenetic Response	107	12 (11.2%)	95 (88.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	6 (12.2%)	43 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.837 (0.307, 2.278)	0.7401	
Sex											
Female	73	10 (13.7%)	63 (86.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	42	5 (11.9%)	37 (88.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.734 (0.242, 2.227)	0.5973	0.6883
Male	77	8 (10.4%)	69 (89.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.526 (0.161, 1.722)	0.2920	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.238 (0.030, 1.901)	0.1765	0.6492
Caucasian	114	14 (12.3%)	100 (87.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	52	8 (15.4%)	44 (84.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.682 (0.282, 1.653)	0.4042	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (2.83, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	122	13 (10.7%)	109 (89.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	9 (16.7%)	45 (83.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.413 (0.173, 0.987)	0.0464	0.1515
>=65	28	5 (17.9%)	23 (82.1%)	N.A. (11.14, N.A.)	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.251 (0.260, 19.480)	0.4702	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	7 (7.5%)	86 (92.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	48	4 (8.3%)	44 (91.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.750 (0.212, 2.657)	0.6684	0.6184
Intolerance	54	11 (20.4%)	43 (79.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	22.11 (5.82, N.A.)	0.495 (0.177, 1.385)	0.1815	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	84	12 (14.3%)	72 (85.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	30	5 (16.7%)	25 (83.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.651 (0.212, 1.995)	0.4611 0.8821
3	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.424 (0.120, 1.499)	0.1841
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
Line of therapy of randomized treatment										
3	78	10 (12.8%)	68 (87.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.684 (0.203, 2.309)	0.5521 0.7252
4	42	5 (11.9%)	37 (88.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.452 (0.128, 1.593)	0.2185
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	1 (6.3%)	15 (93.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.269 (0.124, 12.978)	0.8514

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9999
Wild Type	118	15 (12.7%)	103 (87.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	10 (17.2%)	48 (82.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.580 (0.250, 1.346)	0.2060
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.245 (0.019, 3.126)	0.2828 0.4982
>=1%	136	14 (10.3%)	122 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	66	9 (13.6%)	57 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.619 (0.260, 1.473)	0.2819

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-4-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
Geographic region											
EU	90	11 (12.2%)	79 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	40	7 (17.5%)	33 (82.5%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.480 (0.180, 1.276)	0.1413	0.4342
Other	60	7 (11.7%)	53 (88.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.937 (0.233, 3.774)	0.9336	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Anhang 4-G.9.10: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)

Nicht zutreffend.

Anhang 4-G.9.11: Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	67 (44.1%)	85 (55.9%)	8.44 (4.86, N.A.)	70	27 (38.6%)	43 (61.4%)	8.54 (4.11, N.A.)	0.986 (0.628, 1.549)	0.9564	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	18 (40.9%)	26 (59.1%)	N.A. (5.55, N.A.)	20	9 (45.0%)	11 (55.0%)	5.55 (0.99, N.A.)	0.571 (0.254, 1.281)	0.1748	0.1352
No Major Cytogenetic Response	108	49 (45.4%)	59 (54.6%)	8.31 (3.71, N.A.)	50	18 (36.0%)	32 (64.0%)	8.54 (4.11, N.A.)	1.201 (0.698, 2.066)	0.5197	
Sex											
Female	74	31 (41.9%)	43 (58.1%)	N.A. (3.75, N.A.)	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	8.54 (2.60, N.A.)	0.893 (0.486, 1.643)	0.7300	0.6405
Male	78	36 (46.2%)	42 (53.8%)	8.34 (3.71, N.A.)	27	11 (40.7%)	16 (59.3%)	8.31 (1.91, N.A.)	1.113 (0.559, 2.217)	0.7729	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	N.A. (2.79, N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.390 (0.293, 6.581)	0.6914 0.6585
Caucasian	116	51 (44.0%)	65 (56.0%)	8.31 (3.75, N.A.)	53	23 (43.4%)	30 (56.6%)	7.20 (2.60, N.A.)	0.912 (0.555, 1.500)	0.7312
Other	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	2.81 (0.95, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.820 (0.361, 9.169)	0.4770

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	56 (45.2%)	68 (54.8%)	8.44 (3.75, N.A.)	55	19 (34.5%)	36 (65.5%)	8.54 (5.55, N.A.)	1.128 (0.668, 1.905)	0.6653	0.2565
>=65	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	11.24 (3.68, N.A.)	15	8 (53.3%)	7 (46.7%)	3.65 (1.12, N.A.)	0.612 (0.244, 1.531)	0.2977	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	38 (40.9%)	55 (59.1%)	N.A. (4.86, N.A.)	49	18 (36.7%)	31 (63.3%)	8.54 (4.11, N.A.)	0.925 (0.523, 1.635)	0.8002	0.8670
Intolerance	56	27 (48.2%)	29 (51.8%)	8.31 (3.71, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	8.31 (1.02, N.A.)	1.005 (0.461, 2.190)	0.9909	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	42 (48.8%)	44 (51.2%)	8.31 (3.71, N.A.)	31	13 (41.9%)	18 (58.1%)	7.20 (1.87, N.A.)	0.894 (0.473, 1.690)	0.7435 0.4779
3	51	20 (39.2%)	31 (60.8%)	N.A. (2.79, N.A.)	29	13 (44.8%)	16 (55.2%)	8.31 (1.91, N.A.)	0.814 (0.402, 1.649)	0.5805
>=4	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	3.306 (0.383, 28.546)	0.2806
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	39 (49.4%)	40 (50.6%)	8.31 (3.71, N.A.)	28	12 (42.9%)	16 (57.1%)	7.20 (1.87, N.A.)	0.915 (0.473, 1.771)	0.8043 0.7967
4	43	20 (46.5%)	23 (53.5%)	8.34 (2.79, N.A.)	26	10 (38.5%)	16 (61.5%)	8.31 (1.91, N.A.)	1.147 (0.535, 2.458)	0.7376
>=5	30	8 (26.7%)	22 (73.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.731 (0.235, 2.272)	0.6007

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	9 (52.9%)	8 (47.1%)	2.79 (0.95, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (1.12, N.A.)	6.174 (0.770, 49.482) 0.0862	0.0689
Wild Type	120	54 (45.0%)	66 (55.0%)	8.44 (5.55, N.A.)	58	25 (43.1%)	33 (56.9%)	7.20 (3.48, N.A.)	0.849 (0.525, 1.372) 0.5133	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	N.A. (2.76, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3.65 (0.99, N.A.)	0.293 (0.046, 1.876) 0.1965	0.1915
>=1%	138	61 (44.2%)	77 (55.8%)	11.04 (3.75, N.A.)	67	25 (37.3%)	42 (62.7%)	8.54 (5.55, N.A.)	1.060 (0.662, 1.697) 0.8191	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Pain (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	45 (50.0%)	45 (50.0%)	8.31 (3.71, N.A.)	41	18 (43.9%)	23 (56.1%)	7.20 (2.60, N.A.)	0.942 (0.543, 1.636) 0.8438	0.8316
Other	62	22 (35.5%)	40 (64.5%)	N.A. (3.75, N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.045 (0.477, 2.290) 0.9187	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	47 (30.9%)	105 (69.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	25 (35.7%)	45 (64.3%)	11.30 (5.49, N.A.)	0.769 (0.469, 1.260) 0.3012		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	14 (31.8%)	30 (68.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	11.30 (1.02, N.A.)	0.627 (0.259, 1.515) 0.3036		
No Major Cytogenetic Response	108	33 (30.6%)	75 (69.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	50	17 (34.0%)	33 (66.0%)	N.A. (3.81, N.A.)	0.828 (0.461, 1.490) 0.5408		
Sex											
Female	74	21 (28.4%)	53 (71.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	15 (34.9%)	28 (65.1%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.643 (0.325, 1.274) 0.2072		
Male	78	26 (33.3%)	52 (66.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	27	10 (37.0%)	17 (63.0%)	11.30 (5.49, N.A.)	0.953 (0.453, 2.005) 0.9078		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	8.31 (0.95, N.A.)	0.392 (0.102, 1.510) 0.1746	0.3543
Caucasian	116	36 (31.0%)	80 (69.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	53	20 (37.7%)	33 (62.3%)	11.30 (3.48, N.A.)	0.750 (0.430, 1.309) 0.3162	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.72, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (3.81, N.A.)	2.590 (0.285, 23.543) 0.4052	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	38 (30.6%)	86 (69.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	16 (29.1%)	39 (70.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.935 (0.517, 1.690)	0.8351	0.1768
>=65	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	22.08 (8.41, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	2.04 (1.25, N.A.)	0.439 (0.173, 1.111)	0.0820	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	25 (26.9%)	68 (73.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	16 (32.7%)	33 (67.3%)	N.A. (5.49, N.A.)	0.689 (0.365, 1.299)	0.2521	0.6746
Intolerance	56	21 (37.5%)	35 (62.5%)	N.A. (5.62, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	11.30 (1.25, N.A.)	0.858 (0.382, 1.925)	0.7238	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	31 (36.0%)	55 (64.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	31	16 (51.6%)	15 (48.4%)	3.48 (1.25, 11.30)	0.517 (0.275, 0.972) 0.0403	0.2666
3	51	15 (29.4%)	36 (70.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.244 (0.501, 3.086) 0.6507	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.374 (0.033, 4.204) 0.4334	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	29 (36.7%)	50 (63.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	28	15 (53.6%)	13 (46.4%)	3.48 (1.25, 11.30)	0.516 (0.270, 0.985) 0.0445	0.0797
4	43	15 (34.9%)	28 (65.1%)	N.A. (3.75, N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.785 (0.644, 4.947) 0.2682	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.336 (0.078, 1.456) 0.1451	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	6 (35.3%)	11 (64.7%)	N.A. (1.87, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (2.04, N.A.)	2.381 (0.283, 19.992) 0.4325	0.2664
Wild Type	120	38 (31.7%)	82 (68.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	24 (41.4%)	34 (58.6%)	11.30 (3.48, N.A.)	0.685 (0.405, 1.159) 0.1591	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (2.00, N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.245 (0.043, 1.402) 0.1139	0.1908
>=1%	138	43 (31.2%)	95 (68.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	22 (32.8%)	45 (67.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.824 (0.489, 1.387) 0.4757	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Fatigue (Tiredness) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	32 (35.6%)	58 (64.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	41	15 (36.6%)	26 (63.4%)	11.30 (3.48, N.A.)	0.844 (0.451, 1.578)	0.6073 0.5881
Other	62	15 (24.2%)	47 (75.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	10 (34.5%)	19 (65.5%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.635 (0.281, 1.436)	0.2791

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	30 (19.7%)	122 (80.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	32 (45.7%)	38 (54.3%)	3.75 (1.02, N.A.)	0.249 (0.149, 0.419)	<0.0001	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	11 (25.0%)	33 (75.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	20	11 (55.0%)	9 (45.0%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.199 (0.085, 0.469)	0.0002	0.5234
No Major Cytogenetic Response	108	19 (17.6%)	89 (82.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	21 (42.0%)	29 (58.0%)	N.A. (1.18, N.A.)	0.281 (0.150, 0.526)	<0.0001	
Sex											
Female	74	16 (21.6%)	58 (78.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	43	21 (48.8%)	22 (51.2%)	1.64 (0.99, N.A.)	0.240 (0.123, 0.471)	<0.0001	0.7871
Male	78	14 (17.9%)	64 (82.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	11 (40.7%)	16 (59.3%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.278 (0.122, 0.634)	0.0024	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
Race											
Asian	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (3.71, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.418 (0.096, 1.818)	0.2476	0.6584
Caucasian	116	20 (17.2%)	96 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	26 (49.1%)	27 (50.9%)	2.79 (0.99, N.A.)	0.211 (0.116, 0.384)	<0.0001	
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (1.05, N.A.)	6	3 (50.0%)	3 (50.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.308 (0.061, 1.563)	0.1558	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	24 (19.4%)	100 (80.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	26 (47.3%)	29 (52.7%)	1.91 (0.99, N.A.)	0.227 (0.128, 0.403)	<0.0001	0.5790
>=65	28	6 (21.4%)	22 (78.6%)	N.A. (11.56, N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N.A. (0.92, N.A.)	0.325 (0.104, 1.015)	0.0528	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	18 (19.4%)	75 (80.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	23 (46.9%)	26 (53.1%)	2.79 (0.99, N.A.)	0.265 (0.141, 0.499)	<0.0001	0.7207
Intolerance	56	12 (21.4%)	44 (78.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.216 (0.087, 0.542)	0.0011	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	16 (18.6%)	70 (81.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	14 (45.2%)	17 (54.8%)	1.91 (0.99, N.A.)	0.229 (0.107, 0.492) 0.0002	0.7609
3	51	11 (21.6%)	40 (78.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	2.69 (0.95, N.A.)	0.245 (0.110, 0.544) 0.0006	
>=4	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (2.76, N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.449 (0.089, 2.264) 0.3371	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	14 (17.7%)	65 (82.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	13 (46.4%)	15 (53.6%)	1.87 (0.95, N.A.)	0.196 (0.088, 0.437) <0.0001	0.4610
4	43	12 (27.9%)	31 (72.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	26	12 (46.2%)	14 (53.8%)	3.75 (0.95, N.A.)	0.382 (0.169, 0.860) 0.0200	
>=5	30	4 (13.3%)	26 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	7 (43.8%)	9 (56.3%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.195 (0.056, 0.686) 0.0108	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	N.A. (0.92, N.A.)	0.099 (0.010, 0.958)	0.0455	0.3982
Wild Type	120	26 (21.7%)	94 (78.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	29 (50.0%)	29 (50.0%)	1.91 (0.99, N.A.)	0.271 (0.157, 0.467)	<0.0001	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.157 (0.012, 2.034)	0.1570	0.6939
>=1%	138	28 (20.3%)	110 (79.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	31 (46.3%)	36 (53.7%)	2.79 (1.02, N.A.)	0.265 (0.156, 0.451)	<0.0001	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Nausea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	17 (18.9%)	73 (81.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	17 (41.5%)	24 (58.5%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.278 (0.140, 0.551)	0.0003 0.5928
Other	62	13 (21.0%)	49 (79.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	1.87 (0.95, N.A.)	0.211 (0.098, 0.455)	<0.0001

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	63 (41.4%)	89 (58.6%)	N.A. (8.31, N.A.)	70	25 (35.7%)	45 (64.3%)	21.85 (8.28, N.A.)	1.140 (0.712, 1.824)	0.5976	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	20 (45.5%)	24 (54.5%)	N.A. (8.31, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	N.A. (1.84, N.A.)	0.942 (0.396, 2.242)	0.9014	0.6067
No Major Cytogenetic	108	43 (39.8%)	65 (60.2%)	N.A. (3.75, N.A.)	50	18 (36.0%)	32 (64.0%)	21.85 (8.31, N.A.)	1.235 (0.709, 2.150)	0.4648	
Sex											
Female	74	32 (43.2%)	42 (56.8%)	N.A. (2.89, N.A.)	43	15 (34.9%)	28 (65.1%)	8.31 (2.07, N.A.)	1.220 (0.654, 2.275)	0.5436	0.8374
Male	78	31 (39.7%)	47 (60.3%)	N.A. (8.31, N.A.)	27	10 (37.0%)	17 (63.0%)	21.85 (2.56, N.A.)	1.103 (0.533, 2.282)	0.8044	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	N.A. (1.87, N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	8.31 (0.95, N.A.)	1.712 (0.362, 8.092) 0.5074	0.8011
Caucasian	116	47 (40.5%)	69 (59.5%)	N.A. (8.31, N.A.)	53	23 (43.4%)	30 (56.6%)	8.31 (2.07, N.A.)	0.985 (0.593, 1.636) 0.9573	
Other	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	N.A. (1.25, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	52 (41.9%)	72 (58.1%)	N.A. (8.28, N.A.)	55	16 (29.1%)	39 (70.9%)	N.A. (8.28, N.A.)	1.496 (0.848, 2.638)	0.1648	0.0454
>=65	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	11.56 (2.83, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	2.56 (1.02, N.A.)	0.511 (0.210, 1.241)	0.1384	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	38 (40.9%)	55 (59.1%)	N.A. (3.71, N.A.)	49	18 (36.7%)	31 (63.3%)	N.A. (2.07, N.A.)	0.974 (0.552, 1.718)	0.9338	0.3339
Intolerance	56	24 (42.9%)	32 (57.1%)	11.14 (8.28, N.A.)	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	8.31 (8.28, N.A.)	1.622 (0.684, 3.847)	0.2759	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	39 (45.3%)	47 (54.7%)	8.34 (2.83, N.A.)	31	15 (48.4%)	16 (51.6%)	2.56 (1.25, N.A.)	0.808 (0.437, 1.495)	0.5074	0.3418
3	51	18 (35.3%)	33 (64.7%)	N.A. (8.38, N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	21.85 (8.31, N.A.)	1.293 (0.558, 2.996)	0.5601	
>=4	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	8.31 (0.95, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	2.676 (0.528, 13.574)	0.2371	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	36 (45.6%)	43 (54.4%)	8.34 (2.83, N.A.)	28	15 (53.6%)	13 (46.4%)	2.07 (1.18, 8.31)	0.695 (0.375, 1.288)	0.2504	0.1804
4	43	17 (39.5%)	26 (60.5%)	N.A. (3.71, N.A.)	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.735 (0.681, 4.419)	0.2510	
>=5	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	N.A. (1.91, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (1.12, N.A.)	1.692 (0.517, 5.532)	0.3913	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	7 (41.2%)	10 (58.8%)	N.A. (0.99, N.A.)	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	21.85 (0.95, N.A.)	1.171 (0.297, 4.617)	0.8325 0.9575
Wild Type	120	51 (42.5%)	69 (57.5%)	N.A. (8.31, N.A.)	58	21 (36.2%)	37 (63.8%)	8.31 (8.28, N.A.)	1.219 (0.729, 2.040)	0.4595
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	7 (50.0%)	7 (50.0%)	11.14 (0.95, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.463 (0.076, 2.808)	0.4102 0.3265
>=1%	138	56 (40.6%)	82 (59.4%)	N.A. (8.28, N.A.)	67	23 (34.3%)	44 (65.7%)	21.85 (8.28, N.A.)	1.190 (0.727, 1.947)	0.4981

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	38 (42.2%)	52 (57.8%)	N.A. (8.31, N.A.)	41	18 (43.9%)	23 (56.1%)	8.31 (1.84, N.A.)	0.830 (0.467, 1.475)	0.5368 0.1105
Other	62	25 (40.3%)	37 (59.7%)	N.A. (3.71, N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.919 (0.821, 4.484)	0.1324

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	53 (34.9%)	99 (65.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A. (5.32, N.A.)	0.910 (0.560, 1.481) 0.7180		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	16 (36.4%)	28 (63.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	22.11 (1.84, N.A.)	0.776 (0.318, 1.893) 0.5886		
No Major Cytogenetic Response	108	37 (34.3%)	71 (65.7%)	N.A. (8.34, N.A.)	50	17 (34.0%)	33 (66.0%)	N.A. (3.71, N.A.)	0.976 (0.548, 1.737) 0.9398		
Sex											
Female	74	29 (39.2%)	45 (60.8%)	22.14 (3.81, N.A.)	43	15 (34.9%)	28 (65.1%)	22.11 (2.79, N.A.)	1.054 (0.558, 1.993) 0.8796		
Male	78	24 (30.8%)	54 (69.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (3.75, N.A.)	0.810 (0.372, 1.764) 0.6077		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.406 (0.089, 1.845)	0.2457 0.3138
Caucasian	116	41 (35.3%)	75 (64.7%)	N.A. (11.10, N.A.)	53	20 (37.7%)	33 (62.3%)	22.11 (3.71, N.A.)	0.900 (0.525, 1.544)	0.7159
Other	11	7 (63.6%)	4 (36.4%)	4.22 (1.25, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (1.05, N.A.)	3.019 (0.368, 24.768)	0.3077

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	45 (36.3%)	79 (63.7%)	N.A. (11.10, N.A.)	55	16 (29.1%)	39 (70.9%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.190 (0.670, 2.114)	0.5643	0.0632
>=65	28	8 (28.6%)	20 (71.4%)	N.A. (5.72, N.A.)	15	8 (53.3%)	7 (46.7%)	3.71 (1.84, N.A.)	0.404 (0.151, 1.082)	0.0709	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	27 (29.0%)	66 (71.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	16 (32.7%)	33 (67.3%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.685 (0.366, 1.282)	0.2387	0.1763
Intolerance	56	24 (42.9%)	32 (57.1%)	11.07 (2.79, N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	22.11 (2.79, N.A.)	1.407 (0.618, 3.205)	0.4243	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	33 (38.4%)	53 (61.6%)	N.A. (5.65, N.A.)	31	14 (45.2%)	17 (54.8%)	5.32 (1.91, N.A.)	0.628 (0.330, 1.195) 0.1568	0.3291
3	51	15 (29.4%)	36 (70.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.083 (0.453, 2.588) 0.8675	
>=4	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (1.08, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (1.84, N.A.)	2.111 (0.404, 11.023) 0.3824	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	30 (38.0%)	49 (62.0%)	N.A. (5.65, N.A.)	28	13 (46.4%)	15 (53.6%)	5.32 (1.87, N.A.)	0.603 (0.310, 1.171) 0.1353	0.3263
4	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	N.A. (5.72, N.A.)	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.189 (0.454, 3.113) 0.7372	
>=5	30	9 (30.0%)	21 (70.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	N.A. (2.04, N.A.)	1.415 (0.462, 4.337) 0.5550	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (2.79, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (2.04, N.A.)	1.251 (0.138, 11.300) 0.8528	0.8479
Wild Type	120	48 (40.0%)	72 (60.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	58	22 (37.9%)	36 (62.1%)	22.11 (3.75, N.A.)	1.002 (0.601, 1.670) 0.9941	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (2.83, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.265 (0.037, 1.909) 0.1884	0.2092
>=1%	138	49 (35.5%)	89 (64.5%)	N.A. (11.10, N.A.)	67	22 (32.8%)	45 (67.2%)	N.A. (5.32, N.A.)	0.996 (0.598, 1.658) 0.9892	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Distressed (Upset) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	31 (34.4%)	59 (65.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	16 (39.0%)	25 (61.0%)	22.11 (3.71, N.A.)	0.811 (0.441, 1.490)	0.5091 0.5461
Other	62	22 (35.5%)	40 (64.5%)	22.14 (8.34, N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.109 (0.491, 2.506)	0.8157

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	58 (38.2%)	94 (61.8%)	N.A. (10.94, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.228 (0.741, 2.038)	0.4337	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	29 (65.9%)	15 (34.1%)	2.79 (1.91, 8.31)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	22.11 (3.68, N.A.)	2.045 (0.890, 4.698)	0.0914	0.1006
No Major Cytogenetic Response	108	29 (26.9%)	79 (73.1%)	N.A. (22.08, N.A.)	50	14 (28.0%)	36 (72.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	0.850 (0.448, 1.613)	0.6313	
Sex											
Female	74	29 (39.2%)	45 (60.8%)	N.A. (5.59, N.A.)	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	22.11 (11.27, N.A.)	1.352 (0.667, 2.741)	0.4097	0.6920
Male	78	29 (37.2%)	49 (62.8%)	N.A. (8.31, N.A.)	27	10 (37.0%)	17 (63.0%)	N.A. (4.11, N.A.)	1.100 (0.528, 2.291)	0.8116	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	N.A. (1.91, N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.692 (0.353, 8.122)	0.5215 0.5227
Caucasian	116	42 (36.2%)	74 (63.8%)	N.A. (11.20, N.A.)	53	18 (34.0%)	35 (66.0%)	22.11 (5.55, N.A.)	1.055 (0.602, 1.851)	0.8608
Other	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	16.49 (1.05, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (4.11, N.A.)	3.366 (0.402, 28.143)	0.2658

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	50 (40.3%)	74 (59.7%)	N.A. (8.31, N.A.)	55	14 (25.5%)	41 (74.5%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.547 (0.852, 2.808)	0.1524	0.1058
>=65	28	8 (28.6%)	20 (71.4%)	22.08 (22.05, N.A.)	15	7 (46.7%)	8 (53.3%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.585 (0.211, 1.624)	0.3076	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	28 (30.1%)	65 (69.9%)	N.A. (22.05, N.A.)	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.129 (0.579, 2.201)	0.7348	0.9747
Intolerance	56	28 (50.0%)	28 (50.0%)	8.34 (2.79, N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	22.11 (1.91, N.A.)	1.149 (0.507, 2.600)	0.7526	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	35 (40.7%)	51 (59.3%)	22.08 (5.55, N.A.)	31	14 (45.2%)	17 (54.8%)	5.55 (1.94, N.A.)	0.847 (0.449, 1.598)	0.6215 0.3281
3	51	19 (37.3%)	32 (62.7%)	N.A. (8.31, N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.948 (0.767, 4.950)	0.1617
>=4	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	N.A. (2.76, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.776 (0.195, 16.198)	0.6231
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	33 (41.8%)	46 (58.2%)	22.08 (5.55, N.A.)	28	12 (42.9%)	16 (57.1%)	11.27 (1.94, N.A.)	0.933 (0.475, 1.831)	0.8512 0.1968
4	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	N.A. (2.76, N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (8.31, N.A.)	2.499 (0.905, 6.897)	0.0767
>=5	30	9 (30.0%)	21 (70.0%)	N.A. (8.34, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.712 (0.211, 2.398)	0.5952

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (1.12, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9842
Wild Type	120	53 (44.2%)	67 (55.8%)	22.08 (8.31, N.A.)	58	19 (32.8%)	39 (67.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.394 (0.814, 2.389)	0.2283	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	8 (57.1%)	6 (42.9%)	2.79 (0.95, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.91 (1.25, N.A.)	0.789 (0.138, 4.523)	0.8028	0.6193
>=1%	138	50 (36.2%)	88 (63.8%)	N.A. (10.94, N.A.)	67	19 (28.4%)	48 (71.6%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.257 (0.735, 2.149)	0.4111	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Shortness of Breath (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	35 (38.9%)	55 (61.1%)	N.A. (8.44, N.A.)	41	16 (39.0%)	25 (61.0%)	11.27 (4.11, N.A.)	0.868 (0.476, 1.582)	0.6566 0.0798
Other	62	23 (37.1%)	39 (62.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.408 (0.910, 6.372)	0.0763

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	49 (32.2%)	103 (67.8%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	11.07 (5.55, N.A.)	0.739 (0.451, 1.209)	0.2304	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	16 (36.4%)	28 (63.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	8.34 (5.55, N.A.)	0.769 (0.315, 1.879)	0.5766	0.9369
No Major Cytogenetic Response	108	33 (30.6%)	75 (69.4%)	N.A. (8.48, N.A.)	50	17 (34.0%)	33 (66.0%)	N.A. (3.75, N.A.)	0.737 (0.410, 1.325)	0.3125	
Sex											
Female	74	28 (37.8%)	46 (62.2%)	22.14 (8.44, N.A.)	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	8.34 (2.10, N.A.)	0.680 (0.361, 1.278)	0.2328	0.6374
Male	78	21 (26.9%)	57 (73.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	8 (29.6%)	19 (70.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.874 (0.384, 1.988)	0.7604	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	N.A. (2.79, N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (3.75, N.A.)	0.972 (0.193, 4.903)	0.9751 0.8026
Caucasian	116	39 (33.6%)	77 (66.4%)	N.A. (11.10, N.A.)	53	20 (37.7%)	33 (62.3%)	11.07 (3.94, N.A.)	0.731 (0.425, 1.258)	0.2606
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (1.87, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.414 (0.058, 2.955)	0.3855

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	45 (36.3%)	79 (63.7%)	N.A. (11.10, N.A.)	55	17 (30.9%)	38 (69.1%)	11.07 (5.55, N.A.)	0.941 (0.536, 1.651)	0.8430	0.0438
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	7 (46.7%)	8 (53.3%)	3.71 (1.87, N.A.)	0.233 (0.068, 0.802)	0.0207	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	26 (28.0%)	67 (72.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	17 (34.7%)	32 (65.3%)	11.07 (5.55, N.A.)	0.615 (0.332, 1.140)	0.1227	0.4450
Intolerance	56	22 (39.3%)	34 (60.7%)	N.A. (5.36, N.A.)	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.932 (0.392, 2.215)	0.8828	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	30 (34.9%)	56 (65.1%)	N.A. (8.41, N.A.)	31	12 (38.7%)	19 (61.3%)	8.31 (3.71, N.A.)	0.617 (0.312, 1.217) 0.1643	0.6901
3	51	16 (31.4%)	35 (68.6%)	N.A. (8.44, N.A.)	29	11 (37.9%)	18 (62.1%)	N.A. (2.04, N.A.)	0.708 (0.326, 1.538) 0.3899	
>=4	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (3.75, N.A.)	1.740 (0.179, 16.876) 0.6455	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	28 (35.4%)	51 (64.6%)	N.A. (8.41, N.A.)	28	10 (35.7%)	18 (64.3%)	11.07 (3.71, N.A.)	0.705 (0.340, 1.461) 0.3523	0.9952
4	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	26	10 (38.5%)	16 (61.5%)	8.34 (2.10, N.A.)	0.714 (0.316, 1.616) 0.4272	
>=5	30	7 (23.3%)	23 (76.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (2.04, N.A.)	0.758 (0.217, 2.652) 0.6774	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (8.31, N.A.)	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	5.55 (0.95, N.A.)	0.554 (0.123, 2.493)	0.4497	0.5826
Wild Type	120	44 (36.7%)	76 (63.3%)	N.A. (8.48, N.A.)	58	20 (34.5%)	38 (65.5%)	11.07 (5.55, N.A.)	0.866 (0.509, 1.475)	0.6086	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	5 (35.7%)	9 (64.3%)	N.A. (2.00, N.A.)	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9856
>=1%	138	44 (31.9%)	94 (68.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	67	24 (35.8%)	43 (64.2%)	11.07 (5.55, N.A.)	0.711 (0.430, 1.175)	0.1844	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Remembering Things (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	30 (33.3%)	60 (66.7%)	N.A. (8.48, N.A.)	41	15 (36.6%)	26 (63.4%)	11.07 (3.71, N.A.)	0.658 (0.352, 1.230)	0.1909 0.5915
Other	62	19 (30.6%)	43 (69.4%)	22.14 (11.10, N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.868 (0.391, 1.930)	0.7418

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	41 (27.0%)	111 (73.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	33 (47.1%)	37 (52.9%)	2.92 (1.87, N.A.)	0.413 (0.258, 0.661) 0.0002		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	12 (27.3%)	32 (72.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	20	11 (55.0%)	9 (45.0%)	1.25 (0.95, N.A.)	0.244 (0.106, 0.564) 0.0010		
No Major Cytogenetic	108	29 (26.9%)	79 (73.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	50	22 (44.0%)	28 (56.0%)	5.95 (1.87, N.A.)	0.501 (0.287, 0.875) 0.0150		
Sex											
Female	74	18 (24.3%)	56 (75.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	43	23 (53.5%)	20 (46.5%)	1.91 (0.99, N.A.)	0.257 (0.135, 0.491) <0.0001		
Male	78	23 (29.5%)	55 (70.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	27	10 (37.0%)	17 (63.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.750 (0.355, 1.587) 0.4606		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	22.14 (8.31, N.A.)	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	0.95 (0.95, N.A.)	0.295 (0.095, 0.914) 0.0340	0.4058
Caucasian	116	29 (25.0%)	87 (75.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	53	26 (49.1%)	27 (50.9%)	2.56 (1.25, N.A.)	0.392 (0.229, 0.671) 0.0007	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	22.14 (0.99, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.611 (0.177, 14.651) 0.6850	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	34 (27.4%)	90 (72.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	55	21 (38.2%)	34 (61.8%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.500 (0.287, 0.869)	0.0139	0.0985
>=65	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (11.24, N.A.)	15	12 (80.0%)	3 (20.0%)	1.87 (0.92, 5.95)	0.201 (0.078, 0.515)	0.0009	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	22 (23.7%)	71 (76.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	21 (42.9%)	28 (57.1%)	8.31 (1.18, N.A.)	0.431 (0.234, 0.793)	0.0069	0.6528
Intolerance	56	18 (32.1%)	38 (67.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	21	12 (57.1%)	9 (42.9%)	1.91 (0.95, N.A.)	0.342 (0.156, 0.750)	0.0074	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	24 (27.9%)	62 (72.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	16 (51.6%)	15 (48.4%)	1.91 (0.99, N.A.)	0.406 (0.211, 0.780)	0.0068	0.9233
3	51	15 (29.4%)	36 (70.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	14 (48.3%)	15 (51.7%)	5.95 (0.99, N.A.)	0.429 (0.204, 0.904)	0.0257	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (1.08, N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.289 (0.047, 1.759)	0.1789	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	21 (26.6%)	58 (73.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	14 (50.0%)	14 (50.0%)	1.91 (0.99, N.A.)	0.392 (0.196, 0.782)	0.0079	0.6666
4	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	26	11 (42.3%)	15 (57.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.536 (0.239, 1.198)	0.1288	
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	8 (50.0%)	8 (50.0%)	5.95 (0.95, N.A.)	0.293 (0.099, 0.865)	0.0260	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (5.49, N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.92, N.A.)	0.870 (0.159, 4.773)	0.8819 0.4146
Wild Type	120	36 (30.0%)	84 (70.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	58	30 (51.7%)	28 (48.3%)	1.91 (1.05, N.A.)	0.416 (0.253, 0.683)	0.0006
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.091 (0.013, 0.629)	0.0150 0.1131
>=1%	138	38 (27.5%)	100 (72.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	67	30 (44.8%)	37 (55.2%)	5.95 (1.87, N.A.)	0.459 (0.282, 0.748)	0.0018

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	24 (26.7%)	66 (73.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	21 (51.2%)	20 (48.8%)	2.56 (1.18, N.A.)	0.373 (0.205, 0.677) 0.0012	0.5917
Other	62	17 (27.4%)	45 (72.6%)	22.14 (22.14, N.A.)	29	12 (41.4%)	17 (58.6%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.484 (0.229, 1.023) 0.0570	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	60 (39.5%)	92 (60.5%)	22.28 (22.08, N.A.)	70	29 (41.4%)	41 (58.6%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.917 (0.585, 1.435)	0.7169	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	14 (31.8%)	30 (68.2%)	N.A. (8.34, N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.756 (0.313, 1.824)	0.5449	0.6264
No Major Cytogenetic Response	108	46 (42.6%)	62 (57.4%)	22.11 (5.49, N.A.)	50	21 (42.0%)	29 (58.0%)	5.55 (1.91, N.A.)	0.973 (0.579, 1.636)	0.9252	
Sex											
Female	74	33 (44.6%)	41 (55.4%)	22.11 (5.49, N.A.)	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.028 (0.560, 1.887)	0.9360	0.5867
Male	78	27 (34.6%)	51 (65.4%)	N.A. (5.62, N.A.)	27	13 (48.1%)	14 (51.9%)	5.55 (1.25, N.A.)	0.799 (0.408, 1.561)	0.5214	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	N.A. (1.87, N.A.)	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.915 (0.268, 3.124)	0.8954 0.7840
Caucasian	116	46 (39.7%)	70 (60.3%)	N.A. (5.62, N.A.)	53	22 (41.5%)	31 (58.5%)	N.A. (2.07, N.A.)	0.982 (0.584, 1.651)	0.9510
Other	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	22.28 (1.05, N.A.)	6	3 (50.0%)	3 (50.0%)	4.11 (0.95, N.A.)	0.566 (0.132, 2.433)	0.4530

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	51 (41.1%)	73 (58.9%)	22.28 (8.34, N.A.)	55	20 (36.4%)	35 (63.6%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.085 (0.644, 1.826)	0.7725	0.1655
>=65	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	N.A. (2.83, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	1.91 (0.95, N.A.)	0.512 (0.202, 1.295)	0.1579	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	32 (34.4%)	61 (65.6%)	22.28 (22.11, N.A.)	49	20 (40.8%)	29 (59.2%)	N.A. (2.07, N.A.)	0.754 (0.429, 1.327)	0.3334	0.3266
Intolerance	56	27 (48.2%)	29 (51.8%)	22.08 (1.97, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	5.55 (1.12, N.A.)	1.221 (0.564, 2.644)	0.6257	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	36 (41.9%)	50 (58.1%)	22.11 (5.62, N.A.)	31	17 (54.8%)	14 (45.2%)	1.91 (1.12, N.A.)	0.627 (0.346, 1.134)	0.1225	0.3288
3	51	19 (37.3%)	32 (62.7%)	22.28 (5.49, N.A.)	29	10 (34.5%)	19 (65.5%)	N.A. (2.83, N.A.)	1.157 (0.535, 2.501)	0.7237	
>=4	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.667 (0.319, 8.724)	0.5562	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	33 (41.8%)	46 (58.2%)	22.11 (5.62, N.A.)	28	14 (50.0%)	14 (50.0%)	2.07 (1.18, N.A.)	0.694 (0.367, 1.313)	0.2648	0.6319
4	43	19 (44.2%)	24 (55.8%)	22.28 (1.87, N.A.)	26	11 (42.3%)	15 (57.7%)	5.55 (1.91, N.A.)	1.000 (0.474, 2.111)	0.9997	
>=5	30	8 (26.7%)	22 (73.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.231 (0.363, 4.172)	0.7520	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	7 (41.2%)	10 (58.8%)	22.11 (1.87, N.A.)	8	4 (50.0%)	4 (50.0%)	5.55 (0.95, N.A.)	0.730 (0.212, 2.507) 0.6297	0.6231
Wild Type	120	50 (41.7%)	70 (58.3%)	22.28 (8.34, N.A.)	58	24 (41.4%)	34 (58.6%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.020 (0.621, 1.673) 0.9443	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	5 (35.7%)	9 (64.3%)	N.A. (1.87, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.210 (0.029, 1.490) 0.1184	0.1375
>=1%	138	55 (39.9%)	83 (60.1%)	22.28 (8.34, N.A.)	67	27 (40.3%)	40 (59.7%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.962 (0.605, 1.531) 0.8799	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Drowsy (Sleepy) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	33 (36.7%)	57 (63.3%)	22.28 (22.11, N.A.)	41	17 (41.5%)	24 (58.5%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.768 (0.422, 1.396)	0.3934	0.3748
Other	62	27 (43.5%)	35 (56.5%)	22.11 (2.76, N.A.)	29	12 (41.4%)	17 (58.6%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.166 (0.584, 2.328)	0.6770	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.885 (0.522, 1.500) 0.6623		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	18 (40.9%)	26 (59.1%)	22.14 (5.55, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	N.A. (1.81, N.A.)	0.871 (0.360, 2.106) 0.7718		
No Major Cytogenetic	108	28 (25.9%)	80 (74.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	14 (28.0%)	36 (72.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.898 (0.470, 1.713) 0.7560		
Sex											
Female	74	29 (39.2%)	45 (60.8%)	22.14 (3.84, N.A.)	43	12 (27.9%)	31 (72.1%)	N.A. (7.20, N.A.)	1.257 (0.636, 2.485) 0.5203		
Male	78	17 (21.8%)	61 (78.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.559 (0.242, 1.291) 0.1739		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	N.A. (2.76, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.709 (0.179, 2.815)	0.6376 0.9412
Caucasian	116	34 (29.3%)	82 (70.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.907 (0.494, 1.666)	0.7667
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (1.87, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (1.05, N.A.)	0.771 (0.127, 4.678)	0.7898

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	42 (33.9%)	82 (66.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	55	13 (23.6%)	42 (76.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.303 (0.695, 2.443)	0.4176	0.0051
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	8 (53.3%)	7 (46.7%)	7.20 (0.95, N.A.)	0.187 (0.056, 0.629)	0.0067	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	27 (29.0%)	66 (71.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	12 (24.5%)	37 (75.5%)	N.A. (7.20, N.A.)	1.037 (0.519, 2.072)	0.9249	0.4070
Intolerance	56	18 (32.1%)	38 (67.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	8.31 (1.81, N.A.)	0.658 (0.288, 1.501)	0.3248	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	26 (30.2%)	60 (69.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	9 (29.0%)	22 (71.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.788 (0.362, 1.713)	0.5583 0.9017
3	51	18 (35.3%)	33 (64.7%)	N.A. (8.31, N.A.)	29	11 (37.9%)	18 (62.1%)	8.31 (2.56, N.A.)	0.956 (0.446, 2.048)	0.9157
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.261 (0.113, 14.096)	0.8607
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	25 (31.6%)	54 (68.4%)	N.A. (8.41, N.A.)	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.976 (0.416, 2.291)	0.9590 0.8784
4	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	22.14 (2.83, N.A.)	26	10 (38.5%)	16 (61.5%)	8.31 (1.87, N.A.)	0.946 (0.427, 2.095)	0.8988
>=5	30	5 (16.7%)	25 (83.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.657 (0.171, 2.521)	0.5516

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	5 (29.4%)	12 (70.6%)	N.A. (1.87, N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (1.12, N.A.)	1.179 (0.228, 6.100)	0.8548 0.7114
Wild Type	120	37 (30.8%)	83 (69.2%)	N.A. (22.14, N.A.)	58	19 (32.8%)	39 (67.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.848 (0.479, 1.503)	0.5849
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	N.A. (2.00, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.81 (0.99, N.A.)	0.162 (0.023, 1.125)	0.0653 0.0857
>=1%	138	40 (29.0%)	98 (71.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	67	19 (28.4%)	48 (71.6%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.953 (0.545, 1.665)	0.8748

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	26 (28.9%)	64 (71.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	11 (26.8%)	30 (73.2%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.935 (0.456, 1.918)	0.8644 0.8303
Other	62	20 (32.3%)	42 (67.7%)	22.14 (8.31, N.A.)	29	10 (34.5%)	19 (65.5%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.833 (0.385, 1.804)	0.6567

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.835 (0.490, 1.425)	0.5194	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	15 (34.1%)	29 (65.9%)	N.A. (22.08, N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	11.07 (1.25, N.A.)	0.548 (0.230, 1.301)	0.1736	0.2270
No Major	108	31 (28.7%)	77 (71.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	12 (24.0%)	38 (76.0%)	N.A. (21.85, N.A.)	1.075 (0.550, 2.098)	0.8442	
Cytogenetic Response											
Sex											
Female	74	26 (35.1%)	48 (64.9%)	N.A. (8.41, N.A.)	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	N.A. (5.52, N.A.)	1.016 (0.497, 2.076)	0.9683	0.4389
Male	78	20 (25.6%)	58 (74.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.663 (0.295, 1.489)	0.3238	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.491 (0.087, 2.779)	0.4290	0.7961
Caucasian	116	38 (32.8%)	78 (67.2%)	N.A. (11.20, N.A.)	53	17 (32.1%)	36 (67.9%)	21.85 (5.52, N.A.)	0.889 (0.498, 1.587)	0.7033	
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.13, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.097 (0.112, 10.696)	0.9422	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	39 (31.5%)	85 (68.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	55	13 (23.6%)	42 (76.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.027 (0.546, 1.932)	0.9395	0.1903
>=65	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	15	7 (46.7%)	8 (53.3%)	21.85 (1.87, N.A.)	0.453 (0.158, 1.300)	0.1413	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	21 (22.6%)	72 (77.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	N.A. (5.52, N.A.)	0.641 (0.319, 1.288)	0.2135	0.3218
Intolerance	56	24 (42.9%)	32 (57.1%)	22.11 (3.71, N.A.)	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	21.85 (1.91, N.A.)	1.126 (0.472, 2.688)	0.8011	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	23 (26.7%)	63 (73.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	12 (38.7%)	19 (61.3%)	11.07 (1.87, N.A.)	0.470 (0.226, 0.977)	0.0427	0.0701
3	51	16 (31.4%)	35 (68.6%)	N.A. (8.31, N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (21.85, N.A.)	1.072 (0.437, 2.628)	0.8888	
>=4	15	7 (46.7%)	8 (53.3%)	11.20 (0.95, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	5.202 (0.633, 42.755)	0.1250	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	22 (27.8%)	57 (72.2%)	N.A. (22.08, N.A.)	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	11.07 (1.84, N.A.)	0.489 (0.230, 1.040)	0.0626	0.1304
4	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	N.A. (21.85, N.A.)	0.898 (0.330, 2.443)	0.8440	
>=5	30	13 (43.3%)	17 (56.7%)	22.11 (2.99, N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (2.04, N.A.)	2.233 (0.615, 8.101)	0.2239	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	21.85 (2.04, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	0.9846
Wild Type	120	43 (35.8%)	77 (64.2%)	N.A. (11.10, N.A.)	58	17 (29.3%)	41 (70.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.068 (0.604, 1.889) 0.8332	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.046 (0.006, 0.375) 0.0040	0.0061
>=1%	138	42 (30.4%)	96 (69.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	67	18 (26.9%)	49 (73.1%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.954 (0.546, 1.669) 0.8788	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Sad (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	26 (28.9%)	64 (71.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	41	14 (34.1%)	27 (65.9%)	11.07 (3.71, N.A.)	0.623 (0.321, 1.210) 0.1633	0.1847
Other	62	20 (32.3%)	42 (67.7%)	N.A. (8.31, N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (21.85, N.A.)	1.348 (0.534, 3.398) 0.5383	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	15 (9.9%)	137 (90.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.232 (0.116, 0.462)	<0.0001	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	7 (15.9%)	37 (84.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.280 (0.097, 0.813)	0.0191	0.6700
No Major Cytogenetic Response	108	8 (7.4%)	100 (92.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	13 (26.0%)	37 (74.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.208 (0.086, 0.504)	0.0005	
Sex											
Female	74	7 (9.5%)	67 (90.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	N.A. (2.56, N.A.)	0.170 (0.066, 0.436)	0.0002	0.2912
Male	78	8 (10.3%)	70 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.365 (0.125, 1.070)	0.0659	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.241 (0.033, 1.748)	0.1598	0.9996
Caucasian	116	12 (10.3%)	104 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.235 (0.109, 0.506)	0.0002	
Other	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (1.05, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	14 (11.3%)	110 (88.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	18 (32.7%)	37 (67.3%)	N.A. (2.56, N.A.)	0.231 (0.112, 0.473)	<0.0001	0.9215
>=65	28	1 (3.6%)	27 (96.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.203 (0.018, 2.252)	0.1955	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	5 (5.4%)	88 (94.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	14 (28.6%)	35 (71.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.130 (0.046, 0.367)	0.0001	0.1443
Intolerance	56	10 (17.9%)	46 (82.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.394 (0.136, 1.141)	0.0858	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	9 (10.5%)	77 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	8 (25.8%)	23 (74.2%)	N.A. (2.07, N.A.)	0.246 (0.093, 0.653) 0.0049	0.9966
3	51	6 (11.8%)	45 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	10 (34.5%)	19 (65.5%)	N.A. (2.56, N.A.)	0.232 (0.082, 0.656) 0.0059	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	7 (8.9%)	72 (91.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	8 (28.6%)	20 (71.4%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.185 (0.066, 0.519) 0.0014	0.8392
4	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	8 (30.8%)	18 (69.2%)	N.A. (1.05, N.A.)	0.256 (0.082, 0.803) 0.0193	
>=5	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.309 (0.067, 1.428) 0.1328	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9915
Wild Type	120	15 (12.5%)	105 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	18 (31.0%)	40 (69.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.282 (0.139, 0.571)	0.0005	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.096 (0.006, 1.630)	0.1047	0.5420
>=1%	138	13 (9.4%)	125 (90.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	19 (28.4%)	48 (71.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.238 (0.116, 0.491)	0.0001	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Vomiting (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	8 (8.9%)	82 (91.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	13 (31.7%)	28 (68.3%)	N.A. (2.07, N.A.)	0.190 (0.078, 0.464) 0.0003	0.4837
Other	62	7 (11.3%)	55 (88.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.310 (0.107, 0.902) 0.0314	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.071 (0.612, 1.875)	0.8208	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	22 (50.0%)	22 (50.0%)	22.11 (3.75, N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	N.A. (1.02, N.A.)	1.056 (0.425, 2.626)	0.9143	0.9973
No Major Cytogenetic Response	108	28 (25.9%)	80 (74.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	11 (22.0%)	39 (78.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.054 (0.523, 2.126)	0.8922	
Sex											
Female	74	27 (36.5%)	47 (63.5%)	22.18 (10.94, N.A.)	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	22.11 (22.11, N.A.)	1.239 (0.587, 2.615)	0.5853	0.6238
Male	78	23 (29.5%)	55 (70.5%)	N.A. (22.08, N.A.)	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.931 (0.394, 2.197)	0.8794	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	22.14 (8.31, N.A.)	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9712
Caucasian	116	38 (32.8%)	78 (67.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	53	15 (28.3%)	38 (71.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.937 (0.511, 1.718)	0.8445	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (1.87, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.171 (0.212, 6.454)	0.8665	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	44 (35.5%)	80 (64.5%)	22.18 (22.08, N.A.)	55	11 (20.0%)	44 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.361 (0.699, 2.652)	0.3708	0.1105
>=65	28	6 (21.4%)	22 (78.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	22.11 (1.87, N.A.)	0.467 (0.150, 1.453)	0.1900	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	29 (31.2%)	64 (68.8%)	22.18 (22.08, N.A.)	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.619 (0.733, 3.576)	0.2354	0.0664
Intolerance	56	20 (35.7%)	36 (64.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	5.55 (1.02, N.A.)	0.548 (0.238, 1.262)	0.1583	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	29 (33.7%)	57 (66.3%)	22.18 (11.07, N.A.)	31	8 (25.8%)	23 (74.2%)	N.A. (2.92, N.A.)	0.933 (0.415, 2.095) 0.8757	0.7302
3	51	17 (33.3%)	34 (66.7%)	N.A. (5.65, N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.025 (0.436, 2.410) 0.9584	
>=4	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	N.A. (2.76, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (3.78, N.A.)	2.420 (0.266, 21.998) 0.4410	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	27 (34.2%)	52 (65.8%)	22.18 (11.04, N.A.)	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (2.92, N.A.)	0.914 (0.390, 2.141) 0.8470	0.8030
4	43	15 (34.9%)	28 (65.1%)	N.A. (3.71, N.A.)	26	8 (30.8%)	18 (69.2%)	N.A. (2.83, N.A.)	1.087 (0.455, 2.598) 0.8609	
>=5	30	8 (26.7%)	22 (73.3%)	N.A. (8.31, N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	N.A. (3.78, N.A.)	1.668 (0.346, 8.034) 0.5342	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	4 (50.0%)	4 (50.0%)	5.55 (0.92, N.A.)	0.179 (0.032, 0.986) 0.0477	0.0200
Wild Type	120	46 (38.3%)	74 (61.7%)	22.18 (11.04, N.A.)	58	12 (20.7%)	46 (79.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.570 (0.823, 2.994) 0.1719	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.181 (0.026, 1.257) 0.0835	0.0623
>=1%	138	46 (33.3%)	92 (66.7%)	22.18 (22.11, N.A.)	67	15 (22.4%)	52 (77.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.246 (0.691, 2.245) 0.4741	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
Geographic region											
EU	90	31 (34.4%)	59 (65.6%)	22.18 (11.07, N.A.)	41	13 (31.7%)	28 (68.3%)	N.A. (2.92, N.A.)	0.741 (0.384, 1.431)	0.3780	0.1130
Other	62	19 (30.6%)	43 (69.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	2.064 (0.694, 6.134)	0.1937	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	33 (21.7%)	119 (78.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	40 (57.1%)	30 (42.9%)	1.91 (0.99, 3.78)	0.203 (0.125, 0.329)	<0.0001	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic Response											
Major	44	12 (27.3%)	32 (72.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	20	13 (65.0%)	7 (35.0%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.163 (0.072, 0.366)	<0.0001	0.6504
No	108	21 (19.4%)	87 (80.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	27 (54.0%)	23 (46.0%)	2.07 (1.02, 8.31)	0.204 (0.114, 0.366)	<0.0001	
Sex											
Female	74	13 (17.6%)	61 (82.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	25 (58.1%)	18 (41.9%)	1.05 (0.95, 2.83)	0.131 (0.065, 0.264)	<0.0001	0.0773
Male	78	20 (25.6%)	58 (74.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	27	15 (55.6%)	12 (44.4%)	2.56 (0.99, N.A.)	0.313 (0.158, 0.623)	0.0010	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	N.A. (2.83, N.A.)	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	1.97 (0.95, N.A.)	0.312 (0.098, 0.997)	0.0490 0.5383
Caucasian	116	25 (21.6%)	91 (78.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	31 (58.5%)	22 (41.5%)	1.84 (0.99, 3.78)	0.194 (0.112, 0.337)	<0.0001
Other	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (1.25, N.A.)	6	3 (50.0%)	3 (50.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.076 (0.008, 0.750)	0.0272

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	29 (23.4%)	95 (76.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	30 (54.5%)	25 (45.5%)	1.84 (0.99, 5.55)	0.229 (0.136, 0.387)	<0.0001	0.2275
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (10.87, N.A.)	15	10 (66.7%)	5 (33.3%)	2.56 (0.95, N.A.)	0.105 (0.032, 0.339)	0.0002	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	16 (17.2%)	77 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	29 (59.2%)	20 (40.8%)	1.84 (0.99, 2.83)	0.161 (0.086, 0.300)	<0.0001	0.2573
Intolerance	56	17 (30.4%)	39 (69.6%)	N.A. (10.87, N.A.)	21	11 (52.4%)	10 (47.6%)	2.56 (0.95, N.A.)	0.288 (0.129, 0.643)	0.0024	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	20 (23.3%)	66 (76.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	20 (64.5%)	11 (35.5%)	1.91 (0.95, 2.56)	0.177 (0.091, 0.343) <0.0001	0.5750
3	51	11 (21.6%)	40 (78.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	14 (48.3%)	15 (51.7%)	1.84 (0.95, N.A.)	0.266 (0.119, 0.593) 0.0012	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (5.55, N.A.)	10	6 (60.0%)	4 (40.0%)	1.84 (0.95, N.A.)	0.113 (0.022, 0.576) 0.0087	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	19 (24.1%)	60 (75.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	18 (64.3%)	10 (35.7%)	1.91 (0.95, 2.83)	0.175 (0.088, 0.349) <0.0001	0.6589
4	43	8 (18.6%)	35 (81.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	12 (46.2%)	14 (53.8%)	1.97 (0.95, N.A.)	0.264 (0.106, 0.657) 0.0042	
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	10 (62.5%)	6 (37.5%)	1.08 (0.95, N.A.)	0.142 (0.049, 0.411) 0.0003	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (3.71, N.A.)	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	N.A. (0.92, N.A.)	0.339 (0.074, 1.555)	0.1646 0.5092
Wild Type	120	27 (22.5%)	93 (77.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	36 (62.1%)	22 (37.9%)	1.18 (0.99, 2.56)	0.197 (0.116, 0.333)	<0.0001
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	5 (35.7%)	9 (64.3%)	N.A. (1.08, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.245 (0.036, 1.661)	0.1503 0.7991
>=1%	138	28 (20.3%)	110 (79.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	38 (56.7%)	29 (43.3%)	1.91 (0.99, 3.78)	0.190 (0.114, 0.317)	<0.0001

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Diarrhea (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	19 (21.1%)	71 (78.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	24 (58.5%)	17 (41.5%)	1.91 (1.02, 3.78)	0.175 (0.093, 0.328) <0.0001	0.4590
Other	62	14 (22.6%)	48 (77.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	16 (55.2%)	13 (44.8%)	1.84 (0.95, N.A.)	0.250 (0.121, 0.519) 0.0002	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	42 (27.6%)	110 (72.4%)	N.A. (22.21, N.A.)	70	16 (22.9%)	54 (77.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.063 (0.594, 1.903)	0.8485	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	15 (34.1%)	29 (65.9%)	N.A. (22.11, N.A.)	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.363 (0.450, 4.127)	0.5962	0.5948
No Major Cytogenetic Response	108	27 (25.0%)	81 (75.0%)	N.A. (22.21, N.A.)	50	12 (24.0%)	38 (76.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.958 (0.484, 1.900)	0.9108	
Sex											
Female	74	16 (21.6%)	58 (78.4%)	N.A. (22.21, N.A.)	43	8 (18.6%)	35 (81.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.897 (0.379, 2.123)	0.8167	0.6891
Male	78	26 (33.3%)	52 (66.7%)	N.A. (11.04, N.A.)	27	8 (29.6%)	19 (70.4%)	N.A. (2.83, N.A.)	1.141 (0.512, 2.541)	0.7605	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.524 (0.123, 2.237)	0.3895	0.7298
Caucasian	116	31 (26.7%)	85 (73.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	53	13 (24.5%)	40 (75.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.998 (0.518, 1.923)	0.9948	
Other	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	N.A. (0.72, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	36 (29.0%)	88 (71.0%)	N.A. (22.21, N.A.)	55	10 (18.2%)	45 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.418 (0.700, 2.873)	0.3379	0.0703
>=65	28	6 (21.4%)	22 (78.6%)	N.A. (8.31, N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N.A. (1.84, N.A.)	0.414 (0.133, 1.288)	0.1277	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	20 (21.5%)	73 (78.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.119 (0.490, 2.555)	0.8026	0.7569
Intolerance	56	21 (37.5%)	35 (62.5%)	22.21 (8.31, N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.928 (0.400, 2.152)	0.8716	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	28 (32.6%)	58 (67.4%)	22.21 (22.11, N.A.)	31	7 (22.6%)	24 (77.4%)	N.A. (2.83, N.A.)	1.205 (0.518, 2.800)	0.6781 0.6850
3	51	11 (21.6%)	40 (78.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.735 (0.290, 1.867)	0.5285
>=4	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (1.08, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.554 (0.157, 15.355)	0.7192
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	26 (32.9%)	53 (67.1%)	22.21 (22.08, N.A.)	28	6 (21.4%)	22 (78.6%)	N.A. (2.83, N.A.)	1.282 (0.523, 3.143)	0.5988 0.7852
4	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	7 (26.9%)	19 (73.1%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.822 (0.308, 2.193)	0.7093
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.864 (0.210, 3.551)	0.8506

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (1.84, N.A.)	0.413 (0.026, 6.627)	0.5436 0.4813
Wild Type	120	38 (31.7%)	82 (68.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.147 (0.624, 2.109)	0.6707
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (1.87, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.562 (0.046, 6.910)	0.6656 0.6123
>=1%	138	38 (27.5%)	100 (72.5%)	N.A. (22.21, N.A.)	67	15 (22.4%)	52 (77.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.100 (0.601, 2.014)	0.7701

