

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 be-
handelt wurden*

Medizinischer Nutzen und medizini-
scher Zusatznutzen, Patientengruppen
mit therapeutisch bedeutsamem Zu-
satznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	13
Abkürzungsverzeichnis.....	30
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	34
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	35
4.2 Methodik.....	48
4.2.1 Fragestellung.....	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	50
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	55
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	78
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	81
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	83
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	90
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	91
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.1.1 Studiendesign der Studie ASCEMBL.....	101
4.3.1.2.1.2 Patientenpopulation der Studie ASCEMBL.....	115
4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	116
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	117

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	117
4.3.1.3.1	Gesamtüberleben – RCT	119
	Hauptanalyse	123
	Sensitivitätsanalyse.....	127
	Zusammenfassung	128
4.3.1.3.2	Progressionsfreies Überleben – RCT	130
	Hauptanalyse	131
	Sensitivitätsanalyse.....	135
	Zusammenfassung	136
4.3.1.3.3	Progression in die Blastenkrise– RCT	137
4.3.1.3.4	Zeit bis zum Therapieversagen – RCT.....	142
4.3.1.3.5	Ansprechen – RCT	146
4.3.1.3.5.1	Ergebnisse zum Endpunkt Gutes Molekulares Ansprechen (MMR).....	149
4.3.1.3.5.2	Ergebnisse zum Endpunkt Tiefes molekulares Ansprechen (MR4)	155
4.3.1.3.5.3	Ergebnisse zum Endpunkt Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)	163
4.3.1.3.5.4	Ergebnisbeschreibung zum Endpunkt Ansprechen	167
4.3.1.3.6	Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – RCT	168
	Hauptanalyse	172
	Sensitivitätsanalysen.....	203
	Zusammenfassung	213
4.3.1.3.7	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT	216
	Hauptanalyse	219
	Sensitivitätsanalysen.....	223
	Zusammenfassung	225
4.3.1.3.8	Gesundheitszustand gemäß PGIC – RCT	226
	Hauptanalyse	229
	Sensitivitätsanalysen.....	231
	Zusammenfassung	233
4.3.1.3.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML – RCT	234
	Hauptanalyse	237
	Sensitivitätsanalysen.....	242
	Zusammenfassung	244
4.3.1.3.10	Nebenwirkungen (UE) – RCT	246
4.3.1.3.10.1	Gesamtraten UE – RCT	249
4.3.1.3.10.2	UE von besonderem Interesse (AESI) – RCT	258
4.3.1.3.10.3	UE nach SOC und PT – RCT	325
4.3.1.3.10.4	UE bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE zuvor nicht aufgetreten war – RCT	404
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen – RCT	410
4.3.1.3.11.1	Ansprechen (MMR) – RCT	429
4.3.1.3.11.2	Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - RCT	451
4.3.1.3.11.3	Symptomatik gemäß EQ-5D VAS - RCT	489
4.3.1.3.11.4	Nebenwirkungen (UE).....	496
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	529

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	529
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	529
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	529
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	530
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	530
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	530
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	533
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	533
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	533
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	533
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	534
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	535
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	535
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	536
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	536
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	537
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	537
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	537
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	538
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	538
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	539
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	539
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	539
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	539
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	541
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	555
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	556
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	556
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	556
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	556
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	556
4.6	Referenzliste.....	558
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		566
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		570
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		573
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		574
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		585

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 602

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung.....	36
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a)	39
Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a).....	45
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung.....	51
Tabelle 4-5: Im Dossier dargestellte Endpunkte	60
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografische Charakteristika)	96
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Anamnese)	97
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse Knochenmarkaspiration)	98
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Vortherapien)	100
Tabelle 4-17: Kriterien, die gegen eine Therapie mit Dasatinib, Nilotinib sprechen	103
Tabelle 4-18: Datenschnitte der Studie ASCEMBL	110
Tabelle 4-19: Analysesets der Studie ASCEMBL	111
Tabelle 4-20: Geplante Beobachtungsdauern je Endpunkt in der Studie ASCEMBL.....	112
Tabelle 4-21: Tatsächliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie ASCEMBL	113
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	122
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	123
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse).....	125
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse).....	127
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse).....	128
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben	130
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	131
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)	133
Tabelle 4-34: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse).....	135
Tabelle 4-35: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse).....	136
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Progression in die Blastenkrise.....	137
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum Therapieversagen.....	142
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen	146
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt MMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Dauer des MMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt MR4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Dauer des MR4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt MR4,5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Dauer des MR4,5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt CCyR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Dauer des CCyR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts MDASI-CML	168
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MDASI-CML in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für den Fragebogen MDASI-CML (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Hauptanalyse ohne Imputation)	172
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Jump-to-Reference Imputation)	203
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Cross-Reference Imputation)	206
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Binäre Responderanalyse zu Woche 8 (Sensitivitätsanalyse).....	209
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	216
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Hauptanalyse ohne Imputation).....	219
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Jump-to-Reference Imputation).....	223
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Cross-Reference Imputation).....	224
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Symptomatik gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Binäre Responderanalyse zu Woche 8 (Sensitivitätsanalyse)...	225
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß PGIC	226
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Hauptanalyse ohne Imputation).....	229
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Jump-to-Reference Imputation)	231
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Cross-Reference Imputation)	232
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Binäre Responderanalyse zu Woche 12 (Sensitivitätsanalyse). 233	
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML	234
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten für den Fragebogen WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Hauptanalyse ohne Imputation)	237
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Jump-to-Reference Imputation)	242