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Swollen limbs (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	27 (30.0%)	63 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	41	10 (24.4%)	31 (75.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.052 (0.505, 2.191)	0.8998	0.9861
Other	62	15 (24.2%)	47 (75.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.064 (0.409, 2.765)	0.9071	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	60 (39.5%)	92 (60.5%)	22.28 (5.72, N.A.)	70	31 (44.3%)	39 (55.7%)	8.31 (2.79, N.A.)	0.784 (0.505, 1.216) 0.2799		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	19 (43.2%)	25 (56.8%)	N.A. (3.48, N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.893 (0.387, 2.059) 0.8020		
No Major Cytogenetic	108	41 (38.0%)	67 (62.0%)	22.28 (5.68, N.A.)	50	23 (46.0%)	27 (54.0%)	5.52 (2.79, N.A.)	0.751 (0.450, 1.255) 0.2781		
Sex											
Female	74	27 (36.5%)	47 (63.5%)	22.28 (5.59, N.A.)	43	18 (41.9%)	25 (58.1%)	11.07 (2.79, N.A.)	0.644 (0.352, 1.176) 0.1523		
Male	78	33 (42.3%)	45 (57.7%)	11.07 (5.55, N.A.)	27	13 (48.1%)	14 (51.9%)	3.75 (1.91, N.A.)	0.961 (0.499, 1.852) 0.9129		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	11.07 (1.87, N.A.)	11	7 (63.6%)	4 (36.4%)	2.79 (0.95, 8.31)	0.487 (0.182, 1.303)	0.1524	0.6926
Caucasian	116	46 (39.7%)	70 (60.3%)	N.A. (5.59, N.A.)	53	24 (45.3%)	29 (54.7%)	5.52 (1.91, N.A.)	0.788 (0.478, 1.302)	0.3586	
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	22.28 (0.72, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	49 (39.5%)	75 (60.5%)	22.28 (5.68, N.A.)	55	24 (43.6%)	31 (56.4%)	3.94 (2.79, N.A.)	0.779 (0.475, 1.277)	0.3266	0.9697
>=65	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	N.A. (3.48, N.A.)	15	7 (46.7%)	8 (53.3%)	8.31 (1.84, N.A.)	0.763 (0.295, 1.971)	0.5882	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	34 (36.6%)	59 (63.4%)	22.28 (8.31, N.A.)	49	21 (42.9%)	28 (57.1%)	8.31 (2.79, N.A.)	0.750 (0.433, 1.300)	0.3103	0.9480
Intolerance	56	24 (42.9%)	32 (57.1%)	8.31 (3.71, N.A.)	21	10 (47.6%)	11 (52.4%)	3.71 (1.84, N.A.)	0.727 (0.340, 1.556)	0.4197	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	36 (41.9%)	50 (58.1%)	N.A. (5.59, N.A.)	31	16 (51.6%)	15 (48.4%)	3.94 (0.95, N.A.)	0.558 (0.302, 1.034)	0.0632 0.4408
3	51	21 (41.2%)	30 (58.8%)	22.28 (3.71, N.A.)	29	12 (41.4%)	17 (58.6%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.039 (0.504, 2.139)	0.9245
>=4	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.689 (0.136, 3.481)	0.6649
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	31 (39.2%)	48 (60.8%)	N.A. (5.62, N.A.)	28	13 (46.4%)	15 (53.6%)	3.94 (0.99, N.A.)	0.548 (0.283, 1.064)	0.0751 0.3256
4	43	22 (51.2%)	21 (48.8%)	5.62 (1.91, N.A.)	26	13 (50.0%)	13 (50.0%)	3.75 (1.91, N.A.)	1.139 (0.569, 2.279)	0.7261
>=5	30	7 (23.3%)	23 (76.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.749 (0.233, 2.404)	0.6399

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	5 (29.4%)	12 (70.6%)	N.A. (3.71, N.A.)	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.817 (0.195, 3.429) 0.7948	0.9909
Wild Type	120	52 (43.3%)	68 (56.7%)	22.28 (5.62, N.A.)	58	27 (46.6%)	31 (53.4%)	8.31 (2.79, N.A.)	0.810 (0.505, 1.300) 0.3889	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	8 (57.1%)	6 (42.9%)	5.59 (1.08, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	1.457 (0.140, 15.160) 0.7655	0.5802
>=1%	138	52 (37.7%)	86 (62.3%)	22.28 (8.31, N.A.)	67	30 (44.8%)	37 (55.2%)	5.52 (2.79, N.A.)	0.741 (0.470, 1.167) 0.1971	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Rash (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	37 (41.1%)	53 (58.9%)	22.28 (5.62, N.A.)	41	16 (39.0%)	25 (61.0%)	5.52 (1.91, N.A.)	0.833 (0.460, 1.508) 0.5573	0.7619
Other	62	23 (37.1%)	39 (62.9%)	N.A. (3.71, N.A.)	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	8.31 (1.91, N.A.)	0.726 (0.377, 1.400) 0.3453	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.011 (0.605, 1.688) 0.9711		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	20 (45.5%)	24 (54.5%)	22.11 (3.71, N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	N.A. (1.84, N.A.)	1.325 (0.530, 3.308) 0.5584 0.4719		
No Major Cytogenetic	108	30 (27.8%)	78 (72.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	15 (30.0%)	35 (70.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.883 (0.474, 1.646) 0.7089		
Sex											
Female	74	23 (31.1%)	51 (68.9%)	N.A. (22.11, N.A.)	43	12 (27.9%)	31 (72.1%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.918 (0.453, 1.861) 0.8239 0.7435		
Male	78	27 (34.6%)	51 (65.4%)	N.A. (8.38, N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.093 (0.510, 2.343) 0.8307		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	N.A. (1.87, N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.783 (0.212, 14.996)	0.6068	0.8489
Caucasian	116	39 (33.6%)	77 (66.4%)	N.A. (9.69, N.A.)	53	18 (34.0%)	35 (66.0%)	N.A. (5.52, N.A.)	0.969 (0.551, 1.705)	0.9205	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.72, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.193 (0.217, 6.561)	0.8499	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	45 (36.3%)	79 (63.7%)	N.A. (9.69, N.A.)	55	16 (29.1%)	39 (70.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.152 (0.649, 2.045)	0.6416	0.2586
>=65	28	5 (17.9%)	23 (82.1%)	N.A. (8.41, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	11.07 (1.91, N.A.)	0.524 (0.152, 1.813)	0.3119	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	30 (32.3%)	63 (67.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	49	12 (24.5%)	37 (75.5%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.357 (0.692, 2.660)	0.3810	0.0768
Intolerance	56	19 (33.9%)	37 (66.1%)	N.A. (8.31, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	8.31 (1.02, N.A.)	0.524 (0.234, 1.174)	0.1163	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	27 (31.4%)	59 (68.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	31	8 (25.8%)	23 (74.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.003 (0.449, 2.242) 0.9945	0.7979
3	51	21 (41.2%)	30 (58.8%)	N.A. (3.71, N.A.)	29	11 (37.9%)	18 (62.1%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.207 (0.575, 2.533) 0.6317	
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (3.61, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.605 (0.084, 4.369) 0.6313	
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	25 (31.6%)	54 (68.4%)	N.A. (22.11, N.A.)	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (3.94, N.A.)	1.015 (0.436, 2.365) 0.9749	0.5431
4	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	N.A. (1.91, N.A.)	26	9 (34.6%)	17 (65.4%)	11.07 (5.52, N.A.)	1.448 (0.636, 3.300) 0.3846	
>=5	30	9 (30.0%)	21 (70.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.665 (0.215, 2.057) 0.4888	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	6 (35.3%)	11 (64.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	8	4 (50.0%)	4 (50.0%)	3.78 (0.92, N.A.)	0.549 (0.152, 1.989) 0.3676	0.2653
Wild Type	120	41 (34.2%)	79 (65.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	58	16 (27.6%)	42 (72.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.235 (0.687, 2.218) 0.4901	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	N.A. (2.76, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.659 (0.067, 6.509) 0.7340	0.7072
>=1%	138	44 (31.9%)	94 (68.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	67	20 (29.9%)	47 (70.1%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.035 (0.608, 1.763) 0.9061	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Muscle Soreness (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	27 (30.0%)	63 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	41	14 (34.1%)	27 (65.9%)	N.A. (3.94, N.A.)	0.779 (0.405, 1.500) 0.4644	0.2413
Other	62	23 (37.1%)	39 (62.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.485 (0.634, 3.480) 0.3691	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	39 (25.7%)	113 (74.3%)	N.A. (22.24, N.A.)	70	14 (20.0%)	56 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.004 (0.540, 1.866)	0.9902	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	11 (25.0%)	33 (75.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	N.A. (5.59, N.A.)	0.781 (0.247, 2.474)	0.6874	0.6606
No Major Cytogenetic Response	108	28 (25.9%)	80 (74.1%)	N.A. (22.24, N.A.)	50	10 (20.0%)	40 (80.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.059 (0.511, 2.194)	0.8869	
Sex											
Female	74	25 (33.8%)	49 (66.2%)	N.A. (8.41, N.A.)	43	9 (20.9%)	34 (79.1%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.955 (0.436, 2.095)	0.9163	0.9207
Male	78	14 (17.9%)	64 (82.1%)	N.A. (22.24, N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.021 (0.362, 2.879)	0.9717	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9230
Caucasian	116	29 (25.0%)	87 (75.0%)	N.A. (22.24, N.A.)	53	13 (24.5%)	40 (75.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.803 (0.415, 1.556)	0.5265	
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (1.91, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.306 (0.132, 12.918)	0.8307	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	35 (28.2%)	89 (71.8%)	N.A. (22.24, N.A.)	55	10 (18.2%)	45 (81.8%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.186 (0.582, 2.415)	0.6516	0.2106
>=65	28	4 (14.3%)	24 (85.7%)	N.A. (11.27, N.A.)	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.439 (0.109, 1.761)	0.2477	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	23 (24.7%)	70 (75.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.211 (0.538, 2.725)	0.6572	0.4308
Intolerance	56	16 (28.6%)	40 (71.4%)	22.24 (11.27, N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.731 (0.279, 1.911)	0.5332	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	18 (20.9%)	68 (79.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	9 (29.0%)	22 (71.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.468 (0.206, 1.063)	0.0691 0.1802
3	51	16 (31.4%)	35 (68.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (5.95, N.A.)	1.612 (0.584, 4.454)	0.3627
>=4	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	22.24 (0.99, N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	17 (21.5%)	62 (78.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	8 (28.6%)	20 (71.4%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.525 (0.223, 1.240)	0.1419 0.1075
4	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (8.31, N.A.)	0.996 (0.338, 2.934)	0.9954
>=5	30	12 (40.0%)	18 (60.0%)	22.24 (2.79, N.A.)	16	1 (6.3%)	15 (93.8%)	N.A. (5.95, N.A.)	5.632 (0.713, 44.457)	0.1008

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (5.49, N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.770 (0.126, 4.692)	0.7888	0.6743
Wild Type	120	34 (28.3%)	86 (71.7%)	N.A. (22.24, N.A.)	58	11 (19.0%)	47 (81.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.165 (0.586, 2.313)	0.6762	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (5.59, N.A.)	0.157 (0.016, 1.569)	0.1148	0.1060
>=1%	138	36 (26.1%)	102 (73.9%)	N.A. (22.24, N.A.)	67	13 (19.4%)	54 (80.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.122 (0.591, 2.131)	0.7375	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Bruising or Bleeding (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	23 (25.6%)	67 (74.4%)	N.A. (22.24, N.A.)	41	10 (24.4%)	31 (75.6%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.732 (0.344, 1.557)	0.4256 0.2165
Other	62	16 (25.8%)	46 (74.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.700 (0.563, 5.136)	0.3527

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	49 (32.2%)	103 (67.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	70	30 (42.9%)	40 (57.1%)	11.07 (2.73, N.A.)	0.530 (0.332, 0.847)	0.0080	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	17 (38.6%)	27 (61.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	20	14 (70.0%)	6 (30.0%)	1.91 (0.99, 5.55)	0.293 (0.141, 0.608)	0.0010	0.0471
No Major Cytogenetic	108	32 (29.6%)	76 (70.4%)	N.A. (11.24, N.A.)	50	16 (32.0%)	34 (68.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.762 (0.417, 1.393)	0.3834	
Sex											
Female	74	22 (29.7%)	52 (70.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	43	18 (41.9%)	25 (58.1%)	5.55 (2.73, N.A.)	0.448 (0.237, 0.848)	0.0135	0.4589
Male	78	27 (34.6%)	51 (65.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	27	12 (44.4%)	15 (55.6%)	22.11 (1.87, N.A.)	0.644 (0.316, 1.312)	0.2274	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (11.24, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.516 (0.120, 2.215)	0.3795	0.2984
Caucasian	116	38 (32.8%)	78 (67.2%)	N.A. (22.08, N.A.)	53	25 (47.2%)	28 (52.8%)	11.07 (1.91, N.A.)	0.449 (0.267, 0.757)	0.0027	
Other	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	8.41 (0.13, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.777 (0.340, 9.281)	0.5053	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	42 (33.9%)	82 (66.1%)	N.A. (22.08, N.A.)	55	21 (38.2%)	34 (61.8%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.612 (0.359, 1.044)	0.0710	0.2315
>=65	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	2.73 (0.95, N.A.)	0.309 (0.114, 0.835)	0.0205	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	25 (26.9%)	68 (73.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	20 (40.8%)	29 (59.2%)	11.07 (2.83, N.A.)	0.503 (0.276, 0.916)	0.0245	0.9473
Intolerance	56	23 (41.1%)	33 (58.9%)	22.11 (5.62, N.A.)	21	10 (47.6%)	11 (52.4%)	2.73 (1.02, N.A.)	0.520 (0.239, 1.132)	0.0993	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	30 (34.9%)	56 (65.1%)	N.A. (8.41, N.A.)	31	16 (51.6%)	15 (48.4%)	3.94 (1.25, 22.11)	0.432 (0.228, 0.820)	0.0102 0.7069
3	51	17 (33.3%)	34 (66.7%)	N.A. (8.38, N.A.)	29	13 (44.8%)	16 (55.2%)	5.55 (1.91, N.A.)	0.581 (0.278, 1.213)	0.1483
>=4	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (8.34, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.034 (0.093, 11.536)	0.9802
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	28 (35.4%)	51 (64.6%)	N.A. (8.34, N.A.)	28	14 (50.0%)	14 (50.0%)	2.73 (1.02, N.A.)	0.423 (0.216, 0.829)	0.0121 0.5917
4	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	N.A. (1.84, N.A.)	26	12 (46.2%)	14 (53.8%)	5.55 (1.91, N.A.)	0.708 (0.331, 1.517)	0.3814
>=5	30	5 (16.7%)	25 (83.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.455 (0.119, 1.735)	0.2514

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	17	5 (29.4%)	12 (70.6%)	N.A. (1.87, N.A.)	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.487 (0.114, 2.081)	0.3368	0.8078
Wild Type	120	41 (34.2%)	79 (65.8%)	N.A. (11.24, N.A.)	58	26 (44.8%)	32 (55.2%)	11.07 (1.91, N.A.)	0.590 (0.355, 0.978)	0.0405	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.082 (0.013, 0.502)	0.0069	0.0361
>=1%	138	46 (33.3%)	92 (66.7%)	N.A. (11.24, N.A.)	67	27 (40.3%)	40 (59.7%)	11.07 (2.83, N.A.)	0.612 (0.376, 0.997)	0.0484	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Malaise (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	27 (30.0%)	63 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	41	18 (43.9%)	23 (56.1%)	22.11 (1.84, N.A.)	0.446 (0.242, 0.822) 0.0096	0.3808
Other	62	22 (35.5%)	40 (64.5%)	N.A. (8.28, N.A.)	29	12 (41.4%)	17 (58.6%)	11.07 (1.91, N.A.)	0.678 (0.330, 1.394) 0.2950	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	54 (35.5%)	98 (64.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.120 (0.667, 1.882)	0.6809	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	20 (45.5%)	24 (54.5%)	N.A. (5.62, N.A.)	20	9 (45.0%)	11 (55.0%)	2.83 (1.84, N.A.)	0.728 (0.329, 1.611)	0.4425	0.1930
No Major Cytogenetic Response	108	34 (31.5%)	74 (68.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	50	11 (22.0%)	39 (78.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.458 (0.737, 2.883)	0.2821	
Sex											
Female	74	25 (33.8%)	49 (66.2%)	N.A. (8.31, N.A.)	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	N.A. (3.78, N.A.)	1.076 (0.525, 2.207)	0.8513	0.8941
Male	78	29 (37.2%)	49 (62.8%)	N.A. (8.31, N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.155 (0.543, 2.457)	0.7207	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	N.A. (2.00, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.749 (0.194, 2.898)	0.6885 0.7042
Caucasian	116	40 (34.5%)	76 (65.5%)	N.A. (8.31, N.A.)	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	N.A. (3.71, N.A.)	1.128 (0.629, 2.023)	0.7002
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.13, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (1.05, N.A.)	2.210 (0.244, 19.997)	0.4900

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	49 (39.5%)	75 (60.5%)	N.A. (8.31, N.A.)	55	14 (25.5%)	41 (74.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.461 (0.803, 2.658)	0.2163	0.0184
>=65	28	5 (17.9%)	23 (82.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.293 (0.088, 0.971)	0.0443	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	27 (29.0%)	66 (71.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.344 (0.663, 2.724)	0.4204	0.2827
Intolerance	56	27 (48.2%)	29 (51.8%)	8.31 (3.81, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	3.68 (1.91, N.A.)	0.752 (0.345, 1.641)	0.4840	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	29 (33.7%)	57 (66.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	31	12 (38.7%)	19 (61.3%)	3.78 (1.87, N.A.)	0.613 (0.306, 1.227)	0.1676	0.0944
3	51	22 (43.1%)	29 (56.9%)	11.07 (2.79, N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (3.68, N.A.)	2.027 (0.857, 4.791)	0.1074	
>=4	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.972 (0.203, 19.174)	0.5702	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	26 (32.9%)	53 (67.1%)	N.A. (11.07, N.A.)	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	3.78 (1.87, N.A.)	0.578 (0.281, 1.188)	0.1363	0.0641
4	43	19 (44.2%)	24 (55.8%)	8.31 (0.99, N.A.)	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	N.A. (3.68, N.A.)	2.271 (0.905, 5.696)	0.0801	
>=5	30	9 (30.0%)	21 (70.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.412 (0.373, 5.349)	0.6246	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	7 (41.2%)	10 (58.8%)	N.A. (0.99, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (3.68, N.A.)	2.819 (0.339, 23.443) 0.3430	0.4127
Wild Type	120	42 (35.0%)	78 (65.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	58	18 (31.0%)	40 (69.0%)	N.A. (3.78, N.A.)	1.122 (0.639, 1.972) 0.7022	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	7 (50.0%)	7 (50.0%)	11.14 (2.00, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.81 (0.99, N.A.)	0.101 (0.018, 0.583) 0.0103	0.0066
>=1%	138	47 (34.1%)	91 (65.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	67	18 (26.9%)	49 (73.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.286 (0.743, 2.225) 0.3746	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Headache (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	31 (34.4%)	59 (65.6%)	N.A. (8.34, N.A.)	41	13 (31.7%)	28 (68.3%)	N.A. (3.71, N.A.)	0.950 (0.493, 1.830)	0.8867	0.4449
Other	62	23 (37.1%)	39 (62.9%)	N.A. (8.28, N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (3.68, N.A.)	1.443 (0.616, 3.380)	0.4058	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	51 (33.6%)	101 (66.4%)	22.57 (22.11, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.754 (0.461, 1.235)	0.2650	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	20 (45.5%)	24 (54.5%)	22.57 (5.55, N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	11.07 (1.25, N.A.)	0.863 (0.376, 1.978)	0.7405	0.7341
No Major Cytogenetic	108	31 (28.7%)	77 (71.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	50	16 (32.0%)	34 (68.0%)	N.A. (2.07, N.A.)	0.722 (0.394, 1.324)	0.2968	
Response											
Sex											
Female	74	23 (31.1%)	51 (68.9%)	22.57 (22.14, N.A.)	43	17 (39.5%)	26 (60.5%)	11.07 (1.84, N.A.)	0.483 (0.253, 0.920)	0.0266	0.0490
Male	78	28 (35.9%)	50 (64.1%)	N.A. (11.07, N.A.)	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.403 (0.607, 3.246)	0.4368	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	N.A. (2.83, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.578 (0.142, 2.360)	0.4536	0.7157
Caucasian	116	40 (34.5%)	76 (65.5%)	22.57 (22.11, N.A.)	53	20 (37.7%)	33 (62.3%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.747 (0.433, 1.290)	0.2997	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.72, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.715 (0.188, 15.611)	0.6448	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	43 (34.7%)	81 (65.3%)	22.57 (22.11, N.A.)	55	18 (32.7%)	37 (67.3%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.784 (0.450, 1.367)	0.3978	0.7797
>=65	28	8 (28.6%)	20 (71.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.661 (0.229, 1.910)	0.4532	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	30 (32.3%)	63 (67.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	17 (34.7%)	32 (65.3%)	N.A. (2.07, N.A.)	0.747 (0.410, 1.361)	0.3457	0.9766
Intolerance	56	20 (35.7%)	36 (64.3%)	22.57 (11.20, N.A.)	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.759 (0.312, 1.846)	0.5546	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	27 (31.4%)	59 (68.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	31	13 (41.9%)	18 (58.1%)	11.07 (1.84, N.A.)	0.543 (0.273, 1.078)	0.0807	0.2914
3	51	19 (37.3%)	32 (62.7%)	22.57 (11.07, N.A.)	29	10 (34.5%)	19 (65.5%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.832 (0.382, 1.810)	0.6554	
>=4	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	3.080 (0.354, 26.771)	0.3124	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	25 (31.6%)	54 (68.4%)	N.A. (22.11, N.A.)	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	11.07 (1.84, N.A.)	0.595 (0.286, 1.237)	0.1652	0.6920
4	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	22.57 (2.79, N.A.)	26	8 (30.8%)	18 (69.2%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.956 (0.403, 2.268)	0.9249	
>=5	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	N.A. (5.55, N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.855 (0.284, 2.573)	0.7928	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	5 (29.4%)	12 (70.6%)	N.A. (1.87, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (1.12, N.A.)	2.153 (0.249, 18.643)	0.4962 0.3779
Wild Type	120	44 (36.7%)	76 (63.3%)	22.57 (11.24, N.A.)	58	22 (37.9%)	36 (62.1%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.792 (0.471, 1.333)	0.3872
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	N.A. (1.87, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.319 (0.053, 1.916)	0.2132 0.3361
>=1%	138	45 (32.6%)	93 (67.4%)	22.57 (22.14, N.A.)	67	22 (32.8%)	45 (67.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.798 (0.476, 1.338)	0.3989

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: General Activity (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
Geographic region											
EU	90	29 (32.2%)	61 (67.8%)	22.57 (22.11, N.A.)	41	17 (41.5%)	24 (58.5%)	11.07 (1.25, N.A.)	0.537 (0.291, 0.989)	0.0455	0.1039
Other	62	22 (35.5%)	40 (64.5%)	22.14 (11.24, N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.286 (0.545, 3.035)	0.5779	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	23 (32.9%)	47 (67.1%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.770 (0.464, 1.279)	0.3173	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	17 (38.6%)	27 (61.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	N.A. (1.84, N.A.)	0.814 (0.335, 1.975)	0.6616	0.8646
No Major Cytogenetic Response	108	29 (26.9%)	79 (73.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	16 (32.0%)	34 (68.0%)	N.A. (3.71, N.A.)	0.741 (0.402, 1.367)	0.3427	
Sex											
Female	74	23 (31.1%)	51 (68.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	43	17 (39.5%)	26 (60.5%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.528 (0.278, 1.002)	0.0504	0.0762
Male	78	23 (29.5%)	55 (70.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.467 (0.586, 3.672)	0.4208	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.592 (0.106, 3.322)	0.5629	0.9310
Caucasian	116	37 (31.9%)	79 (68.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	19 (35.8%)	34 (64.2%)	N.A. (3.48, N.A.)	0.787 (0.450, 1.375)	0.4066	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.72, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.938 (0.169, 5.212)	0.9466	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	39 (31.5%)	85 (68.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	15 (27.3%)	40 (72.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.926 (0.509, 1.684)	0.8131	0.1717
>=65	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (8.41, N.A.)	15	8 (53.3%)	7 (46.7%)	3.71 (1.87, N.A.)	0.407 (0.147, 1.128)	0.0837	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	26 (28.0%)	67 (72.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.743 (0.390, 1.413)	0.3708	0.9623
Intolerance	56	19 (33.9%)	37 (66.1%)	N.A. (11.07, N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.762 (0.325, 1.788)	0.5435	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	23 (26.7%)	63 (73.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	13 (41.9%)	18 (58.1%)	22.11 (1.87, N.A.)	0.498 (0.246, 1.008)	0.0523	0.5581
3	51	18 (35.3%)	33 (64.7%)	N.A. (3.48, N.A.)	29	10 (34.5%)	19 (65.5%)	N.A. (2.04, N.A.)	0.892 (0.408, 1.950)	0.7873	
>=4	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	21 (26.6%)	58 (73.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	22.11 (1.84, N.A.)	0.548 (0.258, 1.167)	0.1189	0.4668
4	43	15 (34.9%)	28 (65.1%)	N.A. (2.76, N.A.)	26	8 (30.8%)	18 (69.2%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.036 (0.436, 2.459)	0.9416	
>=5	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	N.A. (3.75, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	1.087 (0.331, 3.569)	0.8988	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (2.60, N.A.)	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.409 (0.090, 1.858)	0.2496	0.3060
Wild Type	120	41 (34.2%)	79 (65.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	19 (32.8%)	39 (67.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	0.948 (0.547, 1.644)	0.8608	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	N.A. (2.76, N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.212 (0.038, 1.190)	0.0777	0.1398
>=1%	138	40 (29.0%)	98 (71.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	20 (29.9%)	47 (70.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.831 (0.483, 1.429)	0.5132	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Mood (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	26 (28.9%)	64 (71.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	15 (36.6%)	26 (63.4%)	22.11 (2.92, N.A.)	0.642 (0.339, 1.218)	0.1763	0.3830
Other	62	20 (32.3%)	42 (67.7%)	N.A. (8.34, N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	1.025 (0.445, 2.361)	0.9580	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	70	28 (40.0%)	42 (60.0%)	10.84 (3.68, N.A.)	0.676 (0.422, 1.080) 0.1015		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	15 (34.1%)	29 (65.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.572 (0.231, 1.419) 0.2303		
No Major Cytogenetic Response	108	35 (32.4%)	73 (67.6%)	N.A. (11.20, N.A.)	50	21 (42.0%)	29 (58.0%)	8.31 (2.56, N.A.)	0.694 (0.403, 1.195) 0.1890		
Sex											
Female	74	24 (32.4%)	50 (67.6%)	N.A. (11.24, N.A.)	43	19 (44.2%)	24 (55.8%)	5.95 (2.07, N.A.)	0.483 (0.262, 0.891) 0.0197		
Male	78	26 (33.3%)	52 (66.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.081 (0.500, 2.339) 0.8530		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	N.A. (2.76, N.A.)	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	8.31 (0.95, N.A.)	0.300 (0.089, 1.010) 0.0514	0.3705
Caucasian	116	37 (31.9%)	79 (68.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	53	21 (39.6%)	32 (60.4%)	10.84 (2.83, N.A.)	0.741 (0.430, 1.274) 0.2813	
Other	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	N.A. (0.13, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.937 (0.177, 4.959) 0.9446	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	42 (33.9%)	82 (66.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	55	19 (34.5%)	36 (65.5%)	N.A. (2.56, N.A.)	0.773 (0.448, 1.335)	0.3616	0.2648
>=65	28	8 (28.6%)	20 (71.4%)	N.A. (8.41, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	7.20 (1.91, 11.07)	0.413 (0.159, 1.077)	0.0701	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	28 (30.1%)	65 (69.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	18 (36.7%)	31 (63.3%)	11.07 (3.68, N.A.)	0.699 (0.384, 1.272)	0.2433	0.7011
Intolerance	56	21 (37.5%)	35 (62.5%)	N.A. (11.07, N.A.)	21	10 (47.6%)	11 (52.4%)	10.84 (0.99, N.A.)	0.576 (0.264, 1.257)	0.1666	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
Number of prior TKI therapies											
2	86	32 (37.2%)	54 (62.8%)	N.A. (8.41, N.A.)	31	16 (51.6%)	15 (48.4%)	7.20 (1.12, 11.07)	0.542 (0.290, 1.012)	0.0543	0.6843
3	51	14 (27.5%)	37 (72.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	29	10 (34.5%)	19 (65.5%)	N.A. (2.56, N.A.)	0.718 (0.317, 1.625)	0.4350	
>=4	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	N.A. (0.99, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.133 (0.205, 6.270)	0.8951	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	31 (39.2%)	48 (60.8%)	N.A. (5.72, N.A.)	28	14 (50.0%)	14 (50.0%)	7.20 (1.12, N.A.)	0.553 (0.288, 1.061)	0.0746	0.4381
4	43	13 (30.2%)	30 (69.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	26	8 (30.8%)	18 (69.2%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.985 (0.406, 2.393)	0.9766	
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	N.A. (11.20, N.A.)	16	6 (37.5%)	10 (62.5%)	5.95 (0.99, N.A.)	0.408 (0.128, 1.302)	0.1300	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (1.87, N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.888 (0.161, 4.912)	0.9003 0.8100
Wild Type	120	44 (36.7%)	76 (63.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	58	25 (43.1%)	33 (56.9%)	10.84 (2.56, N.A.)	0.713 (0.433, 1.176)	0.1867
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (5.55, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.087 (0.013, 0.596)	0.0129 0.0342
>=1%	138	46 (33.3%)	92 (66.7%)	N.A. (11.24, N.A.)	67	26 (38.8%)	41 (61.2%)	10.84 (5.95, N.A.)	0.741 (0.455, 1.206)	0.2299

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	30 (33.3%)	60 (66.7%)	N.A. (11.20, N.A.)	41	18 (43.9%)	23 (56.1%)	5.95 (2.07, N.A.)	0.570 (0.314, 1.033)	0.0634 0.4060
Other	62	20 (32.3%)	42 (67.7%)	N.A. (8.54, N.A.)	29	10 (34.5%)	19 (65.5%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.860 (0.399, 1.856)	0.7146

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	45 (29.6%)	107 (70.4%)	N.A. (22.18, N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.833 (0.489, 1.418)	0.5099	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	13 (29.5%)	31 (70.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	8.34 (1.84, N.A.)	0.492 (0.202, 1.196)	0.1174	0.1558
No Major Cytogenetic Response	108	32 (29.6%)	76 (70.4%)	N.A. (22.18, N.A.)	50	12 (24.0%)	38 (76.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.099 (0.565, 2.136)	0.7937	
Sex											
Female	74	22 (29.7%)	52 (70.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	15 (34.9%)	28 (65.1%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.611 (0.314, 1.189)	0.1471	0.1395
Male	78	23 (29.5%)	55 (70.5%)	N.A. (22.18, N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.506 (0.563, 4.027)	0.4228	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (3.75, N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.675 (0.129, 3.538)	0.6551 0.9036
Caucasian	116	36 (31.0%)	80 (69.0%)	N.A. (22.18, N.A.)	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.894 (0.494, 1.619)	0.7256
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (1.05, N.A.)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.636 (0.105, 3.856)	0.6350

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	38 (30.6%)	86 (69.4%)	N.A. (22.18, N.A.)	55	16 (29.1%)	39 (70.9%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.857 (0.477, 1.541)	0.6188	0.8566
>=65	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (8.41, N.A.)	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.756 (0.220, 2.594)	0.6694	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	25 (26.9%)	68 (73.1%)	N.A. (22.18, N.A.)	49	14 (28.6%)	35 (71.4%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.741 (0.383, 1.433)	0.3793	0.6272
Intolerance	56	20 (35.7%)	36 (64.3%)	N.A. (8.41, N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	22.11 (1.91, N.A.)	0.983 (0.388, 2.489)	0.9735	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	30 (34.9%)	56 (65.1%)	N.A. (11.07, N.A.)	31	10 (32.3%)	21 (67.7%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.776 (0.372, 1.619)	0.5092 0.6848
3	51	12 (23.5%)	39 (76.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.659 (0.276, 1.574)	0.3537
>=4	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.934 (0.198, 18.853)	0.5819
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	28 (35.4%)	51 (64.6%)	22.18 (11.07, N.A.)	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.801 (0.371, 1.728)	0.5831 0.6332
4	43	9 (20.9%)	34 (79.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	8 (30.8%)	18 (69.2%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.581 (0.223, 1.511)	0.2684
>=5	30	8 (26.7%)	22 (73.3%)	N.A. (3.75, N.A.)	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.292 (0.336, 4.971)	0.7225

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.463 (0.076, 2.813)	0.4102 0.4404
Wild Type	120	40 (33.3%)	80 (66.7%)	N.A. (22.18, N.A.)	58	17 (29.3%)	41 (70.7%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.976 (0.550, 1.731)	0.9390
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (2.00, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.058 (0.007, 0.458)	0.0070 0.0109
>=1%	138	41 (29.7%)	97 (70.3%)	N.A. (22.18, N.A.)	67	18 (26.9%)	49 (73.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.932 (0.533, 1.630)	0.8169

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	26 (28.9%)	64 (71.1%)	N.A. (22.18, N.A.)	41	11 (26.8%)	30 (73.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.853 (0.419, 1.738) 0.6751	0.9269
Other	62	19 (30.6%)	43 (69.4%)	N.A. (8.34, N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.812 (0.364, 1.810) 0.6223	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	51 (33.6%)	101 (66.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	70	16 (22.9%)	54 (77.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.308 (0.742, 2.303)	0.3590	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	17 (38.6%)	27 (61.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	N.A. (2.83, N.A.)	1.515 (0.506, 4.534)	0.4664	0.7054
No Major Cytogenetic Response	108	34 (31.5%)	74 (68.5%)	N.A. (22.08, N.A.)	50	12 (24.0%)	38 (76.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.185 (0.612, 2.295)	0.6278	
Sex											
Female	74	26 (35.1%)	48 (64.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	N.A. (3.94, N.A.)	1.180 (0.563, 2.474)	0.6748	0.6672
Male	78	25 (32.1%)	53 (67.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.527 (0.619, 3.765)	0.3643	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	N.A. (8.31, N.A.)	11	0 (0.0%)	11 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9998
Caucasian	116	39 (33.6%)	77 (66.4%)	N.A. (11.20, N.A.)	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	N.A. (3.94, N.A.)	1.031 (0.574, 1.851)	0.9263	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.13, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	42 (33.9%)	82 (66.1%)	N.A. (22.08, N.A.)	55	11 (20.0%)	44 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.464 (0.751, 2.853)	0.2660	0.4275
>=65	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	N.A. (2.83, N.A.)	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.872 (0.291, 2.609)	0.8179	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	30 (32.3%)	63 (67.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.056 (0.901, 4.695)	0.0867	0.0586
Intolerance	56	21 (37.5%)	35 (62.5%)	N.A. (8.41, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	N.A. (1.12, N.A.)	0.672 (0.299, 1.512)	0.3421	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	28 (32.6%)	58 (67.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	31	8 (25.8%)	23 (74.2%)	N.A. (2.83, N.A.)	1.029 (0.462, 2.292)	0.9491	0.6894
3	51	19 (37.3%)	32 (62.7%)	N.A. (8.31, N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.762 (0.701, 4.433)	0.2308	
>=4	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	N.A. (2.76, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.379 (0.249, 7.647)	0.7261	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	27 (34.2%)	52 (65.8%)	N.A. (11.07, N.A.)	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (2.83, N.A.)	1.160 (0.499, 2.694)	0.7436	0.8559
4	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.668 (0.597, 4.656)	0.3340	
>=5	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	N.A. (8.34, N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (2.79, N.A.)	1.209 (0.369, 3.955)	0.7669	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (3.75, N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. 0.9894
Wild Type	120	43 (35.8%)	77 (64.2%)	N.A. (11.20, N.A.)	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.253 (0.692, 2.268)	0.4662
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	5 (35.7%)	9 (64.3%)	N.A. (8.31, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.238 (0.035, 1.622)	0.1429 0.0773
>=1%	138	46 (33.3%)	92 (66.7%)	N.A. (22.08, N.A.)	67	14 (20.9%)	53 (79.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.472 (0.805, 2.691)	0.2110

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Walking (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	31 (34.4%)	59 (65.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	41	12 (29.3%)	29 (70.7%)	N.A. (3.94, N.A.)	0.973 (0.497, 1.905)	0.9419 0.1890
Other	62	20 (32.3%)	42 (67.7%)	22.14 (8.54, N.A.)	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.279 (0.775, 6.707)	0.1348

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	39 (25.7%)	113 (74.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.735 (0.429, 1.259)	0.2657	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	13 (29.5%)	31 (70.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.708 (0.267, 1.876)	0.4968	0.9913
No Major Cytogenetic Response	108	26 (24.1%)	82 (75.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	15 (30.0%)	35 (70.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	0.703 (0.371, 1.332)	0.2832	
Sex											
Female	74	19 (25.7%)	55 (74.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	13 (30.2%)	30 (69.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.602 (0.293, 1.237)	0.1681	0.4301
Male	78	20 (25.6%)	58 (74.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	8 (29.6%)	19 (70.4%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.937 (0.410, 2.145)	0.8871	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	1.91 (0.95, N.A.)	0.141 (0.038, 0.524)	0.0035 0.0414
Caucasian	116	30 (25.9%)	86 (74.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	15 (28.3%)	38 (71.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.925 (0.493, 1.736)	0.8202
Other	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (1.87, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	32 (25.8%)	92 (74.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	13 (23.6%)	42 (76.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.831 (0.435, 1.590)	0.5886	0.3868
>=65	28	7 (25.0%)	21 (75.0%)	N.A. (8.41, N.A.)	15	8 (53.3%)	7 (46.7%)	8.31 (1.91, N.A.)	0.488 (0.176, 1.351)	0.1682	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	21 (22.6%)	72 (77.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	18 (36.7%)	31 (63.3%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.444 (0.235, 0.838)	0.0123	0.0109
Intolerance	56	17 (30.4%)	39 (69.6%)	N.A. (22.08, N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.798 (0.793, 9.870)	0.1096	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	23 (26.7%)	63 (73.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	13 (41.9%)	18 (58.1%)	22.11 (1.91, N.A.)	0.534 (0.263, 1.083)	0.0818	0.4426
3	51	12 (23.5%)	39 (76.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.899 (0.351, 2.302)	0.8358	
>=4	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	N.A. (2.76, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.962 (0.216, 17.817)	0.5608	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	22 (27.8%)	57 (72.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	28	10 (35.7%)	18 (64.3%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.623 (0.289, 1.343)	0.2293	0.8483
4	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	N.A. (22.11, N.A.)	26	7 (26.9%)	19 (73.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.889 (0.341, 2.322)	0.8225	
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.681 (0.186, 2.495)	0.5741	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	5 (29.4%)	12 (70.6%)	N.A. (1.87, N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.786 (0.149, 4.138)	0.7884 0.9891
Wild Type	120	33 (27.5%)	87 (72.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	19 (32.8%)	39 (67.2%)	N.A. (8.31, N.A.)	0.795 (0.449, 1.409)	0.4412
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.457 (0.067, 3.131)	0.4333 0.6182
>=1%	138	35 (25.4%)	103 (74.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	19 (28.4%)	48 (71.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.761 (0.434, 1.335)	0.3467

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	25 (27.8%)	65 (72.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	9 (22.0%)	32 (78.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.118 (0.517, 2.416)	0.7895 0.1055
Other	62	14 (22.6%)	48 (77.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	12 (41.4%)	17 (58.6%)	22.11 (1.91, N.A.)	0.446 (0.201, 0.987)	0.0460

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	19 (12.5%)	133 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.313 (0.167, 0.588)	0.0003	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	7 (15.9%)	37 (84.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	22.11 (1.84, N.A.)	0.301 (0.104, 0.870)	0.0264	0.9773
No Major Cytogenetic Response	108	12 (11.1%)	96 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	50	14 (28.0%)	36 (72.0%)	N.A. (3.94, N.A.)	0.307 (0.141, 0.667)	0.0029	
Sex											
Female	74	9 (12.2%)	65 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	22.11 (3.71, N.A.)	0.230 (0.097, 0.542)	0.0008	0.2748
Male	78	10 (12.8%)	68 (87.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.474 (0.179, 1.259)	0.1345	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.444 (0.073, 2.718)	0.3865	0.6322
Caucasian	116	13 (11.2%)	103 (88.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	53	18 (34.0%)	35 (66.0%)	N.A. (3.71, N.A.)	0.266 (0.129, 0.549)	0.0004	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (1.97, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (1.05, N.A.)	0.801 (0.071, 8.986)	0.8671	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	18 (14.5%)	106 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	15 (27.3%)	40 (72.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.388 (0.194, 0.777)	0.0076	0.1198
>=65	28	1 (3.6%)	27 (96.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N.A. (1.25, N.A.)	0.066 (0.008, 0.552)	0.0121	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	7 (7.5%)	86 (92.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.213 (0.084, 0.539)	0.0011	0.2794
Intolerance	56	12 (21.4%)	44 (78.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	22.11 (1.91, N.A.)	0.438 (0.175, 1.098)	0.0781	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	86	12 (14.0%)	74 (86.0%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	13 (41.9%)	18 (58.1%)	22.11 (1.25, N.A.)	0.217 (0.097, 0.487)	0.0002	0.6418
3	51	6 (11.8%)	45 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.376 (0.125, 1.132)	0.0816	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.567 (0.035, 9.211)	0.7033	
Line of therapy of randomized treatment											
3	79	10 (12.7%)	69 (87.3%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	12 (42.9%)	16 (57.1%)	22.11 (1.25, N.A.)	0.192 (0.081, 0.454)	0.0002	0.1755
4	43	7 (16.3%)	36 (83.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.711 (0.224, 2.254)	0.5738	
>=5	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	4 (25.0%)	12 (75.0%)	N.A. (2.04, N.A.)	0.181 (0.032, 1.024)	0.0528	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	0 (0.0%)	17 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (2.04, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9907
Wild Type	120	18 (15.0%)	102 (85.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	19 (32.8%)	39 (67.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.341 (0.175, 0.667)	0.0017	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.023 (0.002, 0.269)	0.0026	0.0357
>=1%	138	17 (12.3%)	121 (87.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	19 (28.4%)	48 (71.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.346 (0.178, 0.670)	0.0017	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	10 (11.1%)	80 (88.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	16 (39.0%)	25 (61.0%)	22.11 (2.56, N.A.)	0.195 (0.087, 0.437) <0.0001	0.0653
Other	62	9 (14.5%)	53 (85.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.701 (0.233, 2.108) 0.5386	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	152	36 (23.7%)	116 (76.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.558 (0.330, 0.942) 0.0287		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	44	13 (29.5%)	31 (70.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	22.11 (1.84, N.A.)	0.568 (0.223, 1.445) 0.2374		
No Major Cytogenetic Response	108	23 (21.3%)	85 (78.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	50	17 (34.0%)	33 (66.0%)	N.A. (3.94, N.A.)	0.524 (0.279, 0.983) 0.0438		
Sex											
Female	74	16 (21.6%)	58 (78.4%)	N.A. (22.14, N.A.)	43	17 (39.5%)	26 (60.5%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.344 (0.170, 0.696) 0.0030		
Male	78	20 (25.6%)	58 (74.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	N.A. (8.31, N.A.)	1.076 (0.447, 2.589) 0.8795		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	8.31 (0.95, N.A.)	0.264 (0.064, 1.085) 0.0645	0.6148
Caucasian	116	28 (24.1%)	88 (75.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	53	20 (37.7%)	33 (62.3%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.569 (0.318, 1.018) 0.0571	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (1.05, N.A.)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	124	30 (24.2%)	94 (75.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	15 (27.3%)	40 (72.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.699 (0.374, 1.303)	0.2624	0.1419
>=65	28	6 (21.4%)	22 (78.6%)	N.A. (11.07, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	5.95 (1.25, N.A.)	0.283 (0.100, 0.799)	0.0171	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	19 (20.4%)	74 (79.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	16 (32.7%)	33 (67.3%)	N.A. (3.94, N.A.)	0.484 (0.247, 0.950)	0.0345	0.6183
Intolerance	56	16 (28.6%)	40 (71.4%)	N.A. (22.11, N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	22.11 (1.25, N.A.)	0.642 (0.268, 1.538)	0.3249	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Number of prior TKI therapies										
2	86	21 (24.4%)	65 (75.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	31	15 (48.4%)	16 (51.6%)	3.94 (1.87, N.A.)	0.381 (0.191, 0.760)	0.0061 0.2725
3	51	11 (21.6%)	40 (78.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.680 (0.272, 1.699)	0.4161
>=4	15	4 (26.7%)	11 (73.3%)	N.A. (2.76, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	2.117 (0.232, 19.285)	0.5161
Line of therapy of randomized treatment										
3	79	19 (24.1%)	60 (75.9%)	N.A. (22.14, N.A.)	28	13 (46.4%)	15 (53.6%)	3.94 (1.87, N.A.)	0.400 (0.193, 0.829)	0.0136 0.4529
4	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.891 (0.322, 2.462)	0.8346
>=5	30	7 (23.3%)	23 (76.7%)	N.A. (11.20, N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	5.95 (0.99, N.A.)	0.562 (0.173, 1.825)	0.3428

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.397 (0.024, 6.442)	0.5265 0.7632
Wild Type	120	33 (27.5%)	87 (72.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	22 (37.9%)	36 (62.1%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.615 (0.354, 1.068)	0.0841
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (22.11, N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.093 (0.015, 0.592)	0.0118 0.0516
>=1%	138	33 (23.9%)	105 (76.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	67	21 (31.3%)	46 (68.7%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.636 (0.365, 1.107)	0.1095

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	18 (20.0%)	72 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	41	16 (39.0%)	25 (61.0%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.386 (0.195, 0.765)	0.0065	0.1128
Other	62	18 (29.0%)	44 (71.0%)	22.14 (22.14, N.A.)	29	8 (27.6%)	21 (72.4%)	N.A. (8.31, N.A.)	0.929 (0.400, 2.157)	0.8728	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

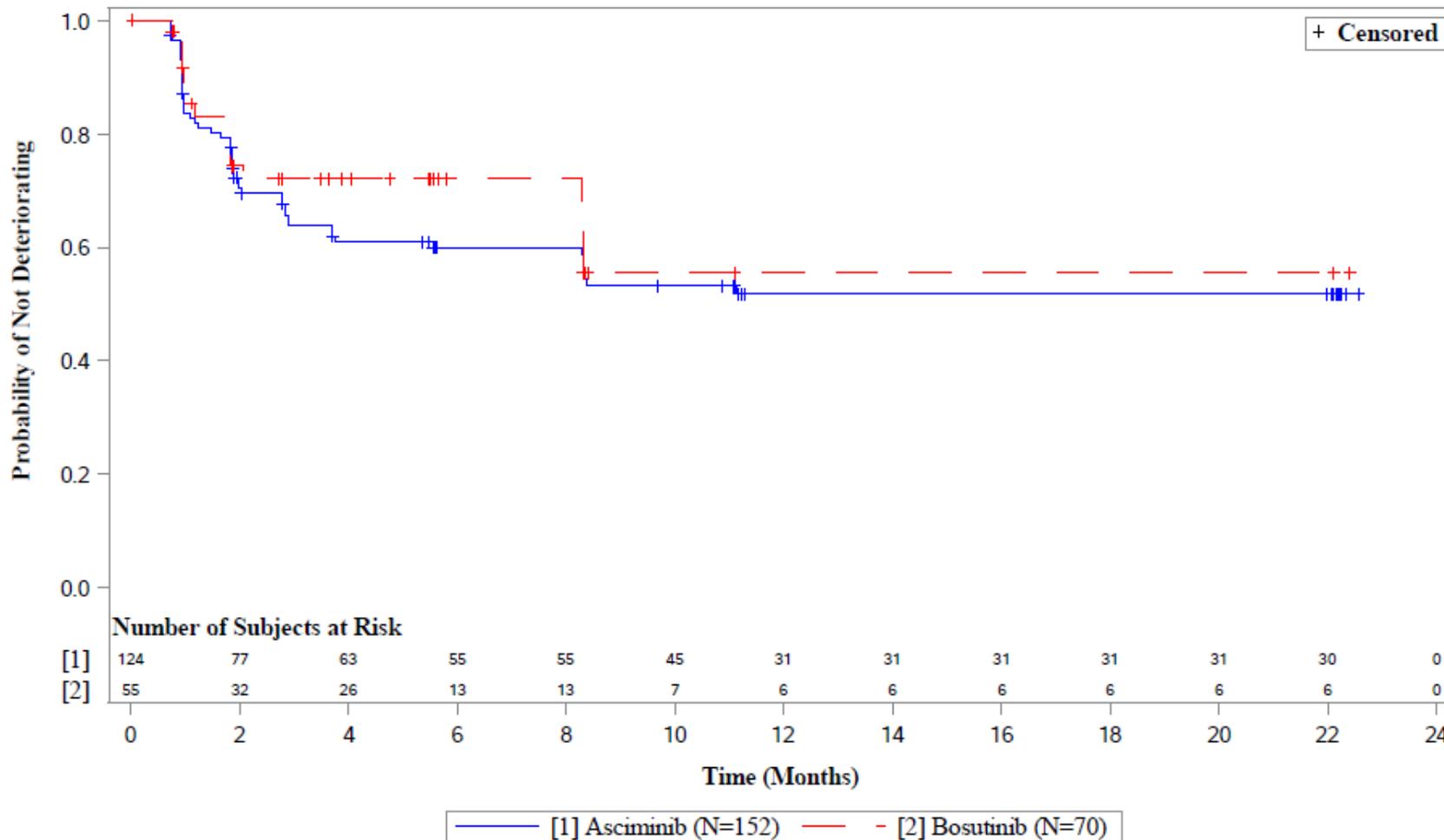
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Anhang 4-G.9.12: Symptomatik gemäß MDASI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2): Subgroup Age Group (18-<65)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

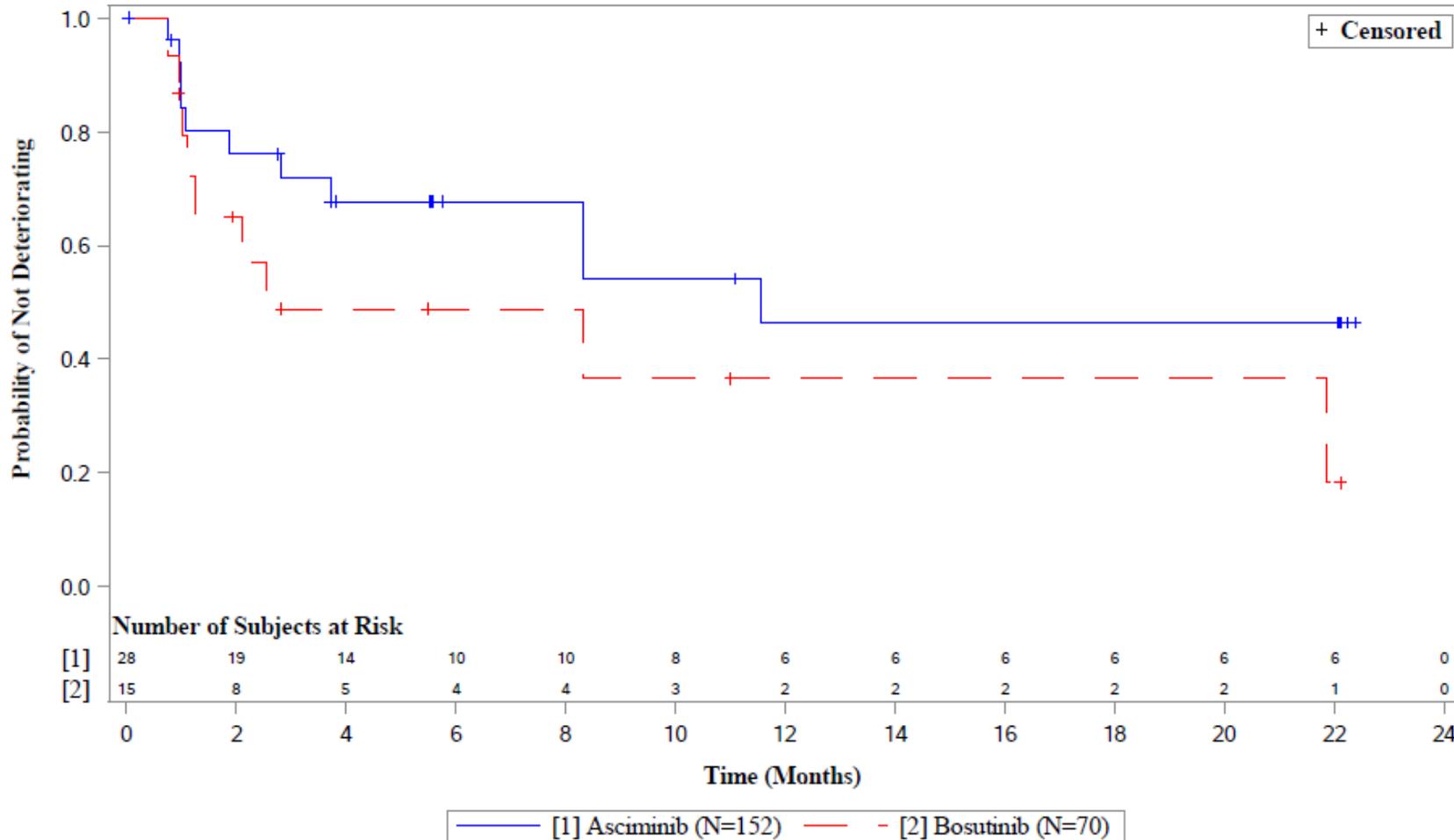
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Disturbed Sleep (MID=2): Subgroup Age Group (>=65)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

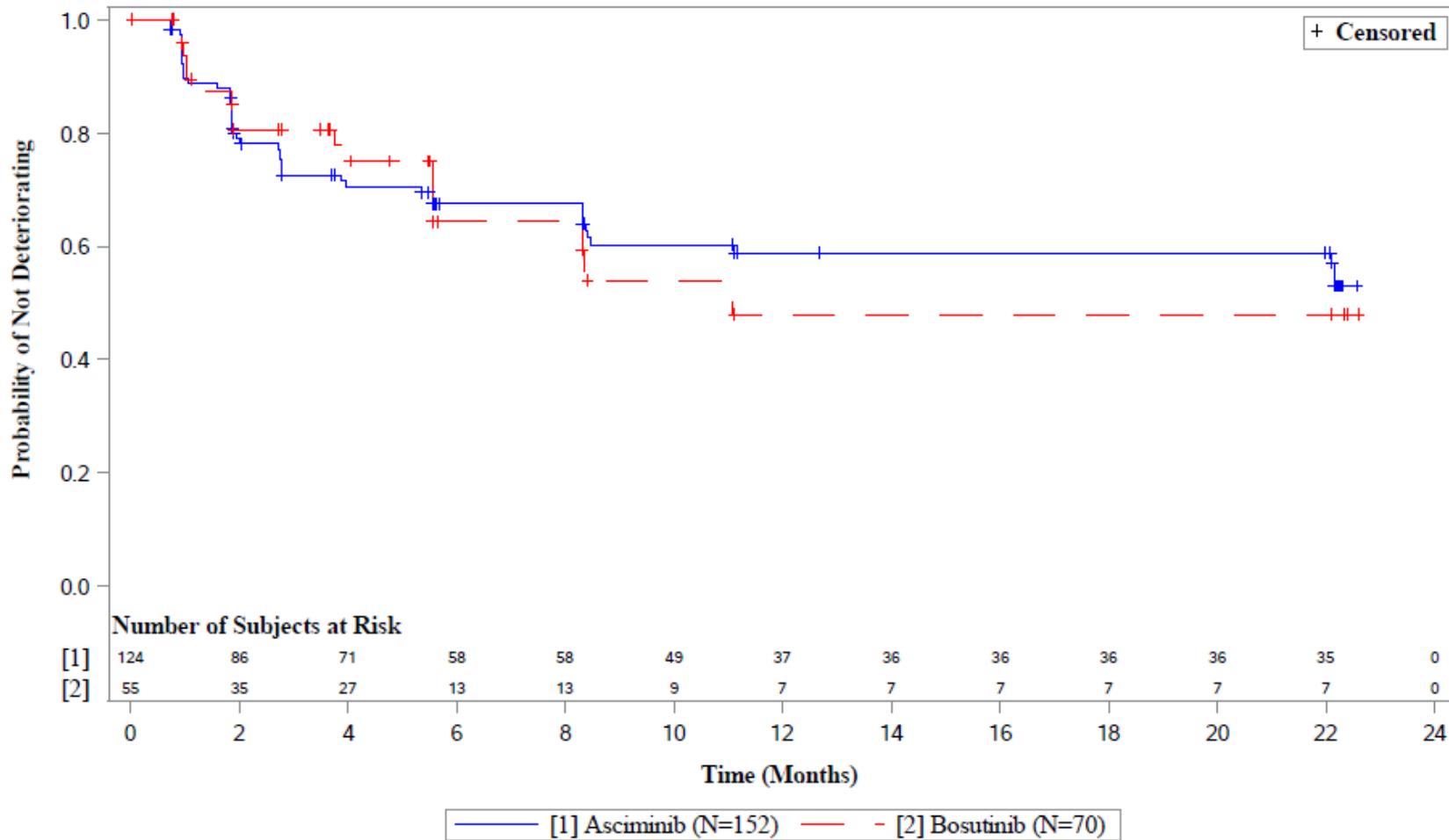
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Remembering Things (MID=2): Subgroup Age Group (18-<65)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

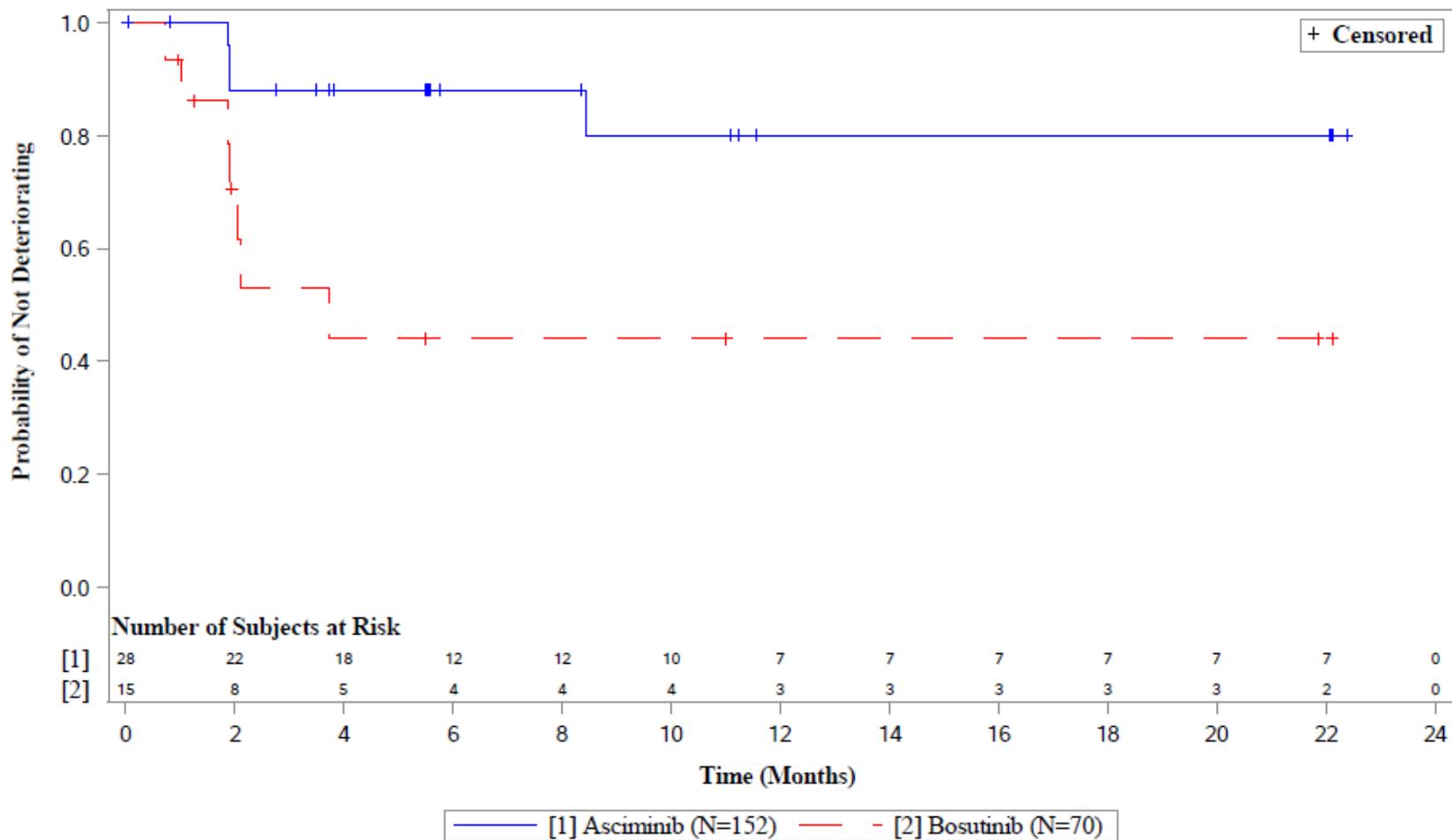
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Remembering Things (MID=2): Subgroup Age Group (>=65)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

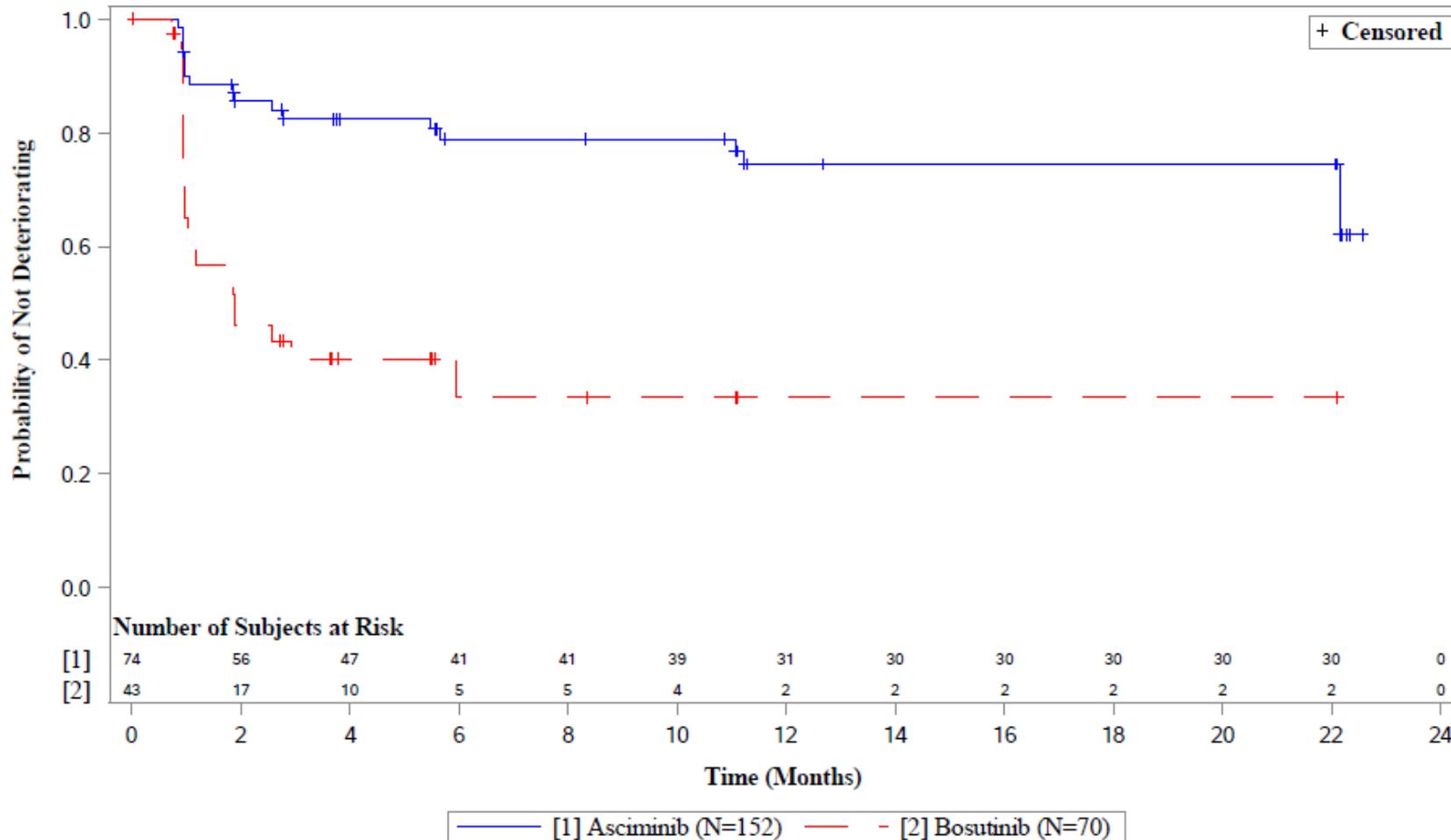
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

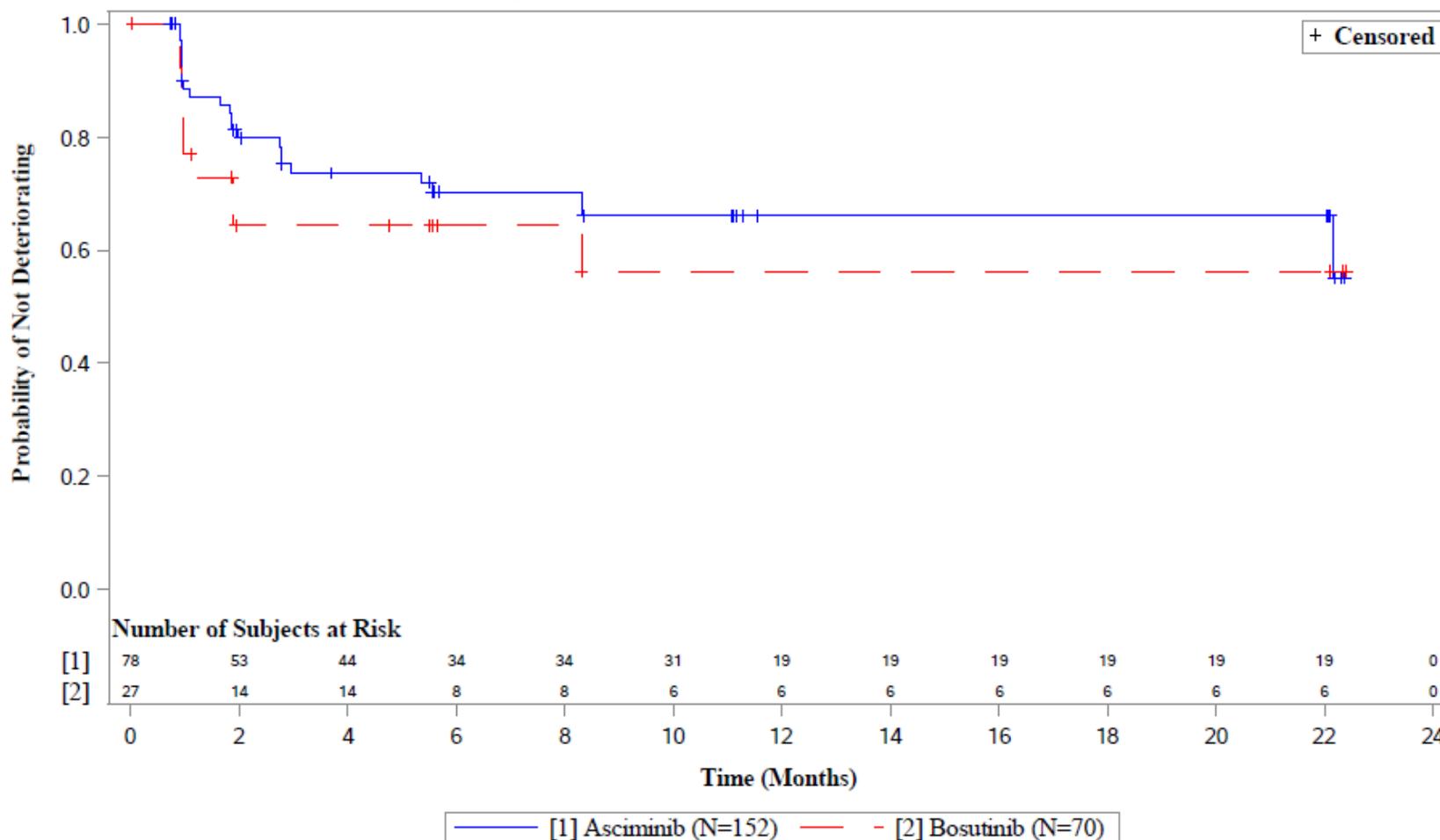
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Lack of Appetite (MID=2): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

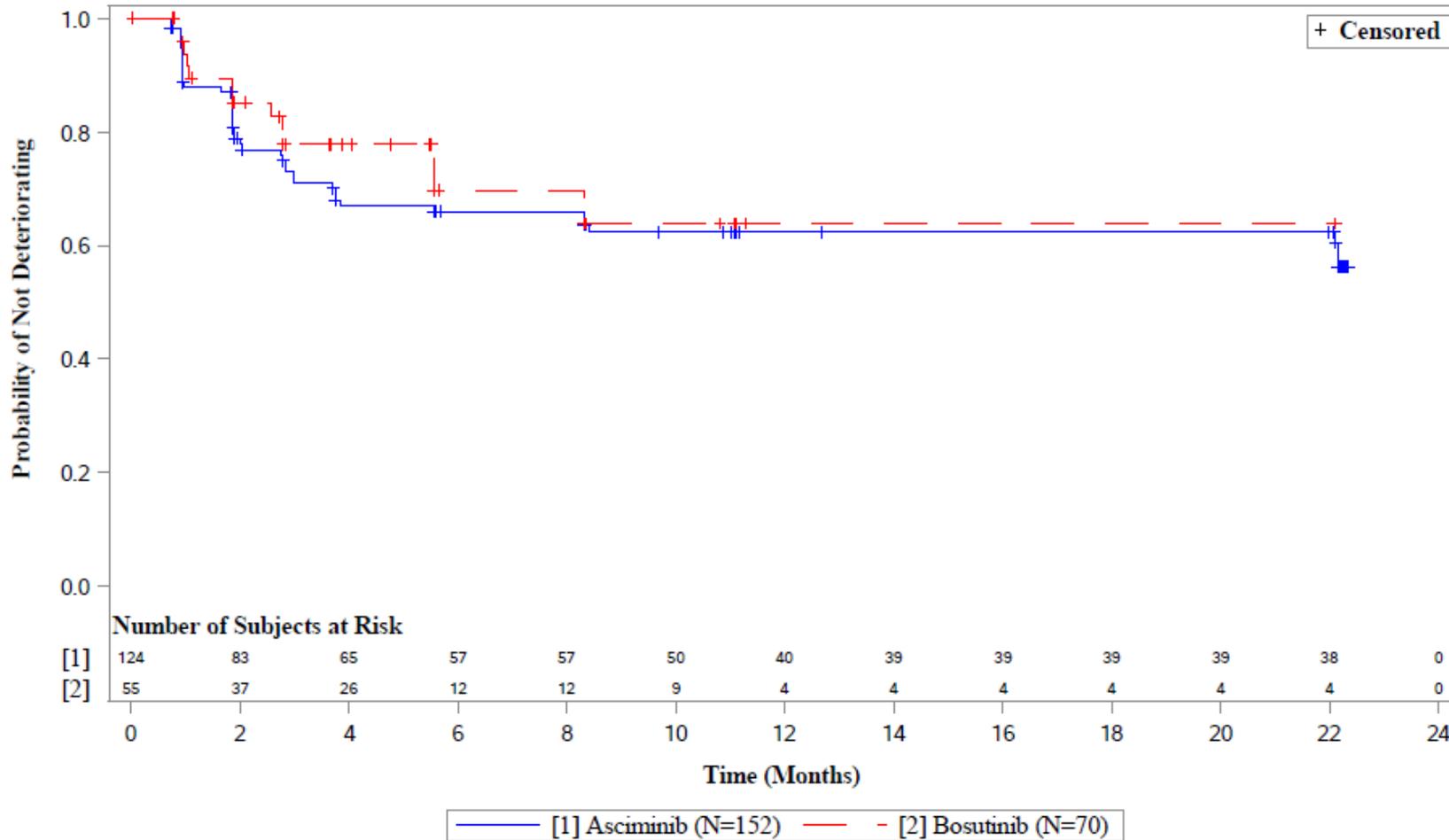
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML_analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2): Subgroup Age Group (18-<65)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

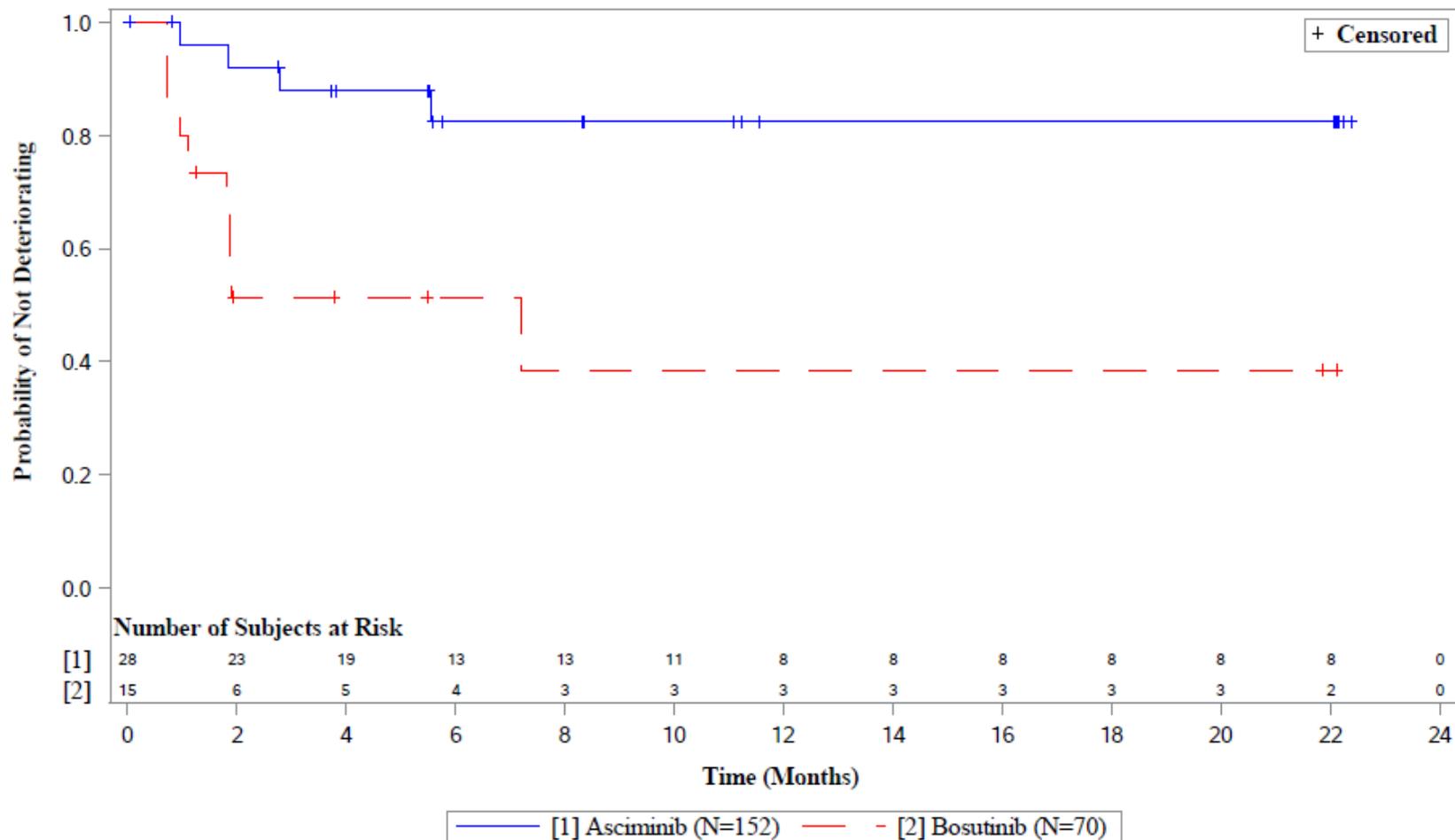
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Dry Mouth (MID=2): Subgroup Age Group (>=65)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

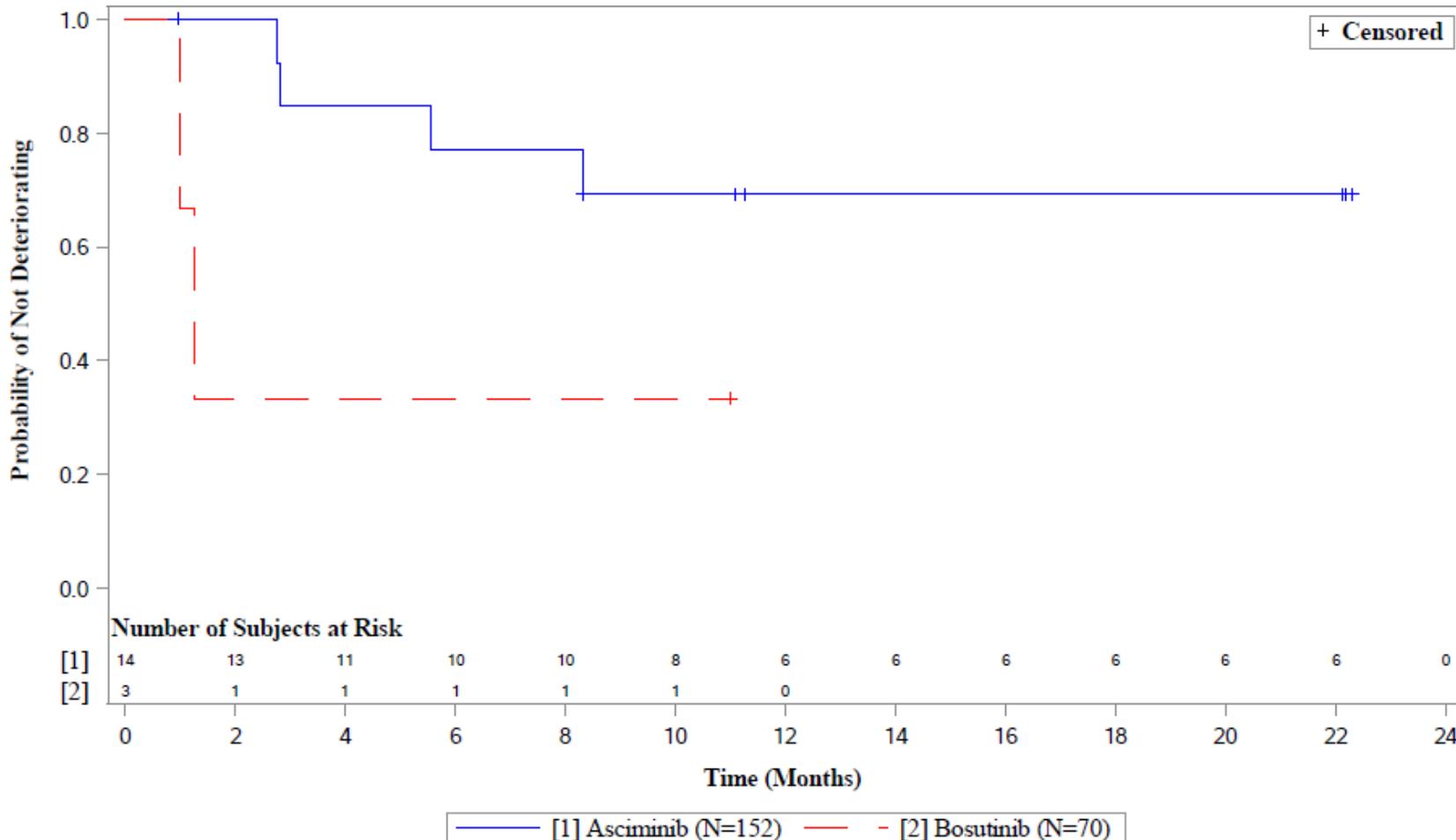
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Sad (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

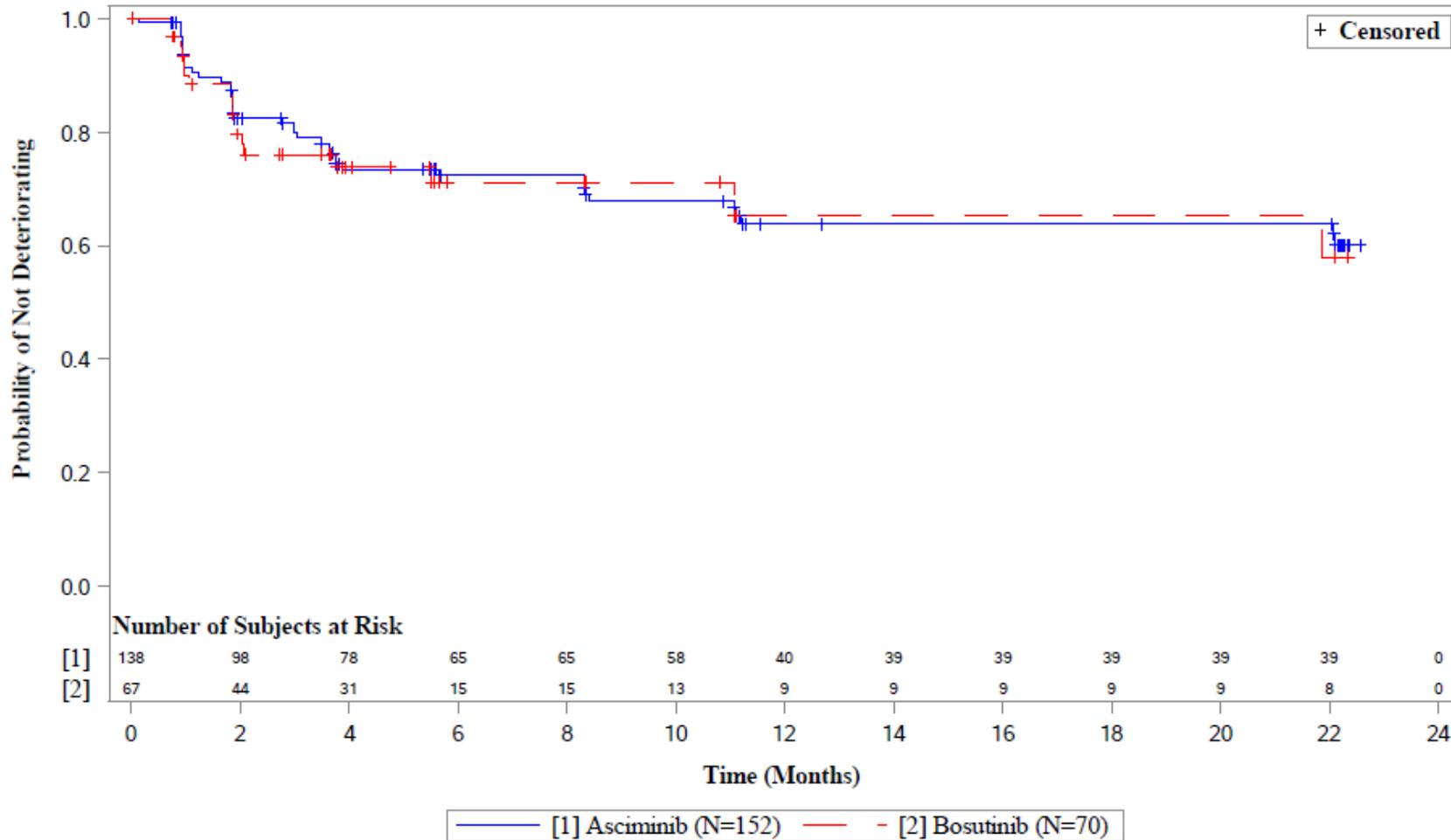
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Sad (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

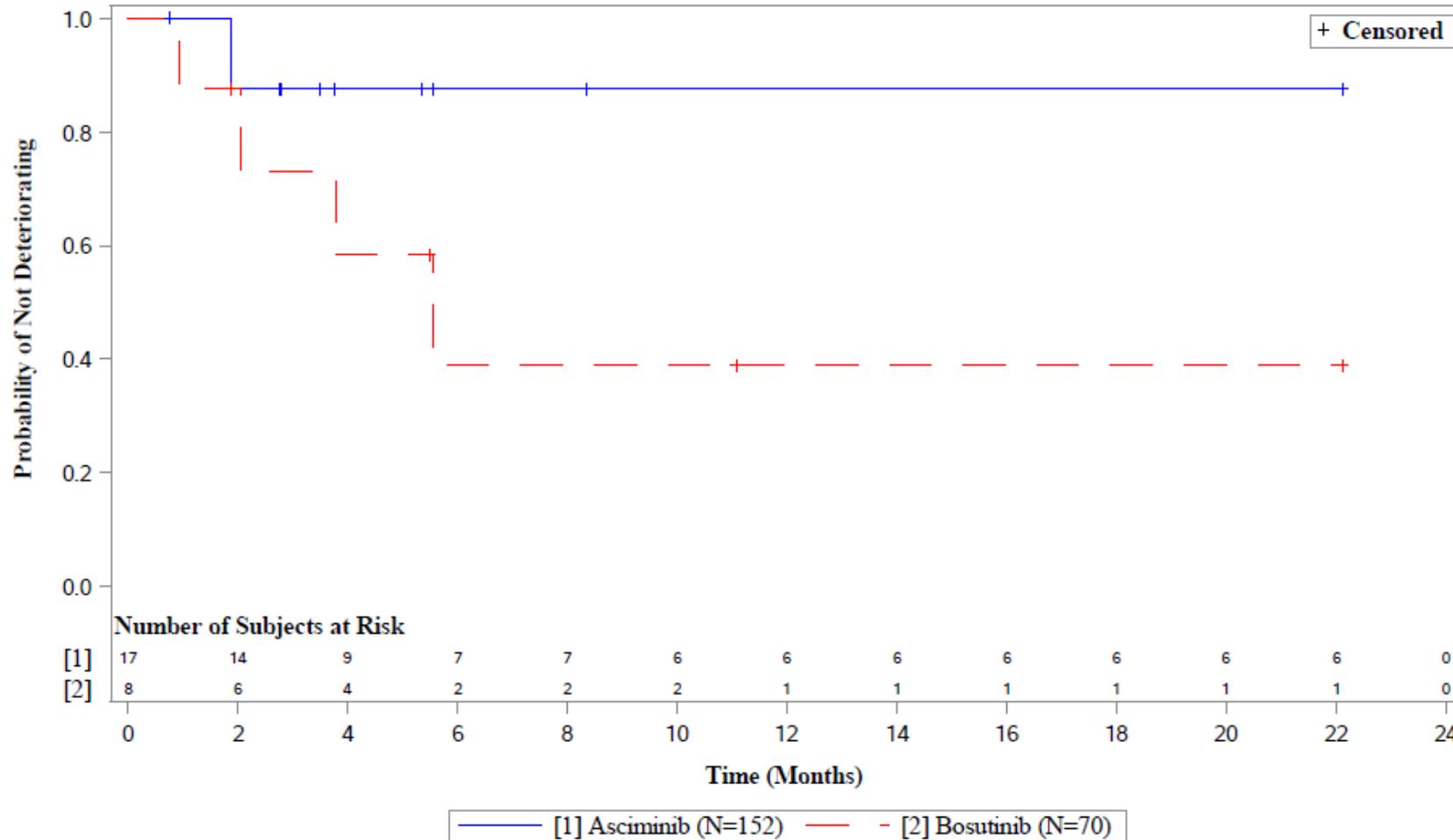
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2): Subgroup With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Mutant)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

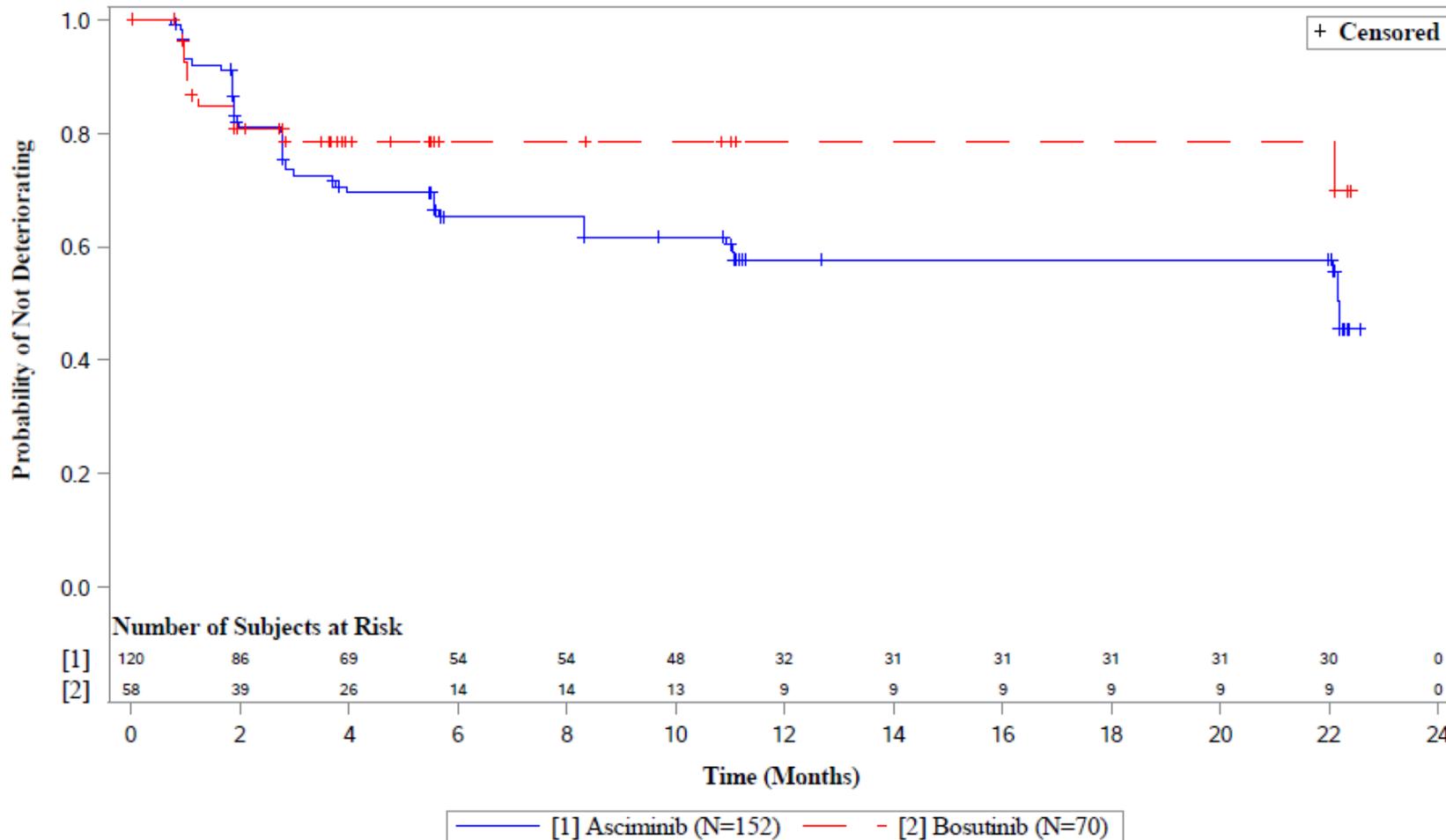
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Numbness or Tingling (MID=2): Subgroup With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild Type)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

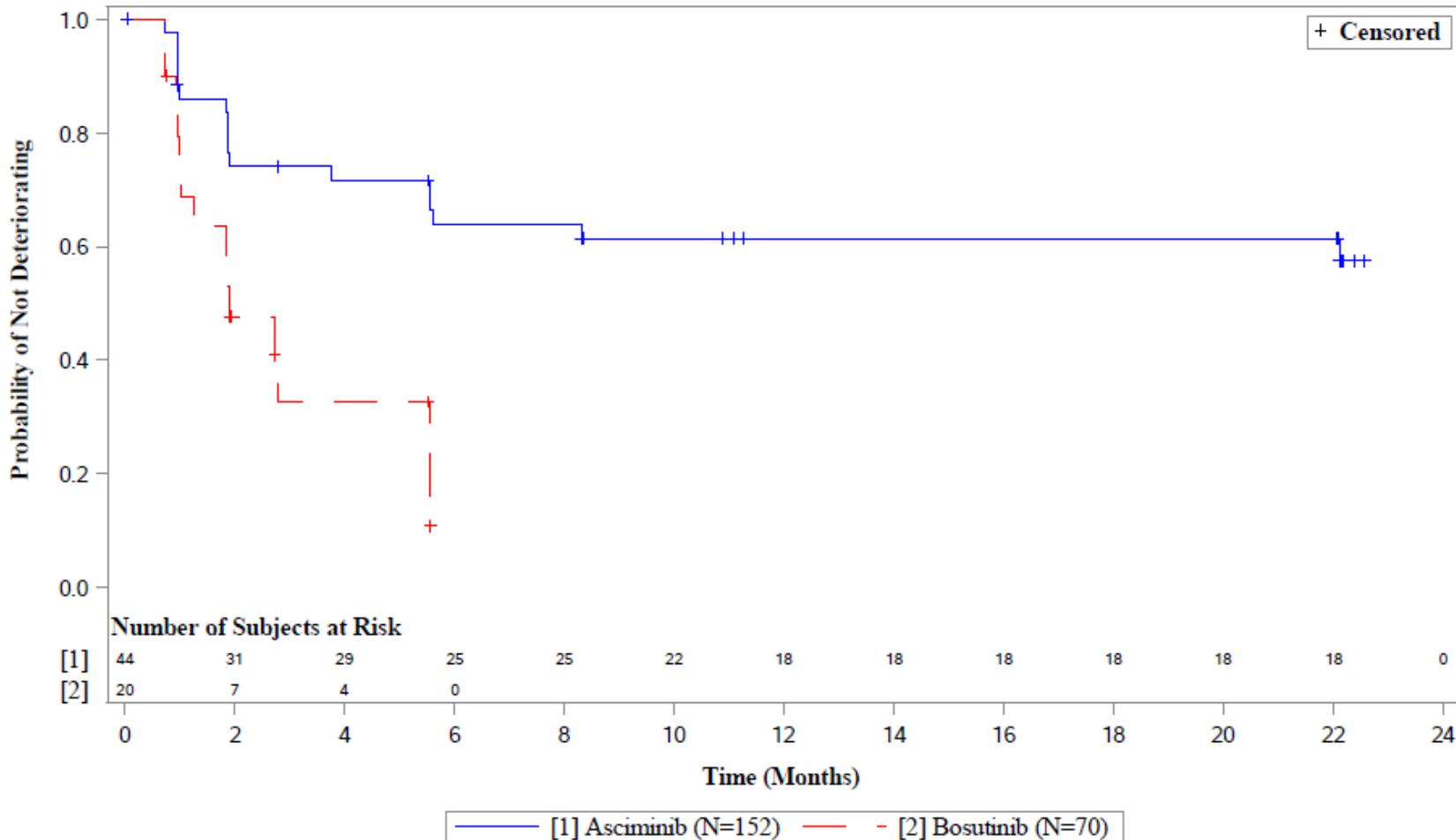
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Malaise (MID=2): Subgroup Stratification Factor (IRT) (Major Cytogenetic)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

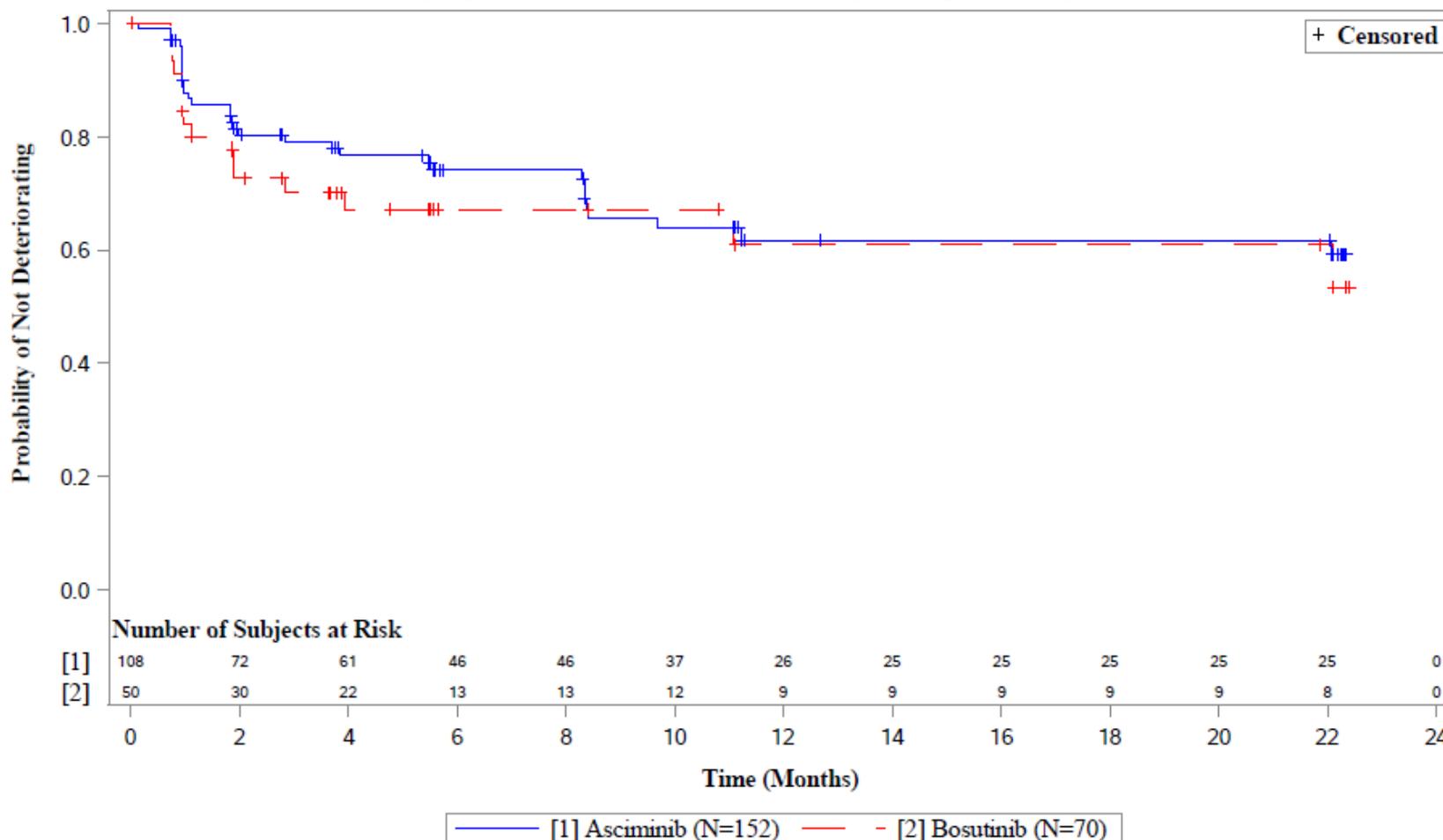
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Malaise (MID=2): Subgroup Stratification Factor (IRT) (No Major Cytogenetic Response)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

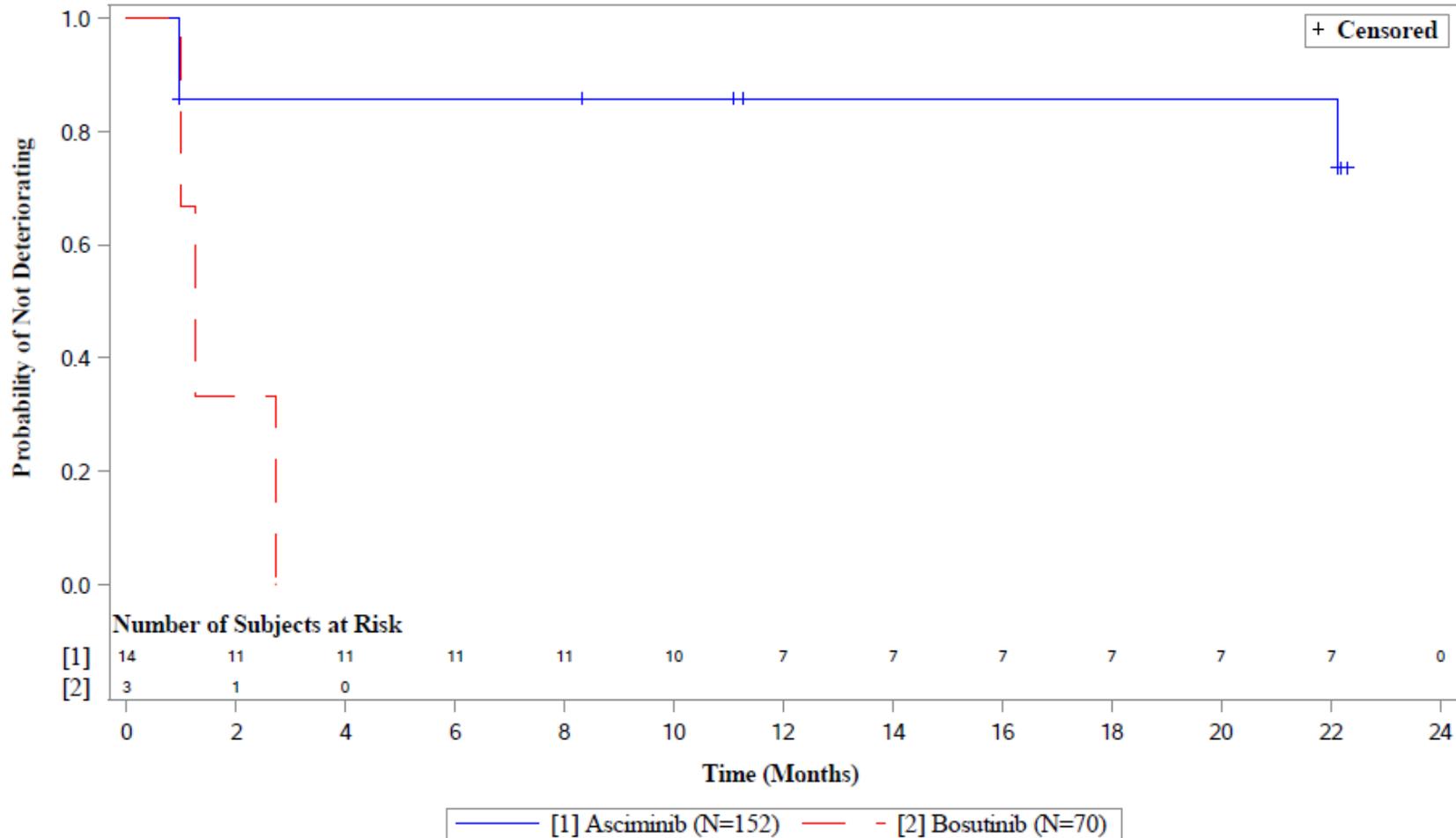
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\USNO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Malaise (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

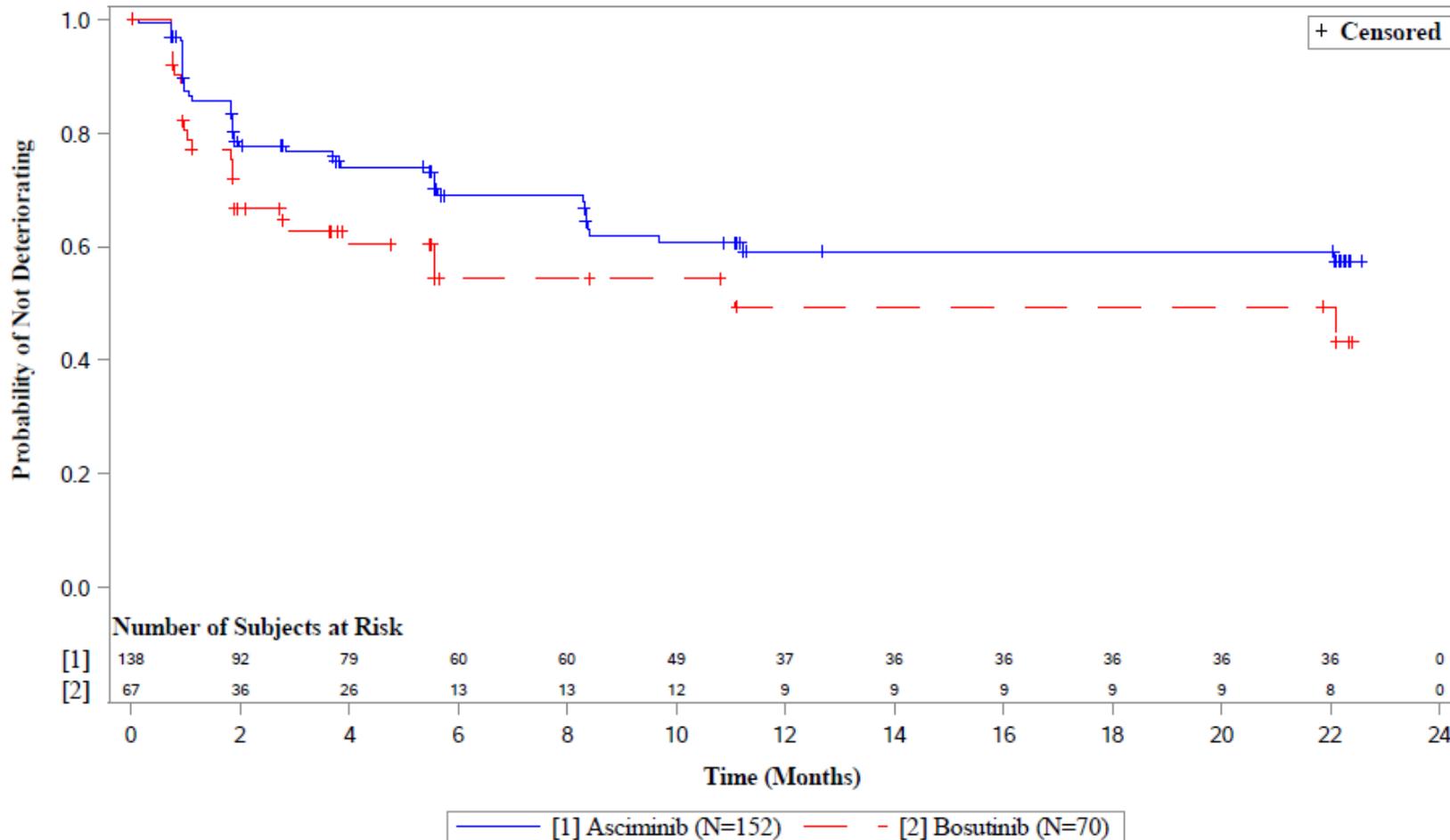
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Malaise (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

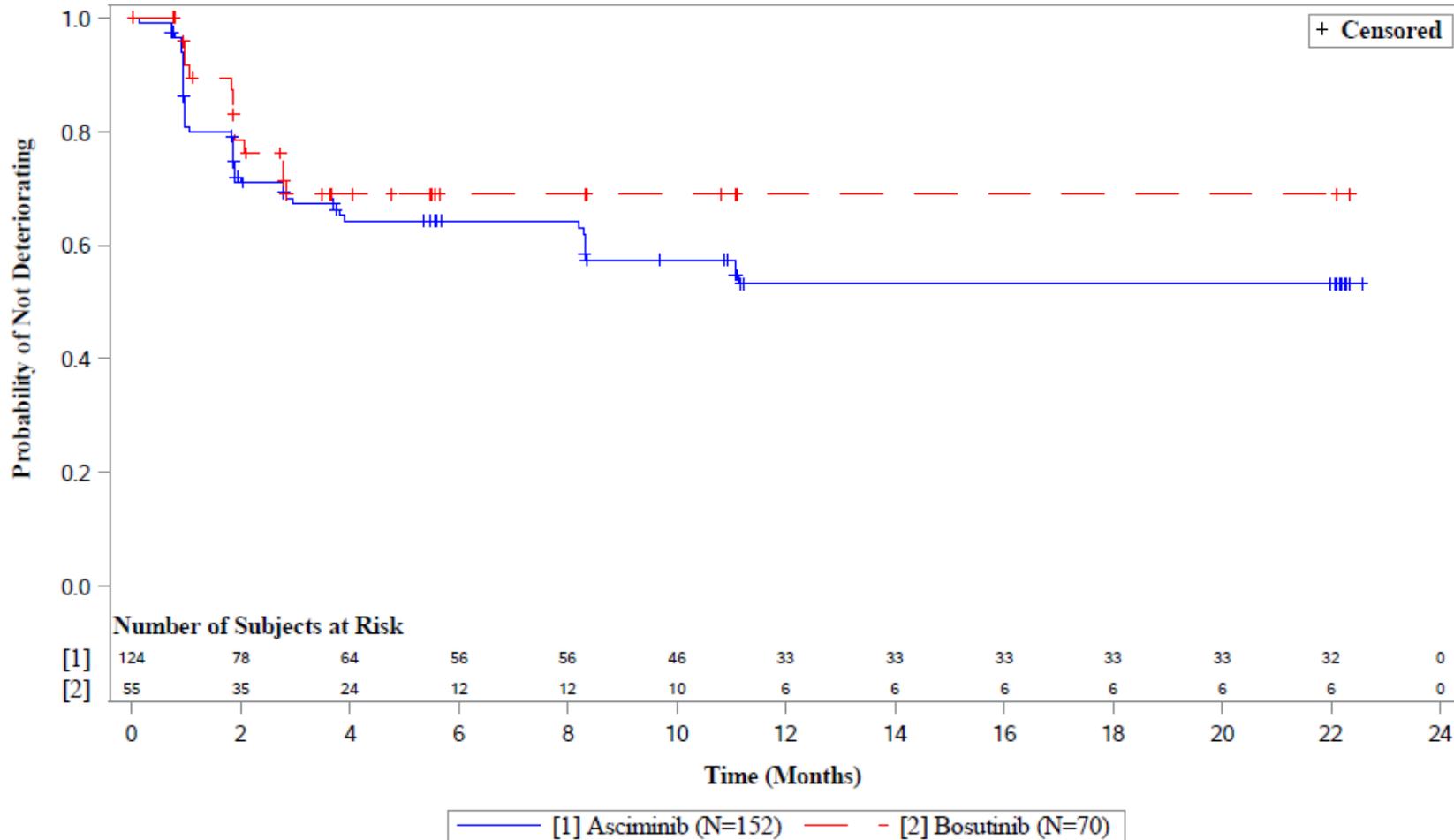
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup Age Group (18-<65)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

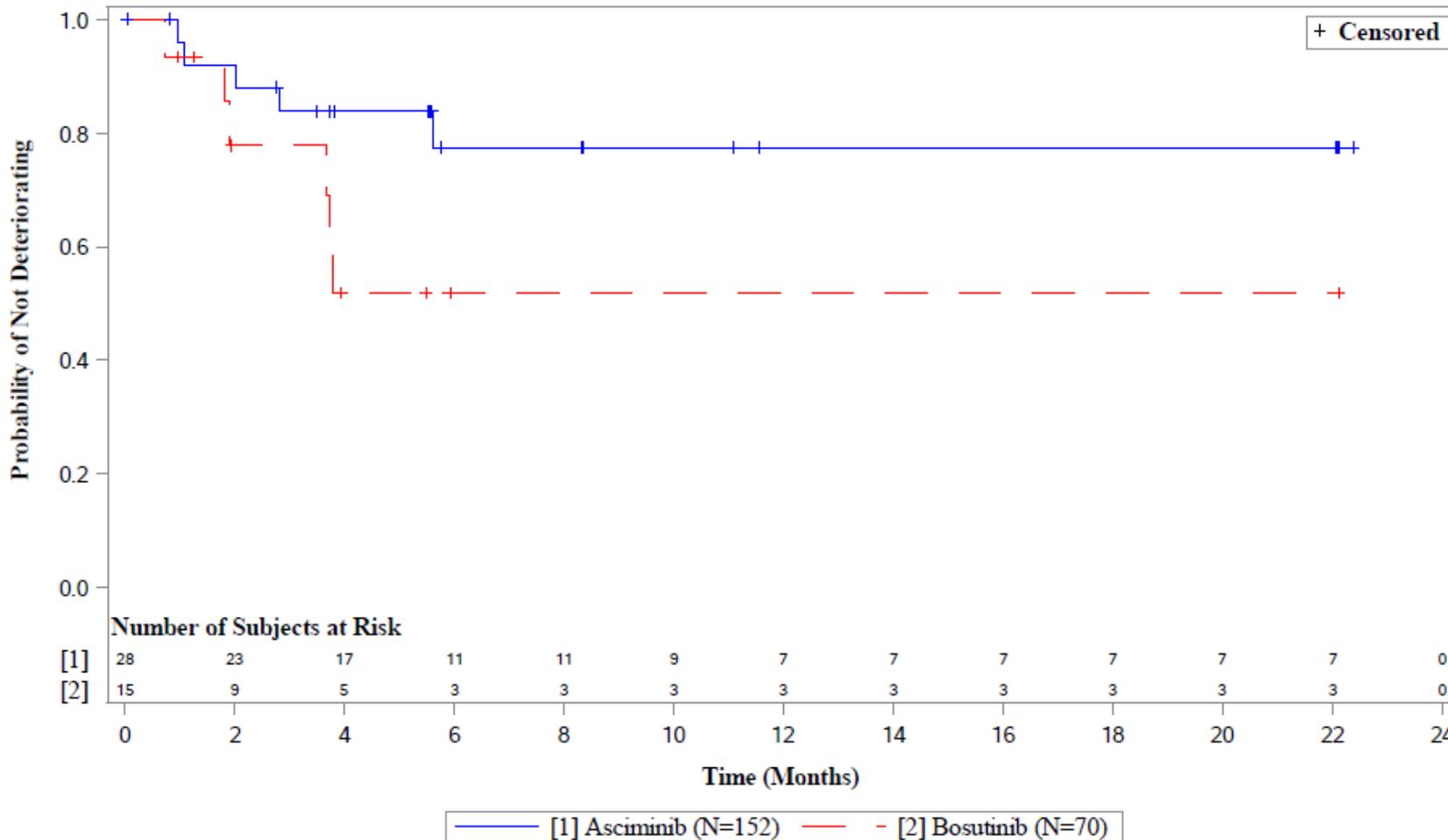
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup Age Group (≥ 65)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

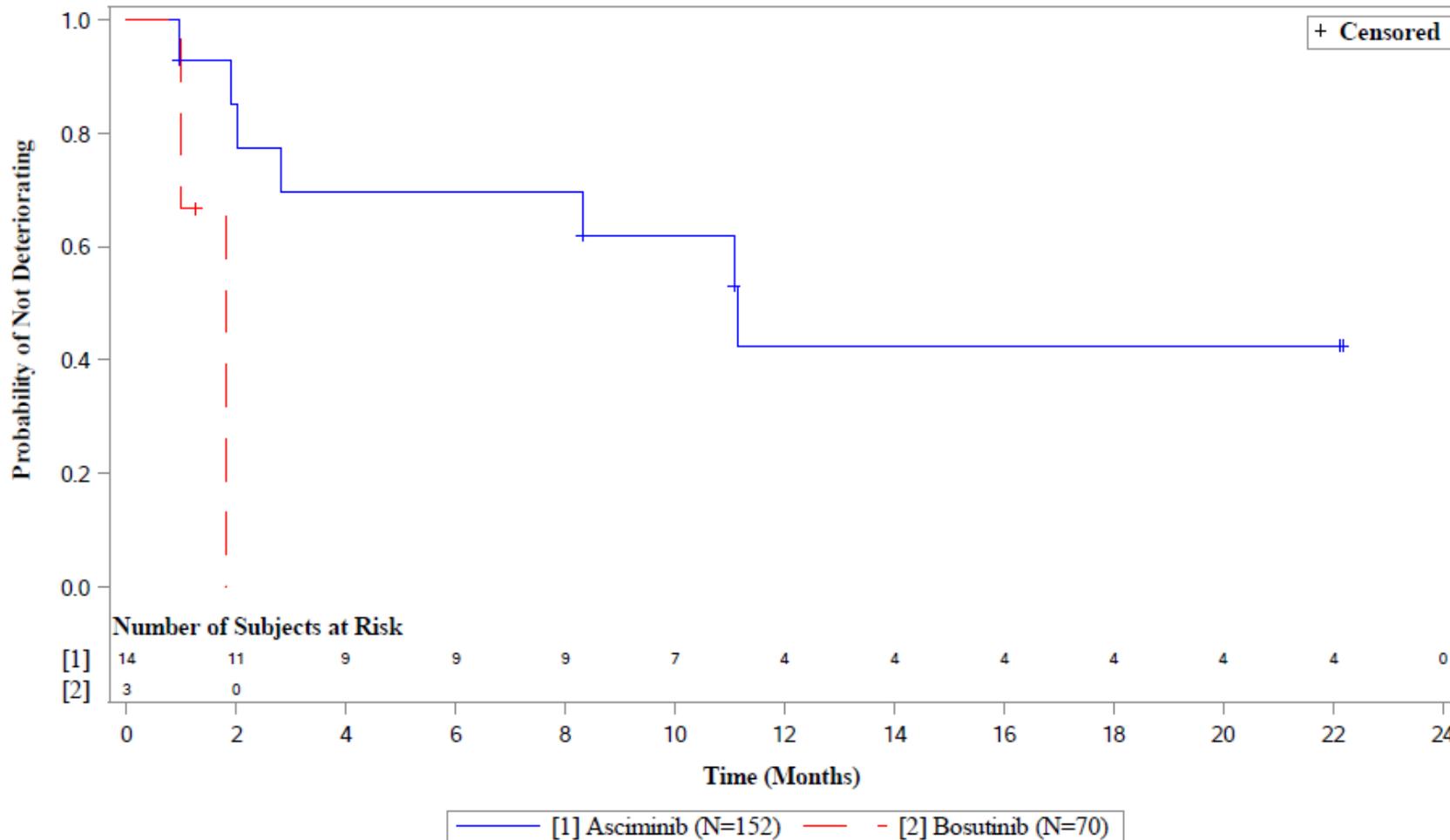
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

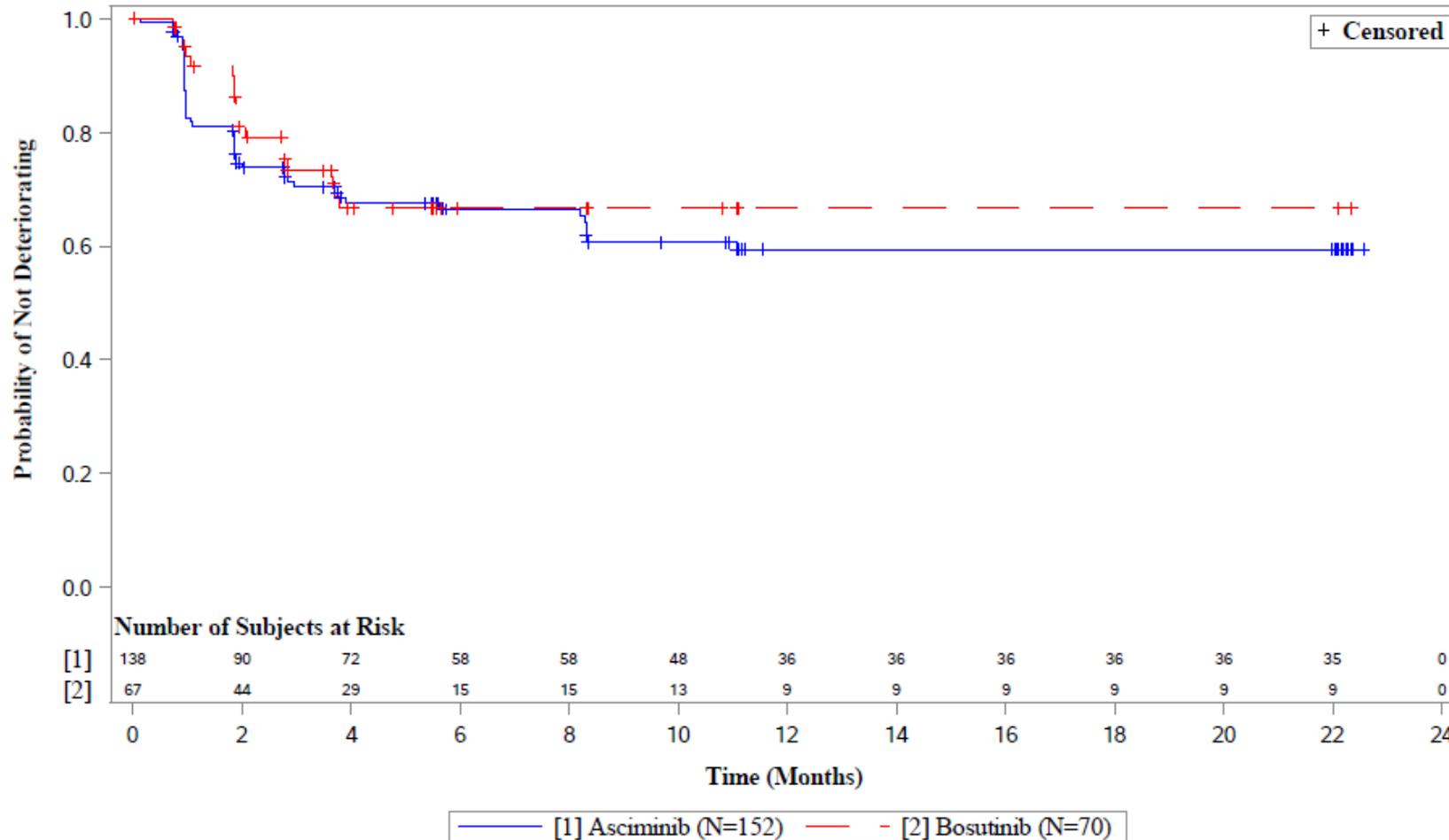
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Headache (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

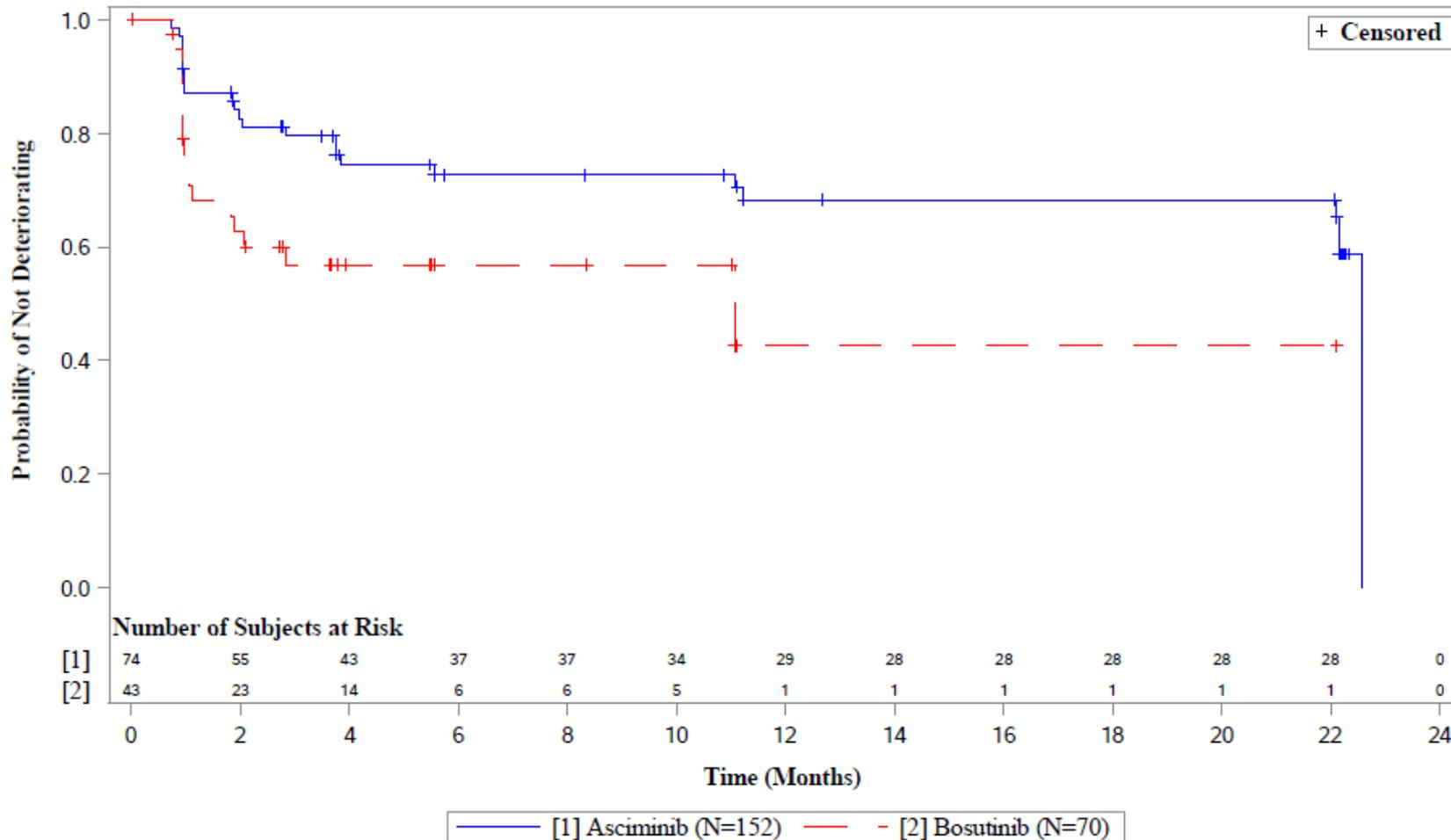
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: General Activity (MID=2): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

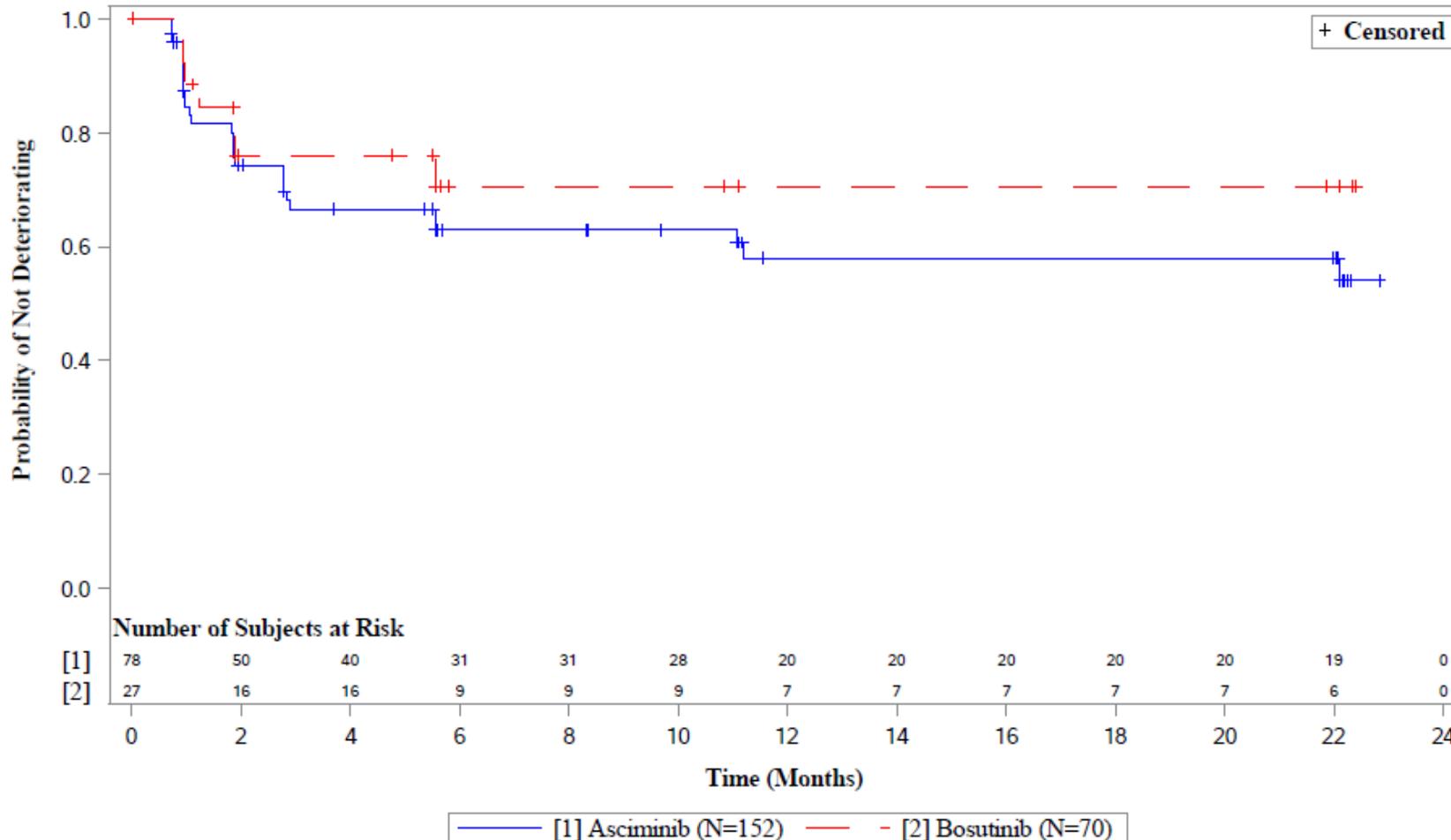
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: General Activity (MID=2): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

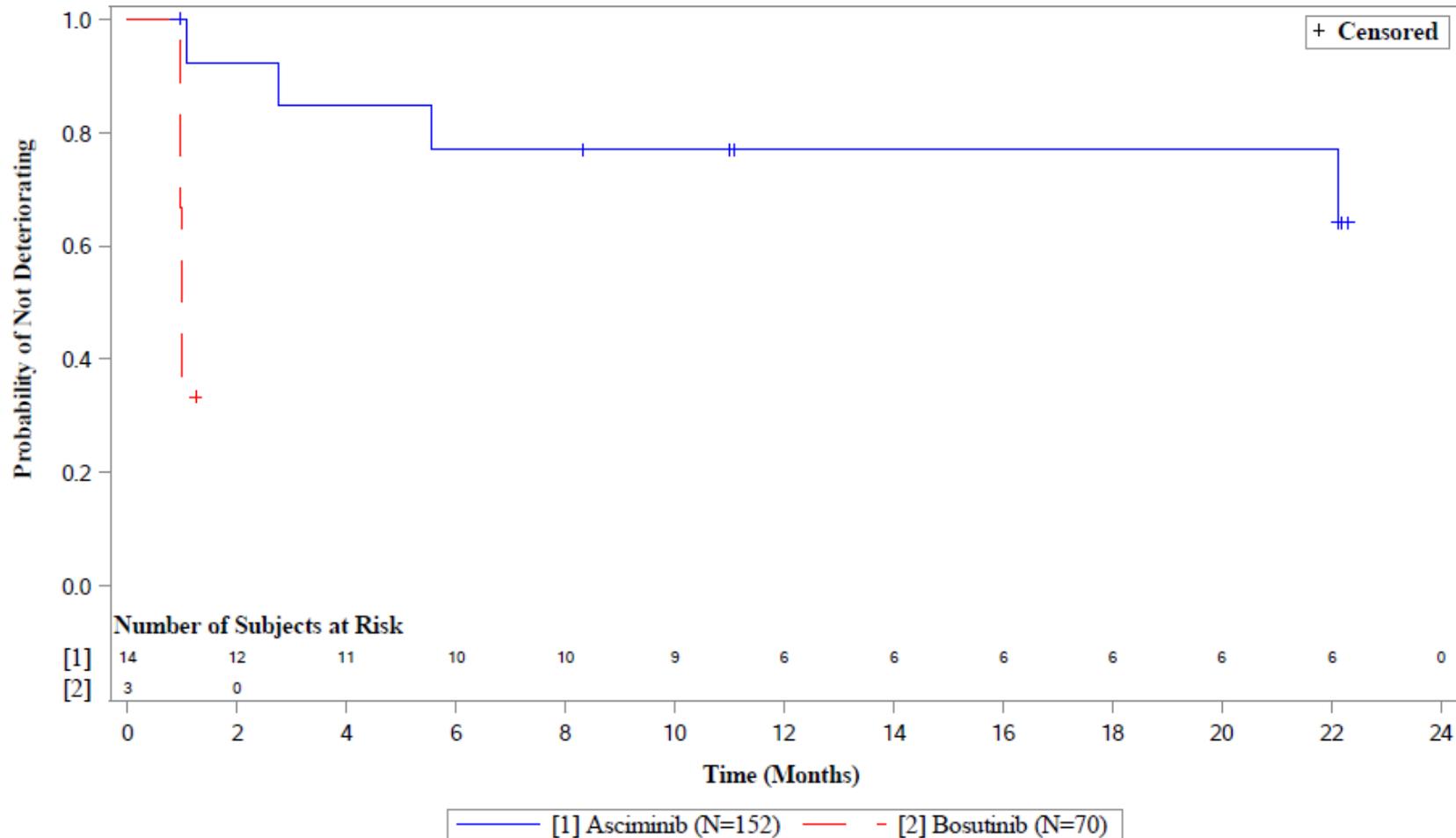
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

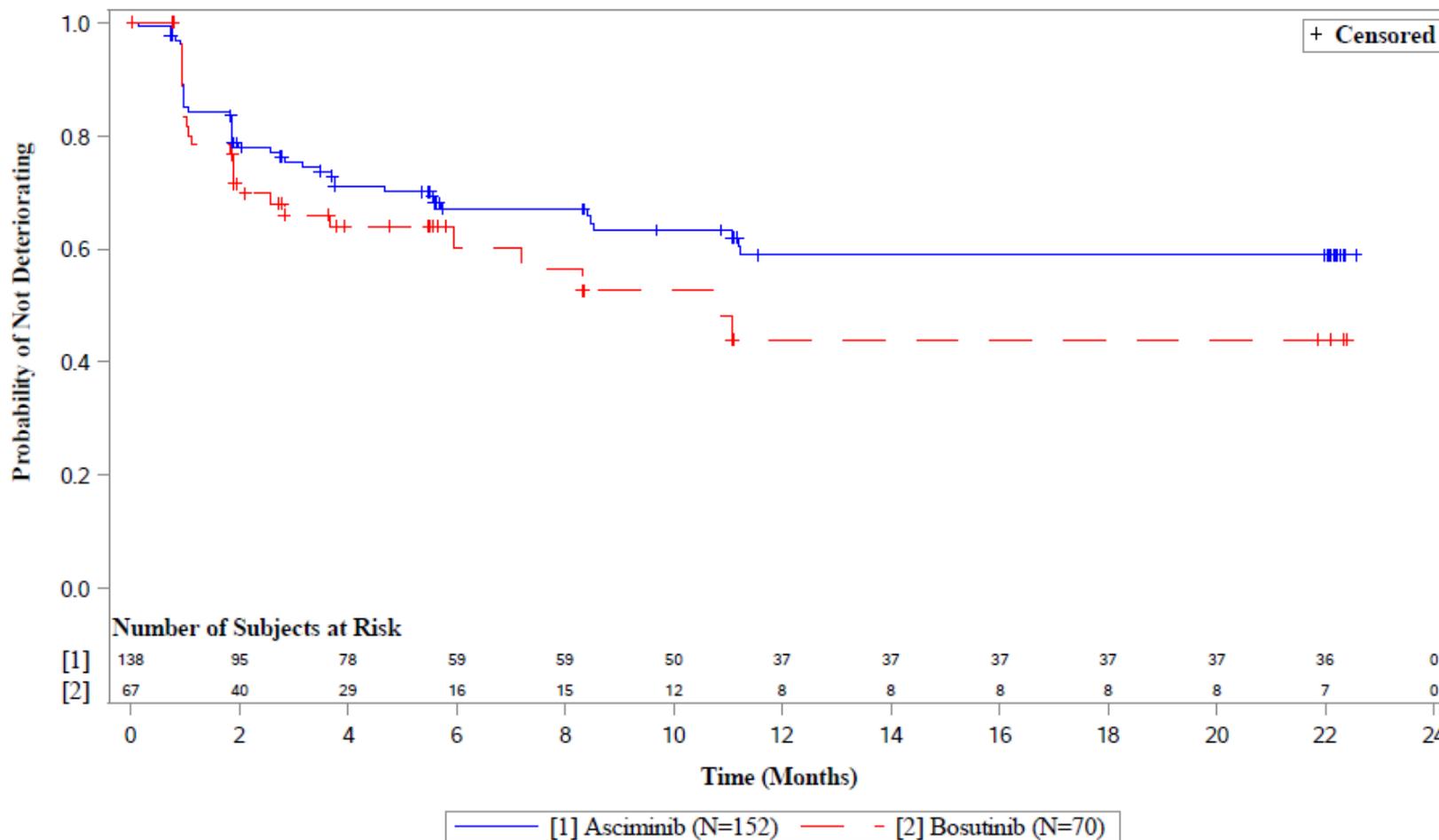
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Work (Including House Work) (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

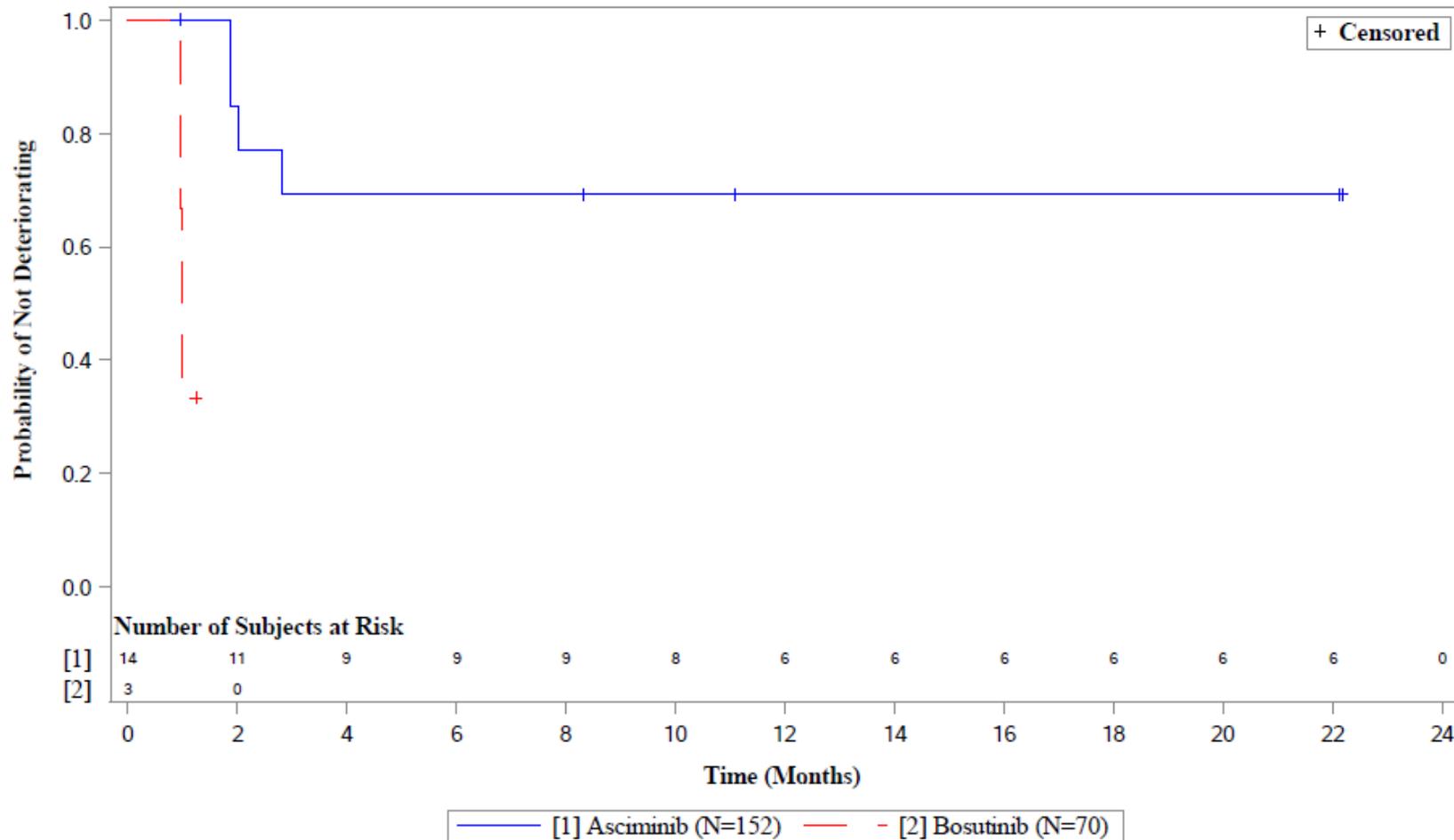
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

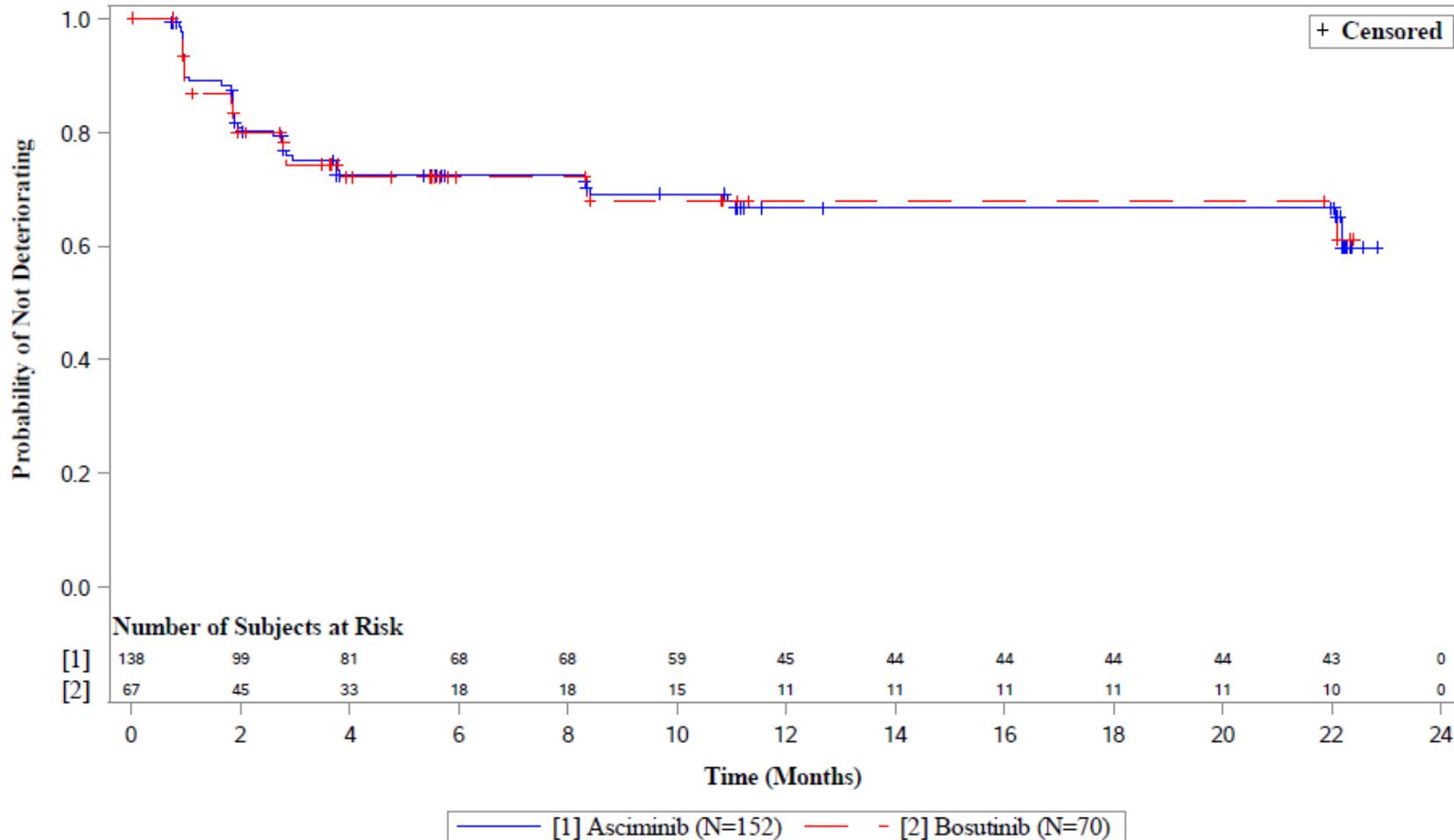
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Relations with Other People (MID=2): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

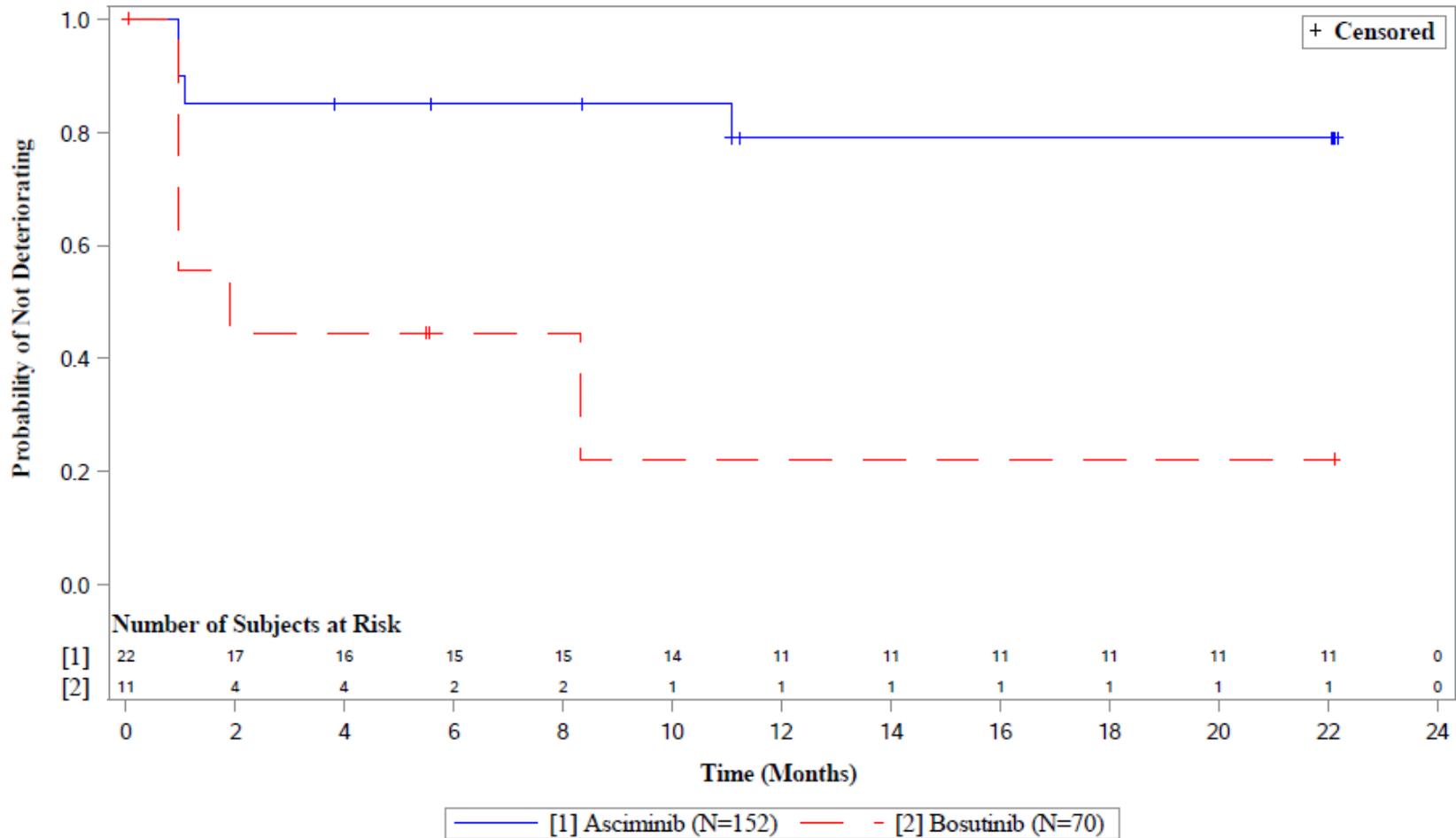
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2): Subgroup Race (Asian)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

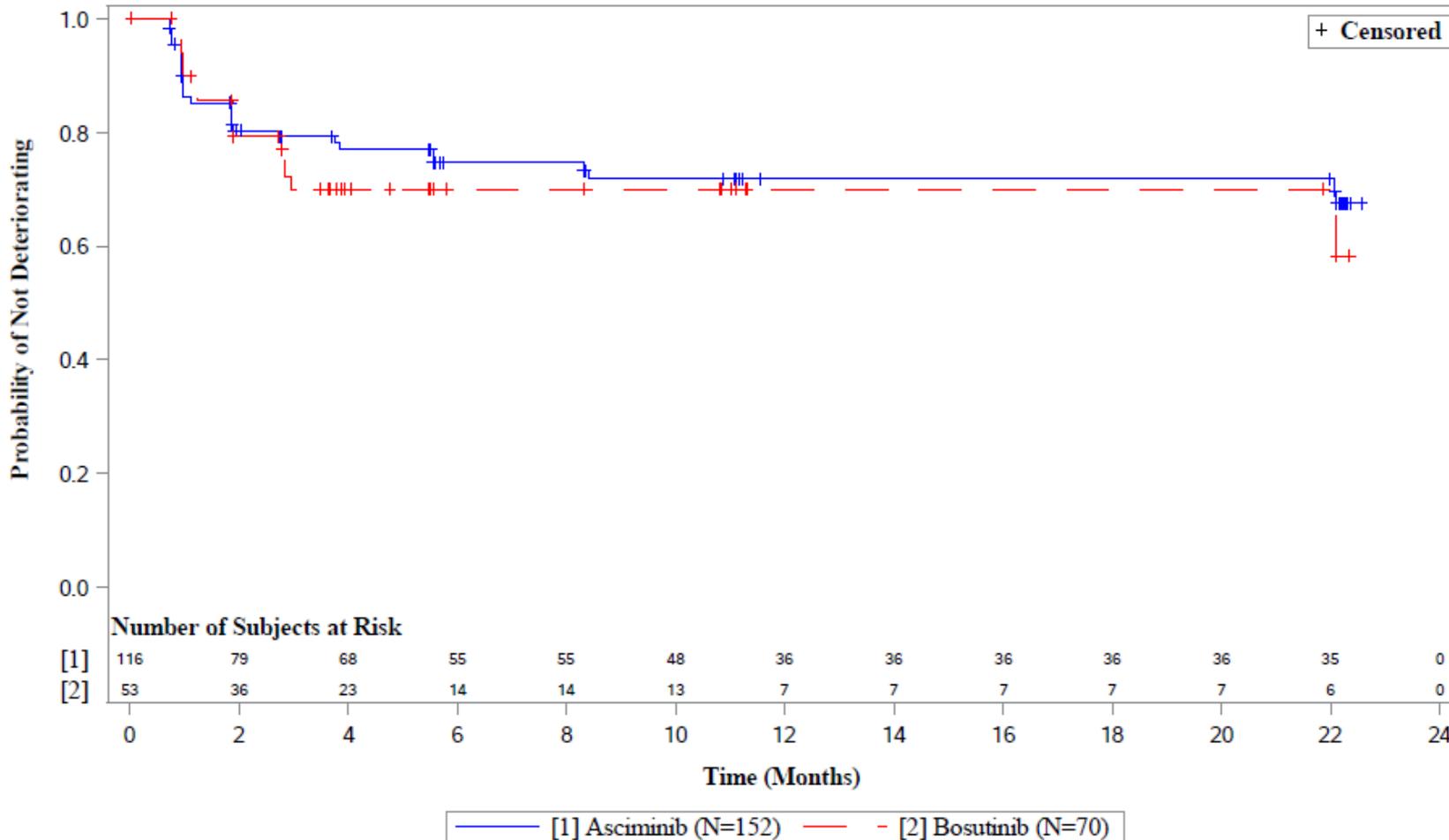
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2): Subgroup Race (Caucasian)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

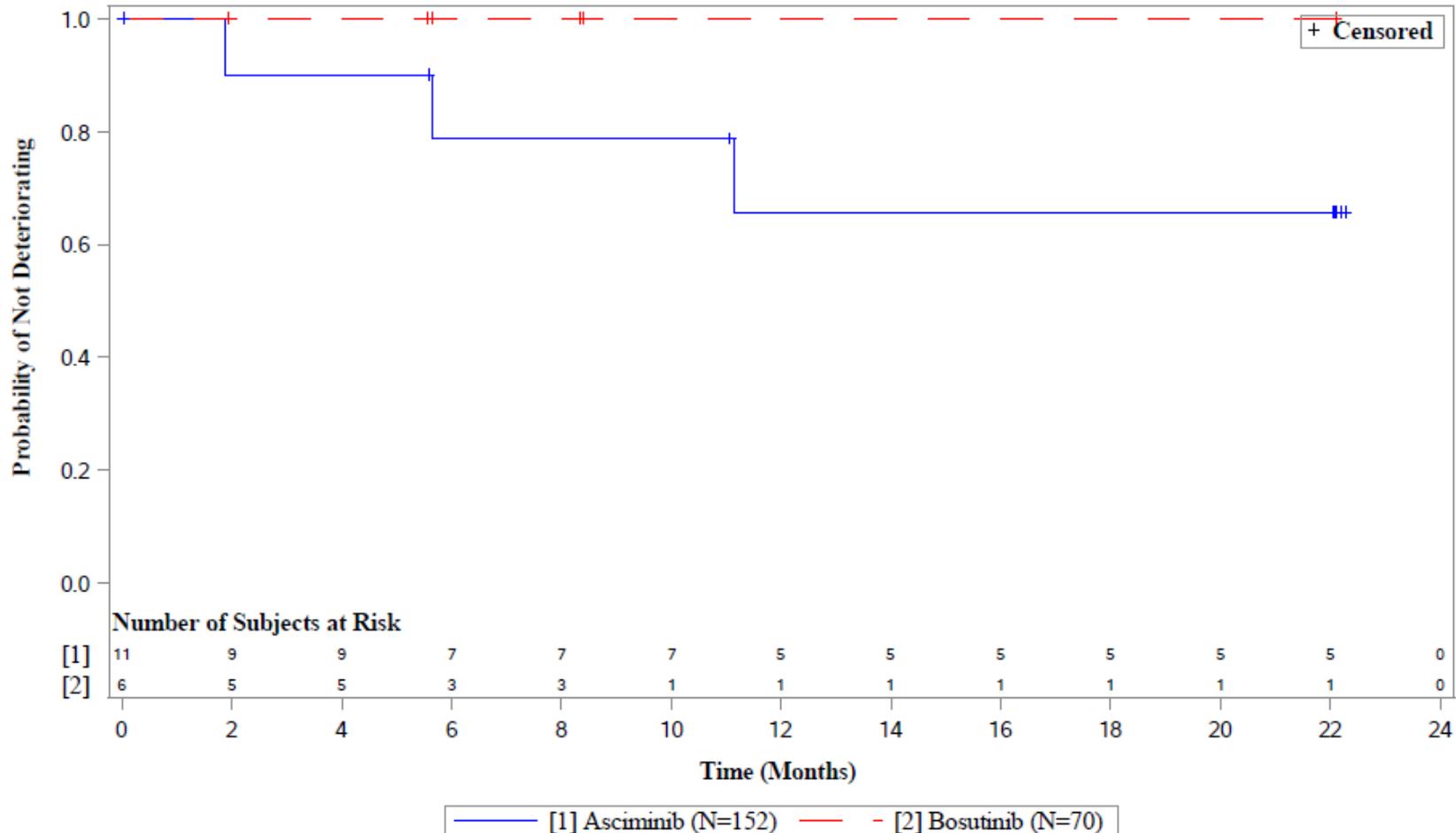
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2): Subgroup Race (Other)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

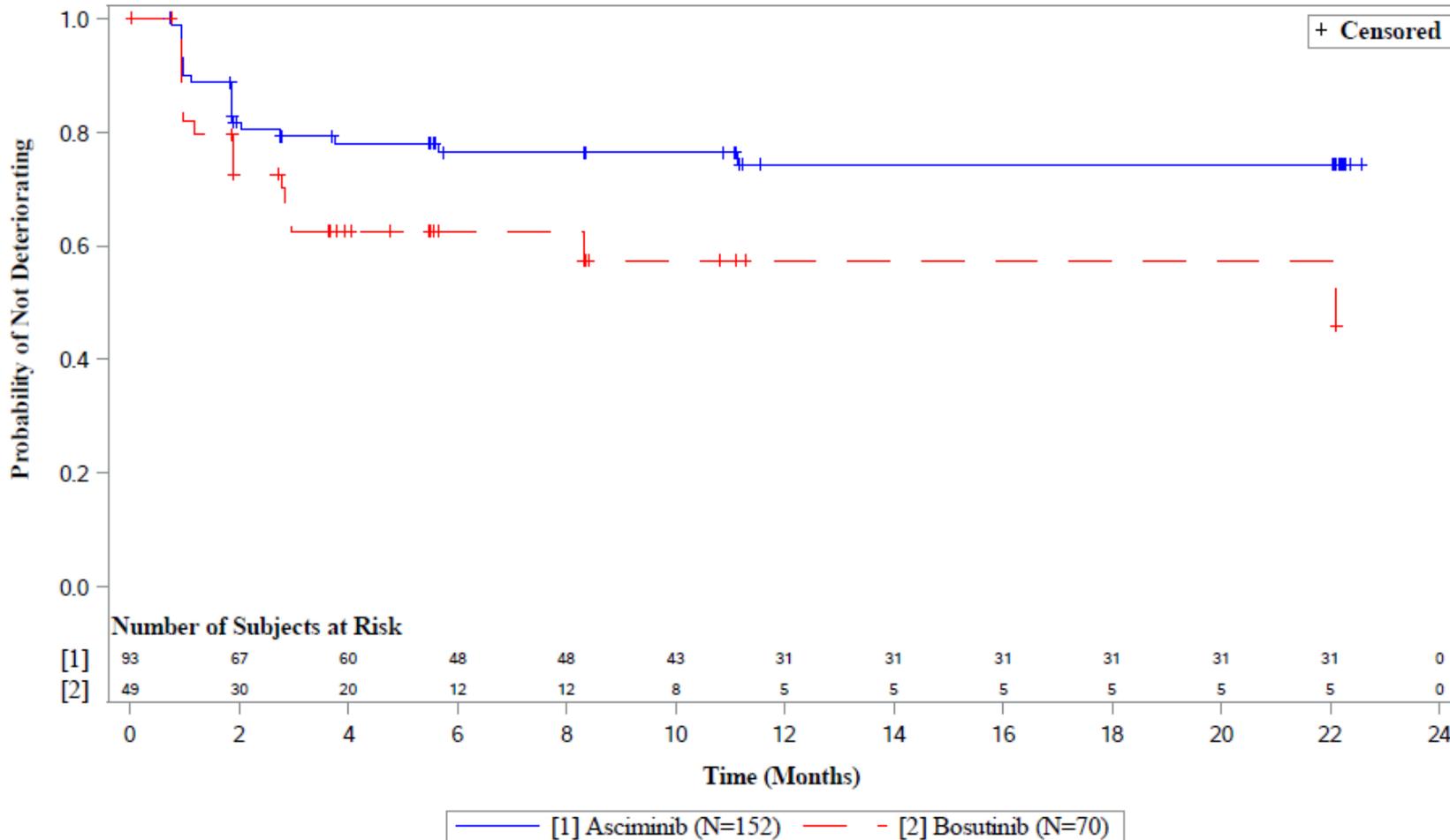
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2): Subgroup Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

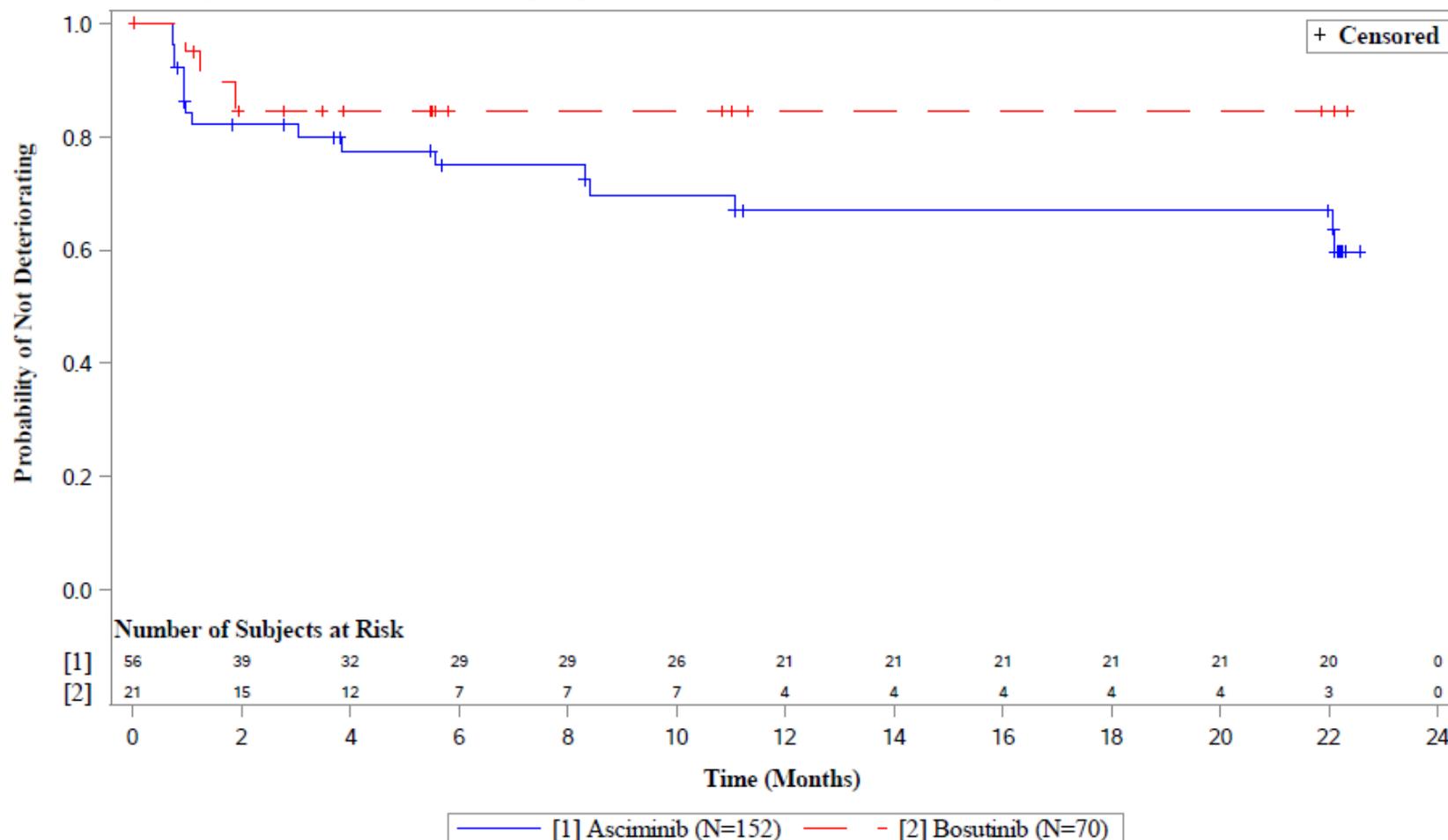
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Enjoyment of Life (MID=2): Subgroup Reason for discontinuation of the last prior TKI (Intolerance)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

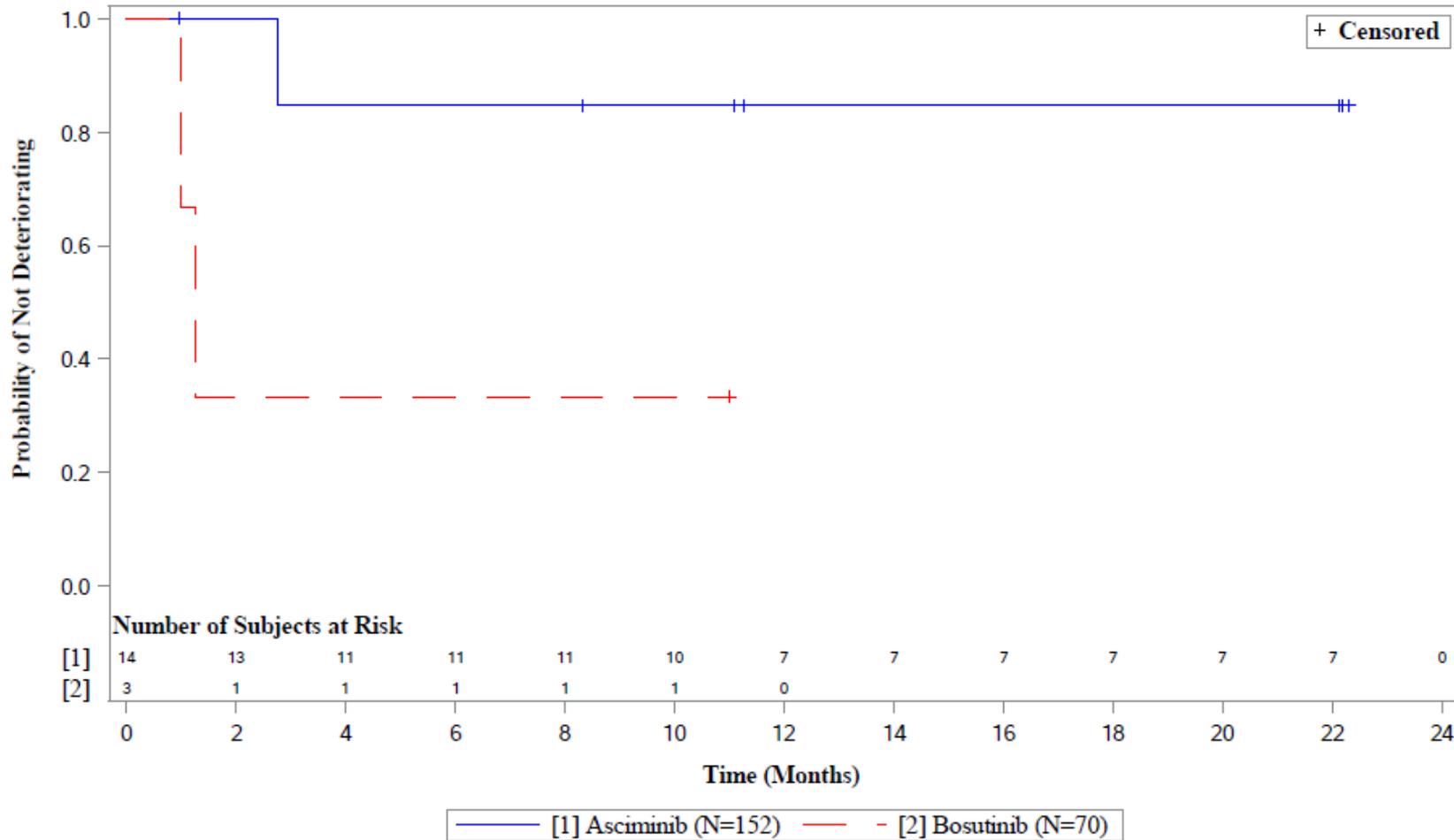
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

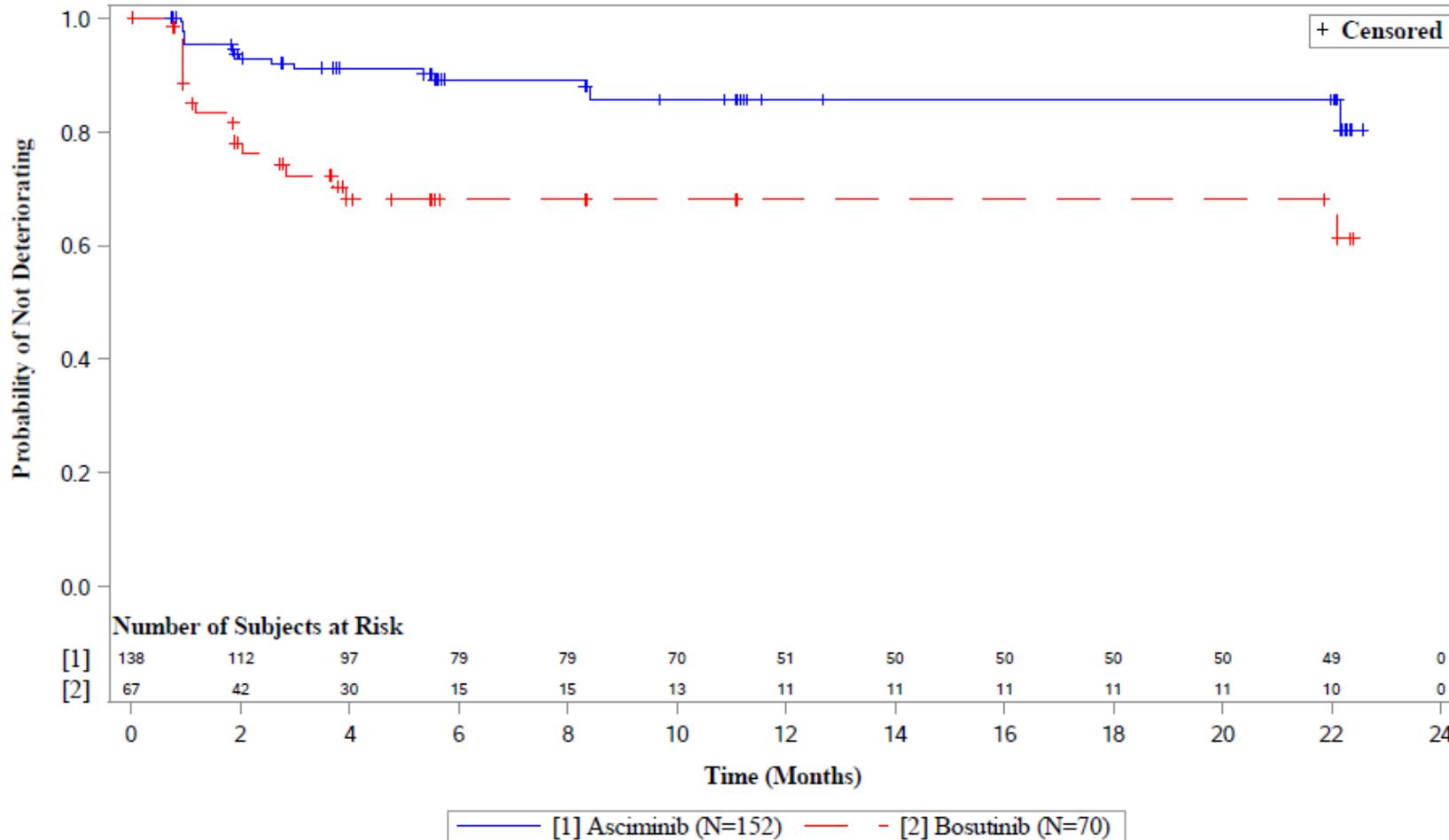
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Symptom Total Score (MID=1.5): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

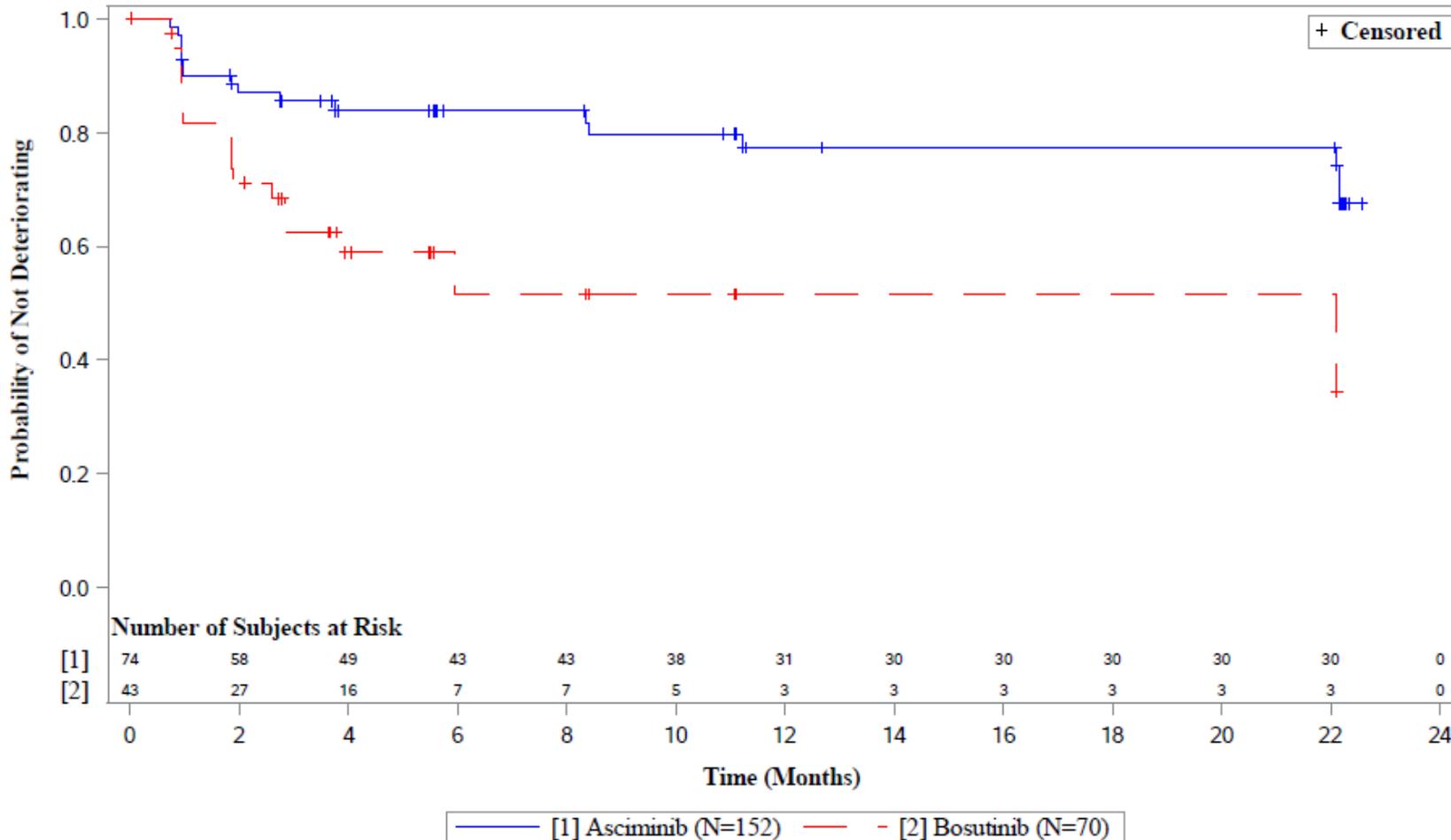
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

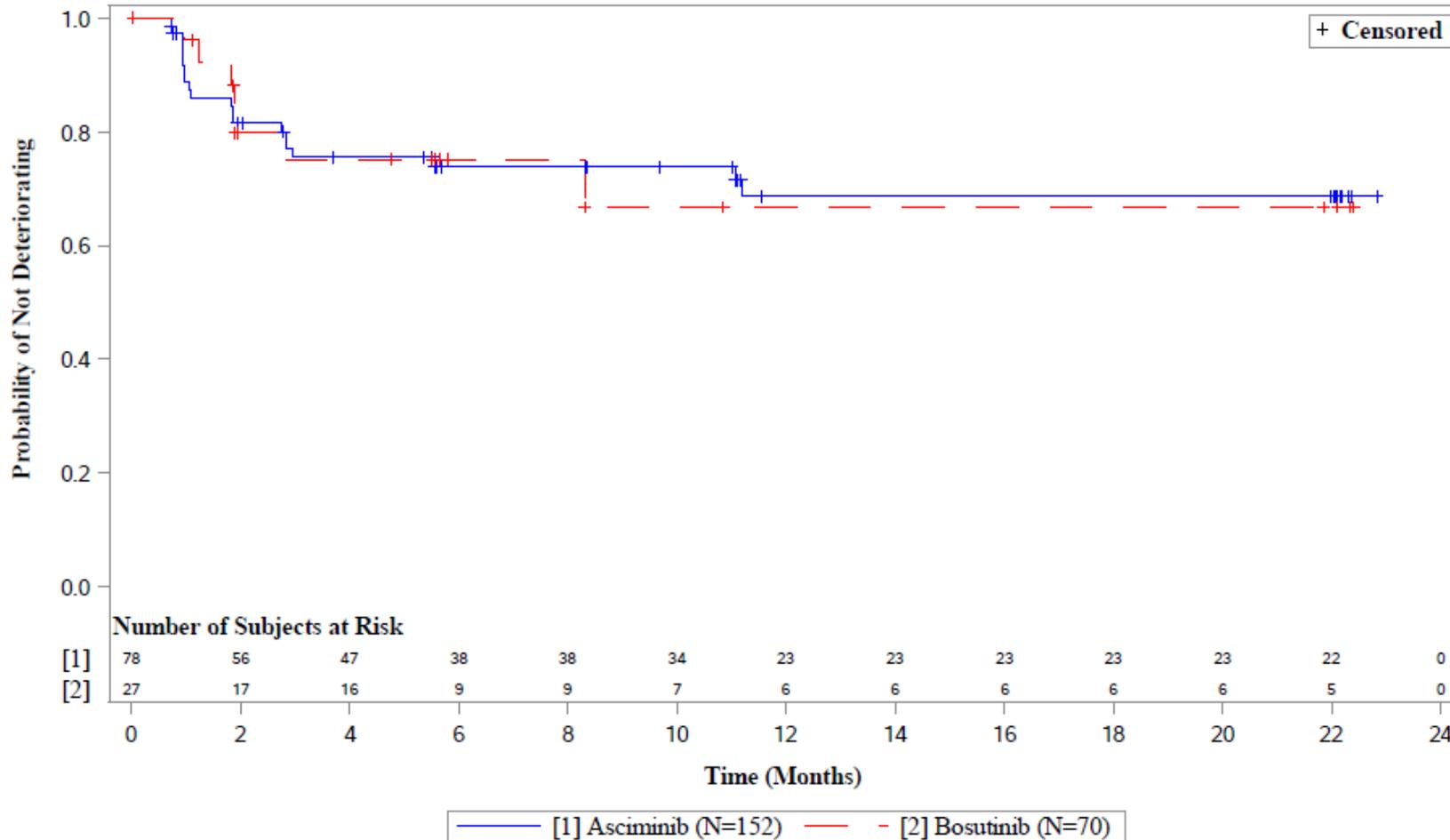
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-3: MDASI-CML: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

MDASI-CML: Interference Total Score (MID=1.5): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Anhang 4-G.9.13: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	150	71 (47.3%)	79 (52.7%)	8.31 (2.83, N.A.)	69	39 (56.5%)	30 (43.5%)	1.87 (1.05, 5.55)	0.696 (0.467, 1.037)	0.0744	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	43	23 (53.5%)	20 (46.5%)	3.75 (1.87, N.A.)	20	14 (70.0%)	6 (30.0%)	1.91 (0.99, 5.55)	0.667 (0.340, 1.309)	0.2420	0.8973
No Major Cytogenetic Response	107	48 (44.9%)	59 (55.1%)	11.24 (2.79, N.A.)	49	25 (51.0%)	24 (49.0%)	1.87 (0.99, N.A.)	0.705 (0.433, 1.147)	0.1599	
Sex											
Female	73	34 (46.6%)	39 (53.4%)	11.24 (2.83, N.A.)	42	27 (64.3%)	15 (35.7%)	1.18 (0.99, 1.87)	0.371 (0.220, 0.628)	0.0002	0.0015
Male	77	37 (48.1%)	40 (51.9%)	3.71 (1.87, N.A.)	27	12 (44.4%)	15 (55.6%)	22.11 (1.91, N.A.)	1.541 (0.779, 3.050)	0.2160	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	N.A. (1.87, N.A.)	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	5.55 (0.95, N.A.)	0.619 (0.214, 1.792) 0.3826	0.7283
Caucasian	114	55 (48.2%)	59 (51.8%)	3.84 (2.79, N.A.)	52	30 (57.7%)	22 (42.3%)	1.87 (1.02, 5.55)	0.679 (0.431, 1.071) 0.0956	
Other	11	7 (63.6%)	4 (36.4%)	2.40 (0.72, N.A.)	6	3 (50.0%)	3 (50.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.184 (0.302, 4.646) 0.8206	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	122	56 (45.9%)	66 (54.1%)	22.28 (2.83, N.A.)	54	28 (51.9%)	26 (48.1%)	1.91 (1.05, N.A.)	0.757 (0.479, 1.197)	0.2363	0.4527
>=65	28	15 (53.6%)	13 (46.4%)	3.75 (1.91, N.A.)	15	11 (73.3%)	4 (26.7%)	1.25 (0.95, 22.11)	0.535 (0.244, 1.174)	0.1187	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	40 (43.0%)	53 (57.0%)	22.28 (2.79, N.A.)	48	27 (56.3%)	21 (43.8%)	1.91 (1.05, 22.11)	0.683 (0.413, 1.131)	0.1391	0.8824
Intolerance	54	30 (55.6%)	24 (44.4%)	3.75 (1.91, N.A.)	21	12 (57.1%)	9 (42.9%)	1.25 (0.95, N.A.)	0.640 (0.321, 1.277)	0.2073	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	84	39 (46.4%)	45 (53.6%)	22.28 (2.79, N.A.)	30	17 (56.7%)	13 (43.3%)	1.84 (0.95, 22.11)	0.682 (0.374, 1.242)	0.2123	0.9900
3	51	26 (51.0%)	25 (49.0%)	3.84 (1.87, N.A.)	29	17 (58.6%)	12 (41.4%)	1.91 (0.99, N.A.)	0.702 (0.378, 1.302)	0.2645	
>=4	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	5 (50.0%)	5 (50.0%)	3.65 (0.92, N.A.)	0.752 (0.225, 2.509)	0.6554	
Line of therapy of randomized treatment											
3	78	36 (46.2%)	42 (53.8%)	11.24 (1.97, N.A.)	27	14 (51.9%)	13 (48.1%)	1.84 (0.99, N.A.)	0.717 (0.377, 1.363)	0.3139	0.6766
4	42	23 (54.8%)	19 (45.2%)	3.84 (1.87, N.A.)	26	16 (61.5%)	10 (38.5%)	2.10 (0.99, N.A.)	0.829 (0.435, 1.581)	0.5814	
>=5	30	12 (40.0%)	18 (60.0%)	N.A. (1.87, N.A.)	16	9 (56.3%)	7 (43.8%)	1.84 (0.95, N.A.)	0.503 (0.205, 1.231)	0.1323	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	6 (35.3%)	11 (64.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.92, N.A.)	1.123 (0.224, 5.624) 0.8965	0.5927
Wild Type	118	59 (50.0%)	59 (50.0%)	8.31 (2.83, N.A.)	58	36 (62.1%)	22 (37.9%)	1.84 (1.02, 5.55)	0.711 (0.461, 1.096) 0.1223	
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	9 (64.3%)	5 (35.7%)	2.83 (0.99, N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.133 (0.029, 0.608) 0.0092	0.0363
>=1%	136	62 (45.6%)	74 (54.4%)	11.24 (2.83, N.A.)	66	36 (54.5%)	30 (45.5%)	1.91 (1.18, 22.11)	0.718 (0.470, 1.097) 0.1257	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=7)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	41 (45.6%)	49 (54.4%)	22.28 (2.83, N.A.)	40	23 (57.5%)	17 (42.5%)	1.25 (0.99, N.A.)	0.521 (0.309, 0.879)	0.0144	0.1329
Other	60	30 (50.0%)	30 (50.0%)	3.71 (1.91, N.A.)	29	16 (55.2%)	13 (44.8%)	5.55 (1.71, N.A.)	0.972 (0.523, 1.807)	0.9352	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	150	63 (42.0%)	87 (58.0%)	22.28 (5.68, N.A.)	69	35 (50.7%)	34 (49.3%)	2.83 (1.87, N.A.)	0.736 (0.484, 1.122) 0.1546		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	43	21 (48.8%)	22 (51.2%)	8.31 (1.87, N.A.)	20	13 (65.0%)	7 (35.0%)	2.10 (0.99, N.A.)	0.655 (0.324, 1.324) 0.2410 0.7757		
No Major Cytogenetic Response	107	42 (39.3%)	65 (60.7%)	22.28 (8.31, N.A.)	49	22 (44.9%)	27 (55.1%)	22.11 (1.87, N.A.)	0.744 (0.442, 1.250) 0.2663		
Sex											
Female	73	33 (45.2%)	40 (54.8%)	22.28 (3.75, N.A.)	42	24 (57.1%)	18 (42.9%)	1.87 (1.18, 22.11)	0.546 (0.319, 0.934) 0.0269 0.0930		
Male	77	30 (39.0%)	47 (61.0%)	N.A. (2.83, N.A.)	27	11 (40.7%)	16 (59.3%)	22.11 (1.91, N.A.)	1.189 (0.580, 2.437) 0.6498		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	N.A. (1.87, N.A.)	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	5.55 (0.95, N.A.)	0.526 (0.176, 1.570)	0.2519	0.7868
Caucasian	114	50 (43.9%)	64 (56.1%)	22.28 (2.86, N.A.)	52	26 (50.0%)	26 (50.0%)	2.83 (1.84, N.A.)	0.803 (0.495, 1.303)	0.3811	
Other	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	N.A. (0.72, N.A.)	6	3 (50.0%)	3 (50.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.746 (0.176, 3.175)	0.7053	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	122	52 (42.6%)	70 (57.4%)	22.28 (5.55, N.A.)	54	24 (44.4%)	30 (55.6%)	5.55 (1.87, N.A.)	0.879 (0.539, 1.434)	0.6188	0.1040
>=65	28	11 (39.3%)	17 (60.7%)	N.A. (2.79, N.A.)	15	11 (73.3%)	4 (26.7%)	1.87 (0.95, 22.11)	0.393 (0.170, 0.912)	0.0294	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	36 (38.7%)	57 (61.3%)	22.28 (5.68, N.A.)	48	24 (50.0%)	24 (50.0%)	5.55 (1.87, N.A.)	0.715 (0.421, 1.214)	0.2158	0.9787
Intolerance	54	26 (48.1%)	28 (51.9%)	8.31 (1.91, N.A.)	21	11 (52.4%)	10 (47.6%)	2.76 (0.95, N.A.)	0.723 (0.354, 1.480)	0.3820	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	84	34 (40.5%)	50 (59.5%)	22.28 (3.84, N.A.)	30	17 (56.7%)	13 (43.3%)	1.87 (0.99, 22.11)	0.594 (0.321, 1.098)	0.0962	0.6002
3	51	24 (47.1%)	27 (52.9%)	8.31 (1.87, N.A.)	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	2.83 (1.71, N.A.)	0.799 (0.415, 1.538)	0.5115	
>=4	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (1.84, N.A.)	1.268 (0.297, 5.407)	0.7610	
Line of therapy of randomized treatment											
3	78	31 (39.7%)	47 (60.3%)	N.A. (3.84, N.A.)	27	14 (51.9%)	13 (48.1%)	1.87 (1.02, N.A.)	0.644 (0.334, 1.244)	0.1913	0.7065
4	42	22 (52.4%)	20 (47.6%)	5.68 (1.87, N.A.)	26	14 (53.8%)	12 (46.2%)	5.55 (1.71, N.A.)	0.936 (0.475, 1.842)	0.8576	
>=5	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	N.A. (2.76, N.A.)	16	7 (43.8%)	9 (56.3%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.654 (0.241, 1.773)	0.4113	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	5 (29.4%)	12 (70.6%)	N.A. (1.87, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	2.080 (0.241, 17.912)	0.5155 0.3678
Wild Type	118	54 (45.8%)	64 (54.2%)	22.28 (3.75, N.A.)	58	33 (56.9%)	25 (43.1%)	2.60 (1.84, 22.11)	0.755 (0.481, 1.185)	0.2241
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	8 (57.1%)	6 (42.9%)	5.59 (1.08, N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0.99 (0.95, N.A.)	0.125 (0.027, 0.576)	0.0076 0.0245
>=1%	136	55 (40.4%)	81 (59.6%)	22.28 (8.31, N.A.)	66	32 (48.5%)	34 (51.5%)	5.55 (1.87, N.A.)	0.778 (0.498, 1.217)	0.2753

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=10)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	90	35 (38.9%)	55 (61.1%)	22.28 (8.31, N.A.)	40	20 (50.0%)	20 (50.0%)	2.83 (1.18, N.A.)	0.604 (0.345, 1.058) 0.0773		0.3041
Other	60	28 (46.7%)	32 (53.3%)	11.24 (1.91, N.A.)	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	5.55 (1.84, N.A.)	0.947 (0.498, 1.803) 0.8780		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	150	46 (30.7%)	104 (69.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	69	24 (34.8%)	45 (65.2%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.771 (0.467, 1.270) 0.3114		
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	43	17 (39.5%)	26 (60.5%)	N.A. (5.62, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	22.11 (1.91, N.A.)	1.060 (0.434, 2.591) 0.9064		
No Major Cytogenetic Response	107	29 (27.1%)	78 (72.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	17 (34.7%)	32 (65.3%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.658 (0.361, 1.198) 0.1718		
Sex											
Female	73	23 (31.5%)	50 (68.5%)	N.A. (11.24, N.A.)	42	18 (42.9%)	24 (57.1%)	22.11 (2.76, N.A.)	0.541 (0.288, 1.016) 0.0556		
Male	77	23 (29.9%)	54 (70.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.483 (0.594, 3.702) 0.4059		

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Race										
Asian	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	N.A. (1.87, N.A.)	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.016 (0.256, 4.039) 0.9837	0.3587
Caucasian	114	37 (32.5%)	77 (67.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	52	18 (34.6%)	34 (65.4%)	N.A. (3.68, N.A.)	0.845 (0.478, 1.497) 0.5762	
Other	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (2.83, N.A.)	6	3 (50.0%)	3 (50.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.224 (0.037, 1.363) 0.1042	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	122	37 (30.3%)	85 (69.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	15 (27.8%)	39 (72.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.973 (0.532, 1.779)	0.9356	0.1243
>=65	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)	N.A. (5.62, N.A.)	15	9 (60.0%)	6 (40.0%)	2.83 (0.95, N.A.)	0.409 (0.161, 1.037)	0.0593	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	26 (28.0%)	67 (72.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	48	14 (29.2%)	34 (70.8%)	N.A. (3.78, N.A.)	0.879 (0.455, 1.697)	0.7133	0.4380
Intolerance	54	20 (37.0%)	34 (63.0%)	N.A. (5.62, N.A.)	21	10 (47.6%)	11 (52.4%)	22.11 (0.95, N.A.)	0.588 (0.272, 1.271)	0.1779	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	84	28 (33.3%)	56 (66.7%)	N.A. (11.24, N.A.)	30	12 (40.0%)	18 (60.0%)	22.11 (1.91, N.A.)	0.708 (0.350, 1.432)	0.3416	0.7390
3	51	13 (25.5%)	38 (74.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.692 (0.294, 1.628)	0.4068	
>=4	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (1.91, N.A.)	1.306 (0.302, 5.639)	0.7338	
Line of therapy of randomized treatment											
3	78	26 (33.3%)	52 (66.7%)	N.A. (11.24, N.A.)	27	10 (37.0%)	17 (63.0%)	22.11 (1.91, N.A.)	0.755 (0.357, 1.598)	0.4719	0.9805
4	42	13 (31.0%)	29 (69.0%)	N.A. (8.31, N.A.)	26	9 (34.6%)	17 (65.4%)	N.A. (1.91, N.A.)	0.804 (0.342, 1.892)	0.6305	
>=5	30	7 (23.3%)	23 (76.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	5 (31.3%)	11 (68.8%)	N.A. (2.76, N.A.)	0.695 (0.215, 2.246)	0.5547	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	17	5 (29.4%)	12 (70.6%)	N.A. (2.60, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	2.103 (0.244, 18.161)	0.5093	0.3738
Wild Type	118	39 (33.1%)	79 (66.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	58	23 (39.7%)	35 (60.3%)	N.A. (2.83, N.A.)	0.766 (0.451, 1.302)	0.3299	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	14	7 (50.0%)	7 (50.0%)	8.31 (1.87, N.A.)	3	3 (100.0%)	0 (0.0%)	1.25 (0.95, N.A.)	0.204 (0.045, 0.934)	0.0402	0.1003
>=1%	136	39 (28.7%)	97 (71.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	66	21 (31.8%)	45 (68.2%)	N.A. (3.78, N.A.)	0.789 (0.460, 1.353)	0.3968	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) EQ-5D-5L: VAS (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	26 (28.9%)	64 (71.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	40	15 (37.5%)	25 (62.5%)	22.11 (2.83, N.A.)	0.591 (0.309, 1.132)	0.1125 0.2428
Other	60	20 (33.3%)	40 (66.7%)	N.A. (5.52, N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	N.A. (2.76, N.A.)	1.098 (0.493, 2.444)	0.8307

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

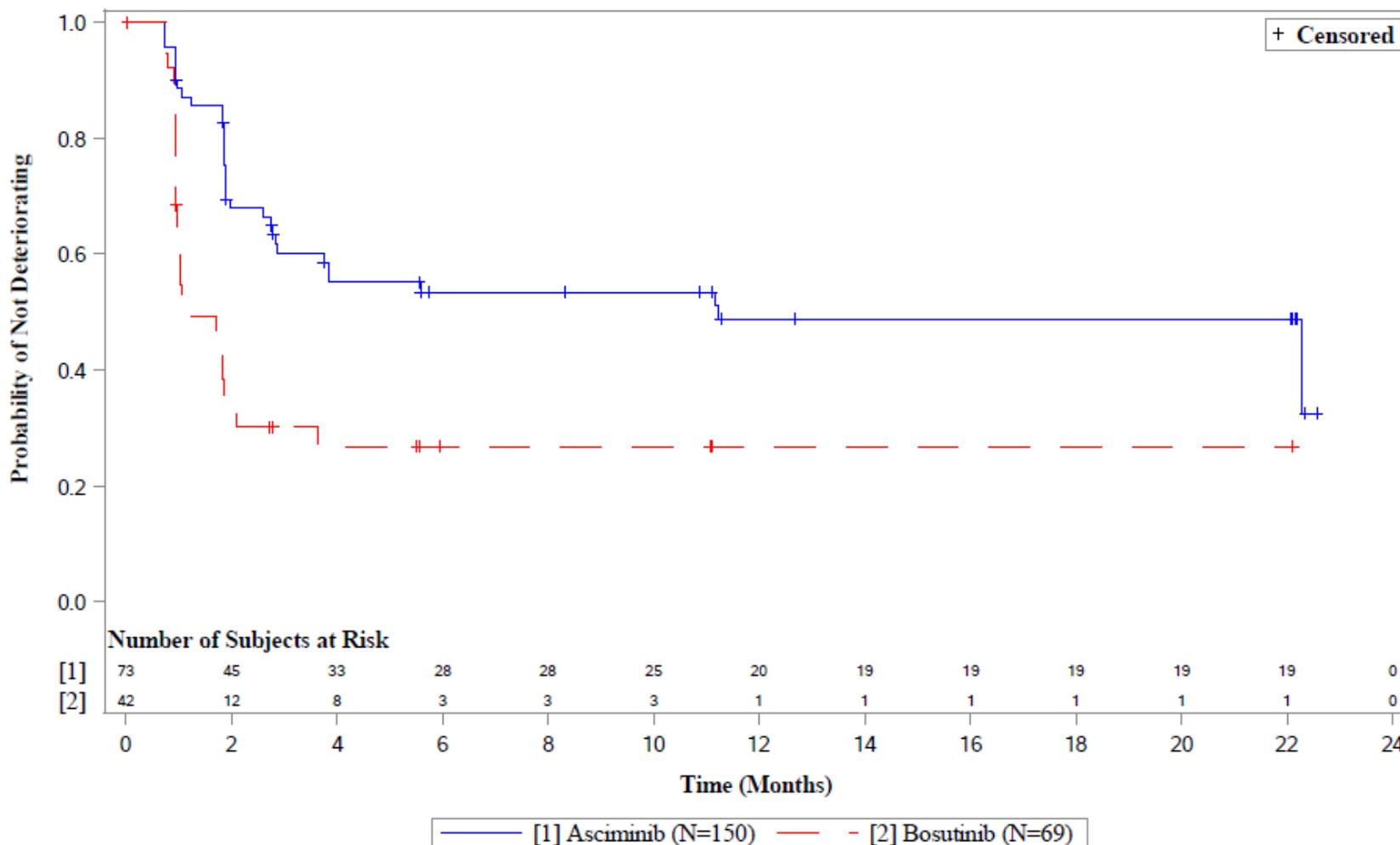
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Anhang 4-G.9.14: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)

CABL001A2301

Figure 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7): Subgroup Sex (Female)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

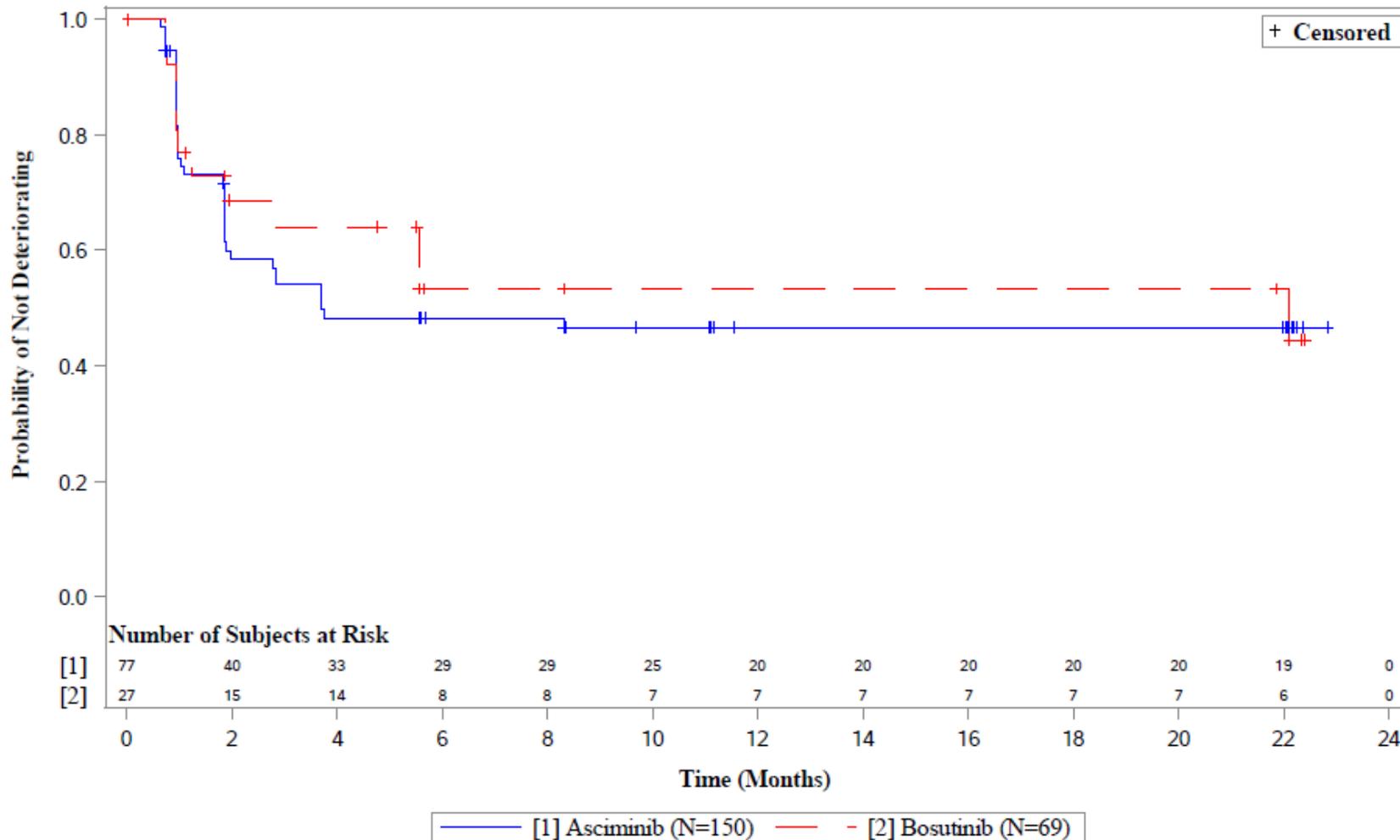
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7): Subgroup Sex (Male)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\DataSets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

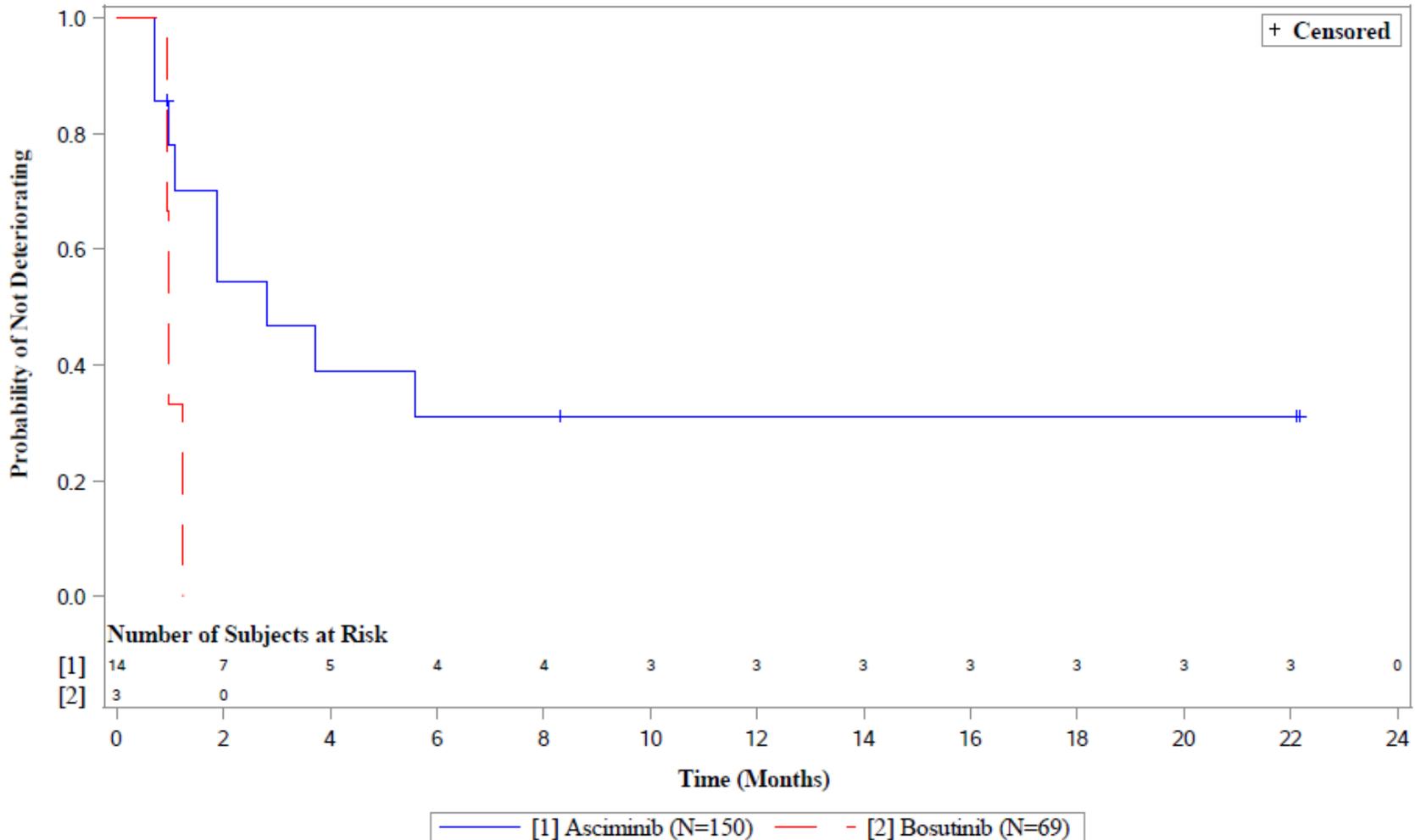
sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Figure 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

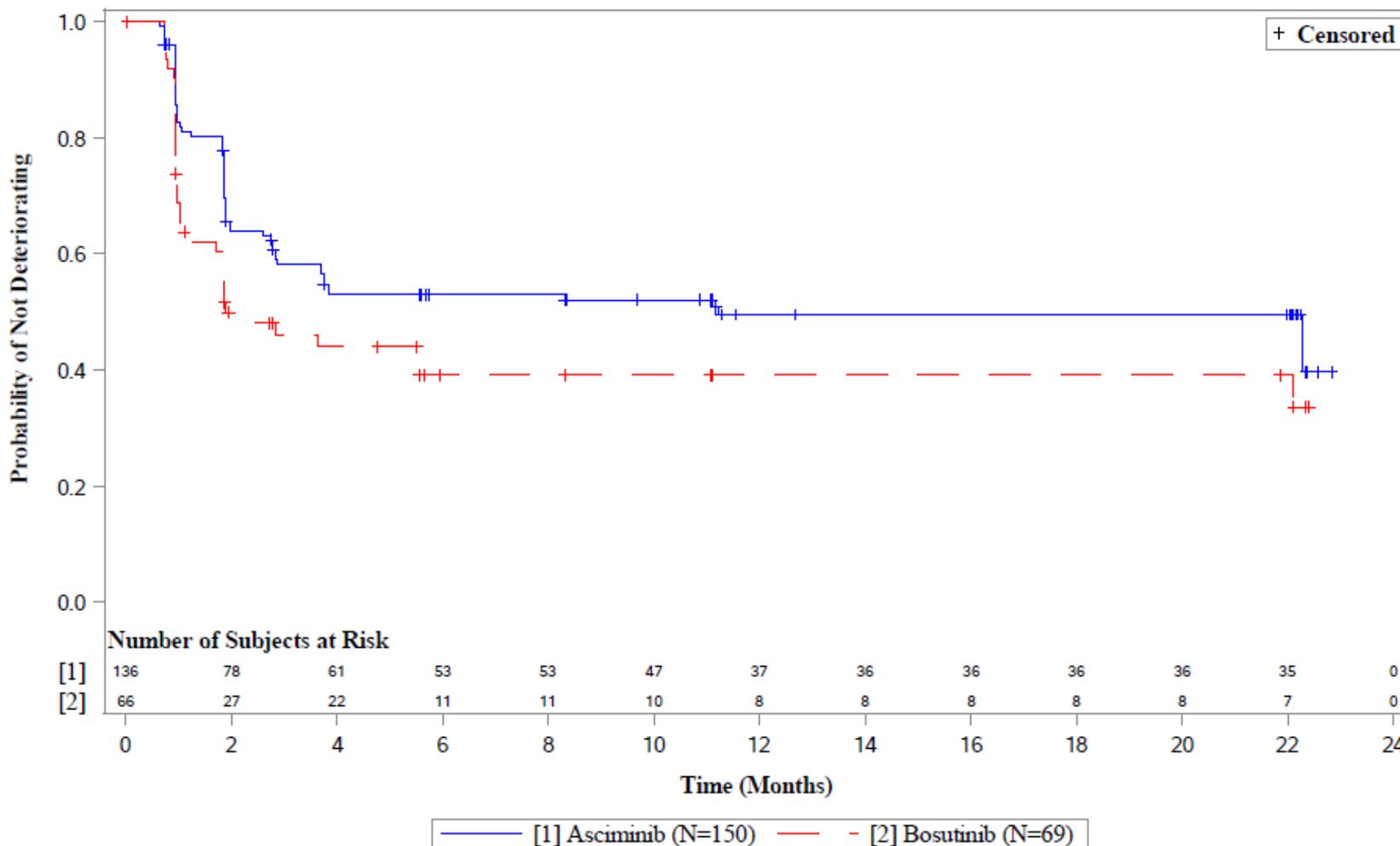
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=7): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

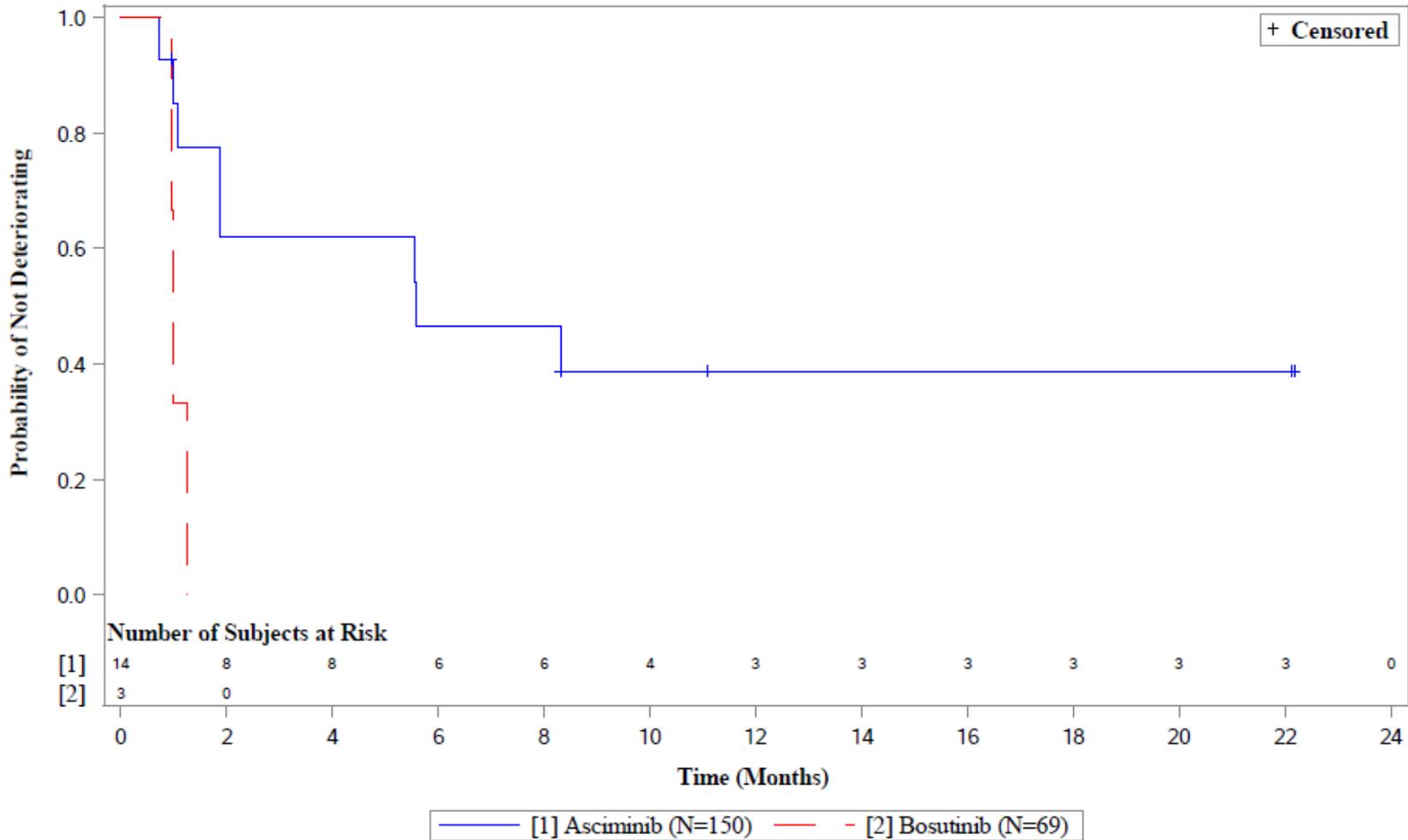
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=10): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline (<1%)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

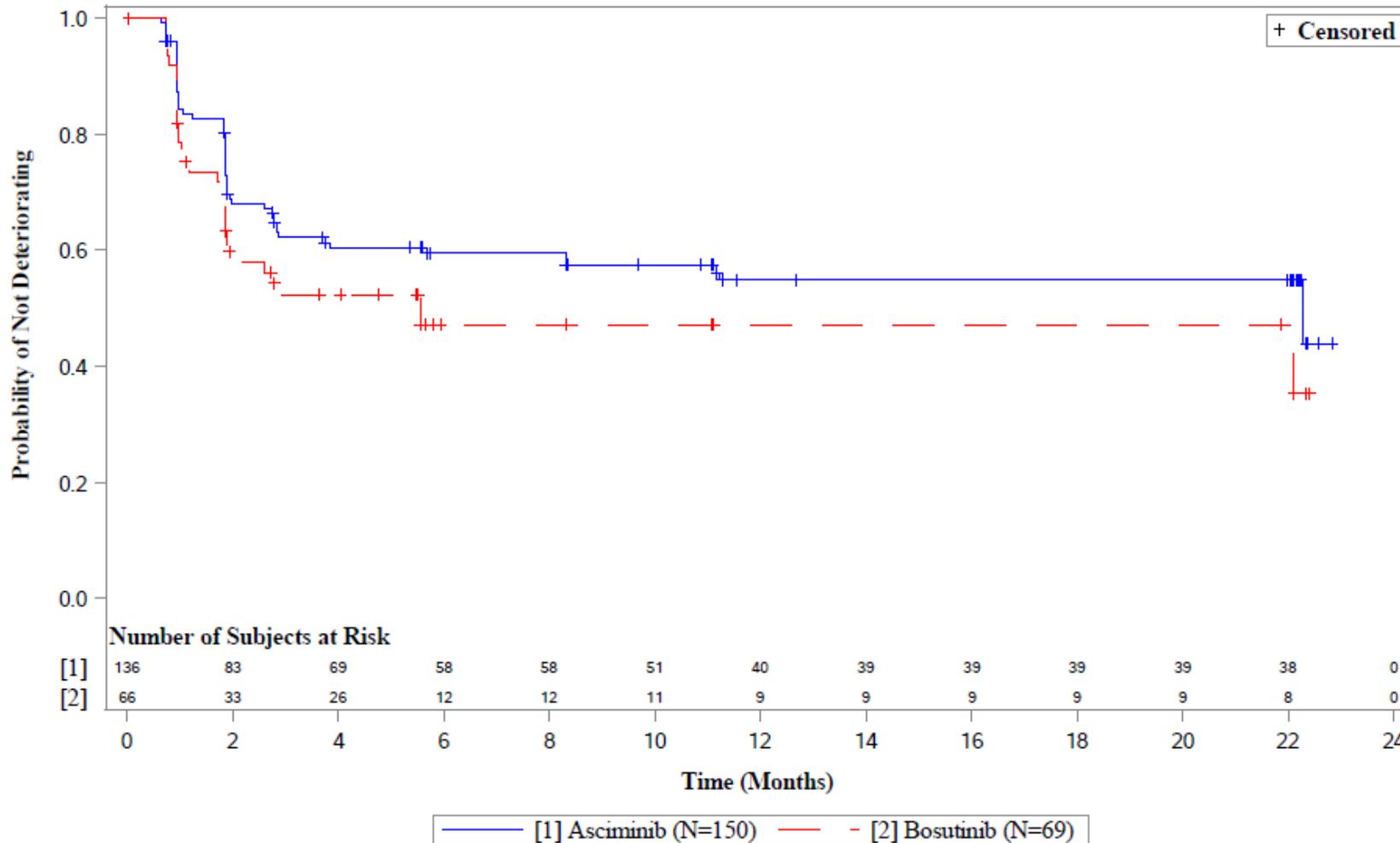
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

CABL001A2301

Figure 5-3-2-1: EQ-5D-5L: Time to First Deterioration, subgroups - stratified as per IRT - Kaplan-Meier plot (Full Analysis Set)

EQ-5D-5L: VAS (MID=10): Subgroup BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$)



Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -09- Subgroups KM Plots (No restrict) v0_5.

sas EXECUTED: September 19, 2022 at 10:43 by CY

Anhang 4-G.9.15: Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-2-4: PGIC: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event	Censored patients	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event	Censored patients	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	
All Patients	157	19 (12.1%)	138 (87.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	76	13 (17.1%)	63 (82.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.583 (0.286, 1.189)	0.1383	
Stratification											
Factor (IRT)											
Major	46	4 (8.7%)	42 (91.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.285 (0.076, 1.068)	0.2057	
Cytogenetic									0.0622		
No Major	111	15 (13.5%)	96 (86.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	8 (14.8%)	46 (85.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.788 (0.333, 1.865)	0.5996	
Response											
Sex											
Female	75	9 (12.0%)	66 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	45	10 (22.2%)	35 (77.8%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.381 (0.154, 0.945)	0.0370	0.1438
Male	82	10 (12.2%)	72 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	3 (9.7%)	28 (90.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.252 (0.339, 4.624)	0.7491	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-2-4: PGIC: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.170 (0.015, 1.925)	0.6014	0.1529
Caucasian	119	17 (14.3%)	102 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	57	11 (19.3%)	46 (80.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.628 (0.292, 1.349)	0.2352	
Other	13	0 (0.0%)	13 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-2-4: PGIC: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	128	16 (12.5%)	112 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	61	10 (16.4%)	51 (83.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.587 (0.265, 1.301)	0.1908	0.8873
>=65	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.516 (0.104, 2.563)	0.4264	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	95	8 (8.4%)	87 (91.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	9 (16.7%)	45 (83.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.380 (0.145, 0.993)	0.0481	0.2213
Intolerance	59	11 (18.6%)	48 (81.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.970 (0.306, 3.079)	0.9627	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-2-4: PGIC: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event (%)	Censored patients (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	89	11 (12.4%)	78 (87.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	33	5 (15.2%)	28 (84.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.619 (0.210, 1.826)	0.3919	0.9996
3	53	8 (15.1%)	45 (84.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	33	7 (21.2%)	26 (78.8%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.631 (0.227, 1.754)	0.3840	
>=4	15	0 (0.0%)	15 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (3.68, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	82	10 (12.2%)	72 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.945 (0.256, 3.483)	0.9379	0.4086
4	44	7 (15.9%)	37 (84.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	N.A. (5.82, N.A.)	0.693 (0.232, 2.072)	0.5220	
>=5	31	2 (6.5%)	29 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	5.95 (5.95, N.A.)	0.223 (0.040, 1.245)	0.0869	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-2-4: PGIC: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event	Censored patients	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event	Censored patients	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation											
Mutant	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.434 (0.060, 3.127)	0.7621	
Wild Type	125	16 (12.8%)	109 (87.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	63	11 (17.5%)	52 (82.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.602 (0.277, 1.306)	0.2006	
BCR-ABL ratio at baseline											
<1%	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.146 (0.008, 2.668)	0.3362	
>=1%	142	18 (12.7%)	124 (87.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	72	12 (16.7%)	60 (83.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.642 (0.306, 1.344)	0.2423	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 9-3-2-4: PGIC: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

PGIC (MID=5,6,7)

Domains	N	Asciminib [A]			N	Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
		Patients with event	Censored patients	KME [1] [95% CI] (in months)		Patients with event	Censored patients	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	91	12 (13.2%)	79 (86.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	45	7 (15.6%)	38 (84.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.702 (0.275, 1.791)	0.4687	0.5354
Other	66	7 (10.6%)	59 (89.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	31	6 (19.4%)	25 (80.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.445 (0.148, 1.342)	0.1511	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08a- Subgroups TTE (PGIC New) (No restrict) v0_5.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 11:25 by CY

Anhang 4-G.9.16: Gesundheitszustand gemäß PGIC (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)

Nicht zutreffend.

Anhang 4-G.9.17: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	64	17 (26.6%)	47 (73.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	2.152 (0.618, 7.494)	0.2310	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (5.55, N.A.)	4	0 (0.0%)	4 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9938
No Major Cytogenetic Response	47	13 (27.7%)	34 (72.3%)	N.A. (5.59, N.A.)	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.800 (0.504, 6.426)	0.3715	
Sex											
Female	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	N.A. (5.59, N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.502 (0.313, 7.223)	0.6239	0.5508
Male	37	8 (21.6%)	29 (78.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	3.324 (0.410, 26.969)	0.2639	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Reason for discontinuation of the last prior TKI										
Failure	44	9 (20.5%)	35 (79.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	14	2 (14.3%)	12 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.570 (0.328, 7.522)	0.5841 0.5787
Intolerance	17	7 (41.2%)	10 (58.8%)	22.08 (0.99, N.A.)	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	3.307 (0.398, 27.498)	0.2717

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Line of therapy of randomized treatment										
3	38	13 (34.2%)	25 (65.8%)	22.08 (5.55, N.A.)	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	2.979 (0.381, 23.304) 0.3024	0.4797
4	18	3 (16.7%)	15 (83.3%)	N.A. (0.95, N.A.)	10	1 (10.0%)	9 (90.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.702 (0.167, 17.317) 0.6663	
>=5	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.99, N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.336 (0.018, 6.152) 0.4716	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains		Asciminib [A]			Bosutinib [B]			[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value	
		N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)		HR[2] [95% CI] p-value
With or without Week1 Day 1 BCR- ABL1 mutation											
Mutant	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (0.95, N.A.)	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	0.9930
Wild Type	48	13 (27.1%)	35 (72.9%)	N.A. (11.07, N.A.)	18	3 (16.7%)	15 (83.3%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.823 (0.503, 6.613)	0.3671	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent work time missed due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Geographic region											
EU	32	11 (34.4%)	21 (65.6%)	22.08 (5.55, N.A.)	12	1 (8.3%)	11 (91.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	5.132 (0.655, 40.199)	0.1194	0.1726
Other	32	6 (18.8%)	26 (81.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	9	2 (22.2%)	7 (77.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.837 (0.164, 4.255)	0.8408	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
All Patients	57	10 (17.5%)	47 (82.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.178 (0.364, 3.816)	0.7973
Stratification Factor (IRT)										
Major Cytogenetic	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.563 (0.050, 6.319)	0.6543
No Major Cytogenetic	42	8 (19.0%)	34 (81.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	17	3 (17.6%)	14 (82.4%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.397 (0.368, 5.302)	0.6362
Sex										
Female	24	5 (20.8%)	19 (79.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.031 (0.228, 4.656)	0.9714
Male	33	5 (15.2%)	28 (84.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (0.99, N.A.)	1.827 (0.213, 15.656)	0.5946

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Reason for discontinuation of the last prior TKI										
Failure	38	6 (15.8%)	32 (84.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	14	3 (21.4%)	11 (78.6%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.003 (0.247, 4.075) 0.9974	0.6779
Intolerance	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	1.751 (0.190, 16.171) 0.6340	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Line of therapy of randomized treatment										
3	32	7 (21.9%)	25 (78.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.787 (0.162, 3.818)	0.7792 0.8806
4	17	1 (5.9%)	16 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.373 (0.033, 4.235)	0.4341
>=5	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	N.A. (0.72, N.A.)	4	0 (0.0%)	4 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent impairment while working due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	12	3 (25.0%)	9 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.243 (0.298, 5.182)	0.7780 0.9547
Other	30	4 (13.3%)	26 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	9	1 (11.1%)	8 (88.9%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.341 (0.150, 12.006)	0.8052

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	57	17 (29.8%)	40 (70.2%)	22.31 (22.08, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.574 (0.557, 4.448)	0.3991	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	N.A. (11.07, N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.641 (0.066, 6.238)	0.7149	0.4117
No Major Cytogenetic Response	42	14 (33.3%)	28 (66.7%)	22.31 (5.59, N.A.)	17	4 (23.5%)	13 (76.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.851 (0.588, 5.827)	0.2965	
Sex											
Female	24	9 (37.5%)	15 (62.5%)	N.A. (5.59, N.A.)	10	4 (40.0%)	6 (60.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.022 (0.293, 3.566)	0.9748	0.2767
Male	33	8 (24.2%)	25 (75.8%)	22.31 (N.A., N.A.)	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	N.A. (0.99, N.A.)	4.054 (0.472, 34.797)	0.2035	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Reason for discontinuation of the last prior TKI										
Failure	38	10 (26.3%)	28 (73.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.189 (0.359, 3.944)	0.7893 0.4154
Intolerance	17	7 (41.2%)	10 (58.8%)	22.31 (0.95, N.A.)	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	3.262 (0.387, 27.488)	0.2804

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Line of therapy of randomized treatment										
3	32	13 (40.6%)	19 (59.4%)	22.08 (2.99, N.A.)	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.923 (0.392, 9.433) 0.4282	0.7082
4	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.658 (0.089, 4.857) 0.6950	
>=5	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	22.31 (0.95, N.A.)	4	1 (25.0%)	3 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.260 (0.092, 17.276) 0.8726	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent overall work impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	27	10 (37.0%)	17 (63.0%)	22.31 (11.07, N.A.)	12	3 (25.0%)	9 (75.0%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.966 (0.526, 7.350)	0.3198 0.6401
Other	30	7 (23.3%)	23 (76.7%)	N.A. (5.59, N.A.)	9	2 (22.2%)	7 (77.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	1.203 (0.237, 6.097)	0.8344

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
All Patients	150	41 (27.3%)	109 (72.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	69	16 (23.2%)	53 (76.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.972 (0.540, 1.752)	0.9320	
Stratification Factor (IRT)											
Major Cytogenetic	43	16 (37.2%)	27 (62.8%)	N.A. (11.07, N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	22.11 (1.02, N.A.)	1.087 (0.394, 2.999)	0.8812	0.8196
No Major Cytogenetic Response	107	25 (23.4%)	82 (76.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.941 (0.461, 1.924)	0.8781	
Sex											
Female	73	20 (27.4%)	53 (72.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	42	11 (26.2%)	31 (73.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.783 (0.371, 1.656)	0.5334	0.3644
Male	77	21 (27.3%)	56 (72.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	27	5 (18.5%)	22 (81.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.388 (0.517, 3.730)	0.5259	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Race											
Asian	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.441 (0.072, 2.697)	0.3824	0.5844
Caucasian	114	34 (29.8%)	80 (70.2%)	N.A. (22.11, N.A.)	52	13 (25.0%)	39 (75.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.041 (0.544, 1.993)	0.9107	
Other	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)	N.A. (0.13, N.A.)	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.793 (0.198, 16.259)	0.6162	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Age Group											
18-<65	122	33 (27.0%)	89 (73.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	14 (25.9%)	40 (74.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.835 (0.443, 1.575)	0.5899	0.2737
>=65	28	8 (28.6%)	20 (71.4%)	N.A. (2.79, N.A.)	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.130 (0.451, 10.063)	0.3452	
Reason for discontinuation of the last prior TKI											
Failure	93	20 (21.5%)	73 (78.5%)	N.A. (22.14, N.A.)	48	10 (20.8%)	38 (79.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.848 (0.393, 1.828)	0.6871	0.6505
Intolerance	54	21 (38.9%)	33 (61.1%)	N.A. (5.59, N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	22.11 (1.02, N.A.)	1.119 (0.443, 2.828)	0.8234	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		Subgrp* Trt Int. p-value
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		
Number of prior TKI therapies											
2	84	23 (27.4%)	61 (72.6%)	N.A. (22.14, N.A.)	30	7 (23.3%)	23 (76.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.852 (0.355, 2.044)	0.7323	0.9547
3	51	17 (33.3%)	34 (66.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.026 (0.452, 2.331)	0.9550	
>=4	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	10	0 (0.0%)	10 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.	
Line of therapy of randomized treatment											
3	78	21 (26.9%)	57 (73.1%)	N.A. (22.14, N.A.)	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.886 (0.350, 2.242)	0.8096	0.9143
4	42	14 (33.3%)	28 (66.7%)	N.A. (5.59, N.A.)	26	8 (30.8%)	18 (69.2%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.037 (0.432, 2.489)	0.9406	
>=5	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.313 (0.260, 6.636)	0.7551	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation										
Mutant	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	N.A. (5.55, N.A.)	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	N.A. (0.95, N.A.)	0.702 (0.063, 7.771)	0.7856 0.8036
Wild Type	118	34 (28.8%)	84 (71.2%)	N.A. (22.14, N.A.)	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.962 (0.516, 1.796)	0.9114
BCR-ABL ratio at baseline										
<1%	14	5 (35.7%)	9 (64.3%)	N.A. (2.79, N.A.)	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	N.A. (0.99, N.A.)	0.355 (0.039, 3.248)	0.3651 0.3601
>=1%	136	36 (26.5%)	100 (73.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	66	15 (22.7%)	51 (77.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	1.036 (0.560, 1.917)	0.9177

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301

Table 5-3-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration - subgroups, stratified as per IRT (Full Analysis Set)

(cont.) WPAI-CML: Percent activity impairment due to problem (MID=15)

Domains	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Subgrp* Trt Int. p-value
Geographic region										
EU	90	27 (30.0%)	63 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	40	11 (27.5%)	29 (72.5%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.886 (0.434, 1.810)	0.7527 0.7051
Other	60	14 (23.3%)	46 (76.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.128 (0.402, 3.165)	0.8306

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (IRT), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was derived from the HR and 95% CI.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -08- Subgroups TTE (No restrict) v0_8.sas EXECUTED: September 20, 2022 at 09:54 by CY

Anhang 4-G.9.18: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Responderanalysen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurven)

Nicht zutreffend.

Anhang 4-G.9.19: Gesamtraten UE (Interaktionstests)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.1.1 (Page 1 of 1)
 Any AE: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.772
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.408
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.569
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.864
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.180
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.997
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.820
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.730
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.906
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.666

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.2.1 (Page 1 of 1)
 Grade >=3 AE: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.110
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.229
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.439
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.925
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.995
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.852
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.581
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.646
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.119
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.891

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t51_4_2_1.sas@@/main/2 18JAN22:09:00

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.3.1 (Page 1 of 1)
 SAE: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.860
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.375
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.380
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.488
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.236
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.593
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.401
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.359
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.115
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.510

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.4.1 (Page 1 of 1)
 AE leading to discontinuation: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.267
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.083
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.957
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.720
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.297
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.136
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.287
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	1.000
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.429
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.126

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Anhang 4-G.9.20: Gesamtraten UE (Ergebnisse der Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.1.1 (Page 1 of 3)
Any AE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

Stratification factor	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
by IRT							
Major Cytogenetic Response	44/ 46 (95.7)	0.71 [0.13, 1.41]	21/ 22 (95.5)	0.07 [0.03, 0.30]	0.50	[0.29, 0.86]	0.011
No Major Cytogenetic Response	98/110 (89.1)	0.53 [0.26, 0.95]	53/ 54 (98.1)	0.16 [0.03, 0.26]	0.57	[0.41, 0.81]	<0.001
Age category							
18 - 65 years	114/127 (89.8)	0.43 [0.26, 0.95]	59/ 61 (96.7)	0.07 [0.03, 0.16]	0.58	[0.42, 0.80]	<0.001
>=65 years	28/ 29 (96.6)	0.95 [0.26, 1.84]	15/ 15 (100)	0.26 [0.03, 0.49]	0.51	[0.26, 1.01]	0.052
Sex							
Female	69/ 75 (92.0)	0.30 [0.16, 0.95]	43/ 45 (95.6)	0.13 [0.03, 0.26]	0.64	[0.43, 0.94]	0.019
Male	73/ 81 (90.1)	0.79 [0.26, 0.95]	31/ 31 (100)	0.07 [0.03, 0.26]	0.47	[0.31, 0.73]	<0.001
Race							
Asian	20/ 22 (90.9)	0.95 [0.16, 3.81]	11/ 11 (100)	0.26 [0.03, 0.30]	0.45	[0.19, 1.06]	0.066
Caucasian	106/118 (89.8)	0.71 [0.26, 0.95]	55/ 57 (96.5)	0.07 [0.03, 0.26]	0.60	[0.43, 0.83]	0.002
Others	16/ 16 (100)	0.15 [0.03, 0.95]	8/ 8 (100)	0.05 [0.03, 0.20]	0.49	[0.19, 1.29]	0.101

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:03

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.1.1 (Page 2 of 3)
Any AE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	82/ 94 (87.2)	0.94 [0.39, 0.99]	52/ 54 (96.3)	0.15 [0.03, 0.26]	0.45	[0.31, 0.65]	<0.001
Intolerance	57/ 59 (96.6)	0.13 [0.03, 0.69]	22/ 22 (100)	0.07 [0.03, 0.26]	0.70	[0.42, 1.18]	0.168
Number of prior TKI therapies							
2	81/ 88 (92.0)	0.95 [0.26, 1.05]	31/ 33 (93.9)	0.07 [0.03, 0.30]	0.56	[0.37, 0.86]	0.008
3	48/ 53 (90.6)	0.23 [0.07, 0.69]	33/ 33 (100)	0.07 [0.03, 0.16]	0.64	[0.41, 1.02]	0.054
>=4	13/ 15 (86.7)	0.72 [0.07, 1.91]	10/ 10 (100)	0.26 [0.03, 0.39]	0.47	[0.19, 1.16]	0.095
Line of therapy of randomized treatment							
3	75/ 81 (92.6)	0.95 [0.26, 0.99]	28/ 30 (93.3)	0.07 [0.03, 0.30]	0.61	[0.39, 0.96]	0.034
4	39/ 44 (88.6)	0.26 [0.10, 0.95]	29/ 29 (100)	0.10 [0.03, 0.33]	0.62	[0.38, 1.03]	0.051
>=5	28/ 31 (90.3)	0.30 [0.07, 0.92]	17/ 17 (100)	0.13 [0.03, 0.26]	0.36	[0.18, 0.73]	0.004

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:03

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.1.1 (Page 3 of 3)
Any AE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	118/125 (94.4)	0.43 [0.26, 0.95]	63/ 63 (100)	0.07 [0.03, 0.20]	0.49	[0.36, 0.68]	<0.001
Mutant	13/ 17 (76.5)	1.25 [0.03, 2.46]	8/ 8 (100)	0.59 [0.03, 3.19]	0.70	[0.28, 1.72]	0.426
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	128/141 (90.8)	0.72 [0.26, 0.95]	70/ 72 (97.2)	0.07 [0.03, 0.20]	0.54	[0.40, 0.73]	<0.001
< 1%	14/ 15 (93.3)	0.13 [0.03, 0.69]	4/ 4 (100)	0.20 [0.03, NE]	0.59	[0.18, 1.97]	0.370
Geographic region							
Europe	78/ 89 (87.6)	0.95 [0.30, 0.99]	43/ 45 (95.6)	0.07 [0.03, 0.16]	0.53	[0.36, 0.78]	0.001
Others	64/ 67 (95.5)	0.26 [0.07, 0.62]	31/ 31 (100)	0.20 [0.03, 0.26]	0.68	[0.43, 1.07]	0.074

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:03

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.2.1 (Page 1 of 3)
Grade >=3 AE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

Stratification factor	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
by IRT							
Major Cytogenetic Response	18/ 46 (39.1)	NE [15.21, NE]	14/ 22 (63.6)	6.03 [0.95, 18.43]	0.42	[0.20, 0.85]	0.013
No Major Cytogenetic Response	70/110 (63.6)	3.68 [1.87, 10.05]	38/ 54 (70.4)	3.48 [1.41, 7.39]	0.79	[0.53, 1.17]	0.227
Age category							
18 - 65 years	68/127 (53.5)	10.05 [3.68, NE]	38/ 61 (62.3)	3.48 [1.41, 9.26]	0.71	[0.48, 1.06]	0.089
>=65 years	20/ 29 (69.0)	9.23 [1.41, 21.19]	14/ 15 (93.3)	4.17 [0.36, 7.39]	0.63	[0.31, 1.28]	0.195
Sex							
Female	39/ 75 (52.0)	15.21 [4.83, NE]	30/ 45 (66.7)	3.06 [0.95, 8.31]	0.55	[0.34, 0.88]	0.012
Male	49/ 81 (60.5)	7.39 [2.10, 15.64]	22/ 31 (71.0)	5.68 [1.84, 18.43]	0.90	[0.54, 1.49]	0.679
Race							
Asian	11/ 22 (50.0)	24.21 [1.41, NE]	7/ 11 (63.6)	0.66 [0.30, NE]	0.63	[0.22, 1.80]	0.376
Caucasian	68/118 (57.6)	9.40 [2.79, 18.43]	37/ 57 (64.9)	4.17 [1.84, 16.89]	0.75	[0.50, 1.12]	0.153
Others	9/ 16 (56.3)	6.57 [0.95, NE]	8/ 8 (100)	2.68 [0.16, 8.31]	0.50	[0.19, 1.31]	0.152

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_2_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:04

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.2.1 (Page 2 of 3)
Grade >=3 AE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	50/ 94 (53.2)	14.82 [6.08, 31.38]	34/ 54 (63.0)	3.65 [1.84, 9.26]	0.65	[0.42, 1.01]	0.052
Intolerance	36/ 59 (61.0)	3.25 [1.41, NE]	18/ 22 (81.8)	2.37 [0.62, 9.23]	0.71	[0.40, 1.25]	0.223
Number of prior TKI therapies							
2	49/ 88 (55.7)	10.74 [4.93, 31.38]	24/ 33 (72.7)	6.60 [0.95, 18.43]	0.61	[0.37, 1.00]	0.046
3	33/ 53 (62.3)	3.68 [1.64, 14.82]	24/ 33 (72.7)	2.10 [0.95, 5.68]	0.69	[0.41, 1.18]	0.176
>=4	6/ 15 (40.0)	NE [0.20, NE]	4/ 10 (40.0)	NE [0.36, NE]	1.35	[0.38, 4.78]	0.652
Line of therapy of randomized treatment							
3	46/ 81 (56.8)	10.05 [4.83, 24.21]	21/ 30 (70.0)	7.39 [1.84, 18.43]	0.74	[0.44, 1.24]	0.241
4	26/ 44 (59.1)	7.39 [1.64, NE]	22/ 29 (75.9)	1.84 [0.82, 5.68]	0.53	[0.30, 0.94]	0.029
>=5	16/ 31 (51.6)	9.40 [1.87, NE]	9/ 17 (52.9)	4.17 [0.95, NE]	1.15	[0.49, 2.68]	0.758

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_2_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:04

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.2.1 (Page 3 of 3)
Grade >=3 AE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	78/125 (62.4)	4.93 [2.10, 14.82]	45/ 63 (71.4)	2.83 [1.18, 9.23]	0.74	[0.51, 1.07]	0.103
Mutant	7/ 17 (41.2)	21.19 [3.68, NE]	5/ 8 (62.5)	4.93 [0.95, NE]	0.56	[0.17, 1.81]	0.320
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	82/141 (58.2)	7.43 [2.37, 18.43]	48/ 72 (66.7)	3.48 [1.84, 8.31]	0.73	[0.51, 1.05]	0.088
< 1%	6/ 15 (40.0)	NE [1.64, NE]	4/ 4 (100)	5.03 [0.30, NE]	0.26	[0.07, 0.99]	0.031
Geographic region							
Europe	50/ 89 (56.2)	10.05 [3.25, 31.38]	31/ 45 (68.9)	4.70 [1.87, 16.89]	0.65	[0.41, 1.01]	0.055
Others	38/ 67 (56.7)	7.39 [1.84, NE]	21/ 31 (67.7)	2.10 [0.82, 6.60]	0.79	[0.46, 1.35]	0.382

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_2_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:04

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.3.1 (Page 1 of 3)
SAE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	5/ 46 (10.9)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [18.43, NE]	0.45	[0.10, 2.01]	0.288
No Major Cytogenetic Response	23/110 (20.9)	NE [NE, NE]	17/ 54 (31.5)	27.24 [16.89, NE]	0.51	[0.27, 0.96]	0.035
Age category							
18 - 65 years	19/127 (15.0)	NE [NE, NE]	11/ 61 (18.0)	NE [30.95, NE]	0.62	[0.29, 1.32]	0.212
>=65 years	9/ 29 (31.0)	NE [19.06, NE]	9/ 15 (60.0)	18.43 [0.46, 27.24]	0.35	[0.13, 0.93]	0.028
Sex							
Female	13/ 75 (17.3)	NE [NE, NE]	12/ 45 (26.7)	25.10 [9.53, NE]	0.40	[0.18, 0.89]	0.020
Male	15/ 81 (18.5)	NE [NE, NE]	8/ 31 (25.8)	30.95 [27.24, NE]	0.69	[0.29, 1.65]	0.405
Race							
Asian	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	4/ 11 (36.4)	NE [0.36, NE]	0.27	[0.05, 1.50]	0.109
Caucasian	20/118 (16.9)	NE [NE, NE]	14/ 57 (24.6)	30.95 [18.43, NE]	0.50	[0.25, 1.00]	0.047
Others	5/ 16 (31.3)	NE [6.08, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [0.16, NE]	1.09	[0.21, 5.63]	0.917

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_3_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:04

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.3.1 (Page 2 of 3)
SAE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	18/ 94 (19.1)	NE [NE, NE]	12/ 54 (22.2)	30.95 [25.10, NE]	0.63 [0.30, 1.32]	0.219
Intolerance	9/ 59 (15.3)	NE [NE, NE]	8/ 22 (36.4)	27.24 [16.89, NE]	0.33 [0.13, 0.86]	0.018
Number of prior TKI therapies						
2	16/ 88 (18.2)	NE [NE, NE]	12/ 33 (36.4)	27.24 [16.89, NE]	0.35 [0.17, 0.75]	0.005
3	9/ 53 (17.0)	NE [NE, NE]	6/ 33 (18.2)	NE [NE, NE]	0.86 [0.30, 2.43]	0.773
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [2.37, NE]	2/ 10 (20.0)	NE [0.36, NE]	1.14 [0.19, 6.85]	0.883
Line of therapy of randomized treatment						
3	15/ 81 (18.5)	NE [NE, NE]	10/ 30 (33.3)	30.95 [16.89, NE]	0.41 [0.18, 0.92]	0.026
4	8/ 44 (18.2)	NE [NE, NE]	5/ 29 (17.2)	NE [25.10, NE]	0.92 [0.30, 2.85]	0.892
>=5	5/ 31 (16.1)	NE [NE, NE]	5/ 17 (29.4)	NE [3.48, NE]	0.61 [0.17, 2.20]	0.448

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_3_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:04

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.3.1 (Page 3 of 3)
SAE: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	25/125 (20.0)	NE [NE, NE]	15/ 63 (23.8)	30.95 [25.10, NE]	0.64	[0.33, 1.21]	0.167
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [10.18, NE]	3/ 8 (37.5)	NE [3.55, NE]	0.23	[0.04, 1.41]	0.084
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	27/141 (19.1)	NE [NE, NE]	18/ 72 (25.0)	30.95 [25.10, NE]	0.58	[0.32, 1.06]	0.073
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	2/ 4 (50.0)	18.43 [0.30, NE]	0.10	[0.01, 1.14]	0.024
Geographic region							
Europe	12/ 89 (13.5)	NE [NE, NE]	11/ 45 (24.4)	30.95 [16.89, NE]	0.35	[0.15, 0.80]	0.009
Others	16/ 67 (23.9)	NE [NE, NE]	9/ 31 (29.0)	25.10 [25.10, NE]	0.74	[0.33, 1.69]	0.481

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_3_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:04

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.4.1 (Page 1 of 3)
 AE leading to discontinuation: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

Stratification factor	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
by IRT							
Major Cytogenetic Response	2/ 46 (4.3)	NE [NE, NE]	6/ 22 (27.3)	NE [7.62, NE]	0.09	[0.02, 0.48]	<0.001
No Major Cytogenetic Response	10/110 (9.1)	NE [NE, NE]	14/ 54 (25.9)	30.95 [25.10, NE]	0.27	[0.12, 0.62]	<0.001
Age category							
18 - 65 years	7/127 (5.5)	NE [NE, NE]	12/ 61 (19.7)	NE [30.95, NE]	0.20	[0.08, 0.52]	<0.001
>=65 years	5/ 29 (17.2)	NE [NE, NE]	8/ 15 (53.3)	25.10 [2.83, NE]	0.29	[0.09, 0.89]	0.021
Sex							
Female	3/ 75 (4.0)	NE [NE, NE]	12/ 45 (26.7)	NE [9.69, NE]	0.11	[0.03, 0.39]	<0.001
Male	9/ 81 (11.1)	NE [NE, NE]	8/ 31 (25.8)	30.95 [27.24, NE]	0.35	[0.13, 0.92]	0.026
Race							
Asian	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	3/ 11 (27.3)	23.03 [1.41, NE]	0.20	[0.02, 1.96]	0.127
Caucasian	9/118 (7.6)	NE [NE, NE]	16/ 57 (28.1)	30.95 [25.10, NE]	0.21	[0.09, 0.47]	<0.001
Others	1/ 16 (6.3)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [3.71, NE]	0.62	[0.04, 10.74]	0.741

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_4_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:05

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.4.1 (Page 2 of 3)
 AE leading to discontinuation: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	4/ 94 (4.3)	NE [NE, NE]	12/ 54 (22.2)	30.95 [23.03, NE]	0.13[0.04, 0.42]	<0.001
Intolerance	8/ 59 (13.6)	NE [35.88, NE]	8/ 22 (36.4)	NE [7.62, NE]	0.32[0.12, 0.86]	0.018
Number of prior TKI therapies						
2	4/ 88 (4.5)	NE [NE, NE]	12/ 33 (36.4)	30.95 [23.03, NE]	0.06[0.02, 0.24]	<0.001
3	7/ 53 (13.2)	NE [NE, NE]	8/ 33 (24.2)	NE [8.31, NE]	0.39[0.14, 1.14]	0.075
>=4	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment						
3	4/ 81 (4.9)	NE [NE, NE]	10/ 30 (33.3)	30.95 [23.03, NE]	0.08[0.02, 0.30]	<0.001
4	5/ 44 (11.4)	NE [NE, NE]	7/ 29 (24.1)	NE [25.10, NE]	0.32[0.10, 1.06]	0.050
>=5	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	3/ 17 (17.6)	NE [NE, NE]	0.73[0.15, 3.61]	0.697

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_4_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:05

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.4.1 (Page 3 of 3)
 AE leading to discontinuation: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	12/125 (9.6)	NE [NE, NE]	20/ 63 (31.7)	30.95 [23.03, NE]	0.20[0.10, 0.43]		<0.001
Mutant	0/ 17	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	11/141 (7.8)	NE [NE, NE]	18/ 72 (25.0)	NE [25.10, NE]	0.24[0.11, 0.50]		<0.001
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	2/ 4 (50.0)	NE [0.30, NE]	0.11[0.01, 1.26]		0.033
Geographic region							
Europe	5/ 89 (5.6)	NE [NE, NE]	14/ 45 (31.1)	30.95 [9.69, NE]	0.11[0.04, 0.34]		<0.001
Others	7/ 67 (10.4)	NE [NE, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [23.03, NE]	0.43[0.14, 1.34]		0.135

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_4_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:05

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-4.1.1 (Page 1 of 1)
Any AE: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
Safety Set

No Subgroup with significant interaction test (p-value < 0.05)

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f54_1_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:42

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-4.2.1 (Page 1 of 1)
Grade ≥ 3 AE: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

No Subgroup with significant interaction test (p-value < 0.05)

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f54_2_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:44

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-4.3.1 (Page 1 of 1)
SAE: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
Safety Set

No Subgroup with significant interaction test (p-value < 0.05)

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f54_3_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:45

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-4.4.1 (Page 1 of 1)
AE leading to discontinuation: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

No Subgroup with significant interaction test (p-value < 0.05)

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f54_4_1.sas@@/main/1 18JAN22:08:45

Draft

Anhang 4-G.9.21: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Interaktionstests)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 1 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Edema and fluid retention	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.662
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.334
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.814
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.533
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.123
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.312
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.776
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.927
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.214
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.047

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 2 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
GI toxicity	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.248
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.375
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.692
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.793
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.776
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.590
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.541
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.625
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.569
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.011

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 3 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hemorrhage	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.363
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.216
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.866
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.786
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.657
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.997
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.646
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	1.000
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.990
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.923

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 4 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.108
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.044
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.230
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.273
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.777
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.813
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.423
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.958
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.166
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.168

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 5 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hypersensitivity	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.096
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.475
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.043
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.879
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.308
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.731
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.602
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.419
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.334
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.478

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 6 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Ischemic heart and CNS conditions	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.959
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.737
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.136
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline ($\geq 1\%$ and $< 1\%$)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 7 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Erythropenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.138
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.922
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.444
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.988
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.313
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.531
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.918
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.494
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.991
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.569

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 8 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Neutropenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.403
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.519
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.979
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.960
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.439
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.785
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.833
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.926
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.987
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.920

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t51_4_5_1.sas@@/main/2 18JAN22:09:02

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 9 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Leucopenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.460
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.407
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.998
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.875
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.361
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.897
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.876
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.971
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.986
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.909

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 10 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Thrombocytopenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.479
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.708
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.140
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.667
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.157
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.437
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.175
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.180
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.986
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.056

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.1 (Page 11 of 11)
 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Pancreatic toxicity	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.992
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.366
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.844
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.988
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.991
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.911
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.849
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.590
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.991
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.374

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 1 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Edema and fluid retention	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.662
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.334
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.814
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.533
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.123
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.312
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.776
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.927
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.214
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.047

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 2 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
GI toxicity	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.287
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.459
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.726
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.824
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.671
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.547
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.477
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.647
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.599
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.015

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 3 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hemorrhage	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.457
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.265
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.611
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.428
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.584
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.873
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.847
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	1.000
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.991
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.871

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 4 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.100
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.026
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.322
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.288
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.600
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.858
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.611
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.898
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.274
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.194

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 5 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hypersensitivity	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.100
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.429
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.054
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.934
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.305
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.588
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.490
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.529
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.889
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.538

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 6 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Erythropenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.112
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.993
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.217
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.989
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.349
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.241
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.440
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.992
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.881

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 7 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Neutropenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.518
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.366
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.922
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.870
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.243
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.999
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.805
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.958
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.988
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.940

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 8 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Leucopenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.560
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.237
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.895
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.828
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.219
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.995
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.591
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.932
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.988
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.857

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t51_4_5_2.sas@@/main/3 18JAN22:09:02

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 9 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Thrombocytopenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.641
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.944
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.440
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.873
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.139
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.321
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.113
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.237
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.987
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.176

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t51_4_5_2.sas@@/main/3 18JAN22:09:02

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.2 (Page 10 of 10)
 Grade 1/2 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Pancreatic toxicity	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.992
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.244
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	1.000
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.989
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.992
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.998
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.983
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.546
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.991
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.867

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.3 (Page 1 of 6)
 Grade >=3 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
GI toxicity	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.991
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.927
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.425
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.992
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.3 (Page 2 of 6)
 Grade >=3 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.792
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.911
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.999
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.990
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.879
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.736
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.992
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	0.993

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.3 (Page 3 of 6)
Grade >=3 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Neutropenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.265
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.409
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.885
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.862
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.114
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.699
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.619
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.989
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	1.000
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.448

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.3 (Page 4 of 6)
Grade >=3 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Leucopenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.265
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.409
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.885
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.862
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.114
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.699
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.619
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.989
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	1.000
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.448

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.3 (Page 5 of 6)
 Grade >=3 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
 Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Myelosuppression (Thrombocytopenia)	
Treatment Vs Stratification factor by IRT (Major Cytogenetic Response and No Major Cytogenetic Response)	0.385
Treatment Vs Sex (Male and Female)	0.321
Treatment Vs Race (Asian,Caucasian and Others)	0.278
Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	0.742
Treatment Vs Reason for discontinuation of the last prior TKI (Failure and Intolerance)	0.569
Treatment Vs Number of prior TKI therapies (2,3 and >=4)	0.336
Treatment Vs Line of therapy of randomized treatment (3,4 and >=5)	0.429
Treatment Vs With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation (Wild type and Mutant)	0.988
Treatment Vs BCR-ABL ratio at baseline (>= 1% and < 1%)	1.000
Treatment Vs Geographic region (Europe and Others)	0.076

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.3 (Page 6 of 6)
Grade >=3 AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Pancreatic toxicity Treatment Vs Age (18 - <65 years and >=65 years)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-1.4.5.4 (Page 1 of 1)
Serious AESI: time to first event - interaction of treatment by subgroup
Safety Set

Treatment-by-Subgroup
Interaction p-value[1]

None of the attribute have at least 10 events occurred in one of the subgroups

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Anhang 4-G.9.22: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Ergebnisse der Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 1 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Edema and fluid retention							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	4/ 46 (8.7)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	0.59[0.10, 3.36]		0.546
No Major Cytogenetic Response	12/110 (10.9)	NE [38.51, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	1.01[0.35, 2.88]		0.984
Age category							
18 - 65 years	12/127 (9.4)	NE [NE, NE]	4/ 61 (6.6)	NE [NE, NE]	1.07[0.34, 3.39]		0.902
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [22.08, NE]	0.62[0.14, 2.80]		0.531
Sex							
Female	5/ 75 (6.7)	NE [NE, NE]	4/ 45 (8.9)	NE [NE, NE]	0.45[0.12, 1.75]		0.241
Male	11/ 81 (13.6)	NE [38.51, NE]	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	1.30[0.36, 4.69]		0.687
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 2 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Asian	1/ 22 (4.5)	NE [38.51, NE]	1/ 11 (9.1)	NE [22.08, NE]	0.37[0.02, 5.85]	0.458
Caucasian	13/118 (11.0)	NE [NE, NE]	6/ 57 (10.5)	NE [NE, NE]	0.87[0.33, 2.30]	0.779
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	7/ 94 (7.4)	NE [NE, NE]	6/ 54 (11.1)	NE [22.08, NE]	0.45[0.15, 1.39]	0.157
Intolerance	9/ 59 (15.3)	NE [38.51, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	3.48[0.44, 27.65]	0.209
Number of prior TKI therapies						
2	7/ 88 (8.0)	NE [NE, NE]	4/ 33 (12.1)	NE [NE, NE]	0.48[0.14, 1.63]	0.227
3	8/ 53 (15.1)	NE [38.51, NE]	2/ 33 (6.1)	NE [NE, NE]	2.65[0.54, 13.06]	0.215
>=4	1/ 15 (6.7)	NE [11.99, NE]	1/ 10 (10.0)	NE [4.53, NE]	0.32[0.01, 6.98]	0.456
Line of therapy of randomized treatment						
3	7/ 81 (8.6)	NE [NE, NE]	3/ 30 (10.0)	NE [NE, NE]	0.66[0.17, 2.58]	0.553
4	5/ 44 (11.4)	NE [38.51, NE]	3/ 29 (10.3)	NE [NE, NE]	0.92[0.21, 3.99]	0.907

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 3 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
>=5	4/ 31 (12.9)	NE [NE, NE]	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	1.83 [0.18, 18.25]	0.601
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	14/125 (11.2)	NE [NE, NE]	6/ 63 (9.5)	NE [NE, NE]	0.86 [0.32, 2.28]	0.761
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [4.53, NE]	0.97 [0.09, 10.74]	0.983
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	15/141 (10.6)	NE [NE, NE]	6/ 72 (8.3)	NE [NE, NE]	1.05 [0.40, 2.72]	0.921
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [1.15, NE]	0.24 [0.01, 3.87]	0.273
Geographic region						
Europe	4/ 89 (4.5)	NE [NE, NE]	5/ 45 (11.1)	NE [NE, NE]	0.32 [0.08, 1.21]	0.078
Others	12/ 67 (17.9)	NE [38.51, NE]	2/ 31 (6.5)	NE [22.08, NE]	2.59 [0.57, 11.72]	0.199

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 4 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
GI toxicity						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	16/ 46 (34.8)	NE [17.64, NE]	19/ 22 (86.4)	0.18 [0.03, 0.62]	0.10 [0.05, 0.22]	<0.001
No Major Cytogenetic Response	36/110 (32.7)	NE [21.19, NE]	41/ 54 (75.9)	0.23 [0.07, 0.49]	0.22 [0.14, 0.35]	<0.001
Age category						
18 - 65 years	44/127 (34.6)	NE [21.19, NE]	48/ 61 (78.7)	0.20 [0.07, 0.36]	0.19 [0.12, 0.29]	<0.001
>=65 years	8/ 29 (27.6)	NE [8.34, NE]	12/ 15 (80.0)	0.26 [0.03, 0.76]	0.18 [0.07, 0.47]	<0.001
Sex						
Female	26/ 75 (34.7)	NE [20.76, NE]	32/ 45 (71.1)	0.20 [0.07, 0.33]	0.22 [0.12, 0.38]	<0.001
Male	26/ 81 (32.1)	NE [20.73, NE]	28/ 31 (90.3)	0.26 [0.07, 0.62]	0.14 [0.08, 0.25]	<0.001
Race						
Asian	5/ 22 (22.7)	NE [13.77, NE]	9/ 11 (81.8)	0.26 [0.03, 2.79]	0.09 [0.02, 0.34]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 5 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Caucasian	39/118 (33.1)	NE [20.76, NE]	44/ 57 (77.2)	0.20 [0.07, 0.49]	0.20 [0.13, 0.31]	<0.001
Others	8/ 16 (50.0)	30.39 [0.79, NE]	7/ 8 (87.5)	0.16 [0.03, 1.02]	0.17 [0.05, 0.59]	0.002
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	24/ 94 (25.5)	NE [NE, NE]	40/ 54 (74.1)	0.28 [0.07, 0.62]	0.17 [0.10, 0.28]	<0.001
Intolerance	25/ 59 (42.4)	30.39 [11.99, NE]	20/ 22 (90.9)	0.18 [0.03, 0.33]	0.16 [0.08, 0.30]	<0.001
Number of prior TKI therapies						
2	26/ 88 (29.5)	NE [30.39, NE]	25/ 33 (75.8)	0.26 [0.03, 0.72]	0.17 [0.09, 0.30]	<0.001
3	20/ 53 (37.7)	NE [12.65, NE]	28/ 33 (84.8)	0.10 [0.03, 0.33]	0.17 [0.09, 0.33]	<0.001
>=4	6/ 15 (40.0)	NE [0.79, NE]	7/ 10 (70.0)	0.51 [0.03, NE]	0.30 [0.09, 1.02]	0.043
Line of therapy of randomized treatment						
3	23/ 81 (28.4)	NE [30.39, NE]	23/ 30 (76.7)	0.23 [0.03, 0.76]	0.15 [0.08, 0.28]	<0.001
4	15/ 44 (34.1)	NE [12.65, NE]	24/ 29 (82.8)	0.20 [0.07, 0.49]	0.22 [0.11, 0.43]	<0.001
>=5	14/ 31 (45.2)	20.76 [1.74, NE]	13/ 17 (76.5)	0.26 [0.03, 2.79]	0.24 [0.10, 0.60]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 6 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	46/125 (36.8)	NE [20.76, NE]	53/ 63 (84.1)	0.20 [0.07, 0.30]	0.17[0.11, 0.26]	<0.001
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [17.64, NE]	5/ 8 (62.5)	4.73 [0.03, NE]	0.08[0.01, 0.72]	0.004
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	46/141 (32.6)	NE [30.39, NE]	56/ 72 (77.8)	0.23 [0.07, 0.33]	0.19[0.13, 0.29]	<0.001
< 1%	6/ 15 (40.0)	NE [1.64, NE]	4/ 4 (100)	0.30 [0.03, NE]	0.07[0.01, 0.42]	<0.001
Geographic region						
Europe	17/ 89 (19.1)	NE [NE, NE]	32/ 45 (71.1)	0.16 [0.07, 0.49]	0.10[0.05, 0.20]	<0.001
Others	35/ 67 (52.2)	13.77 [3.91, NE]	28/ 31 (90.3)	0.26 [0.07, 0.33]	0.31[0.18, 0.52]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 7 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Hemorrhage						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	6/ 46 (13.0)	NE [NE, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	1.84 [0.21, 15.72]	0.574
No Major Cytogenetic Response	13/110 (11.8)	NE [NE, NE]	7/ 54 (13.0)	NE [NE, NE]	0.79 [0.32, 1.99]	0.619
Age category						
18 - 65 years	14/127 (11.0)	NE [NE, NE]	6/ 61 (9.8)	NE [NE, NE]	0.94 [0.36, 2.45]	0.894
>=65 years	5/ 29 (17.2)	NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [21.06, NE]	0.98 [0.18, 5.19]	0.980
Sex						
Female	11/ 75 (14.7)	NE [NE, NE]	7/ 45 (15.6)	NE [NE, NE]	0.76 [0.29, 1.97]	0.566
Male	8/ 81 (9.9)	NE [NE, NE]	1/ 31 (3.2)	NE [NE, NE]	2.53 [0.31, 20.52]	0.369
Race						
Asian	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	1/ 11 (9.1)	NE [21.06, NE]	0.53 [0.03, 8.69]	0.651

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 8 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Caucasian	13/118 (11.0)	NE [NE, NE]	5/ 57 (8.8)	NE [NE, NE]	1.08[0.38, 3.03]	0.892	
Others	3/ 16 (18.8)	NE [6.08, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [5.42, NE]	0.68[0.11, 4.07]	0.670	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	11/ 94 (11.7)	NE [NE, NE]	6/ 54 (11.1)	NE [NE, NE]	0.82[0.30, 2.23]	0.693	
Intolerance	8/ 59 (13.6)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	1.35[0.28, 6.40]	0.705	
Number of prior TKI therapies							
2	9/ 88 (10.2)	NE [NE, NE]	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	0.82[0.22, 3.05]	0.764	
3	8/ 53 (15.1)	NE [NE, NE]	5/ 33 (15.2)	NE [NE, NE]	0.89[0.29, 2.76]	0.836	
>=4	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Line of therapy of randomized treatment							
3	9/ 81 (11.1)	NE [NE, NE]	2/ 30 (6.7)	NE [NE, NE]	1.29[0.28, 6.00]	0.745	
4	6/ 44 (13.6)	NE [NE, NE]	5/ 29 (17.2)	NE [NE, NE]	0.63[0.19, 2.10]	0.445	
>=5	4/ 31 (12.9)	NE [NE, NE]	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	2.37[0.25, 22.09]	0.437	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 9 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	17/125 (13.6)	NE [NE, NE]	8/ 63 (12.7)	NE [NE, NE]	0.87[0.37, 2.03]	0.750
Mutant	0/ 17	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	18/141 (12.8)	NE [NE, NE]	8/ 72 (11.1)	NE [NE, NE]	0.94[0.41, 2.18]	0.890
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Geographic region						
Europe	7/ 89 (7.9)	NE [NE, NE]	3/ 45 (6.7)	NE [NE, NE]	1.05[0.27, 4.12]	0.940
Others	12/ 67 (17.9)	NE [NE, NE]	5/ 31 (16.1)	NE [21.06, NE]	0.96[0.33, 2.78]	0.940

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 10 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Hepatotoxicity (including laboratory terms)						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	3/ 46 (6.5)	NE [NE, NE]	9/ 22 (40.9)	NE [2.73, NE]	0.09 [0.02, 0.35]	<0.001
No Major Cytogenetic Response	14/110 (12.7)	NE [38.70, NE]	16/ 54 (29.6)	NE [6.60, NE]	0.32 [0.16, 0.67]	0.001
Age category						
18 - 65 years	15/127 (11.8)	NE [NE, NE]	18/ 61 (29.5)	NE [6.60, NE]	0.27 [0.13, 0.54]	<0.001
>=65 years	2/ 29 (6.9)	NE [NE, NE]	7/ 15 (46.7)	NE [1.25, NE]	0.12 [0.03, 0.60]	0.002
Sex						
Female	6/ 75 (8.0)	NE [NE, NE]	17/ 45 (37.8)	NE [3.71, NE]	0.11 [0.04, 0.32]	<0.001
Male	11/ 81 (13.6)	NE [38.70, NE]	8/ 31 (25.8)	NE [NE, NE]	0.44 [0.17, 1.11]	0.074

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 11 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Race						
Asian	5/ 22 (22.7)	NE [19.35, NE]	2/ 11 (18.2)	NE [0.92, NE]	1.14 [0.20, 6.44]	0.882
Caucasian	10/118 (8.5)	NE [NE, NE]	19/ 57 (33.3)	NE [6.47, NE]	0.17 [0.07, 0.38]	<0.001
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	4/ 8 (50.0)	6.60 [0.95, NE]	0.22 [0.04, 1.24]	0.061
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	8/ 94 (8.5)	NE [NE, NE]	15/ 54 (27.8)	NE [NE, NE]	0.20 [0.08, 0.50]	<0.001
Intolerance	9/ 59 (15.3)	NE [38.70, NE]	10/ 22 (45.5)	NE [2.73, NE]	0.24 [0.09, 0.61]	0.001
Number of prior TKI therapies						
2	9/ 88 (10.2)	NE [NE, NE]	10/ 33 (30.3)	NE [6.47, NE]	0.22 [0.08, 0.55]	<0.001
3	6/ 53 (11.3)	NE [NE, NE]	13/ 33 (39.4)	NE [3.75, NE]	0.26 [0.10, 0.68]	0.003
>=4	2/ 15 (13.3)	NE [27.66, NE]	2/ 10 (20.0)	NE [0.72, NE]	0.35 [0.03, 3.85]	0.368
Line of therapy of randomized treatment						
3	5/ 81 (6.2)	NE [NE, NE]	9/ 30 (30.0)	NE [6.47, NE]	0.15 [0.05, 0.46]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 12 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
4	8/ 44 (18.2)	NE [38.70, NE]	13/ 29 (44.8)	NE [2.04, NE]	0.35	[0.14, 0.85]	0.016
>=5	4/ 31 (12.9)	NE [27.66, NE]	3/ 17 (17.6)	NE [NE, NE]	0.44	[0.07, 2.64]	0.357
With or without Week1							
Day 1 BCR-ABL1							
mutation							
Wild type	15/125 (12.0)	NE [NE, NE]	21/ 63 (33.3)	NE [6.60, NE]	0.24	[0.12, 0.48]	<0.001
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [9.23, NE]	3/ 8 (37.5)	NE [0.95, NE]	0.28	[0.05, 1.68]	0.136
BCR-ABL ratio at							
baseline							
>= 1%	16/141 (11.3)	NE [NE, NE]	22/ 72 (30.6)	NE [NE, NE]	0.27	[0.14, 0.52]	<0.001
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	3/ 4 (75.0)	3.66 [1.25, NE]	0.06	[0.01, 0.57]	0.001
Geographic region							
Europe	7/ 89 (7.9)	NE [NE, NE]	16/ 45 (35.6)	NE [4.60, NE]	0.15	[0.06, 0.37]	<0.001
Others	10/ 67 (14.9)	NE [38.70, NE]	9/ 31 (29.0)	NE [6.60, NE]	0.42	[0.17, 1.05]	0.055

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 13 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Hypersensitivity						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	9/ 46 (19.6)	NE [NE, NE]	11/ 22 (50.0)	6.47 [0.95, NE]	0.19[0.08, 0.50]	<0.001
No Major Cytogenetic Response	23/110 (20.9)	NE [NE, NE]	15/ 54 (27.8)	NE [NE, NE]	0.66[0.34, 1.26]	0.205
Age category						
18 - 65 years	28/127 (22.0)	NE [NE, NE]	22/ 61 (36.1)	NE [6.21, NE]	0.46[0.26, 0.81]	0.006
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	4/ 15 (26.7)	NE [1.64, NE]	0.33[0.07, 1.49]	0.132
Sex						
Female	19/ 75 (25.3)	NE [NE, NE]	19/ 45 (42.2)	NE [3.19, NE]	0.42[0.22, 0.80]	0.007
Male	13/ 81 (16.0)	NE [NE, NE]	7/ 31 (22.6)	NE [NE, NE]	0.55[0.22, 1.42]	0.212
Race						
Asian	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	8/ 11 (72.7)	0.95 [0.30, NE]	0.08[0.02, 0.41]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 14 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Caucasian	27/118 (22.9)	NE [NE, NE]	18/ 57 (31.6)	NE [6.47, NE]	0.56[0.30, 1.02]	0.053	
Others	3/ 16 (18.8)	NE [32.56, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]			
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	18/ 94 (19.1)	NE [NE, NE]	14/ 54 (25.9)	NE [NE, NE]	0.58[0.29, 1.18]	0.130	
Intolerance	14/ 59 (23.7)	NE [31.08, NE]	12/ 22 (54.5)	6.21 [0.95, NE]			
Number of prior TKI therapies							
2	19/ 88 (21.6)	NE [NE, NE]	11/ 33 (33.3)	NE [4.57, NE]	0.49[0.23, 1.04]	0.060	
3	10/ 53 (18.9)	NE [32.56, NE]	10/ 33 (30.3)	NE [4.90, NE]			
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [7.62, NE]	5/ 10 (50.0)	6.21 [0.13, NE]			
Line of therapy of randomized treatment							
3	18/ 81 (22.2)	NE [NE, NE]	9/ 30 (30.0)	NE [6.47, NE]	0.60[0.27, 1.34]	0.206	
4	7/ 44 (15.9)	NE [31.08, NE]	9/ 29 (31.0)	NE [4.90, NE]			
>=5	7/ 31 (22.6)	NE [32.56, NE]	8/ 17 (47.1)	6.21 [0.33, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 15 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	28/125 (22.4)	NE [NE, NE]	23/ 63 (36.5)	NE [6.47, NE]	0.46[0.26, 0.80]	0.005
Mutant	4/ 17 (23.5)	NE [32.56, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.64, NE]	0.76[0.13, 4.57]	0.766
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	30/141 (21.3)	NE [NE, NE]	24/ 72 (33.3)	NE [NE, NE]	0.47[0.27, 0.82]	0.006
< 1%	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	2/ 4 (50.0)	4.57 [0.82, NE]	0.26[0.04, 1.88]	0.152
Geographic region						
Europe	16/ 89 (18.0)	NE [NE, NE]	16/ 45 (35.6)	NE [6.21, NE]	0.38[0.19, 0.78]	0.006
Others	16/ 67 (23.9)	NE [32.56, NE]	10/ 31 (32.3)	NE [3.29, NE]	0.54[0.24, 1.23]	0.135

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 16 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Ischemic heart and CNS conditions						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	3/ 46 (6.5)	NE [NE, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	0.91 [0.09, 8.81]	0.934
No Major Cytogenetic Response	7/110 (6.4)	NE [NE, NE]	3/ 54 (5.6)	NE [NE, NE]	0.91 [0.23, 3.56]	0.896
Sex						
Female	3/ 75 (4.0)	NE [NE, NE]	1/ 45 (2.2)	NE [NE, NE]	1.63 [0.17, 15.80]	0.668
Male	7/ 81 (8.6)	NE [NE, NE]	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	0.75 [0.19, 2.92]	0.680
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	9/125 (7.2)	NE [NE, NE]	2/ 63 (3.2)	NE [NE, NE]	1.69 [0.36, 7.87]	0.499
Mutant	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [5.68, NE]	0.25 [0.02, 2.77]	0.223

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 17 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	10/141 (7.1)	NE [NE, NE]	4/ 72 (5.6)	NE [NE, NE]	0.95 [0.30, 3.06]	0.934
< 1%	0/ 15	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 18 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Erythropenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	1/ 46 (2.2)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	0.21	[0.02, 2.36]	0.166
No Major Cytogenetic Response	15/110 (13.6)	NE [NE, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	1.40	[0.51, 3.87]	0.510
Age category							
18 - 65 years	10/127 (7.9)	NE [NE, NE]	7/ 61 (11.5)	NE [NE, NE]	0.63	[0.24, 1.65]	0.340
>=65 years	6/ 29 (20.7)	NE [27.40, NE]	0/ 15	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Sex							
Female	10/ 75 (13.3)	NE [NE, NE]	5/ 45 (11.1)	NE [19.35, NE]	1.10	[0.37, 3.23]	0.869
Male	6/ 81 (7.4)	NE [NE, NE]	2/ 31 (6.5)	NE [NE, NE]	1.25	[0.25, 6.20]	0.786

Race

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 19 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	2/ 11 (18.2)	19.35 [1.87, NE]	0.86[0.14, 5.39]	0.871	
Caucasian	11/118 (9.3)	NE [NE, NE]	3/ 57 (5.3)	NE [NE, NE]	1.70[0.47, 6.10]	0.409	
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.41, NE]	0.41[0.06, 2.91]	0.356	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	9/ 94 (9.6)	NE [NE, NE]	6/ 54 (11.1)	NE [NE, NE]	0.72[0.26, 2.05]	0.540	
Intolerance	7/ 59 (11.9)	NE [NE, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	2.82[0.35, 23.03]	0.312	
Number of prior TKI therapies							
2	9/ 88 (10.2)	NE [NE, NE]	2/ 33 (6.1)	NE [NE, NE]	1.43[0.31, 6.62]	0.645	
3	4/ 53 (7.5)	NE [NE, NE]	5/ 33 (15.2)	NE [19.35, NE]	0.50[0.13, 1.87]	0.295	
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [2.50, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Line of therapy of randomized treatment							
3	8/ 81 (9.9)	NE [NE, NE]	2/ 30 (6.7)	NE [NE, NE]	1.31[0.28, 6.17]	0.732	
4	4/ 44 (9.1)	NE [NE, NE]	3/ 29 (10.3)	NE [19.35, NE]	0.83[0.19, 3.72]	0.808	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 20 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	4/ 31 (12.9)	NE [NE, NE]	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1.26	[0.22, 7.26]	0.794
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	14/125 (11.2)	NE [NE, NE]	5/ 63 (7.9)	NE [NE, NE]	1.35	[0.49, 3.75]	0.566
Mutant	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [19.35, NE]	0.43	[0.03, 6.92]	0.542
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	16/141 (11.3)	NE [NE, NE]	6/ 72 (8.3)	NE [NE, NE]	1.28	[0.50, 3.28]	0.604
< 1%	0/ 15	NE [NE, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [1.15, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	9/ 89 (10.1)	NE [NE, NE]	5/ 45 (11.1)	NE [NE, NE]	0.84	[0.28, 2.52]	0.756
Others	7/ 67 (10.4)	NE [NE, NE]	2/ 31 (6.5)	NE [19.35, NE]	1.54	[0.32, 7.50]	0.588

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 21 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Neutropenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	4/ 46 (8.7)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	0.61	[0.14, 2.74]	0.519
No Major Cytogenetic Response	32/110 (29.1)	NE [NE, NE]	13/ 54 (24.1)	NE [NE, NE]	1.15	[0.60, 2.19]	0.669
Age category							
18 - 65 years	30/127 (23.6)	NE [NE, NE]	13/ 61 (21.3)	NE [NE, NE]	1.04	[0.54, 2.00]	0.894
>=65 years	6/ 29 (20.7)	NE [NE, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [4.70, NE]	1.04	[0.26, 4.18]	0.946
Sex							
Female	16/ 75 (21.3)	NE [NE, NE]	10/ 45 (22.2)	NE [NE, NE]	0.86	[0.39, 1.91]	0.722
Male	20/ 81 (24.7)	NE [NE, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [NE, NE]	1.24	[0.50, 3.10]	0.631
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 22 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	8/ 22 (36.4)	NE [0.95, NE]	4/ 11 (36.4)	NE [0.92, NE]	1.34 [0.39, 4.56]	0.650	
Caucasian	24/118 (20.3)	NE [NE, NE]	10/ 57 (17.5)	NE [NE, NE]			
Others	4/ 16 (25.0)	NE [13.37, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.87, NE]			
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	20/ 94 (21.3)	NE [NE, NE]	12/ 54 (22.2)	NE [NE, NE]	0.86 [0.42, 1.77]	0.681	
Intolerance	16/ 59 (27.1)	NE [NE, NE]	4/ 22 (18.2)	NE [NE, NE]	1.56 [0.52, 4.67]	0.419	
Number of prior TKI therapies							
2	22/ 88 (25.0)	NE [NE, NE]	7/ 33 (21.2)	NE [NE, NE]	1.06 [0.45, 2.48]	0.896	
3	11/ 53 (20.8)	NE [NE, NE]	9/ 33 (27.3)	NE [NE, NE]	0.76 [0.31, 1.83]	0.536	
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [15.57, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Line of therapy of randomized treatment							
3	20/ 81 (24.7)	NE [NE, NE]	6/ 30 (20.0)	NE [NE, NE]	1.12 [0.45, 2.79]	0.814	
4	9/ 44 (20.5)	NE [NE, NE]	7/ 29 (24.1)	NE [NE, NE]	0.76 [0.28, 2.03]	0.575	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 23 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	7/ 31 (22.6)	NE [NE, NE]	3/ 17 (17.6)	NE [NE, NE]	1.16	[0.28, 4.80]	0.838
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	32/125 (25.6)	NE [NE, NE]	15/ 63 (23.8)	NE [NE, NE]	1.02	[0.55, 1.88]	0.951
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [0.92, NE]	0.86	[0.08, 9.52]	0.904
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	35/141 (24.8)	NE [NE, NE]	16/ 72 (22.2)	NE [NE, NE]	1.05	[0.58, 1.90]	0.860
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	18/ 89 (20.2)	NE [NE, NE]	8/ 45 (17.8)	NE [NE, NE]	1.00	[0.43, 2.31]	0.995
Others	18/ 67 (26.9)	NE [NE, NE]	8/ 31 (25.8)	NE [NE, NE]	1.13	[0.49, 2.59]	0.772

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 24 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Leucopenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	4/ 46 (8.7)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	0.61	[0.14, 2.74]	0.519
No Major Cytogenetic Response	32/110 (29.1)	NE [NE, NE]	14/ 54 (25.9)	NE [NE, NE]	1.06	[0.56, 1.98]	0.858
Age category							
18 - 65 years	30/127 (23.6)	NE [NE, NE]	14/ 61 (23.0)	NE [NE, NE]	0.96	[0.51, 1.81]	0.901
>=65 years	6/ 29 (20.7)	NE [NE, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [4.70, NE]	1.04	[0.26, 4.18]	0.946
Sex							
Female	16/ 75 (21.3)	NE [NE, NE]	11/ 45 (24.4)	NE [NE, NE]	0.77	[0.36, 1.67]	0.524
Male	20/ 81 (24.7)	NE [NE, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [NE, NE]	1.24	[0.50, 3.10]	0.631
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 25 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	8/ 22 (36.4)	NE [0.95, NE]	4/ 11 (36.4)	NE [0.92, NE]	1.34[0.39, 4.56]	0.650	
Caucasian	24/118 (20.3)	NE [NE, NE]	11/ 57 (19.3)	NE [NE, NE]	0.96[0.47, 1.95]	0.910	
Others	4/ 16 (25.0)	NE [13.37, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.87, NE]	0.77[0.14, 4.35]	0.775	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	20/ 94 (21.3)	NE [NE, NE]	13/ 54 (24.1)	NE [NE, NE]	0.79[0.39, 1.59]	0.500	
Intolerance	16/ 59 (27.1)	NE [NE, NE]	4/ 22 (18.2)	NE [NE, NE]	1.56[0.52, 4.67]	0.419	
Number of prior TKI therapies							
2	22/ 88 (25.0)	NE [NE, NE]	8/ 33 (24.2)	NE [NE, NE]	0.90[0.40, 2.03]	0.804	
3	11/ 53 (20.8)	NE [NE, NE]	9/ 33 (27.3)	NE [NE, NE]	0.76[0.31, 1.83]	0.536	
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [15.57, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Line of therapy of randomized treatment							
3	20/ 81 (24.7)	NE [NE, NE]	7/ 30 (23.3)	NE [NE, NE]	0.93[0.39, 2.21]	0.868	
4	9/ 44 (20.5)	NE [NE, NE]	7/ 29 (24.1)	NE [NE, NE]	0.76[0.28, 2.03]	0.575	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 26 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	7/ 31 (22.6)	NE [NE, NE]	3/ 17 (17.6)	NE [NE, NE]	1.16	[0.28, 4.80]	0.838
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	32/125 (25.6)	NE [NE, NE]	16/ 63 (25.4)	NE [NE, NE]	0.94	[0.52, 1.72]	0.856
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [0.92, NE]	0.86	[0.08, 9.52]	0.904
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	35/141 (24.8)	NE [NE, NE]	17/ 72 (23.6)	NE [NE, NE]	0.98	[0.55, 1.76]	0.959
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	18/ 89 (20.2)	NE [NE, NE]	9/ 45 (20.0)	NE [NE, NE]	0.87	[0.39, 1.95]	0.743
Others	18/ 67 (26.9)	NE [NE, NE]	8/ 31 (25.8)	NE [NE, NE]	1.13	[0.49, 2.59]	0.772

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 27 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Thrombocytopenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	6/ 46 (13.0)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [11.99, NE]	0.91	[0.22, 3.69]	0.889
No Major Cytogenetic Response	40/110 (36.4)	NE [NE, NE]	12/ 54 (22.2)	NE [NE, NE]	1.67	[0.88, 3.19]	0.115
Age category							
18 - 65 years	37/127 (29.1)	NE [NE, NE]	11/ 61 (18.0)	NE [NE, NE]	1.62	[0.83, 3.18]	0.157
>=65 years	9/ 29 (31.0)	NE [1.91, NE]	4/ 15 (26.7)	NE [2.10, NE]	1.23	[0.38, 4.01]	0.733
Sex							
Female	21/ 75 (28.0)	NE [NE, NE]	9/ 45 (20.0)	NE [NE, NE]	1.36	[0.62, 2.97]	0.448
Male	25/ 81 (30.9)	NE [NE, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [NE, NE]	1.67	[0.68, 4.08]	0.257
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 28 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	4/ 22 (18.2)	NE [NE, NE]	4/ 11 (36.4)	NE [0.92, NE]	0.64[0.16, 2.61]	0.510	
Caucasian	36/118 (30.5)	NE [NE, NE]	9/ 57 (15.8)	NE [NE, NE]	1.94[0.93, 4.04]	0.070	
Others	6/ 16 (37.5)	NE [1.41, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [2.33, NE]	1.63[0.33, 8.11]	0.545	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	24/ 94 (25.5)	NE [NE, NE]	12/ 54 (22.2)	NE [NE, NE]	1.01[0.50, 2.03]	0.987	
Intolerance	21/ 59 (35.6)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	3.42[1.02, 11.48]	0.035	
Number of prior TKI therapies							
2	23/ 88 (26.1)	NE [NE, NE]	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	2.74[0.82, 9.13]	0.088	
3	15/ 53 (28.3)	NE [NE, NE]	9/ 33 (27.3)	NE [11.99, NE]	1.09[0.47, 2.50]	0.862	
>=4	8/ 15 (53.3)	3.71 [1.41, NE]	3/ 10 (30.0)	NE [0.26, NE]	1.81[0.46, 7.13]	0.386	
Line of therapy of randomized treatment							
3	22/ 81 (27.2)	NE [NE, NE]	2/ 30 (6.7)	NE [NE, NE]	4.08[0.96, 17.38]	0.039	
4	10/ 44 (22.7)	NE [NE, NE]	8/ 29 (27.6)	NE [11.99, NE]	0.73[0.29, 1.87]	0.507	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 29 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	14/ 31 (45.2)	NE [1.74, NE]	5/ 17 (29.4)	NE [2.23, NE]	1.75	[0.61, 5.01]	0.283
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	41/125 (32.8)	NE [NE, NE]	13/ 63 (20.6)	NE [NE, NE]	1.63	[0.87, 3.04]	0.124
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [0.26, NE]	0.39	[0.05, 2.75]	0.309
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	45/141 (31.9)	NE [NE, NE]	15/ 72 (20.8)	NE [NE, NE]	1.54	[0.86, 2.77]	0.145
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	29/ 89 (32.6)	NE [NE, NE]	6/ 45 (13.3)	NE [NE, NE]	2.57	[1.07, 6.21]	0.029
Others	17/ 67 (25.4)	NE [NE, NE]	9/ 31 (29.0)	NE [11.99, NE]	0.89	[0.39, 2.01]	0.783

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 30 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Pancreatic toxicity						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	3/ 46 (6.5)	NE [NE, NE]	0/ 22	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
No Major Cytogenetic Response	10/110 (9.1)	NE [NE, NE]	7/ 54 (13.0)	NE [NE, NE]	0.58 [0.22, 1.53]	0.264
Age category						
18 - 65 years	9/127 (7.1)	NE [NE, NE]	7/ 61 (11.5)	NE [NE, NE]	0.52 [0.19, 1.42]	0.195
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	0/ 15	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Sex						
Female	4/ 75 (5.3)	NE [NE, NE]	4/ 45 (8.9)	NE [11.99, NE]	0.40 [0.10, 1.66]	0.194
Male	9/ 81 (11.1)	NE [NE, NE]	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	1.16 [0.31, 4.28]	0.826
Race						
Asian	0/ 22	NE [NE, NE]	1/ 11 (9.1)	NE [6.47, NE]	NE [NE, NE]	NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 31 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Caucasian	12/ 118 (10.2)	NE [NE, NE]	5/ 57 (8.8)	NE [NE, NE]	0.99 [0.35, 2.83]	0.986	
Others	1/ 16 (6.3)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [0.26, NE]	0.42 [0.03, 6.76]	0.529	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	7/ 94 (7.4)	NE [NE, NE]	7/ 54 (13.0)	NE [NE, NE]	0.43 [0.15, 1.24]	0.110	
Intolerance	6/ 59 (10.2)	NE [NE, NE]	0/ 22	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Number of prior TKI therapies							
2	8/ 88 (9.1)	NE [NE, NE]	4/ 33 (12.1)	NE [NE, NE]	0.63 [0.19, 2.11]	0.454	
3	3/ 53 (5.7)	NE [NE, NE]	2/ 33 (6.1)	NE [11.99, NE]	0.63 [0.10, 3.95]	0.622	
>=4	2/ 15 (13.3)	NE [9.23, NE]	1/ 10 (10.0)	NE [3.65, NE]	0.97 [0.08, 12.33]	0.982	
Line of therapy of randomized treatment							
3	8/ 81 (9.9)	NE [NE, NE]	4/ 30 (13.3)	NE [NE, NE]	0.64 [0.19, 2.11]	0.455	
4	2/ 44 (4.5)	NE [NE, NE]	2/ 29 (6.9)	NE [11.99, NE]	0.54 [0.07, 3.96]	0.541	
>=5	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	0.98 [0.08, 11.48]	0.985	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.1 (Page 32 of 32)
 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	12/125 (9.6)	NE [NE, NE]	5/ 63 (7.9)	NE [NE, NE]	1.04 [0.37, 2.98]	0.939
Mutant	1/ 17 (5.9)	NE [7.43, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [6.47, NE]	0.37 [0.02, 6.36]	0.474
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	11/141 (7.8)	NE [NE, NE]	7/ 72 (9.7)	NE [NE, NE]	0.66 [0.26, 1.72]	0.395
< 1%	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Geographic region						
Europe	6/ 89 (6.7)	NE [NE, NE]	2/ 45 (4.4)	NE [NE, NE]	1.20 [0.24, 5.99]	0.830
Others	7/ 67 (10.4)	NE [NE, NE]	5/ 31 (16.1)	NE [NE, NE]	0.58 [0.18, 1.84]	0.346

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_1.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 1 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Edema and fluid retention							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	4/ 46 (8.7)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	0.59	[0.10, 3.36]	0.546
No Major Cytogenetic Response	12/110 (10.9)	NE [38.51, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	1.01	[0.35, 2.88]	0.984
Age category							
18 - 65 years	12/127 (9.4)	NE [NE, NE]	4/ 61 (6.6)	NE [NE, NE]	1.07	[0.34, 3.39]	0.902
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [22.08, NE]	0.62	[0.14, 2.80]	0.531
Sex							
Female	5/ 75 (6.7)	NE [NE, NE]	4/ 45 (8.9)	NE [NE, NE]	0.45	[0.12, 1.75]	0.241
Male	11/ 81 (13.6)	NE [38.51, NE]	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	1.30	[0.36, 4.69]	0.687
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 2 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Asian	1/ 22 (4.5)	NE [38.51, NE]	1/ 11 (9.1)	NE [22.08, NE]	0.37[0.02, 5.85]	0.458
Caucasian	13/118 (11.0)	NE [NE, NE]	6/ 57 (10.5)	NE [NE, NE]	0.87[0.33, 2.30]	0.779
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	7/ 94 (7.4)	NE [NE, NE]	6/ 54 (11.1)	NE [22.08, NE]	0.45[0.15, 1.39]	0.157
Intolerance	9/ 59 (15.3)	NE [38.51, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	3.48[0.44, 27.65]	0.209
Number of prior TKI therapies						
2	7/ 88 (8.0)	NE [NE, NE]	4/ 33 (12.1)	NE [NE, NE]	0.48[0.14, 1.63]	0.227
3	8/ 53 (15.1)	NE [38.51, NE]	2/ 33 (6.1)	NE [NE, NE]	2.65[0.54, 13.06]	0.215
>=4	1/ 15 (6.7)	NE [11.99, NE]	1/ 10 (10.0)	NE [4.53, NE]	0.32[0.01, 6.98]	0.456
Line of therapy of randomized treatment						
3	7/ 81 (8.6)	NE [NE, NE]	3/ 30 (10.0)	NE [NE, NE]	0.66[0.17, 2.58]	0.553
4	5/ 44 (11.4)	NE [38.51, NE]	3/ 29 (10.3)	NE [NE, NE]	0.92[0.21, 3.99]	0.907

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 3 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
>=5	4/ 31 (12.9)	NE [NE, NE]	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	1.83 [0.18, 18.25]	0.601
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	14/125 (11.2)	NE [NE, NE]	6/ 63 (9.5)	NE [NE, NE]	0.86 [0.32, 2.28]	0.761
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [4.53, NE]	0.97 [0.09, 10.74]	0.983
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	15/141 (10.6)	NE [NE, NE]	6/ 72 (8.3)	NE [NE, NE]	1.05 [0.40, 2.72]	0.921
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [1.15, NE]	0.24 [0.01, 3.87]	0.273
Geographic region						
Europe	4/ 89 (4.5)	NE [NE, NE]	5/ 45 (11.1)	NE [NE, NE]	0.32 [0.08, 1.21]	0.078
Others	12/ 67 (17.9)	NE [38.51, NE]	2/ 31 (6.5)	NE [22.08, NE]	2.59 [0.57, 11.72]	0.199

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 4 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
GI toxicity						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	16/ 46 (34.8)	NE [17.64, NE]	19/ 22 (86.4)	0.18 [0.03, 0.62]	0.10 [0.05, 0.22]	<0.001
No Major Cytogenetic Response	35/110 (31.8)	NE [30.39, NE]	41/ 54 (75.9)	0.23 [0.07, 0.49]	0.21 [0.13, 0.34]	<0.001
Age category						
18 - 65 years	43/127 (33.9)	NE [30.39, NE]	48/ 61 (78.7)	0.20 [0.07, 0.46]	0.18 [0.12, 0.28]	<0.001
>=65 years	8/ 29 (27.6)	NE [8.34, NE]	12/ 15 (80.0)	0.26 [0.03, 0.76]	0.18 [0.07, 0.47]	<0.001
Sex						
Female	25/ 75 (33.3)	NE [21.19, NE]	32/ 45 (71.1)	0.20 [0.07, 0.36]	0.20 [0.12, 0.36]	<0.001
Male	26/ 81 (32.1)	NE [20.73, NE]	28/ 31 (90.3)	0.30 [0.07, 0.62]	0.14 [0.08, 0.25]	<0.001
Race						
Asian	5/ 22 (22.7)	NE [13.77, NE]	9/ 11 (81.8)	0.30 [0.03, 2.79]	0.09 [0.02, 0.34]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 5 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Caucasian	38/118 (32.2)	NE [NE, NE]	44/ 57 (77.2)	0.20 [0.07, 0.49]	0.19[0.12, 0.30]	<0.001
Others	8/ 16 (50.0)	30.39 [0.79, NE]	7/ 8 (87.5)	0.16 [0.03, 1.02]	0.17[0.05, 0.59]	0.002
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	23/ 94 (24.5)	NE [NE, NE]	40/ 54 (74.1)	0.28 [0.07, 0.62]	0.16[0.09, 0.27]	<0.001
Intolerance	25/ 59 (42.4)	30.39 [11.99, NE]	20/ 22 (90.9)	0.18 [0.03, 0.46]	0.16[0.08, 0.30]	<0.001
Number of prior TKI therapies						
2	25/ 88 (28.4)	NE [NE, NE]	25/ 33 (75.8)	0.26 [0.03, 0.72]	0.16[0.09, 0.29]	<0.001
3	20/ 53 (37.7)	NE [12.65, NE]	28/ 33 (84.8)	0.10 [0.03, 0.36]	0.18[0.09, 0.33]	<0.001
>=4	6/ 15 (40.0)	NE [0.79, NE]	7/ 10 (70.0)	0.51 [0.03, NE]	0.30[0.09, 1.02]	0.043
Line of therapy of randomized treatment						
3	22/ 81 (27.2)	NE [NE, NE]	23/ 30 (76.7)	0.23 [0.03, 0.76]	0.14[0.08, 0.27]	<0.001
4	15/ 44 (34.1)	NE [12.65, NE]	24/ 29 (82.8)	0.20 [0.07, 0.49]	0.22[0.11, 0.43]	<0.001
>=5	14/ 31 (45.2)	20.76 [1.74, NE]	13/ 17 (76.5)	0.26 [0.03, 2.79]	0.24[0.10, 0.60]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 6 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1						
Day 1 BCR-ABL1						
mutation						
Wild type	45/125 (36.0)	NE [21.19, NE]	53/ 63 (84.1)	0.20 [0.07, 0.30]	0.16[0.11, 0.25]	<0.001
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [17.64, NE]	5/ 8 (62.5)	4.73 [0.03, NE]	0.08[0.01, 0.72]	0.004
BCR-ABL ratio at						
baseline						
>= 1%	45/141 (31.9)	NE [30.39, NE]	56/ 72 (77.8)	0.23 [0.07, 0.36]	0.19[0.12, 0.28]	<0.001
< 1%	6/ 15 (40.0)	NE [1.64, NE]	4/ 4 (100)	0.30 [0.03, NE]	0.07[0.01, 0.42]	<0.001
Geographic region						
Europe	17/ 89 (19.1)	NE [NE, NE]	32/ 45 (71.1)	0.16 [0.07, 0.49]	0.10[0.05, 0.20]	<0.001
Others	34/ 67 (50.7)	13.77 [3.91, NE]	28/ 31 (90.3)	0.26 [0.07, 0.46]	0.30[0.17, 0.50]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 7 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Hemorrhage						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	5/ 46 (10.9)	NE [NE, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	1.65 [0.19, 14.54]	0.651
No Major Cytogenetic Response	11/110 (10.0)	NE [NE, NE]	6/ 54 (11.1)	NE [NE, NE]	0.79 [0.29, 2.15]	0.644
Age category						
18 - 65 years	12/127 (9.4)	NE [NE, NE]	6/ 61 (9.8)	NE [NE, NE]	0.80 [0.30, 2.14]	0.650
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [21.06, NE]	1.88 [0.21, 17.17]	0.569
Sex						
Female	9/ 75 (12.0)	NE [NE, NE]	6/ 45 (13.3)	NE [NE, NE]	0.74 [0.26, 2.10]	0.571
Male	7/ 81 (8.6)	NE [NE, NE]	1/ 31 (3.2)	NE [NE, NE]	2.34 [0.28, 19.30]	0.416
Race						
Asian	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	1/ 11 (9.1)	NE [21.06, NE]	0.53 [0.03, 8.69]	0.651

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 8 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Caucasian	12/118 (10.2)	NE [NE, NE]	4/ 57 (7.0)	NE [NE, NE]	1.26[0.40, 3.93]	0.690	
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [5.42, NE]	0.47[0.07, 3.32]	0.435	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	8/ 94 (8.5)	NE [NE, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	0.76[0.25, 2.35]	0.637	
Intolerance	8/ 59 (13.6)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	1.35[0.28, 6.40]	0.705	
Number of prior TKI therapies							
2	8/ 88 (9.1)	NE [NE, NE]	2/ 33 (6.1)	NE [NE, NE]	1.12[0.24, 5.32]	0.887	
3	7/ 53 (13.2)	NE [NE, NE]	5/ 33 (15.2)	NE [NE, NE]	0.85[0.27, 2.69]	0.787	
>=4	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Line of therapy of randomized treatment							
3	8/ 81 (9.9)	NE [NE, NE]	2/ 30 (6.7)	NE [NE, NE]	1.14[0.24, 5.38]	0.873	
4	5/ 44 (11.4)	NE [NE, NE]	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	0.76[0.20, 2.85]	0.687	
>=5	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	1.61[0.16, 16.66]	0.686	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 9 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	14/125 (11.2)	NE [NE, NE]	7/ 63 (11.1)	NE [NE, NE]	0.86[0.34, 2.13]	0.736
Mutant	0/ 17	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	15/141 (10.6)	NE [NE, NE]	7/ 72 (9.7)	NE [NE, NE]	0.93[0.38, 2.30]	0.874
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Geographic region						
Europe	6/ 89 (6.7)	NE [NE, NE]	3/ 45 (6.7)	NE [NE, NE]	0.91[0.23, 3.70]	0.898
Others	10/ 67 (14.9)	NE [NE, NE]	4/ 31 (12.9)	NE [21.06, NE]	1.09[0.34, 3.52]	0.889

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 10 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Hepatotoxicity (including laboratory terms)						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	3/ 46 (6.5)	NE [NE, NE]	8/ 22 (36.4)	NE [4.60, NE]	0.09 [0.02, 0.39]	<0.001
No Major Cytogenetic Response	14/110 (12.7)	NE [38.70, NE]	14/ 54 (25.9)	NE [NE, NE]	0.39 [0.18, 0.82]	0.010
Age category						
18 - 65 years	15/127 (11.8)	NE [NE, NE]	16/ 61 (26.2)	NE [NE, NE]	0.32 [0.15, 0.65]	0.001
>=65 years	2/ 29 (6.9)	NE [NE, NE]	6/ 15 (40.0)	NE [1.41, NE]	0.15 [0.03, 0.73]	0.007
Sex						
Female	6/ 75 (8.0)	NE [NE, NE]	16/ 45 (35.6)	NE [3.71, NE]	0.13 [0.05, 0.35]	<0.001
Male	11/ 81 (13.6)	NE [38.70, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [NE, NE]	0.59 [0.21, 1.64]	0.311

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 11 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Race						
Asian	5/ 22 (22.7)	NE [19.35, NE]	2/ 11 (18.2)	NE [0.92, NE]	1.14[0.20, 6.44]	0.882
Caucasian	10/118 (8.5)	NE [NE, NE]	17/ 57 (29.8)	NE [6.47, NE]	0.19[0.08, 0.43]	<0.001
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	3/ 8 (37.5)	NE [0.95, NE]	0.33[0.05, 1.98]	0.200
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	8/ 94 (8.5)	NE [NE, NE]	14/ 54 (25.9)	NE [NE, NE]	0.22[0.09, 0.55]	<0.001
Intolerance	9/ 59 (15.3)	NE [38.70, NE]	8/ 22 (36.4)	NE [3.25, NE]	0.31[0.11, 0.83]	0.014
Number of prior TKI therapies						
2	9/ 88 (10.2)	NE [NE, NE]	8/ 33 (24.2)	NE [6.47, NE]	0.28[0.11, 0.76]	0.008
3	6/ 53 (11.3)	NE [NE, NE]	12/ 33 (36.4)	NE [4.60, NE]	0.28[0.11, 0.76]	0.007
>=4	2/ 15 (13.3)	NE [27.66, NE]	2/ 10 (20.0)	NE [0.72, NE]	0.35[0.03, 3.85]	0.368
Line of therapy of randomized treatment						
3	5/ 81 (6.2)	NE [NE, NE]	7/ 30 (23.3)	NE [6.47, NE]	0.21[0.06, 0.65]	0.003

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 12 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
4	8/ 44 (18.2)	NE [38.70, NE]	12/ 29 (41.4)	NE [3.25, NE]	0.40[0.16, 0.97]	0.037	
>=5	4/ 31 (12.9)	NE [27.66, NE]	3/ 17 (17.6)	NE [NE, NE]	0.44[0.07, 2.64]	0.357	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	15/125 (12.0)	NE [NE, NE]	18/ 63 (28.6)	NE [NE, NE]	0.29[0.14, 0.59]	<0.001	
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [9.23, NE]	3/ 8 (37.5)	NE [0.95, NE]	0.28[0.05, 1.68]	0.136	
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	16/141 (11.3)	NE [NE, NE]	20/ 72 (27.8)	NE [NE, NE]	0.31[0.16, 0.61]	<0.001	
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	2/ 4 (50.0)	4.60 [2.73, NE]	0.07[0.01, 0.83]	0.007	
Geographic region							
Europe	7/ 89 (7.9)	NE [NE, NE]	14/ 45 (31.1)	NE [6.47, NE]	0.17[0.07, 0.44]	<0.001	
Others	10/ 67 (14.9)	NE [38.70, NE]	8/ 31 (25.8)	NE [NE, NE]	0.49[0.19, 1.27]	0.133	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 13 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Hypersensitivity						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	9/ 46 (19.6)	NE [NE, NE]	10/ 22 (45.5)	6.47 [1.22, NE]	0.23 [0.09, 0.59]	0.001
No Major Cytogenetic Response	23/110 (20.9)	NE [NE, NE]	13/ 54 (24.1)	NE [NE, NE]	0.76 [0.39, 1.51]	0.437
Age category						
18 - 65 years	28/127 (22.0)	NE [NE, NE]	20/ 61 (32.8)	NE [6.47, NE]	0.52 [0.29, 0.93]	0.025
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [4.57, NE]	0.46 [0.09, 2.29]	0.331
Sex						
Female	19/ 75 (25.3)	NE [NE, NE]	17/ 45 (37.8)	NE [4.57, NE]	0.47 [0.24, 0.92]	0.024
Male	13/ 81 (16.0)	NE [NE, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [NE, NE]	0.68 [0.26, 1.83]	0.449
Race						
Asian	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	7/ 11 (63.6)	3.19 [0.39, NE]	0.09 [0.02, 0.48]	<0.001

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 14 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison			
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]				
Caucasian	27/118 (22.9)	NE [NE, NE]	16/ 57 (28.1)	NE [NE, NE]	0.64 [0.34, 1.20]	0.157		
Others	3/ 16 (18.8)	NE [32.56, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]			NE	
Reason for discontinuation of the last prior TKI								
Failure	18/ 94 (19.1)	NE [NE, NE]	12/ 54 (22.2)	NE [NE, NE]	0.68 [0.32, 1.43]	0.308		
Intolerance	14/ 59 (23.7)	NE [31.08, NE]	11/ 22 (50.0)	6.47 [1.64, NE]			0.36 [0.16, 0.80]	0.009
Number of prior TKI therapies								
2	19/ 88 (21.6)	NE [NE, NE]	9/ 33 (27.3)	NE [6.47, NE]	0.61 [0.27, 1.36]	0.224		
3	10/ 53 (18.9)	NE [32.56, NE]	9/ 33 (27.3)	NE [NE, NE]			0.55 [0.22, 1.41]	0.207
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [7.62, NE]	5/ 10 (50.0)	6.21 [0.13, NE]			0.22 [0.04, 1.15]	0.050
Line of therapy of randomized treatment								
3	18/ 81 (22.2)	NE [NE, NE]	8/ 30 (26.7)	NE [6.47, NE]	0.67 [0.29, 1.56]	0.357		
4	7/ 44 (15.9)	NE [31.08, NE]	7/ 29 (24.1)	NE [NE, NE]			0.59 [0.20, 1.68]	0.311
>=5	7/ 31 (22.6)	NE [32.56, NE]	8/ 17 (47.1)	6.21 [0.33, NE]			0.24 [0.07, 0.84]	0.016

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 15 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	28/125 (22.4)	NE [NE, NE]	20/ 63 (31.7)	NE [NE, NE]	0.54 [0.30, 0.97]	0.036
Mutant	4/ 17 (23.5)	NE [32.56, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.64, NE]	0.76 [0.13, 4.57]	0.766
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	30/141 (21.3)	NE [NE, NE]	22/ 72 (30.6)	NE [NE, NE]	0.52 [0.30, 0.91]	0.020
< 1%	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [4.57, NE]	0.61 [0.06, 6.72]	0.682
Geographic region						
Europe	16/ 89 (18.0)	NE [NE, NE]	14/ 45 (31.1)	NE [6.47, NE]	0.45 [0.22, 0.93]	0.028
Others	16/ 67 (23.9)	NE [32.56, NE]	9/ 31 (29.0)	NE [3.29, NE]	0.60 [0.26, 1.40]	0.231

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 16 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Erythropenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	1/ 46 (2.2)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	0.21	[0.02, 2.36]	0.166
No Major Cytogenetic Response	14/110 (12.7)	NE [NE, NE]	4/ 54 (7.4)	NE [NE, NE]	1.63	[0.54, 4.96]	0.385
Age category							
18 - 65 years	9/127 (7.1)	NE [NE, NE]	6/ 61 (9.8)	NE [NE, NE]	0.65	[0.23, 1.84]	0.416
>=65 years	6/ 29 (20.7)	NE [27.40, NE]	0/ 15	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Sex							
Female	9/ 75 (12.0)	NE [NE, NE]	4/ 45 (8.9)	NE [19.35, NE]	1.21	[0.37, 3.95]	0.759
Male	6/ 81 (7.4)	NE [NE, NE]	2/ 31 (6.5)	NE [NE, NE]	1.24	[0.25, 6.16]	0.793
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 17 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Asian	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	2/ 11 (18.2)	19.35 [1.87, NE]	0.48 [0.06, 3.60]	0.468
Caucasian	11/118 (9.3)	NE [NE, NE]	2/ 57 (3.5)	NE [NE, NE]	2.57 [0.57, 11.59]	0.203
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.41, NE]	0.41 [0.06, 2.91]	0.356
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	8/ 94 (8.5)	NE [NE, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	0.77 [0.25, 2.36]	0.639
Intolerance	7/ 59 (11.9)	NE [NE, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	2.82 [0.35, 23.03]	0.312
Number of prior TKI therapies						
2	9/ 88 (10.2)	NE [NE, NE]	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	2.90 [0.37, 22.90]	0.289
3	3/ 53 (5.7)	NE [NE, NE]	5/ 33 (15.2)	NE [19.35, NE]	0.36 [0.09, 1.53]	0.150
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [3.25, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	13/125 (10.4)	NE [NE, NE]	4/ 63 (6.3)	NE [NE, NE]	1.56 [0.51, 4.79]	0.434

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 18 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Mutant	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [19.35, NE]	0.43	[0.03, 6.92]	0.542
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	15/141 (10.6)	NE [NE, NE]	5/ 72 (6.9)	NE [NE, NE]	1.44	[0.52, 3.96]	0.482
< 1%	0/ 15	NE [NE, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [1.15, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	9/ 89 (10.1)	NE [NE, NE]	4/ 45 (8.9)	NE [NE, NE]	1.06	[0.33, 3.46]	0.920
Others	6/ 67 (9.0)	NE [NE, NE]	2/ 31 (6.5)	NE [19.35, NE]	1.27	[0.25, 6.34]	0.774

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 19 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Neutropenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	4/ 46 (8.7)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	0.62	[0.14, 2.76]	0.524
No Major Cytogenetic Response	22/110 (20.0)	NE [NE, NE]	10/ 54 (18.5)	NE [NE, NE]	0.99	[0.47, 2.09]	0.973
Age category							
18 - 65 years	22/127 (17.3)	NE [NE, NE]	11/ 61 (18.0)	NE [NE, NE]	0.88	[0.43, 1.82]	0.735
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [5.09, NE]	1.00	[0.18, 5.45]	0.997
Sex							
Female	12/ 75 (16.0)	NE [NE, NE]	9/ 45 (20.0)	NE [NE, NE]	0.66	[0.28, 1.58]	0.352
Male	14/ 81 (17.3)	NE [NE, NE]	4/ 31 (12.9)	NE [NE, NE]	1.30	[0.43, 3.94]	0.645
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 20 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	5/ 22 (22.7)	NE [NE, NE]	2/ 11 (18.2)	NE [1.41, NE]	1.32[0.25, 7.11]		0.743
Caucasian	19/118 (16.1)	NE [NE, NE]	10/ 57 (17.5)	NE [NE, NE]	0.80[0.37, 1.73]		0.578
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [2.33, NE]	0.85[0.08, 9.40]		0.894
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	13/ 94 (13.8)	NE [NE, NE]	10/ 54 (18.5)	NE [NE, NE]	0.64[0.28, 1.47]		0.283
Intolerance	13/ 59 (22.0)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	1.76[0.50, 6.20]		0.368
Number of prior TKI therapies							
2	14/ 88 (15.9)	NE [NE, NE]	6/ 33 (18.2)	NE [NE, NE]	0.76[0.29, 1.99]		0.584
3	9/ 53 (17.0)	NE [NE, NE]	7/ 33 (21.2)	NE [NE, NE]	0.80[0.30, 2.15]		0.653
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [15.57, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
Line of therapy of randomized treatment							
3	13/ 81 (16.0)	NE [NE, NE]	6/ 30 (20.0)	NE [NE, NE]	0.70[0.27, 1.84]		0.467
4	6/ 44 (13.6)	NE [NE, NE]	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	0.92[0.26, 3.26]		0.890

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 21 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	7/ 31 (22.6)	NE [NE, NE]	3/ 17 (17.6)	NE [NE, NE]	1.13	[0.27, 4.66]	0.865
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	22/125 (17.6)	NE [NE, NE]	12/ 63 (19.0)	NE [NE, NE]	0.84	[0.42, 1.70]	0.631
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [0.92, NE]	0.86	[0.08, 9.52]	0.904
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	25/141 (17.7)	NE [NE, NE]	13/ 72 (18.1)	NE [NE, NE]	0.90	[0.46, 1.76]	0.759
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	13/ 89 (14.6)	NE [NE, NE]	7/ 45 (15.6)	NE [NE, NE]	0.85	[0.34, 2.13]	0.720
Others	13/ 67 (19.4)	NE [NE, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [NE, NE]	0.97	[0.37, 2.57]	0.962

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 22 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Leucopenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	4/ 46 (8.7)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	0.62	[0.14, 2.76]	0.524
No Major Cytogenetic Response	23/110 (20.9)	NE [NE, NE]	11/ 54 (20.4)	NE [NE, NE]	0.93	[0.45, 1.91]	0.846
Age category							
18 - 65 years	23/127 (18.1)	NE [NE, NE]	12/ 61 (19.7)	NE [NE, NE]	0.84	[0.42, 1.68]	0.619
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [5.09, NE]	1.00	[0.18, 5.45]	0.997
Sex							
Female	12/ 75 (16.0)	NE [NE, NE]	10/ 45 (22.2)	NE [NE, NE]	0.59	[0.25, 1.37]	0.218
Male	15/ 81 (18.5)	NE [NE, NE]	4/ 31 (12.9)	NE [NE, NE]	1.39	[0.46, 4.20]	0.553

Race

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 23 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	5/ 22 (22.7)	NE [NE, NE]	2/ 11 (18.2)	NE [1.41, NE]	1.32[0.25, 7.11]	0.743	
Caucasian	20/118 (16.9)	NE [NE, NE]	11/ 57 (19.3)	NE [NE, NE]	0.76[0.36, 1.59]	0.469	
Others	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [2.33, NE]	0.85[0.08, 9.40]	0.894	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	14/ 94 (14.9)	NE [NE, NE]	11/ 54 (20.4)	NE [NE, NE]	0.62[0.28, 1.37]	0.227	
Intolerance	13/ 59 (22.0)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	1.76[0.50, 6.20]	0.368	
Number of prior TKI therapies							
2	15/ 88 (17.0)	NE [NE, NE]	7/ 33 (21.2)	NE [NE, NE]	0.68[0.28, 1.67]	0.400	
3	9/ 53 (17.0)	NE [NE, NE]	7/ 33 (21.2)	NE [NE, NE]	0.80[0.30, 2.15]	0.653	
>=4	3/ 15 (20.0)	NE [15.57, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Line of therapy of randomized treatment							
3	13/ 81 (16.0)	NE [NE, NE]	7/ 30 (23.3)	NE [NE, NE]	0.58[0.23, 1.46]	0.242	
4	7/ 44 (15.9)	NE [NE, NE]	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	1.07[0.31, 3.67]	0.916	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 24 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	7/ 31 (22.6)	NE [NE, NE]	3/ 17 (17.6)	NE [NE, NE]	1.13	[0.27, 4.66]	0.865
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	23/125 (18.4)	NE [NE, NE]	13/ 63 (20.6)	NE [NE, NE]	0.80	[0.41, 1.59]	0.532
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [0.92, NE]	0.86	[0.08, 9.52]	0.904
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	26/141 (18.4)	NE [NE, NE]	14/ 72 (19.4)	NE [NE, NE]	0.86	[0.45, 1.65]	0.657
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	14/ 89 (15.7)	NE [NE, NE]	8/ 45 (17.8)	NE [NE, NE]	0.78	[0.33, 1.87]	0.583
Others	13/ 67 (19.4)	NE [NE, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [NE, NE]	0.97	[0.37, 2.57]	0.962

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 25 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Thrombocytopenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	6/ 46 (13.0)	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [11.99, NE]	0.91	[0.22, 3.69]	0.889
No Major Cytogenetic Response	31/110 (28.2)	NE [NE, NE]	11/ 54 (20.4)	NE [NE, NE]	1.34	[0.68, 2.67]	0.401
Age category							
18 - 65 years	29/127 (22.8)	NE [NE, NE]	11/ 61 (18.0)	NE [NE, NE]	1.20	[0.60, 2.41]	0.607
>=65 years	8/ 29 (27.6)	NE [5.26, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [2.33, NE]	1.43	[0.38, 5.41]	0.594
Sex							
Female	17/ 75 (22.7)	NE [NE, NE]	8/ 45 (17.8)	NE [NE, NE]	1.23	[0.53, 2.85]	0.639
Male	20/ 81 (24.7)	NE [NE, NE]	6/ 31 (19.4)	NE [NE, NE]	1.22	[0.49, 3.05]	0.664
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 26 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	4/ 22 (18.2)	NE [NE, NE]	3/ 11 (27.3)	NE [0.92, NE]	0.87[0.19, 3.98]	0.841	
Caucasian	29/118 (24.6)	NE [NE, NE]	9/ 57 (15.8)	NE [NE, NE]	1.52[0.72, 3.22]	0.268	
Others	4/ 16 (25.0)	NE [3.02, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [2.33, NE]	0.95[0.17, 5.23]	0.956	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	21/ 94 (22.3)	NE [NE, NE]	12/ 54 (22.2)	NE [NE, NE]	0.87[0.42, 1.77]	0.687	
Intolerance	16/ 59 (27.1)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	3.41[0.78, 14.86]	0.081	
Number of prior TKI therapies							
2	17/ 88 (19.3)	NE [NE, NE]	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	1.93[0.57, 6.61]	0.286	
3	12/ 53 (22.6)	NE [NE, NE]	9/ 33 (27.3)	NE [11.99, NE]	0.84[0.35, 2.02]	0.689	
>=4	8/ 15 (53.3)	3.71 [1.41, NE]	2/ 10 (20.0)	NE [0.26, NE]	2.67[0.55, 13.02]	0.208	
Line of therapy of randomized treatment							
3	17/ 81 (21.0)	NE [NE, NE]	2/ 30 (6.7)	NE [NE, NE]	2.97[0.68, 12.85]	0.127	
4	7/ 44 (15.9)	NE [NE, NE]	8/ 29 (27.6)	NE [11.99, NE]	0.49[0.18, 1.38]	0.168	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 27 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	13/ 31 (41.9)	NE [2.56, NE]	4/ 17 (23.5)	NE [2.33, NE]	1.98	[0.63, 6.28]	0.233
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	33/125 (26.4)	NE [NE, NE]	12/ 63 (19.0)	NE [NE, NE]	1.36	[0.70, 2.64]	0.362
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [0.26, NE]	0.39	[0.06, 2.80]	0.334
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	36/141 (25.5)	NE [NE, NE]	14/ 72 (19.4)	NE [NE, NE]	1.27	[0.68, 2.35]	0.456
< 1%	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	22/ 89 (24.7)	NE [NE, NE]	6/ 45 (13.3)	NE [NE, NE]	1.88	[0.76, 4.64]	0.168
Others	15/ 67 (22.4)	NE [NE, NE]	8/ 31 (25.8)	NE [11.99, NE]	0.86	[0.36, 2.03]	0.726

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 28 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Pancreatic toxicity						
Stratification factor by IRT						
Major Cytogenetic Response	3/ 46 (6.5)	NE [NE, NE]	0/ 22	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
No Major Cytogenetic Response	9/110 (8.2)	NE [NE, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	0.70 [0.23, 2.10]	0.521
Age category						
18 - 65 years	8/127 (6.3)	NE [NE, NE]	5/ 61 (8.2)	NE [NE, NE]	0.63 [0.20, 1.93]	0.412
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	0/ 15	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Sex						
Female	3/ 75 (4.0)	NE [NE, NE]	3/ 45 (6.7)	NE [11.99, NE]	0.36 [0.07, 1.86]	0.206
Male	9/ 81 (11.1)	NE [NE, NE]	2/ 31 (6.5)	NE [NE, NE]	1.73 [0.37, 8.03]	0.477
Race						
Asian	0/ 22	NE [NE, NE]	1/ 11 (9.1)	NE [6.47, NE]	NE [NE, NE]	NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 29 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Caucasian	11/118 (9.3)	NE [NE, NE]	4/ 57 (7.0)	NE [NE, NE]	1.12 [0.36, 3.54]	0.846	NE
Others	1/ 16 (6.3)	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]			
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	7/ 94 (7.4)	NE [NE, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	0.59 [0.19, 1.90]	0.373	NE
Intolerance	5/ 59 (8.5)	NE [NE, NE]	0/ 22	NE [NE, NE]			
Number of prior TKI therapies							
2	7/ 88 (8.0)	NE [NE, NE]	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	0.74 [0.19, 2.88]	0.665	NE
3	3/ 53 (5.7)	NE [NE, NE]	2/ 33 (6.1)	NE [11.99, NE]			
>=4	2/ 15 (13.3)	NE [9.23, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]			
Line of therapy of randomized treatment							
3	7/ 81 (8.6)	NE [NE, NE]	3/ 30 (10.0)	NE [NE, NE]	0.74 [0.19, 2.88]	0.667	NE
4	2/ 44 (4.5)	NE [NE, NE]	2/ 29 (6.9)	NE [11.99, NE]			
>=5	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	0/ 17	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.2 (Page 30 of 30)
Grade 1/2 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	11/125 (8.8)	NE [NE, NE]	4/ 63 (6.3)	NE [NE, NE]	1.18	[0.37, 3.72]	0.783
Mutant	1/ 17 (5.9)	NE [9.23, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [6.47, NE]	0.39	[0.02, 6.62]	0.499
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	10/141 (7.1)	NE [NE, NE]	5/ 72 (6.9)	NE [NE, NE]	0.82	[0.28, 2.40]	0.710
< 1%	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	5/ 89 (5.6)	NE [NE, NE]	2/ 45 (4.4)	NE [NE, NE]	0.96	[0.18, 5.03]	0.960
Others	7/ 67 (10.4)	NE [NE, NE]	3/ 31 (9.7)	NE [NE, NE]	0.94	[0.24, 3.67]	0.929

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_2.sas@@/main/1 18JAN22:09:06

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 1 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
GI toxicity							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	0/ 46	NE [NE, NE]	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
No Major Cytogenetic Response	4/110 (3.6)	NE [NE, NE]	6/ 54 (11.1)	NE [NE, NE]	0.26[0.07, 0.93]		0.026
Age category							
18 - 65 years	3/127 (2.4)	NE [NE, NE]	8/ 61 (13.1)	NE [NE, NE]	0.14[0.04, 0.55]		0.001
>=65 years	1/ 29 (3.4)	NE [NE, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0.48[0.03, 7.63]		0.592
Race							
Asian	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	1/ 11 (9.1)	NE [NE, NE]	0.52[0.03, 8.83]		0.643
Caucasian	3/118 (2.5)	NE [NE, NE]	7/ 57 (12.3)	NE [NE, NE]	0.18[0.05, 0.70]		0.006
Others	0/ 16	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [3.06, NE]	NE [NE, NE]		NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 2 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	4/125 (3.2)	NE [NE, NE]	8/ 63 (12.7)	NE [NE, NE]	0.20[0.06, 0.67]	0.004
Mutant	0/ 17	NE [NE, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [3.55, NE]	NE [NE, NE]	NE
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	4/141 (2.8)	NE [NE, NE]	9/ 72 (12.5)	NE [NE, NE]	0.19[0.06, 0.61]	0.002
< 1%	0/ 15	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 3 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Hepatotoxicity (including laboratory terms)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	1/ 46 (2.2)	NE [NE, NE]	5/ 22 (22.7)	NE [NE, NE]	0.08	[0.01, 0.66]	0.003
No Major Cytogenetic Response	2/110 (1.8)	NE [NE, NE]	8/ 54 (14.8)	NE [NE, NE]	0.10	[0.02, 0.48]	<0.001
Age category							
18 - 65 years	2/127 (1.6)	NE [NE, NE]	8/ 61 (13.1)	NE [NE, NE]	0.09	[0.02, 0.43]	<0.001
>=65 years	1/ 29 (3.4)	NE [NE, NE]	5/ 15 (33.3)	NE [1.87, NE]	0.10	[0.01, 0.84]	0.009
Race							
Asian	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	2/ 11 (18.2)	NE [0.92, NE]	0.16	[0.01, 2.42]	0.154
Caucasian	2/118 (1.7)	NE [NE, NE]	9/ 57 (15.8)	NE [NE, NE]	0.09	[0.02, 0.44]	<0.001
Others	0/ 16	NE [NE, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.87, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 4 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Reason for discontinuation of the last prior TKI						
Failure	0/ 94	NE [NE, NE]	6/ 54 (11.1)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Intolerance	3/ 59 (5.1)	NE [NE, NE]	7/ 22 (31.8)	NE [3.75, NE]	0.13[0.03, 0.50]	<0.001
Number of prior TKI therapies						
2	1/ 88 (1.1)	NE [NE, NE]	5/ 33 (15.2)	NE [NE, NE]	0.07[0.01, 0.57]	0.001
3	2/ 53 (3.8)	NE [NE, NE]	8/ 33 (24.2)	NE [NE, NE]	0.13[0.03, 0.62]	0.003
>=4	0/ 15	NE [NE, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
Line of therapy of randomized treatment						
3	0/ 81	NE [NE, NE]	4/ 30 (13.3)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE
4	2/ 44 (4.5)	NE [NE, NE]	8/ 29 (27.6)	NE [NE, NE]	0.13[0.03, 0.63]	0.003
>=5	1/ 31 (3.2)	NE [NE, NE]	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	0.76[0.05, 12.11]	0.844

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 5 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison	
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation						
Wild type	3/125 (2.4)	NE [NE, NE]	11/ 63 (17.5)	NE [NE, NE]	0.11[0.03, 0.41]	<0.001
Mutant	0/ 17	NE [NE, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [0.95, NE]	NE [NE, NE]	NE
BCR-ABL ratio at baseline						
>= 1%	3/141 (2.1)	NE [NE, NE]	12/ 72 (16.7)	NE [NE, NE]	0.10[0.03, 0.37]	<0.001
< 1%	0/ 15	NE [NE, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [1.25, NE]	NE [NE, NE]	NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 6 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Neutropenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	2/ 46 (4.3)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	0.47	[0.07, 3.35]	0.442
No Major Cytogenetic Response	27/110 (24.5)	NE [NE, NE]	9/ 54 (16.7)	NE [NE, NE]	1.47	[0.69, 3.13]	0.314
Age category							
18 - 65 years	25/127 (19.7)	NE [NE, NE]	9/ 61 (14.8)	NE [NE, NE]	1.31	[0.61, 2.81]	0.487
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	1.11	[0.20, 6.05]	0.903
Sex							
Female	12/ 75 (16.0)	NE [NE, NE]	7/ 45 (15.6)	NE [NE, NE]	0.97	[0.38, 2.47]	0.953
Male	17/ 81 (21.0)	NE [NE, NE]	4/ 31 (12.9)	NE [NE, NE]	1.79	[0.60, 5.31]	0.289
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 7 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	7/ 22 (31.8)	NE [1.87, NE]	3/ 11 (27.3)	NE [0.95, NE]	1.56[0.39, 6.16]	0.519	
Caucasian	18/118 (15.3)	NE [NE, NE]	6/ 57 (10.5)	NE [NE, NE]	1.42[0.56, 3.58]	0.452	
Others	4/ 16 (25.0)	NE [13.37, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.87, NE]	0.77[0.14, 4.35]	0.775	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	16/ 94 (17.0)	NE [NE, NE]	10/ 54 (18.5)	NE [NE, NE]	0.86[0.39, 1.89]	0.706	
Intolerance	13/ 59 (22.0)	NE [NE, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	5.65[0.74, 43.24]	0.060	
Number of prior TKI therapies							
2	18/ 88 (20.5)	NE [NE, NE]	4/ 33 (12.1)	NE [NE, NE]	1.57[0.53, 4.64]	0.412	
3	10/ 53 (18.9)	NE [NE, NE]	7/ 33 (21.2)	NE [NE, NE]	0.91[0.35, 2.39]	0.852	
>=4	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Line of therapy of randomized treatment							
3	16/ 81 (19.8)	NE [NE, NE]	3/ 30 (10.0)	NE [NE, NE]	1.87[0.54, 6.42]	0.316	
4	8/ 44 (18.2)	NE [NE, NE]	6/ 29 (20.7)	NE [NE, NE]	0.79[0.27, 2.28]	0.663	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 8 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	5/ 31 (16.1)	NE [NE, NE]	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1.63	[0.31, 8.70]	0.564
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	28/125 (22.4)	NE [NE, NE]	11/ 63 (17.5)	NE [NE, NE]	1.27	[0.63, 2.55]	0.501
Mutant	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	29/141 (20.6)	NE [NE, NE]	11/ 72 (15.3)	NE [NE, NE]	1.33	[0.67, 2.67]	0.417
< 1%	0/ 15	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	12/ 89 (13.5)	NE [NE, NE]	6/ 45 (13.3)	NE [NE, NE]	0.88	[0.33, 2.36]	0.804
Others	17/ 67 (25.4)	NE [NE, NE]	5/ 31 (16.1)	NE [NE, NE]	1.93	[0.71, 5.24]	0.189

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 9 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Leucopenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	2/ 46 (4.3)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	0.47	[0.07, 3.35]	0.442
No Major Cytogenetic Response	27/110 (24.5)	NE [NE, NE]	9/ 54 (16.7)	NE [NE, NE]	1.47	[0.69, 3.13]	0.314
Age category							
18 - 65 years	25/127 (19.7)	NE [NE, NE]	9/ 61 (14.8)	NE [NE, NE]	1.31	[0.61, 2.81]	0.487
>=65 years	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	1.11	[0.20, 6.05]	0.903
Sex							
Female	12/ 75 (16.0)	NE [NE, NE]	7/ 45 (15.6)	NE [NE, NE]	0.97	[0.38, 2.47]	0.953
Male	17/ 81 (21.0)	NE [NE, NE]	4/ 31 (12.9)	NE [NE, NE]	1.79	[0.60, 5.31]	0.289
Race							

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 10 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	7/ 22 (31.8)	NE [1.87, NE]	3/ 11 (27.3)	NE [0.95, NE]	1.56[0.39, 6.16]	0.519	
Caucasian	18/118 (15.3)	NE [NE, NE]	6/ 57 (10.5)	NE [NE, NE]	1.42[0.56, 3.58]	0.452	
Others	4/ 16 (25.0)	NE [13.37, NE]	2/ 8 (25.0)	NE [1.87, NE]	0.77[0.14, 4.35]	0.775	
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	16/ 94 (17.0)	NE [NE, NE]	10/ 54 (18.5)	NE [NE, NE]	0.86[0.39, 1.89]	0.706	
Intolerance	13/ 59 (22.0)	NE [NE, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	5.65[0.74, 43.24]	0.060	
Number of prior TKI therapies							
2	18/ 88 (20.5)	NE [NE, NE]	4/ 33 (12.1)	NE [NE, NE]	1.57[0.53, 4.64]	0.412	
3	10/ 53 (18.9)	NE [NE, NE]	7/ 33 (21.2)	NE [NE, NE]	0.91[0.35, 2.39]	0.852	
>=4	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	0/ 10	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE	
Line of therapy of randomized treatment							
3	16/ 81 (19.8)	NE [NE, NE]	3/ 30 (10.0)	NE [NE, NE]	1.87[0.54, 6.42]	0.316	
4	8/ 44 (18.2)	NE [NE, NE]	6/ 29 (20.7)	NE [NE, NE]	0.79[0.27, 2.28]	0.663	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 11 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	5/ 31 (16.1)	NE [NE, NE]	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	1.63	[0.31, 8.70]	0.564
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	28/125 (22.4)	NE [NE, NE]	11/ 63 (17.5)	NE [NE, NE]	1.27	[0.63, 2.55]	0.501
Mutant	1/ 17 (5.9)	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	29/141 (20.6)	NE [NE, NE]	11/ 72 (15.3)	NE [NE, NE]	1.33	[0.67, 2.67]	0.417
< 1%	0/ 15	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	12/ 89 (13.5)	NE [NE, NE]	6/ 45 (13.3)	NE [NE, NE]	0.88	[0.33, 2.36]	0.804
Others	17/ 67 (25.4)	NE [NE, NE]	5/ 31 (16.1)	NE [NE, NE]	1.93	[0.71, 5.24]	0.189

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 12 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Myelosuppression (Thrombocytopenia)							
Stratification factor by IRT							
Major Cytogenetic Response	2/ 46 (4.3)	NE [NE, NE]	1/ 22 (4.5)	NE [NE, NE]	0.96	[0.09, 10.62]	0.975
No Major Cytogenetic Response	33/110 (30.0)	NE [NE, NE]	6/ 54 (11.1)	NE [NE, NE]	2.85	[1.19, 6.80]	0.014
Age category							
18 - 65 years	28/127 (22.0)	NE [NE, NE]	5/ 61 (8.2)	NE [NE, NE]	2.77	[1.07, 7.18]	0.028
>=65 years	7/ 29 (24.1)	NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	2.07	[0.43, 9.99]	0.358
Sex							
Female	15/ 75 (20.0)	NE [NE, NE]	5/ 45 (11.1)	NE [NE, NE]	1.73	[0.63, 4.75]	0.289
Male	20/ 81 (24.7)	NE [NE, NE]	2/ 31 (6.5)	NE [NE, NE]	4.45	[1.04, 19.06]	0.028

Race

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 13 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	3/ 22 (13.6)	NE [NE, NE]	2/ 11 (18.2)	NE [2.23, NE]	1.08	[0.18, 6.48]	0.953
Caucasian	26/118 (22.0)	NE [NE, NE]	4/ 57 (7.0)	NE [NE, NE]	3.23	[1.13, 9.27]	0.021
Others	6/ 16 (37.5)	NE [1.41, NE]	1/ 8 (12.5)	NE [8.31, NE]	3.23	[0.39, 26.89]	0.253
Reason for discontinuation of the last prior TKI							
Failure	18/ 94 (19.1)	NE [NE, NE]	5/ 54 (9.3)	NE [NE, NE]	1.90	[0.70, 5.13]	0.197
Intolerance	16/ 59 (27.1)	NE [NE, NE]	2/ 22 (9.1)	NE [NE, NE]	4.05	[0.93, 17.66]	0.044
Number of prior TKI therapies							
2	20/ 88 (22.7)	NE [NE, NE]	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	7.23	[0.97, 53.91]	0.024
3	11/ 53 (20.8)	NE [NE, NE]	5/ 33 (15.2)	NE [NE, NE]	1.45	[0.50, 4.17]	0.491
>=4	4/ 15 (26.7)	NE [1.91, NE]	1/ 10 (10.0)	NE [2.23, NE]	3.88	[0.43, 34.76]	0.192
Line of therapy of randomized treatment							
3	19/ 81 (23.5)	NE [NE, NE]	1/ 30 (3.3)	NE [NE, NE]	6.99	[0.94, 52.25]	0.027
4	9/ 44 (20.5)	NE [NE, NE]	4/ 29 (13.8)	NE [NE, NE]	1.40	[0.43, 4.56]	0.573

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 14 of 15)
Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>=5	7/ 31 (22.6)	NE [NE, NE]	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	2.91	[0.60, 14.04]	0.163
With or without Week1 Day 1 BCR-ABL1 mutation							
Wild type	32/125 (25.6)	NE [NE, NE]	7/ 63 (11.1)	NE [NE, NE]	2.38	[1.05, 5.40]	0.032
Mutant	2/ 17 (11.8)	NE [NE, NE]	0/ 8	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
BCR-ABL ratio at baseline							
>= 1%	35/141 (24.8)	NE [NE, NE]	7/ 72 (9.7)	NE [NE, NE]	2.66	[1.18, 5.99]	0.014
< 1%	0/ 15	NE [NE, NE]	0/ 4	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Geographic region							
Europe	22/ 89 (24.7)	NE [NE, NE]	2/ 45 (4.4)	NE [NE, NE]	5.55	[1.30, 23.62]	0.009
Others	13/ 67 (19.4)	NE [NE, NE]	5/ 31 (16.1)	NE [NE, NE]	1.37	[0.49, 3.86]	0.546

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.3 (Page 15 of 15)
 Grade >=3 AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

	Treatment Groups				Comparison		
	Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Pancreatic toxicity							
Age category							
18 - 65 years	6/127 (4.7)	NE [NE, NE]	4/ 61 (6.6)	NE [NE, NE]	0.57[0.16, 2.04]		0.383
>=65 years	0/ 29	NE [NE, NE]	0/ 15	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 5-4.5.4 (Page 1 of 1)
 Serious AESI: time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

Treatment Groups				Comparison		
Asciminib N=156		Bosutinib N=76		HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			

None of the attribute
 have at least 10 events
 occurred in one of the
 subgroups

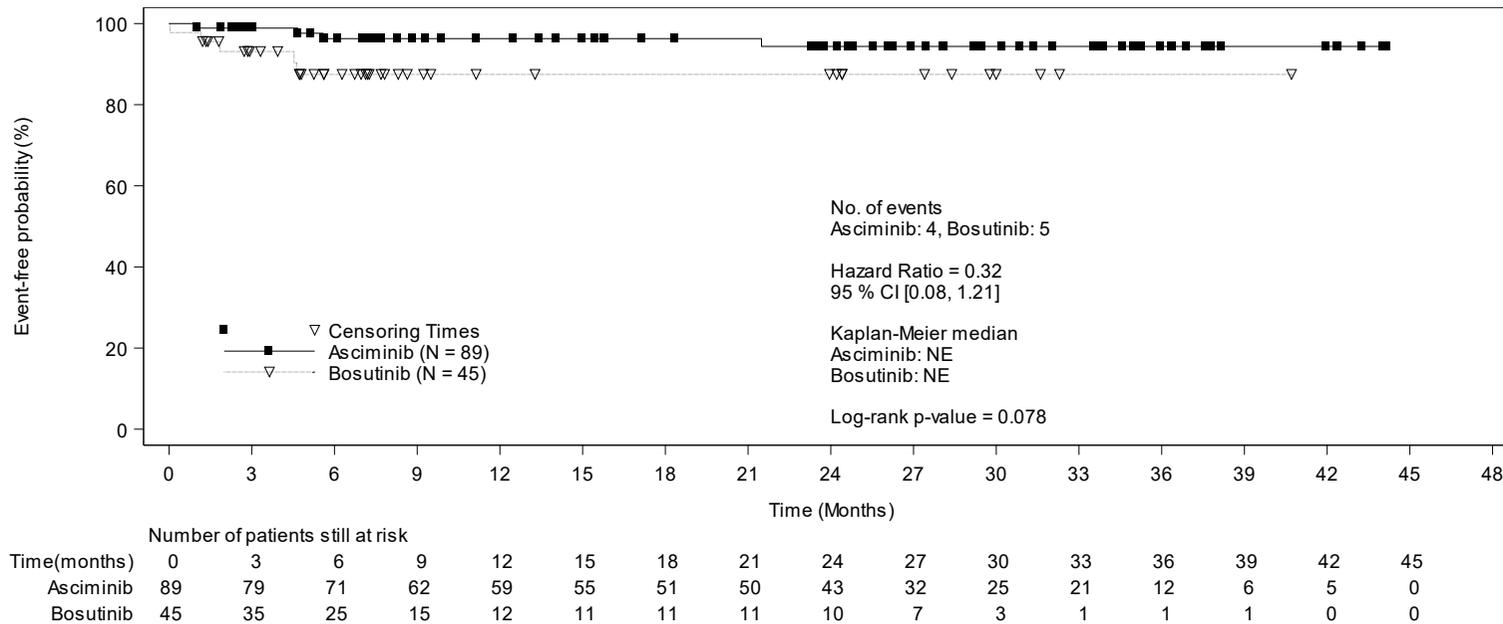
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted
 for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the
 analysis., NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t54_5_4.sas@@/main/1 18JAN22:09:07

Draft

Figure 5-4.5.1 (Page 1 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

AESI: Edema and fluid retention - Geographic region: Europe



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

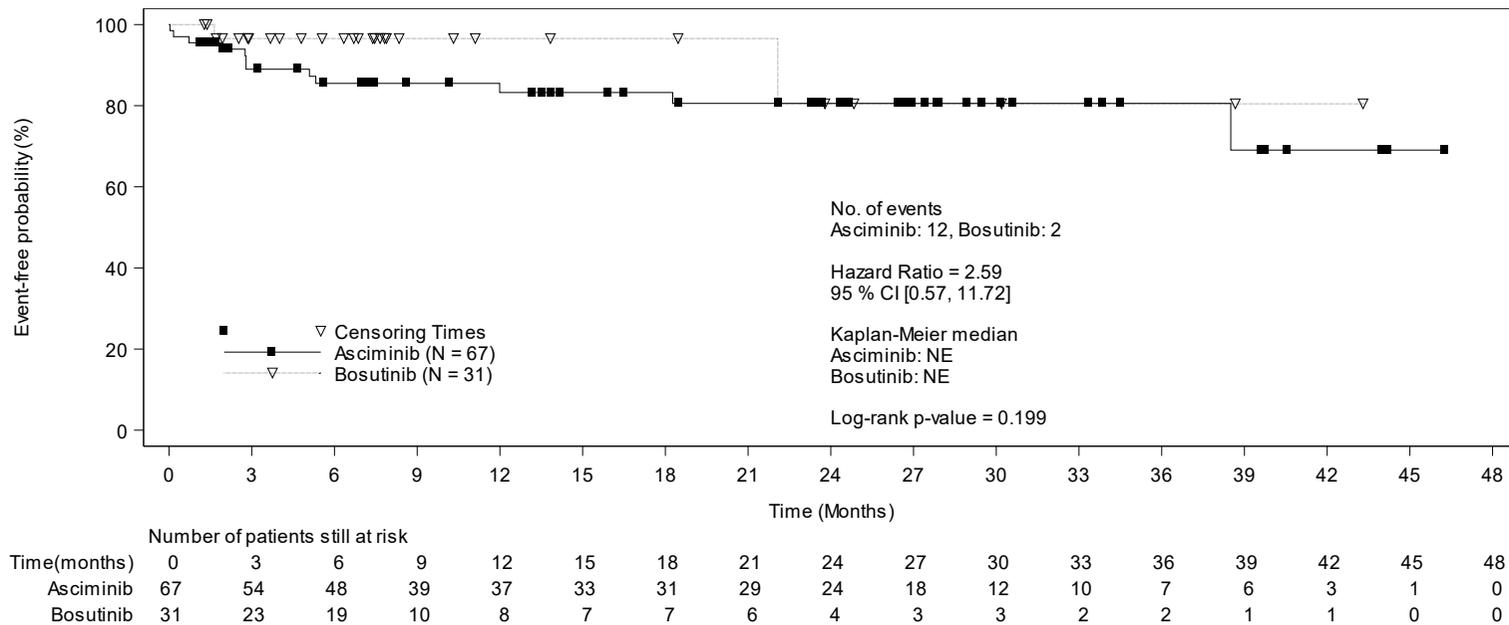
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.1 (Page 2 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

AESI: Edema and fluid retention - Geographic region: Others



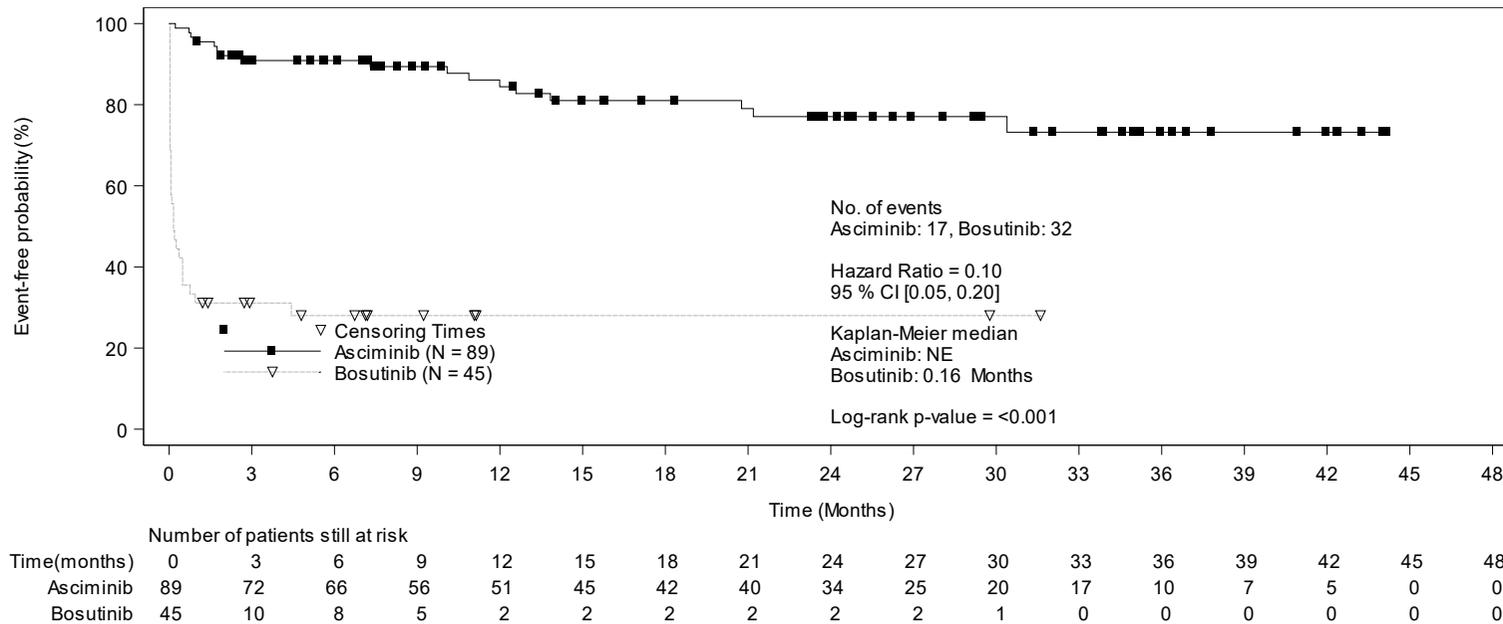
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-4.5.1 (Page 3 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

AESI: GI toxicity - Geographic region: Europe



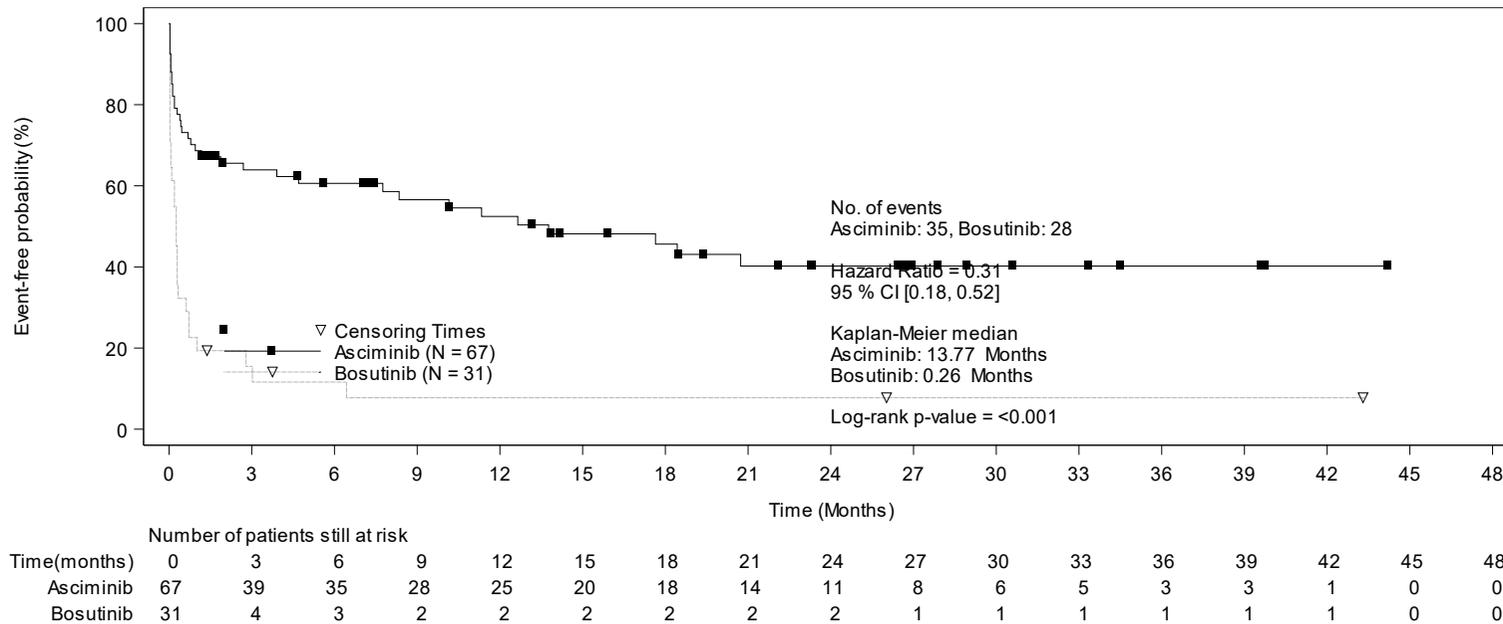
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f54_5_1.sas - 18JAN2022 08:46

Draft

Figure 5-4.5.1 (Page 4 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

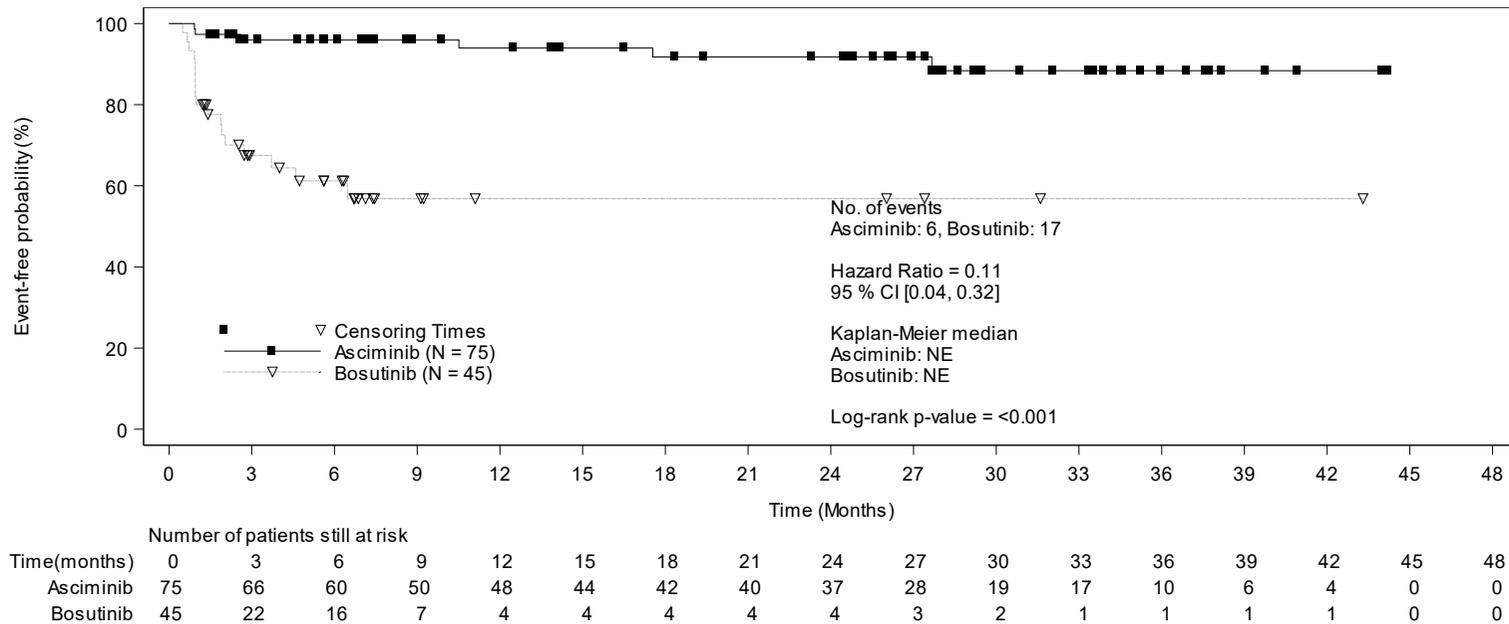
AESI: GI toxicity - Geographic region: Others



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.1 (Page 5 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

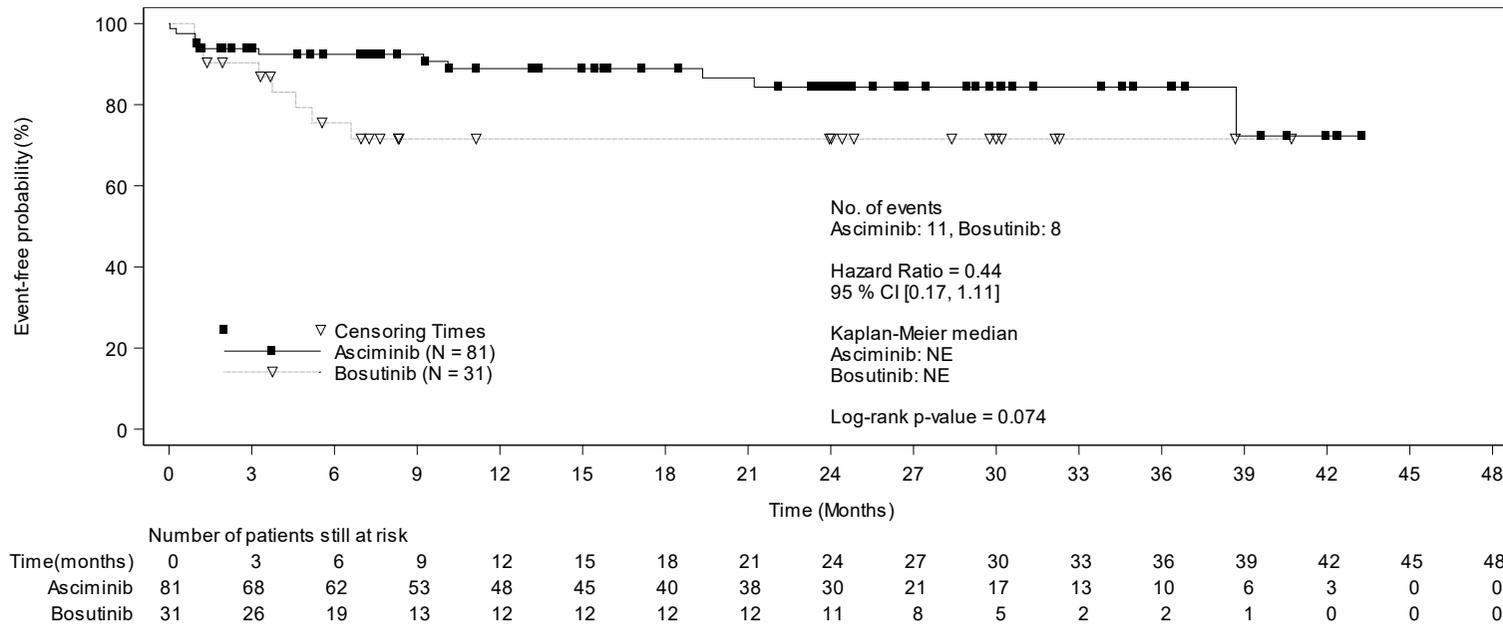
AESI: Hepatotoxicity (including laboratory terms) - Sex: Female



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.1 (Page 6 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

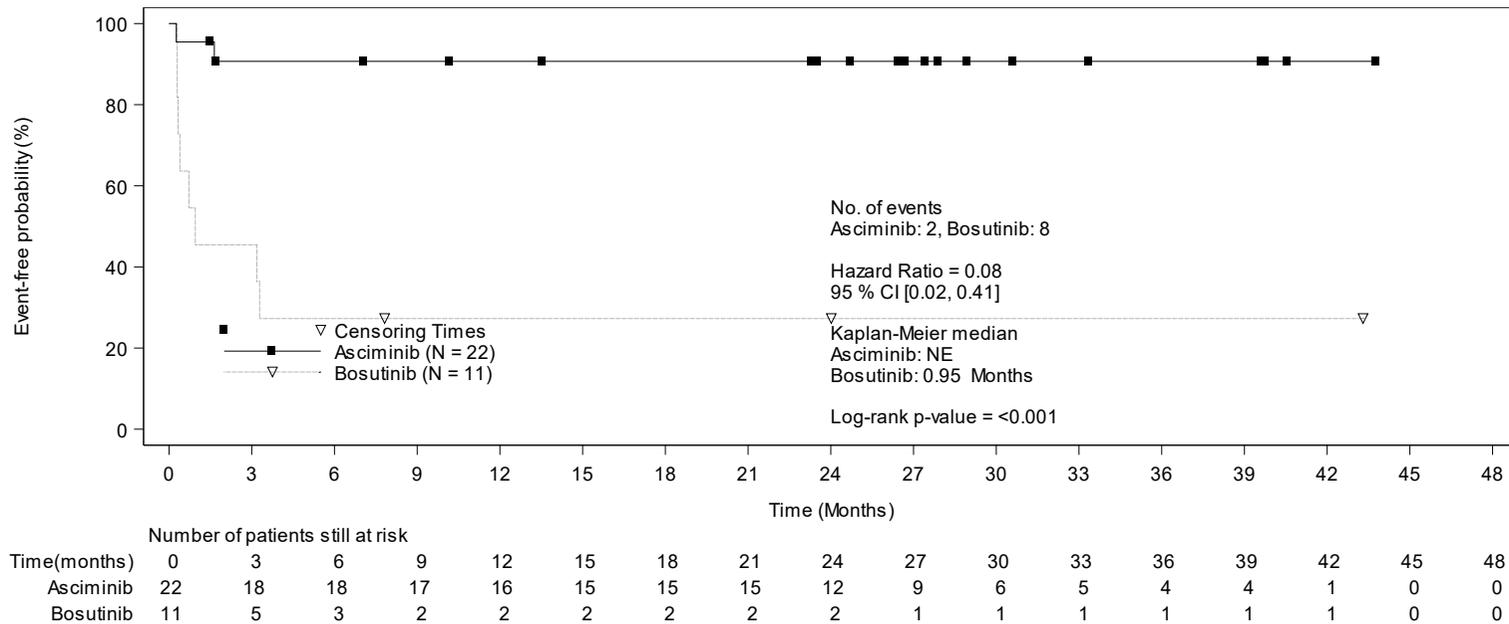
AESI: Hepatotoxicity (including laboratory terms) - Sex: Male



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.1 (Page 7 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

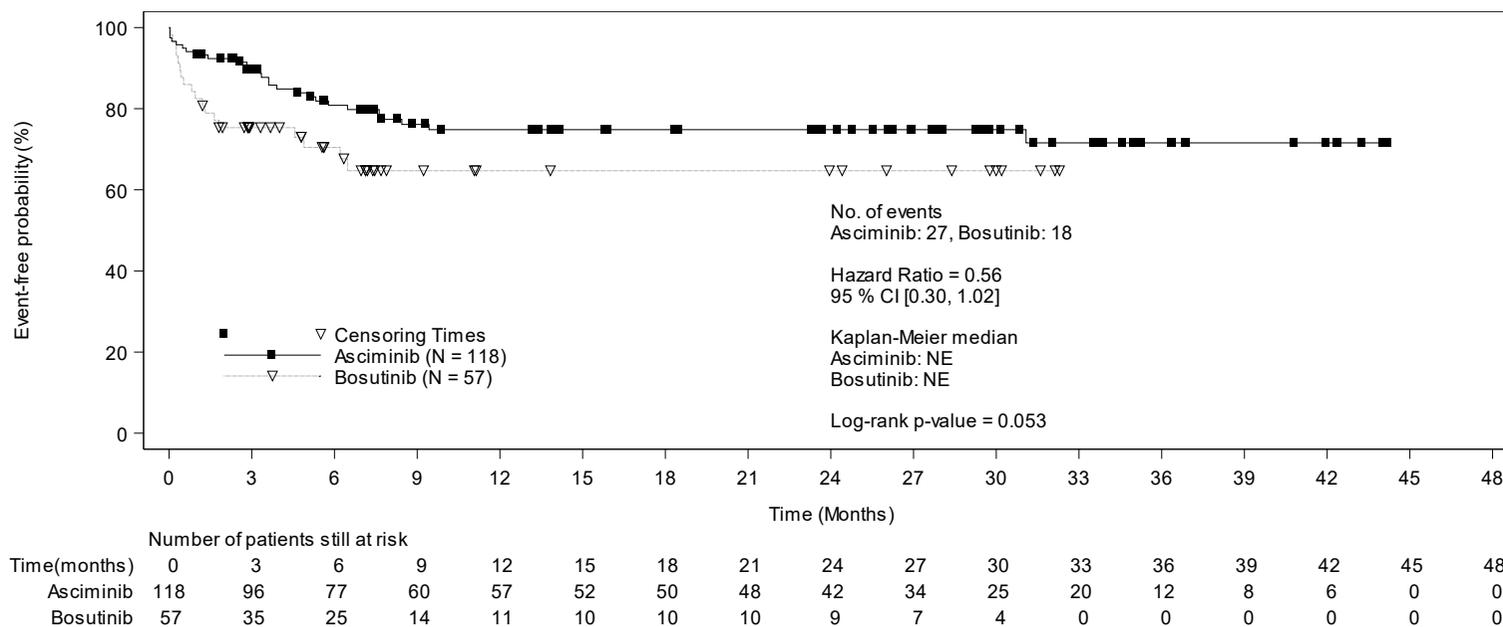
AESI: Hypersensitivity - Race: Asian



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.1 (Page 8 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

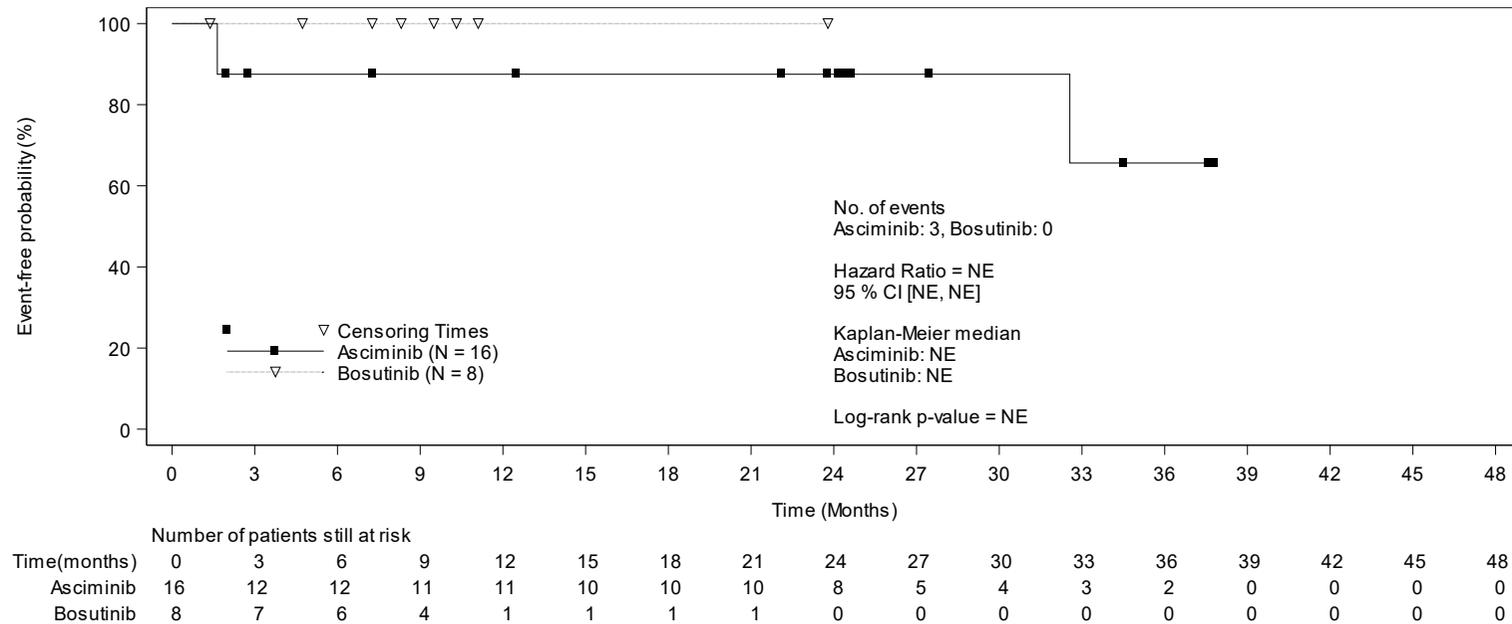
AESI: Hypersensitivity - Race: Caucasian



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.1 (Page 9 of 9)
 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
 Safety Set

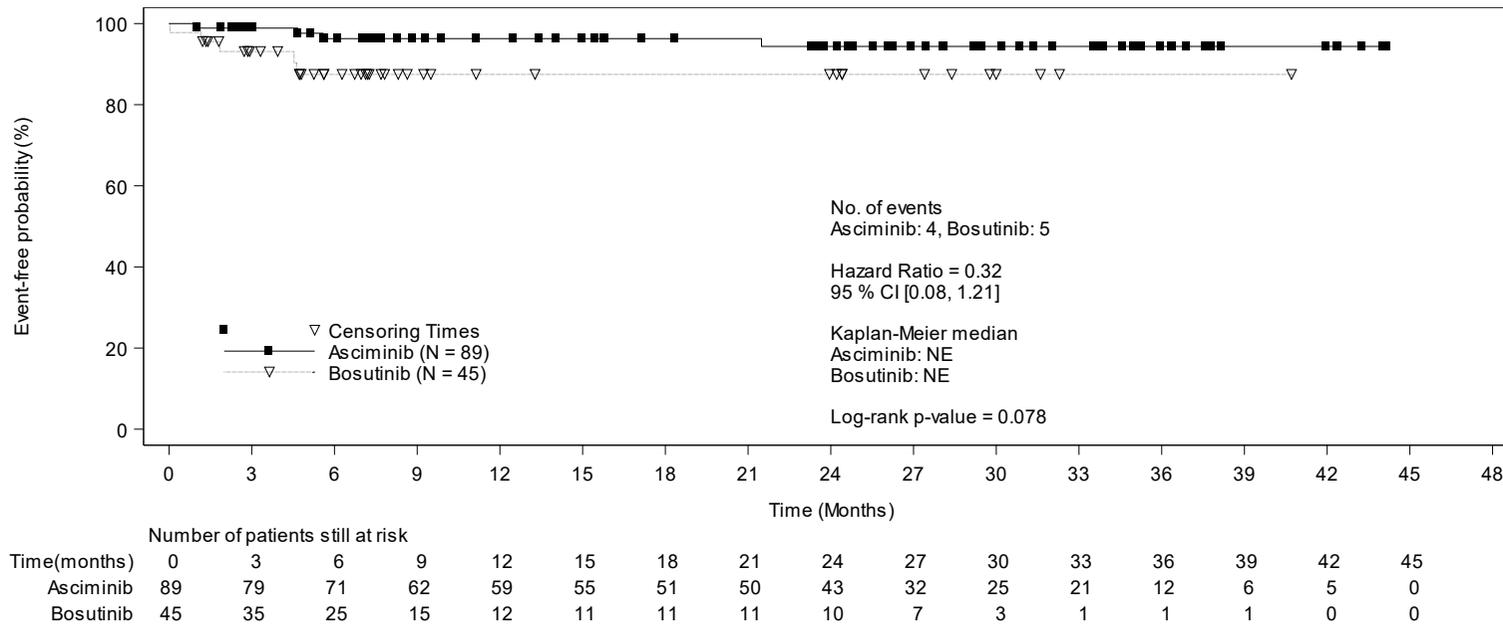
AESI: Hypersensitivity - Race: Others



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.2 (Page 1 of 6)
Grade 1/2 AEsI: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

AEsI: Edema and fluid retention - Geographic region: Europe



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

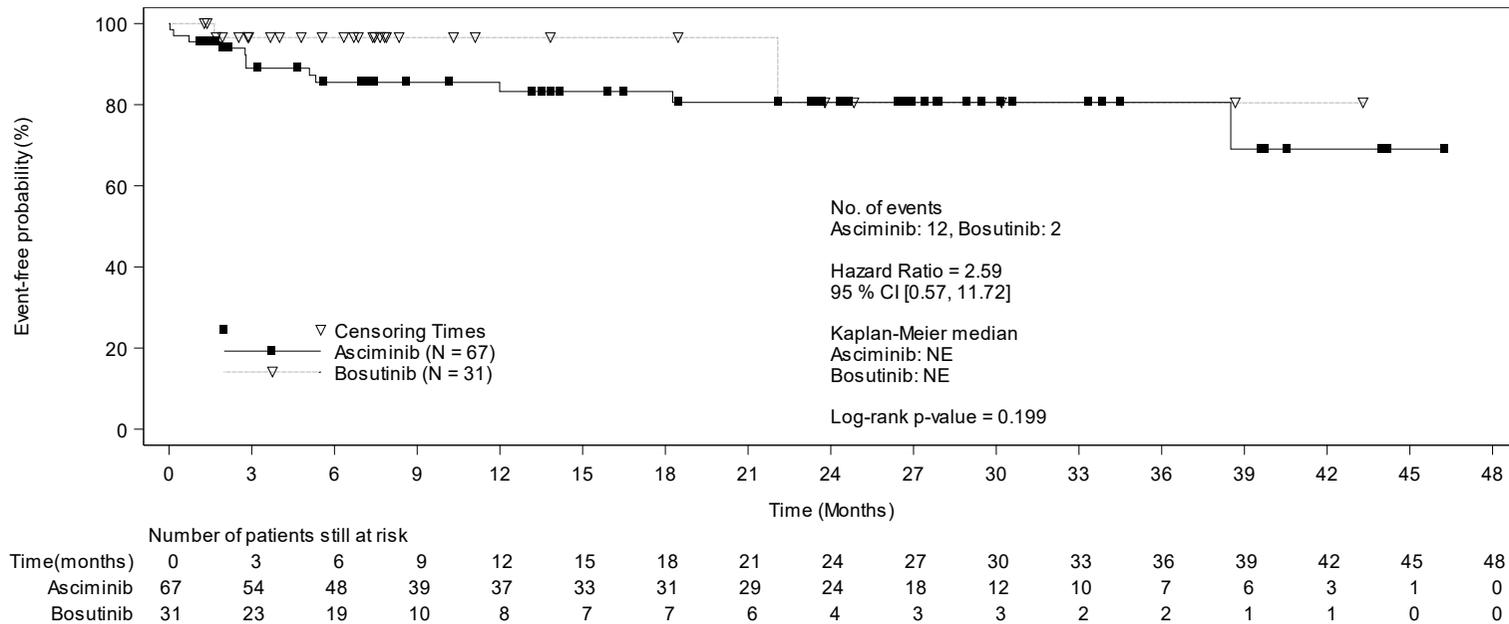
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.2 (Page 2 of 6)
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

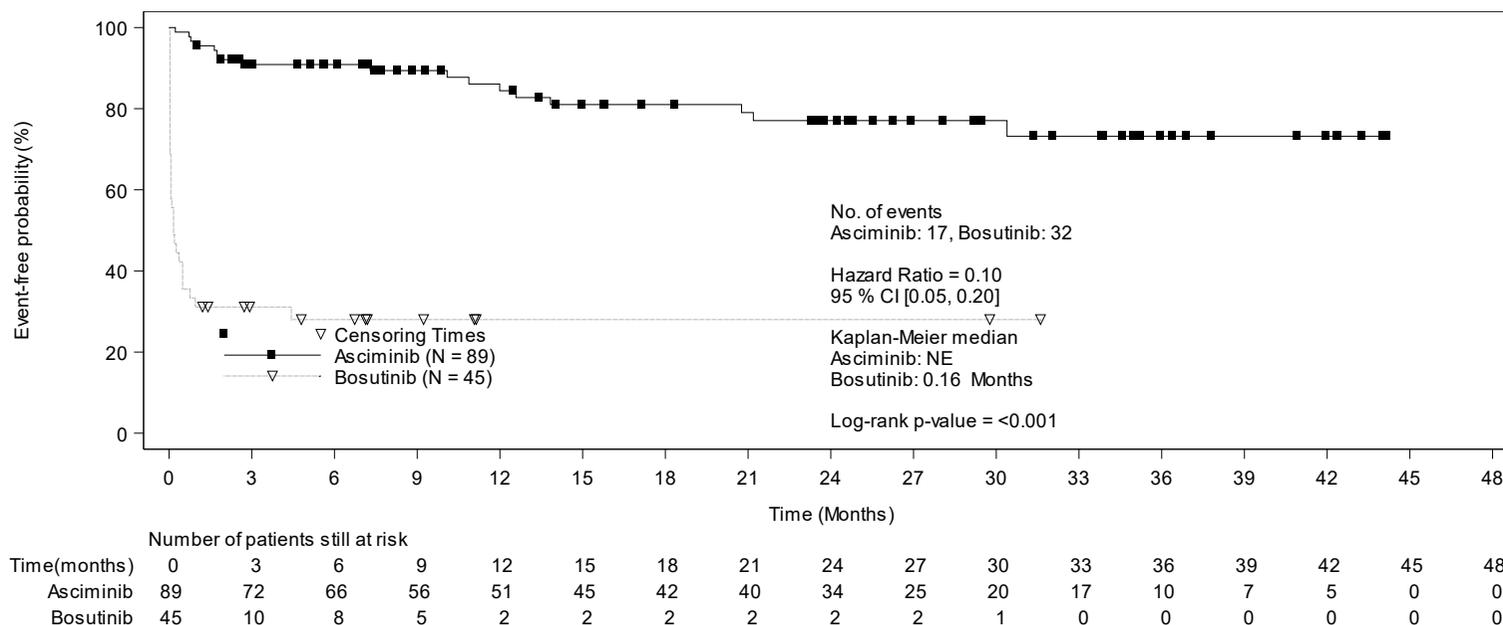
AESI: Edema and fluid retention - Geographic region: Others



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.2 (Page 3 of 6)
Grade 1/2 AEsI: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

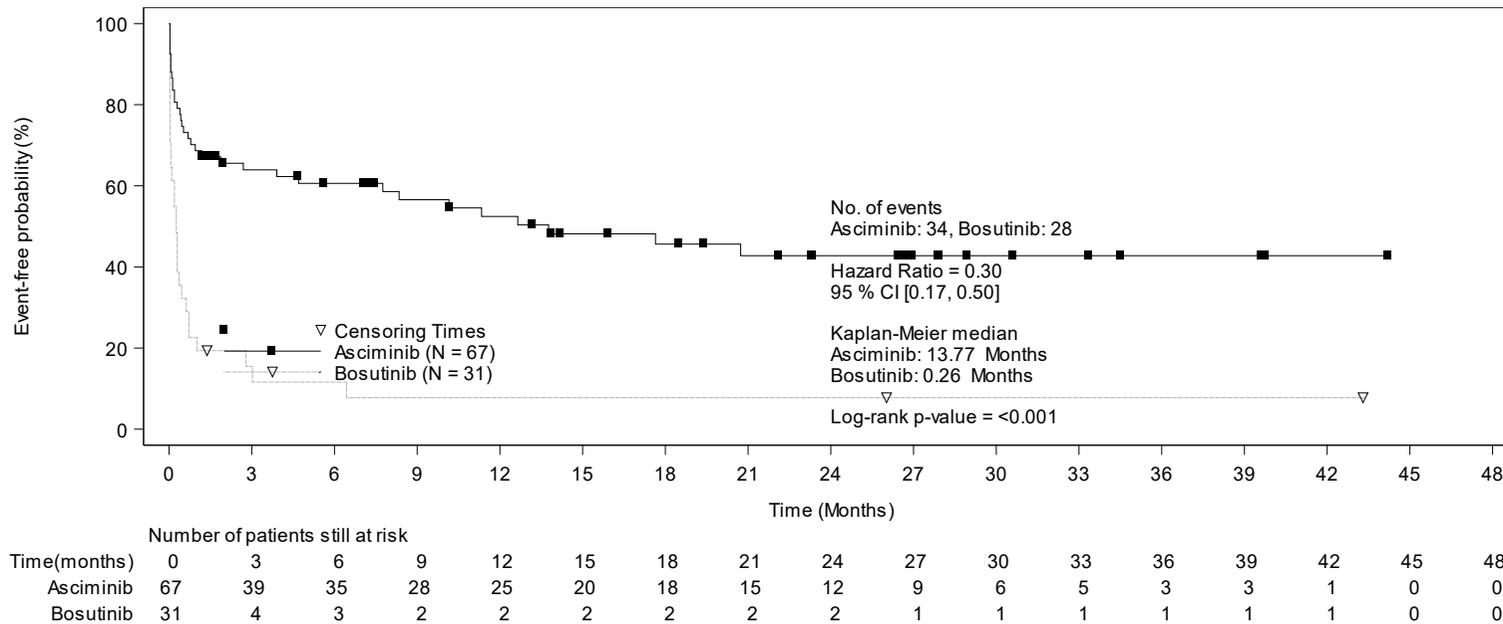
AEsI: GI toxicity - Geographic region: Europe



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.2 (Page 4 of 6)
Grade 1/2 AEsI: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

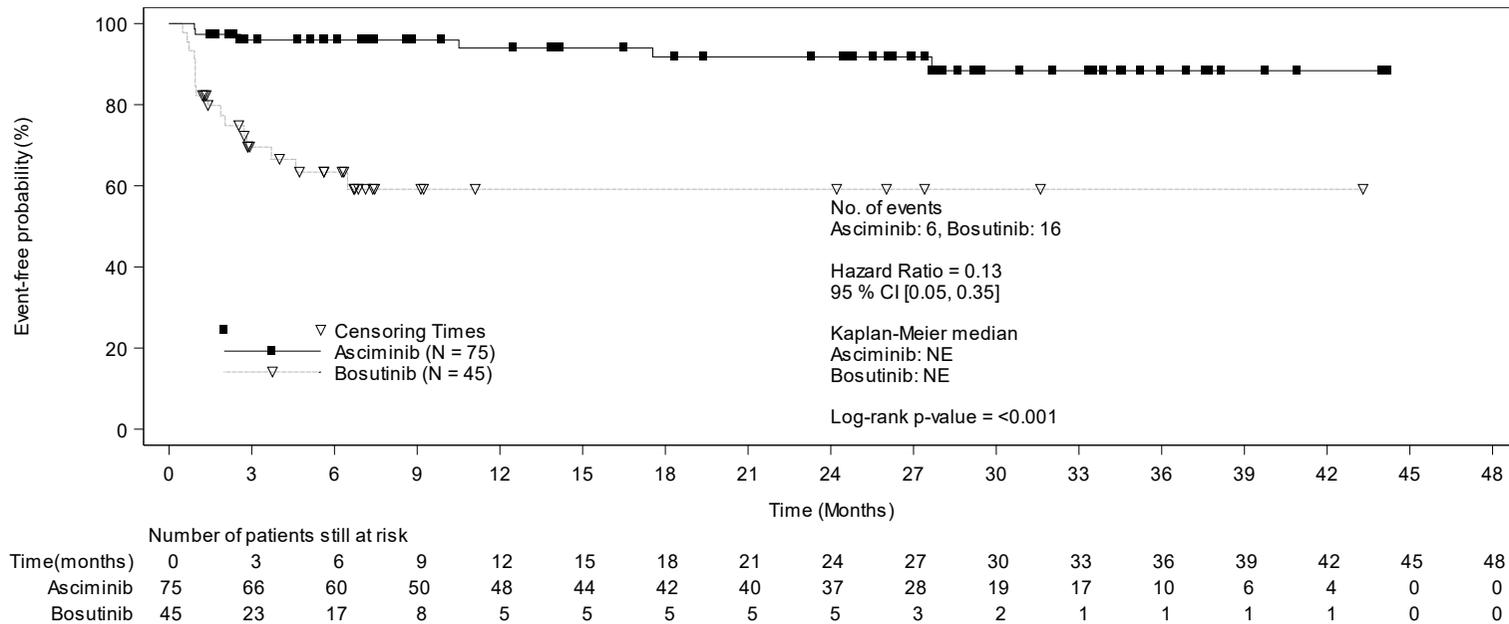
AEsI: GI toxicity - Geographic region: Others



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.2 (Page 5 of 6)
Grade 1/2 AEsI: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

AEsI: Hepatotoxicity (including laboratory terms) - Sex: Female



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

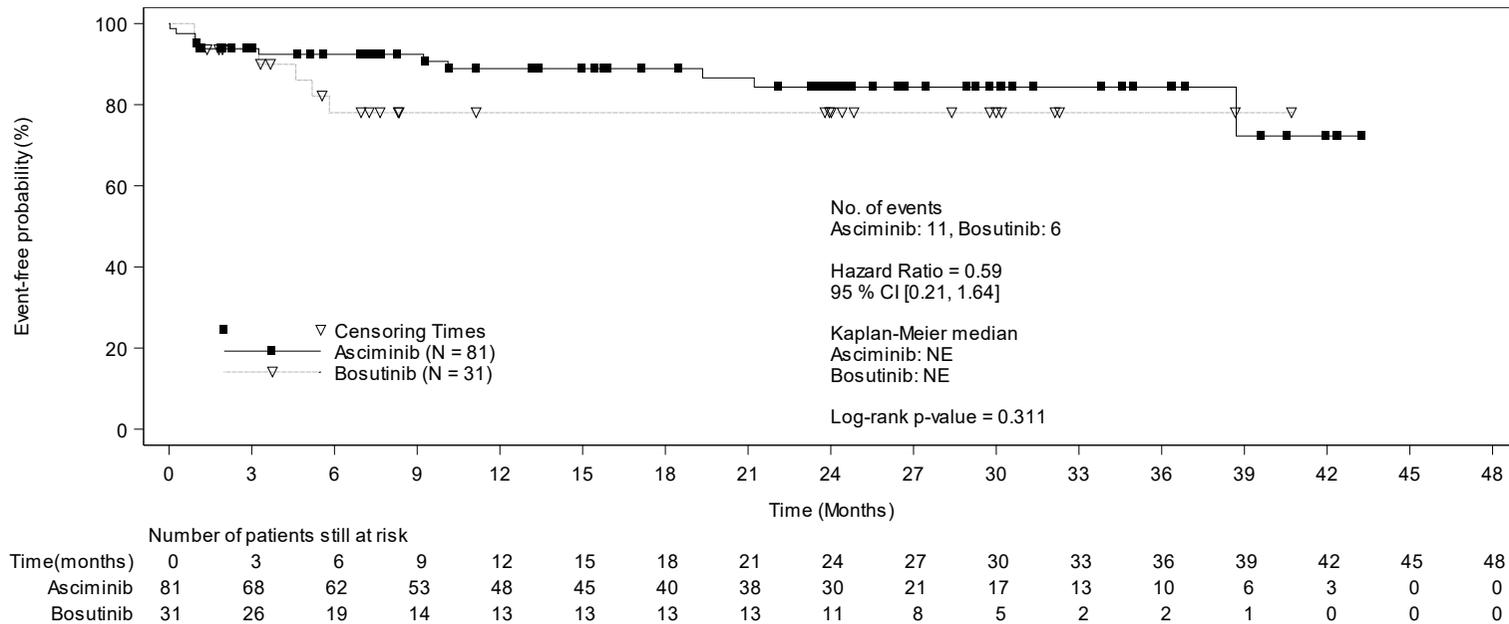
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Figure 5-4.5.2 (Page 6 of 6)
Grade 1/2 AEsI: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

AEsI: Hepatotoxicity (including laboratory terms) - Sex: Male



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-4.5.3 (Page 1 of 1)
Grade 3/4 AESI: Kaplan Meier plot of time to first event- subgroup analysis
Safety Set

No Subgroup with significant interaction test (p-value < 0.05)

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f54_5_3.sas@@/main/1 18JAN22:08:47

Draft

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Figure 5-4.5.4 (Page 1 of 1)
Serious AESI: Kaplan Meier plot of time to first event - subgroup analysis
Safety Set

None of the attribute have at least 10 events occurred in one of the subgroups

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis, NE: Not Estimable.

/vob/CABL001A/haq/haq_eu_3/pgm/saf/germ_f54_5_4.sas@@/main/1 18JAN22:08:47

Draft

Anhang 4-G.10: Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Stratifizierungsfaktor MCyR gemäß CRF

Anhang 4-G.10.1: Wirksamkeitsendpunkte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-1.2 (Page 1 of 2)
Overall survival: Sensitivity – stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
N*	157	76			
Number of patients, n (%)					
with events	5 (3.2)	2 (2.6)			
censored	152 (96.8)	74 (97.4)			
Percentiles (years) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	3.69 [3.69, NE]			
median	NE [NE, NE]	3.69 [3.69, NE]	1.27	[0.24, 6.70]	0.775
75th	NE [NE, NE]	NE [3.69, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Year 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

Patients who are alive at the time of the analysis data cutoff date will be censored at the date of last contact before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable. n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t2_1_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:21

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-1.2 (Page 2 of 2)
Overall survival: Sensitivity – stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Year 1	0.98 [0.94, 0.99]	0.99 [0.90, 1.00]			
Year 3	0.96 [0.91, 0.98]	0.99 [0.90, 1.00]			
Year 5	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).
Patients who are alive at the time of the analysis data cutoff date will be censored at the date of last contact before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable. n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t2_1_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:21

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-2.2 (Page 1 of 2)
Progression Free Survival: Sensitivity – stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
N*	157	76			
Number of patients, n (%)					
with events	9 (5.7)	5 (6.6)			
censored	148 (94.3)	71 (93.4)			
Percentiles (years) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.66	[0.22, 2.01]	0.465
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

For patients who have not experienced an event (disease progression to AP/BC or death from any cause), their PFS times will be censored at the date of last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization. CI: Confidence Interval,

HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-2.2 (Page 2 of 2)
Progression Free Survival: Sensitivity – stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Year 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Year 1	0.96 [0.91, 0.98]	0.91 [0.80, 0.96]			
Year 3	0.89 [0.76, 0.95]	0.91 [0.80, 0.96]			
Year 5	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test

(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

For patients who have not experienced an event (disease progression to AP/BC or death from any cause), their PFS times

will be censored at the date of last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the

cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization. CI: Confidence Interval,

HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t2_2_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:22

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.1.2 (Page 1 of 7)
MMR: Rate - at all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison			
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI]	p-value
Week 4	3 (1.9)	0	OR	NE	[NE, NE]	NE
			RR	NE	[NE, NE]	NE
			RD	1.79	[-0.29, 3.86]	0.245
Week 8	12 (7.6)	4 (5.3)	OR	1.41	[0.42, 4.75]	0.581
			RR	1.34	[0.47, 3.80]	0.582
			RD	1.85	[-4.35, 8.04]	0.582
Week 12	28 (17.8)	7 (9.2)	OR	2.13	[0.86, 5.26]	0.102
			RR	1.84	[0.87, 3.88]	0.098
			RD	7.95	[-0.52, 16.41]	0.098

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.1.2 (Page 2 of 7)
MMR: Rate - at all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison			
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI]	p-value
Week 16	36 (22.9)	8 (10.5)	OR	2.59	[1.10, 6.09]	0.029
			RR	2.08	[1.05, 4.11]	0.026
			RD	11.55	[2.49, 20.61]	0.026
Week 24	40 (25.5)	10 (13.2)	OR	2.27	[1.04, 4.96]	0.039
			RR	1.86	[1.01, 3.43]	0.037
			RD	11.54	[1.73, 21.34]	0.037
Week 36	41 (26.1)	9 (11.8)	OR	2.64	[1.19, 5.87]	0.017
			RR	2.13	[1.11, 4.08]	0.015
			RD	13.62	[3.89, 23.35]	0.015

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.1.2 (Page 3 of 7)
MMR: Rate - at all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison [95% CI]	p-value
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)				
Week 48	46 (29.3)	10 (13.2)	OR	2.78	[1.29, 6.01]	0.009
			RR	2.16	[1.16, 4.00]	0.008
			RD	15.37	[5.18, 25.56]	0.008
Week 60	52 (33.1)	11 (14.5)	OR	2.96	[1.42, 6.17]	0.004
			RR	2.23	[1.24, 4.01]	0.003
			RD	17.97	[7.31, 28.63]	0.003
Week 72	52 (33.1)	12 (15.8)	OR	2.69	[1.31, 5.52]	0.007
			RR	2.04	[1.17, 3.55]	0.006
			RD	16.55	[5.77, 27.32]	0.006

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.1.2 (Page 4 of 7)
MMR: Rate - at all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison			
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI]	p-value
Week 84	50 (31.8)	10 (13.2)	OR	3.15	[1.47, 6.76]	0.003
			RR	2.35	[1.27, 4.34]	0.003
			RD	17.95	[7.62, 28.27]	0.003
Week 96	59 (37.6)	12 (15.8)	OR	3.31	[1.62, 6.79]	0.001
			RR	2.32	[1.34, 4.01]	<0.001
			RD	20.98	[10.06, 31.90]	<0.001
Week 108	42 (26.8)	8 (10.5)	OR	3.12	[1.37, 7.13]	0.007
			RR	2.48	[1.22, 5.03]	0.005
			RD	15.64	[5.92, 25.36]	0.005

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.1.2 (Page 5 of 7)
MMR: Rate - at all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison			
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI]	p-value
Week 120	40 (25.5)	6 (7.9)	OR	4.00	[1.60, 10.01]	0.003
			RR	3.17	[1.40, 7.17]	0.002
			RD	17.10	[8.00, 26.21]	0.002
Week 132	27 (17.2)	4 (5.3)	OR	3.70	[1.24, 11.06]	0.019
			RR	3.22	[1.15, 8.96]	0.014
			RD	11.62	[3.87, 19.37]	0.014
Week 144	26 (16.6)	2 (2.6)	OR	7.28	[1.68, 31.64]	0.008
			RR	6.15	[1.51, 25.16]	0.003
			RD	13.68	[6.87, 20.48]	0.003

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.1.2 (Page 6 of 7)
MMR: Rate - at all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison	
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)			[95% CI]	p-value
Week 156	15 (9.6)	2 (2.6)	OR	3.85	[0.86, 17.34]	0.079
			RR	3.56	[0.84, 15.12]	0.061
			RD	6.80	[0.98, 12.63]	0.061
Week 168	11 (7.0)	2 (2.6)	OR	2.73	[0.59, 12.68]	0.201
			RR	2.59	[0.59, 11.37]	0.186
			RD	4.22	[-1.12, 9.57]	0.186
Week 180	8 (5.1)	1 (1.3)	OR	3.89	[0.47, 32.15]	0.208
			RR	3.60	[0.48, 27.29]	0.180
			RD	3.54	[-0.66, 7.74]	0.180

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t231_1_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:23

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.1.2 (Page 7 of 7)
MMR: Rate - at all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison			
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI]	p-value
Week 192	1 (0.6)	0	OR	NE	[NE, NE]	NE
			RR	NE	[NE, NE]	NE
			RD	0.60	[-0.61, 1.80]	0.508

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.2.2 (Page 1 of 7)
MMR: Rate - by all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison	
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)			[95% CI]	p-value
Overall	69 (43.9)	18 (23.7)	OR	2.59	[1.37, 4.91]	0.003
			RR	1.81	[1.18, 2.77]	0.003
			RD	19.36	[7.46, 31.27]	0.003
by week 4	3 (1.9)	0	OR	NE	[NE, NE]	NE
			RR	NE	[NE, NE]	NE
			RD	1.79	[-0.29, 3.86]	0.245
by week 8	12 (7.6)	4 (5.3)	OR	1.41	[0.42, 4.75]	0.581
			RR	1.34	[0.47, 3.80]	0.582
			RD	1.85	[-4.35, 8.04]	0.582

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.2.2 (Page 2 of 7)
MMR: Rate - by all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison	
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)			[95% CI]	p-value
by week 12	30 (19.1)	7 (9.2)	OR	2.35	[0.95, 5.79]	0.065
			RR	1.97	[0.94, 4.12]	0.061
			RD	9.14	[0.64, 17.64]	0.061
by week 16	39 (24.8)	8 (10.5)	OR	2.90	[1.24, 6.76]	0.014
			RR	2.25	[1.14, 4.45]	0.012
			RD	13.47	[4.26, 22.67]	0.012
by week 24	43 (27.4)	11 (14.5)	OR	2.24	[1.06, 4.74]	0.035
			RR	1.83	[1.02, 3.28]	0.033
			RD	12.16	[1.96, 22.36]	0.033

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.2.2 (Page 3 of 7)
MMR: Rate - by all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison	
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)			[95% CI]	p-value
by week 36	51 (32.5)	13 (17.1)	OR	2.34	[1.16, 4.72]	0.017
			RR	1.85	[1.09, 3.13]	0.016
			RD	14.66	[3.77, 25.54]	0.016
by week 48	55 (35.0)	15 (19.7)	OR	2.20	[1.13, 4.31]	0.021
			RR	1.73	[1.06, 2.82]	0.020
			RD	14.52	[3.17, 25.87]	0.020
by week 60	60 (38.2)	16 (21.1)	OR	2.34	[1.21, 4.50]	0.011
			RR	1.77	[1.11, 2.83]	0.010
			RD	16.40	[4.75, 28.04]	0.010

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t231_2_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:24

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.2.2 (Page 4 of 7)
MMR: Rate - by all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison	
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)			[95% CI]	p-value
by week 72	60 (38.2)	17 (22.4)	OR	2.16	[1.13, 4.13]	0.020
			RR	1.67	[1.06, 2.62]	0.019
			RD	15.04	[3.30, 26.77]	0.019
by week 84	63 (40.1)	17 (22.4)	OR	2.37	[1.24, 4.52]	0.009
			RR	1.75	[1.12, 2.74]	0.009
			RD	16.89	[5.14, 28.63]	0.009
by week 96	67 (42.7)	18 (23.7)	OR	2.46	[1.30, 4.68]	0.006
			RR	1.75	[1.14, 2.69]	0.005
			RD	18.04	[6.20, 29.89]	0.005

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t231_2_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:24

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.2.2 (Page 5 of 7)
MMR: Rate - by all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison	
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)			[95% CI]	p-value
by week 108	67 (42.7)	18 (23.7)	OR	2.46	[1.30, 4.68]	0.006
			RR	1.75	[1.14, 2.69]	0.005
			RD	18.04	[6.20, 29.89]	0.005
by week 120	68 (43.3)	18 (23.7)	OR	2.53	[1.33, 4.79]	0.005
			RR	1.78	[1.16, 2.73]	0.004
			RD	18.70	[6.83, 30.58]	0.004
by week 132	69 (43.9)	18 (23.7)	OR	2.59	[1.37, 4.91]	0.003
			RR	1.81	[1.18, 2.77]	0.003
			RD	19.36	[7.46, 31.27]	0.003

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.2.2 (Page 6 of 7)
MMR: Rate - by all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison	
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)			[95% CI]	p-value
by week 144	69 (43.9)	18 (23.7)	OR	2.59	[1.37, 4.91]	0.003
			RR	1.81	[1.18, 2.77]	0.003
			RD	19.36	[7.46, 31.27]	0.003
by week 156	69 (43.9)	18 (23.7)	OR	2.59	[1.37, 4.91]	0.003
			RR	1.81	[1.18, 2.77]	0.003
			RD	19.36	[7.46, 31.27]	0.003
by week 168	69 (43.9)	18 (23.7)	OR	2.59	[1.37, 4.91]	0.003
			RR	1.81	[1.18, 2.77]	0.003
			RD	19.36	[7.46, 31.27]	0.003

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t231_2_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:24

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.1.2.2 (Page 7 of 7)
MMR: Rate - by all scheduled time points, sensitivity - stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Parameter	Estimate	Comparison	
	Asciminib (N=157) n(%)	Bosutinib (N=76) n(%)			[95% CI]	p-value
by week 180	69 (43.9)	18 (23.7)	OR	2.59	[1.37, 4.91]	0.003
			RR	1.81	[1.18, 2.77]	0.003
			RD	19.36	[7.46, 31.27]	0.003
by week 192	69 (43.9)	18 (23.7)	OR	2.59	[1.37, 4.91]	0.003
			RR	1.81	[1.18, 2.77]	0.003
			RD	19.36	[7.46, 31.27]	0.003

The adjusted OR, 95% CI and p-value were obtained by a logistic regression model adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

The risk difference and risk ratio, then respective 95% CIs and p-values were estimated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, adjusted for stratification factor baseline MCyR response per CRF.

N: number of patients in the analysis; OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.3.2 (Page 1 of 2)
MMR: Duration of event - sensitivity: stratified as per CRF
MMR Responder Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=69)	Bosutinib (N=18)	HR	[95% CI]	p-value
N*	69	18			
Number of patients, n (%)					
with events	2 (2.9)	1 (5.6)			
censored	67 (97.1)	17 (94.4)			
Percentiles (Weeks) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [28.14, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.49	[0.04, 5.38]	0.549
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Week 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Week 24	0.98 [0.89, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Week 48	0.97 [0.87, 0.99]	0.93 [0.59, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test
(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable,
n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-3.3.2 (Page 2 of 2)
MMR: Duration of event - sensitivity: stratified as per CRF
MMR Responder Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=69)	Bosutinib (N=18)	HR	[95% CI]	p-value
Week 72	0.97 [0.87, 0.99]	0.93 [0.59, 0.99]			
Week 96	0.97 [0.87, 0.99]	0.93 [0.59, 0.99]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, MMR: Major molecular response, NE: Not Estimable,
n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t23_3_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:22

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-5.1.2.2 (Page 1 of 2)
Progression to BC: time to event - sensitivity: stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
N*	157	76			
Number of patients, n (%)					
with events	3 (1.9)	4 (5.3)			
censored	154 (98.1)	72 (94.7)			
Percentiles (Weeks) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
median	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	0.30	[0.07, 1.35]	0.096
75th	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Week 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Week 24	0.99 [0.95, 1.00]	0.97 [0.89, 0.99]			
Week 48	0.99 [0.95, 1.00]	0.93 [0.81, 0.97]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, BC: Blast Crisis, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t251_2_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:25

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-5.1.2.2 (Page 2 of 2)
Progression to BC: time to event - sensitivity: stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Week 72	0.98 [0.93, 0.99]	0.93 [0.81, 0.97]			
Week 96	0.98 [0.93, 0.99]	0.93 [0.81, 0.97]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, BC: Blast Crisis, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

/haq_eu_3/pgm/eff/germ_t251_2_2.sas@@/main/1-18JAN2022: 8:25

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-6.1.2.2 (Page 1 of 2)
Treatment Failure: time to event - sensitivity: stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
N*	157	76			
Number of patients, n (%)					
with events	80 (51.0)	63 (82.9)			
censored	77 (49.0)	13 (17.1)			
Percentiles (years) (95% CI)					
25th	0.46 [0.35, 0.47]	0.27 [0.16, 0.44]			
median	2.03 [0.96, NE]	0.46 [0.46, 0.57]	0.44	[0.32, 0.62]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	1.15 [0.64, 2.60]			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
Year 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF). For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event,

N*: Number of patients included in the analysis.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 2-6.1.2.2 (Page 2 of 2)
Treatment Failure: time to event - sensitivity: stratified as per CRF
Full Analysis Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Year 1	0.58 [0.50, 0.65]	0.25 [0.16, 0.35]			
Year 3	0.50 [0.42, 0.57]	0.12 [0.05, 0.24]			
Year 5	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF). For patients in the FAS who have not reached treatment failure, their TTFs will be censored at the time of their last study assessment (PCR, cytogenetic, hematologic or extramedullary) before the cut-off date.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

Anhang 4-G.10.2: Symptomatik gemäß MDASI-CML

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-3-2: MDASI-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
MDASI-CML:														
Pain	2	152	18 (11.8%)	134 (88.2%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	15 (21.4%)	55 (78.6%)	N.A.	(11.07, N.A.)	0.383	(0.190, 0.774)	0.0074
Fatigue (Tiredness)	2	152	17 (11.2%)	135 (88.8%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	16 (22.9%)	54 (77.1%)	N.A.	(11.30, N.A.)	0.379	(0.188, 0.764)	0.0067
Nausea	2	152	9 (5.9%)	143 (94.1%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	15 (21.4%)	55 (78.6%)	N.A.	(22.11, N.A.)	0.185	(0.079, 0.432)	<0.0001
Disturbed Sleep	2	152	27 (17.8%)	125 (82.2%)	N.A.	(22.24, N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	N.A.	(11.10, N.A.)	0.559	(0.300, 1.042)	0.0674

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
Distressed (Upset)	2	152	24 (15.8%)	128 (84.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	70	15 (21.4%)	55 (78.6%)	N.A. (11.10, N.A.)	70	0.524 (0.272, 1.010)	0.0537
Shortness of Breath	2	152	22 (14.5%)	130 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	N.A. (11.30, N.A.)	70	0.513 (0.250, 1.050)	0.0678
Remembering Things	2	152	23 (15.1%)	129 (84.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	11 (15.7%)	59 (84.3%)	N.A. (22.11, N.A.)	70	0.667 (0.318, 1.402)	0.2854
Lack of Appetite	of2	152	11 (7.2%)	141 (92.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	22.60 (22.11, N.A.)	70	0.219 (0.100, 0.483)	0.0002

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
Drowsy (Sleepy)	2	152	21 (13.8%)	131 (86.2%)	22.83	(22.28, N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	N.A.	(22.11, N.A.)	0.436	(0.224, 0.849)	0.0146
Dry Mouth	2	152	11 (7.2%)	141 (92.8%)	22.83	(22.57, N.A.)	70	12 (17.1%)	58 (82.9%)	22.41	(N.A., N.A.)	0.250	(0.102, 0.611)	0.0023
Sad	2	152	17 (11.2%)	135 (88.8%)	22.83	(22.28, N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	N.A.	(11.30, N.A.)	0.346	(0.162, 0.737)	0.0060
Vomiting	2	152	5 (3.3%)	147 (96.7%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	7 (10.0%)	63 (90.0%)	N.A.	(N.A., N.A.)	0.226	(0.070, 0.734)	0.0134

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
Numbness	or2	152	24 (15.8%)	128 (84.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	22.60 (21.85, N.A.)	70	0.719 (0.351, 1.476)	0.3688
Tingling												
Diarrhea	2	152	9 (5.9%)	143 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	22.11 (11.04, N.A.)	70	0.119 (0.053, 0.264)	<0.0001
Swollen limbs	2	152	17 (11.2%)	135 (88.8%)	N.A. (22.24, N.A.)	70	7 (10.0%)	63 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0.738 (0.298, 1.825)	0.5110
Rash	2	152	18 (11.8%)	134 (88.2%)	N.A. (22.28, N.A.)	70	10 (14.3%)	60 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0.573 (0.257, 1.280)	0.1748

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
Muscle Soreness	2	152	15 (9.9%)	137 (90.1%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	12 (17.1%)	58 (82.9%)	N.A.	(11.30, N.A.)	0.410	(0.189, 0.890)	0.0241
Bruising	or2	152	12 (7.9%)	140 (92.1%)	22.83	(22.24, N.A.)	70	6 (8.6%)	64 (91.4%)	22.60	(N.A., N.A.)	0.602	(0.206, 1.757)	0.3528
Bleeding														
Malaise	2	152	17 (11.2%)	135 (88.8%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	18 (25.7%)	52 (74.3%)	22.11	(11.30, N.A.)	0.234	(0.117, 0.469)	<0.0001
Headache	2	152	18 (11.8%)	134 (88.2%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	11 (15.7%)	59 (84.3%)	N.A.	(N.A., N.A.)	0.471	(0.217, 1.022)	0.0567

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	Asciminib [A]						Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
		N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
General Activity	2	152	23 (15.1%)	129 (84.9%)	22.57	(22.57, N.A.)	70	18 (25.7%)	52 (74.3%)	N.A.	(11.27, N.A.)	0.337	(0.178, 0.638)	0.0008
Mood	2	152	14 (9.2%)	138 (90.8%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	14 (20.0%)	56 (80.0%)	N.A.	(11.27, N.A.)	0.274	(0.127, 0.592)	0.0010
Work (Including House Work)	2	152	20 (13.2%)	132 (86.8%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	18 (25.7%)	52 (74.3%)	N.A.	(10.84, N.A.)	0.382	(0.198, 0.738)	0.0041
Relations with Other People	2	152	13 (8.6%)	139 (91.4%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	N.A.	(22.11, N.A.)	0.299	(0.137, 0.657)	0.0026

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
		N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value
Walking	2	152	22 (14.5%)	130 (85.5%)	N.A. (22.31, N.A.)	70	8 (11.4%)	62 (88.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.837	(0.366, 1.918) 0.6745
Enjoyment of Life	2	152	14 (9.2%)	138 (90.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	11 (15.7%)	59 (84.3%)	22.60 (22.11, N.A.)	0.472	(0.205, 1.089) 0.0783
Symptom Total Score	1.5	152	7 (4.6%)	145 (95.4%)	22.83 (N.A., N.A.)	70	13 (18.6%)	57 (81.4%)	N.A. (11.30, N.A.)	0.137	(0.050, 0.373) 0.0001
Interference Total Score	1.5	152	16 (10.5%)	136 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	14 (20.0%)	56 (80.0%)	N.A. (11.27, N.A.)	0.356	(0.170, 0.745) 0.0061

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas

EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-2: MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
MDASI-CML:														
Pain	2	152	67 (44.1%)	85 (55.9%)	8.44	(4.86, N.A.)	70	27 (38.6%)	43 (61.4%)	8.54	(4.11, N.A.)	0.967	(0.616, 1.518)	0.8832
Fatigue (Tiredness)	2	152	47 (30.9%)	105 (69.1%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	25 (35.7%)	45 (64.3%)	11.30	(5.49, N.A.)	0.752	(0.457, 1.235)	0.2603
Nausea	2	152	30 (19.7%)	122 (80.3%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	32 (45.7%)	38 (54.3%)	3.75	(1.02, N.A.)	0.252	(0.151, 0.420)	<0.0001
Disturbed Sleep	2	152	63 (41.4%)	89 (58.6%)	N.A.	(8.31, N.A.)	70	25 (35.7%)	45 (64.3%)	21.85	(8.28, N.A.)	1.111	(0.695, 1.778)	0.6597

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2]	p-value	
Distressed (Upset)	2	152	53 (34.9%)	99 (65.1%)	N.A.	(22.14, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A.	(5.32, N.A.)	0.910	(0.559, 1.482)	0.7058
Shortness of Breath	2	152	58 (38.2%)	94 (61.8%)	N.A.	(10.94, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A.	(8.31, N.A.)	1.182	(0.714, 1.956)	0.5164
Remembering Things	2	152	49 (32.2%)	103 (67.8%)	N.A.	(22.14, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	11.07	(5.55, N.A.)	0.746	(0.456, 1.221)	0.2439
Lack of Appetite	of2	152	41 (27.0%)	111 (73.0%)	N.A.	(22.14, N.A.)	70	33 (47.1%)	37 (52.9%)	2.92	(1.87, N.A.)	0.418	(0.262, 0.666)	0.0002

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
Drowsy (Sleepy)	2	152	60 (39.5%)	92 (60.5%)	22.28 (22.08, N.A.)	70	29 (41.4%)	41 (58.6%)	N.A. (2.79, N.A.)	0.885	(0.564, 1.389)	0.5958
Dry Mouth	2	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A. (22.14, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.882	(0.521, 1.492)	0.6388
Sad	2	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A. (11.07, N.A.)	0.848	(0.498, 1.443)	0.5422
Vomiting	2	152	15 (9.9%)	137 (90.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.241	(0.122, 0.476)	<0.0001

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
Numbness Tingling	or2	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A. (22.11, N.A.)	70	17 (24.3%)	53 (75.7%)	N.A. (22.11, N.A.)	70	1.097 (0.628, 1.915)	0.7447
Diarrhea	2	152	33 (21.7%)	119 (78.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	40 (57.1%)	30 (42.9%)	1.91 (0.99, 3.78)	70	0.200 (0.123, 0.323)	<0.0001
Swollen limbs	2	152	42 (27.6%)	110 (72.4%)	N.A. (22.21, N.A.)	70	16 (22.9%)	54 (77.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1.073 (0.599, 1.920)	0.8133
Rash	2	152	60 (39.5%)	92 (60.5%)	22.28 (5.72, N.A.)	70	31 (44.3%)	39 (55.7%)	8.31 (2.79, N.A.)	70	0.763 (0.492, 1.184)	0.2271

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
Muscle Soreness	2	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A.	(22.11, N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A.	(5.55, N.A.)	0.973	(0.582, 1.625)	0.9158
Bruising Bleeding	or2	152	39 (25.7%)	113 (74.3%)	N.A.	(22.24, N.A.)	70	14 (20.0%)	56 (80.0%)	N.A.	(N.A., N.A.)	0.972	(0.521, 1.814)	0.9294
Malaise	2	152	49 (32.2%)	103 (67.8%)	N.A.	(22.11, N.A.)	70	30 (42.9%)	40 (57.1%)	11.07	(2.73, N.A.)	0.550	(0.347, 0.873)	0.0112
Headache	2	152	54 (35.5%)	98 (64.5%)	N.A.	(11.07, N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A.	(N.A., N.A.)	1.106	(0.658, 1.860)	0.7030

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]			
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value	
General Activity	2	152	51 (33.6%)	101 (66.4%)	22.57	(22.11, N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A.	(5.55, N.A.)	0.762	(0.467, 1.244)	0.2775
Mood	2	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	N.A.	(N.A., N.A.)	70	23 (32.9%)	47 (67.1%)	N.A.	(5.55, N.A.)	0.769	(0.465, 1.274)	0.3086
Work (Including House Work)	2	152	50 (32.9%)	102 (67.1%)	N.A.	(22.11, N.A.)	70	28 (40.0%)	42 (60.0%)	10.84	(3.68, N.A.)	0.653	(0.409, 1.044)	0.0750
Relations with Other People	2	152	45 (29.6%)	107 (70.4%)	N.A.	(22.18, N.A.)	70	20 (28.6%)	50 (71.4%)	N.A.	(22.11, N.A.)	0.852	(0.501, 1.450)	0.5551

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-3-2 (cont.): MDASI-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
		N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value
Walking	2	152	51 (33.6%)	101 (66.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	70	16 (22.9%)	54 (77.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.252 (0.709, 2.210)	0.4380
Enjoyment of Life	2	152	39 (25.7%)	113 (74.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.734 (0.428, 1.259)	0.2615
Symptom Total Score	1.5	152	19 (12.5%)	133 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.310 (0.165, 0.583)	0.0003
Interference Total Score	1.5	152	36 (23.7%)	116 (76.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	70	24 (34.3%)	46 (65.7%)	N.A. (5.95, N.A.)	0.548 (0.324, 0.925)	0.0243

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (McyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas

EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Anhang 4-G.10.3: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-1-2: EQ-5D-5L: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	HR [2] [95% CI]	p-value
EQ-5D-5L:												
VAS	7	150	32 (21.3%)	118 (78.7%)	22.31 (22.28, N.A.)	69	26 (37.7%)	43 (62.3%)	22.11 (5.55, N.A.)	0.418 (0.245, 0.712)	0.0013	
VAS	10	150	27 (18.0%)	123 (82.0%)	N.A. (22.28, N.A.)	69	24 (34.8%)	45 (65.2%)	22.11 (8.34, N.A.)	0.371 (0.211, 0.653)	0.0006	
VAS	15	150	21 (14.0%)	129 (86.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	69	12 (17.4%)	57 (82.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.585 (0.284, 1.205)	0.1461	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-1-2: EQ-5D-5L: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value
EQ-5D-5L:													
VAS	7	150	71 (47.3%)	79 (52.7%)	8.31	(2.83, N.A.)	69	39 (56.5%)	30 (43.5%)	1.87	(1.05, 5.55)	0.689	(0.464, 1.024) 0.0651
VAS	10	150	63 (42.0%)	87 (58.0%)	22.28	(5.68, N.A.)	69	35 (50.7%)	34 (49.3%)	2.83	(1.87, N.A.)	0.714	(0.470, 1.084) 0.1141
VAS	15	150	46 (30.7%)	104 (69.3%)	N.A.	(N.A., N.A.)	69	24 (34.8%)	45 (65.2%)	N.A.	(3.68, N.A.)	0.766	(0.466, 1.259) 0.2926

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Anhang 4-G.10.4: Gesundheitszustand gemäß PGIC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 8-1-6-4-2: PGIC-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
PGIC-CML:												
PGIC	5,6,7	157	5 (3.2%)	152 (96.8%)	22.83 (N.A., N.A.)	76	8 (10.5%)	68 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.170 (0.050, 0.574)	0.0044	

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05a-Time to Event (PGIC New)
v0_2.sas EXECUTED: May 16, 2022 at 12:05 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 8-1-4-4-2: PGIC-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]		
			Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] (in months)	[95% CI]	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] (in months)	[95% CI]	HR[2] [95% CI]	p-value
PGIC-CML:													
PGIC	5,6,7	157	19 (12.1%)	138 (87.9%)	N.A.	(N.A., N.A.)	76	13 (17.1%)	63 (82.9%)	N.A.	(N.A., N.A.)	0.567 (0.279, 1.156)	0.1185

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), and age group (18-65 vs 65=<) as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\NO9114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\NO9114A AMNOG -05a-Time to Event (PGIC New)
v0_2.sas EXECUTED: May 16, 2022 at 12:05 by CY

Anhang 4-G.10.5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-6-2-2: WPAI-CML: Time to definitive deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
WPAI-CML:												
Percent work time missed due to problem	15	64	8 (12.5%)	56 (87.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	2 (9.5%)	19 (90.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.021	(0.200, 5.224)	0.9798
Percent impairment while working due to problem	15	57	6 (10.5%)	51 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.796	(0.192, 3.303)	0.7529
Percent overall work impairment due to problem	15	57	9 (15.8%)	48 (84.2%)	22.31 (22.31, N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.894	(0.251, 3.186)	0.8622
Percent activity impairment due to problem	15	150	18 (12.0%)	132 (88.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	69	10 (14.5%)	59 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.605	(0.272, 1.342)	0.2163

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 3-1-4-2-2: WPAI-CML: Time to first deterioration, stratified as per CRF (Full Analysis Set)

Domains	MID	N	Asciminib [A]				Bosutinib [B]				[A] versus [B]	
			Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n (%)	Censored patients n (%)	KME[1] [95% CI] (in months)	N	HR[2] [95% CI]	p-value
WPAI-CML:												
Percent work time missed due to problem	15	64	17 (26.6%)	47 (73.4%)	N.A. (22.08, N.A.)	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (11.07, N.A.)	1.887	(0.540, 6.598)	0.3199
Percent impairment while working due to problem	15	57	10 (17.5%)	47 (82.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.123	(0.344, 3.666)	0.8481
Percent overall work impairment due to problem	15	57	17 (29.8%)	40 (70.2%)	22.31 (22.08, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (1.05, N.A.)	1.544	(0.544, 4.384)	0.4143
Percent activity impairment due to problem	15	150	41 (27.3%)	109 (72.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	69	16 (23.2%)	53 (76.8%)	N.A. (22.11, N.A.)	0.964	(0.537, 1.732)	0.9028

Data cut-off: 96 weeks (06OCT2021)

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).

[2] The Hazard ratio (HR) and 95% CI values were from a stratified Cox proportional hazard model with stratification variables cytogenetic response status (MCyR vs no McyR) at screening (CRF), age group (18-65 vs 65=<) and baseline PRO score as a covariate. The HR is Asciminib over Bosutinib, with HR greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Asciminib arm over time. The p-value was from the Cox model.

PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\N09114A - CML analysis\Datasets\v003\Analysis\Programs\AMNOG\N09114A AMNOG -05- Time to Event v0_5.sas
 EXECUTED: June 16, 2022 at 10:57 by CY

Anhang 4-G.10.6: Unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.1.2 (Page 1 of 3)
Any AE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	142 (91.0)	74 (97.4)			
censored					
Discontinued from study treatment	9 (5.8)	2 (2.6)			
Ongoing without event	5 (3.2)	0			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	0.03 [0.03, 0.10]	0.03 [NE, NE]			
median	0.66 [0.26, 0.95]	0.08 [0.03, 0.20]	0.55	[0.41, 0.73]	<0.001
75th	1.84 [1.25, 4.60]	0.44 [0.26, 0.82]			
Kaplan Meier event probability estimates					
[95% CI]					
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.					
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test					
(both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).					
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.					
- NE: Not Estimable.					

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_1_2.sas@@/main/3-18JAN2022: 8:50

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.1.2 (Page 2 of 3)
Any AE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.20 [0.14, 0.26]	0.10 [0.05, 0.18]			
Month 6	0.15 [0.10, 0.22]	0.03 [0.01, 0.10]			
Month 9	0.13 [0.08, 0.19]	0.02 [0.00, 0.08]			
Month 12	0.11 [0.06, 0.16]	0.02 [0.00, 0.08]			
Month 15	0.09 [0.05, 0.14]	0.02 [0.00, 0.08]			
Month 18	0.09 [0.05, 0.14]	0.00 [NE, NE]			
Month 21	0.07 [0.03, 0.12]	0.00 [NE, NE]			
Month 24	0.05 [0.02, 0.11]	0.00 [NE, NE]			
Month 27	0.05 [0.02, 0.11]	0.00 [NE, NE]			
Month 30	0.05 [0.02, 0.11]	0.00 [NE, NE]			
Month 33	0.05 [0.02, 0.11]	0.00 [NE, NE]			
Month 36	0.05 [0.02, 0.11]	0.00 [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_1_2.sas@@/main/3-18JAN2022: 8:50

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-1.1.2 (Page 3 of 3)
Any AE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Month 39	0.05 [0.02, 0.11]	0.00 [NE, NE]			
Month 42	NE [NE, NE]	0.00 [NE, NE]			
Month 45	NE [NE, NE]	0.00 [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t41_1_2.sas@@/main/3-18JAN2022: 8:50

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.1.2 (Page 1 of 3)
Grade >=3 AE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	88 (56.4)	52 (68.4)			
censored					
Discontinued from study treatment	27 (17.3)	10 (13.2)			
Ongoing without event	41 (26.3)	6 (7.9)			
Treatment switched	0	8 (10.5)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	1.41 [1.18, 1.87]	0.82 [0.36, 1.41]			
median	9.26 [3.25, 21.19]	3.48 [1.84, 8.31]	0.69	[0.49, 0.98]	0.033
75th	NE [NE, NE]	27.24 [9.23, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates					

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.1.2 (Page 2 of 3)
Grade >=3 AE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
[95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.59 [0.51, 0.67]	0.52 [0.40, 0.63]			
Month 6	0.55 [0.47, 0.63]	0.44 [0.32, 0.54]			
Month 9	0.51 [0.43, 0.59]	0.37 [0.26, 0.49]			
Month 12	0.46 [0.38, 0.54]	0.33 [0.21, 0.45]			
Month 15	0.46 [0.37, 0.54]	0.33 [0.21, 0.45]			
Month 18	0.44 [0.36, 0.52]	0.30 [0.19, 0.42]			
Month 21	0.42 [0.34, 0.50]	0.25 [0.14, 0.38]			
Month 24	0.41 [0.33, 0.49]	0.25 [0.14, 0.38]			
Month 27	0.40 [0.32, 0.48]	0.25 [0.14, 0.38]			
Month 30	0.40 [0.32, 0.48]	0.21 [0.10, 0.34]			
Month 33	0.38 [0.29, 0.47]	0.16 [0.06, 0.31]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t42_1_2.sas@@/main/3-18JAN2022: 8:52

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-2.1.2 (Page 3 of 3)
Grade >=3 AE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Month 36	0.38 [0.29, 0.47]	0.16 [0.06, 0.31]			
Month 39	0.38 [0.29, 0.47]	0.16 [0.06, 0.31]			
Month 42	0.38 [0.29, 0.47]	0.16 [0.06, 0.31]			
Month 45	0.38 [0.29, 0.47]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-3.1.2 (Page 1 of 3)
SAE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	28 (17.9)	20 (26.3)			
censored					
Discontinued from study treatment	60 (38.5)	26 (34.2)			
Ongoing without event	68 (43.6)	11 (14.5)			
Treatment switched	0	19 (25.0)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	29.50 [21.19, NE]	16.89 [3.48, 27.24]			
median	NE [NE, NE]	30.95 [25.10, NE]	0.50	[0.28, 0.89]	0.016
75th	NE [NE, NE]	NE [30.95, NE]			
Kaplan Meier event probability estimates					

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t43_1_2.sas@@/main/3-18JAN2022: 8:54

Final

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-3.1.2 (Page 2 of 3)
SAE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
[95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.93 [0.88, 0.96]	0.88 [0.78, 0.94]			
Month 6	0.91 [0.86, 0.95]	0.80 [0.69, 0.88]			
Month 9	0.89 [0.82, 0.93]	0.80 [0.69, 0.88]			
Month 12	0.85 [0.78, 0.90]	0.77 [0.64, 0.86]			
Month 15	0.85 [0.78, 0.90]	0.77 [0.64, 0.86]			
Month 18	0.84 [0.77, 0.90]	0.73 [0.57, 0.83]			
Month 21	0.83 [0.75, 0.89]	0.69 [0.52, 0.81]			
Month 24	0.80 [0.71, 0.86]	0.69 [0.52, 0.81]			
Month 27	0.78 [0.69, 0.85]	0.62 [0.41, 0.77]			
Month 30	0.74 [0.64, 0.82]	0.55 [0.33, 0.73]			
Month 33	0.74 [0.64, 0.82]	0.44 [0.19, 0.67]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-3.1.2 (Page 3 of 3)
SAE: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Month 36	0.74 [0.64, 0.82]	0.44 [0.19, 0.67]			
Month 39	0.74 [0.64, 0.82]	0.44 [0.19, 0.67]			
Month 42	0.74 [0.64, 0.82]	0.44 [0.19, 0.67]			
Month 45	0.74 [0.64, 0.82]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-4.1.2 (Page 1 of 3)
AE leading to discontinuation: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
N*	156	76			
Number of patients, n (%)					
with events					
AE	12 (7.7)	20 (26.3)			
censored					
Death	1 (0.6)	1 (1.3)			
Discontinued from study treatment	58 (37.2)	17 (22.4)			
Ongoing without event	85 (54.5)	14 (18.4)			
Treatment switched	0	24 (31.6)			
Percentiles (months) (95% CI)					
25th	NE [NE, NE]	9.69 [3.71, 27.24]			
median	NE [NE, NE]	30.95 [25.10, NE]	0.22	[0.10, 0.45]	<0.001
75th	NE [NE, NE]	NE [30.95, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

/haq_eu_3/pgm/saf/germ_t44_1_2.sas@@/main/4-18JAN2022: 8:55

Final

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-4.1.2 (Page 2 of 3)
AE leading to discontinuation: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Kaplan Meier event probability estimates					
[95% CI]					
Month 0	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]			
Month 3	0.95 [0.91, 0.98]	0.86 [0.76, 0.92]			
Month 6	0.94 [0.89, 0.97]	0.82 [0.71, 0.89]			
Month 9	0.94 [0.89, 0.97]	0.77 [0.65, 0.86]			
Month 12	0.93 [0.88, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 15	0.93 [0.88, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 18	0.92 [0.86, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 21	0.92 [0.86, 0.96]	0.74 [0.61, 0.84]			
Month 24	0.92 [0.86, 0.96]	0.70 [0.55, 0.81]			
Month 27	0.92 [0.86, 0.96]	0.65 [0.46, 0.78]			
Month 30	0.92 [0.86, 0.96]	0.59 [0.38, 0.74]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.

CABL001A2301 German Pricing and reimbursement (Cut-off date:06OCT2021)

Table 4-4.1.2 (Page 3 of 3)
AE leading to discontinuation: time to first event - stratified per CRF
Safety Set

	Treatment Groups		Comparison		
	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)	HR	[95% CI]	p-value
Month 33	0.92 [0.86, 0.96]	0.49 [0.25, 0.69]			
Month 36	0.88 [0.76, 0.94]	0.49 [0.25, 0.69]			
Month 39	0.88 [0.76, 0.94]	0.49 [0.25, 0.69]			
Month 42	0.88 [0.76, 0.94]	0.49 [0.25, 0.69]			
Month 45	0.88 [0.76, 0.94]	NE [NE, NE]			

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per CRF).

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

- NE: Not Estimable.