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Cross-Reference Imputation)	243
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Binäre Responderanalyse zu Woche 12 (Sensitivitätsanalyse).....	244
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen (UE).....	246
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	249
Tabelle 4-85: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	251
Tabelle 4-86: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	253
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	255
Tabelle 4-88: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	258
Tabelle 4-89: Auftreten des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Asciminib nach Zeiträumen	322
Tabelle 4-90: Ergebnisse für UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten.....	325
Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	357
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	397
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zensierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels von Bosutinib auf Asciminib)	397
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	398
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zensierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels von Bosutinib auf Asciminib)	399
Tabelle 4-96: Auftreten von UE bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE zuvor nicht aufgetreten war	405
Tabelle 4-97: Auftreten von UE von besonderem Interesse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE von besonderem Interesse zuvor nicht aufgetreten war	406

Tabelle 4-98: Auftreten von UE nach SOC bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE nach SOC zuvor nicht aufgetreten war.....	407
Tabelle 4-99: Auftreten von UE nach PT bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE nach PT zuvor nicht aufgetreten war.....	408
Tabelle 4-100 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	411
Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt	413
Tabelle 4-102: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR nach Geschlecht (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	429
Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR nach Grund für den Abbruch des letzten TKI (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	433
Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR nach Anzahl vorheriger TKI-Therapien (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	437
Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR nach Linie der randomisierten Therapie (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	442
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt MMR nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	447
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt MMR nach Grund für den Abbruch des letzten TKI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	449
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Stratifikationsfaktor gemäß IRT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung.....	451
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	454
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	458
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Altersklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	462
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Grund für den Abbruch des letzten TKI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	468

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach BCR:: <i>ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	471
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	474
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EQ-5D VAS nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung.....	489
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EQ-5D VAS nach BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	492
Tabelle 4-117: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	496
Tabelle 4-118: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach geografischer Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	502
Tabelle 4-119: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten	515
Tabelle 4-120: Ergebnisse für UE nach PT und nach geografischer Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten.....	523
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	530
Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	531
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	531
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	532
Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	532
Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	534
Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	535
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	535
Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	536
Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	538
Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	538
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a).....	543

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a).....	548
Tabelle 4-134: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a)	551
Tabelle 4-135: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 22.03.2023 ^a)	553
Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	555
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ASCEMBL	586
Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEMBL	603

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 4-2: Patienten aus dem Bosutinib-Arm, für die Bosutinib aufgrund von Vortherapien, Mutationen oder Komorbiditäten/Risikofaktoren gemäß der zu Baseline erhobenen Krankheitsgeschichte die individualisierte Therapieoption darstellt.....	105
Abbildung 4-3: Überlappung der Anwendungsgebiete von Bosutinib und Ponatinib	106
Abbildung 4-4: Design der Studie ASCEMBL	108
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 22.03.2023).....	124
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 04.12.2024).....	126
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	129
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (Datenschnitt: 22.03.2023).....	132
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (Datenschnitt: 04.12.2024).....	134
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 22.03.2023).....	139
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 04.12.2024).....	141
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen (Datenschnitt: 22.03.2023).....	145
Abbildung 4-13: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR (Datenschnitt: 22.03.2023).....	152
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MMR (Datenschnitt: 22.03.2023).....	154
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4 (Datenschnitt: 22.03.2023).....	158
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,5 (Datenschnitt: 22.03.2023).....	162
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des CCyR (Datenschnitt: 22.03.2023).....	166
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Schmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	175

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß und Beeinträchtigung MDASI-CML - Fatigue (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	176
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Übelkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	177
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Schlafstörungen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	178
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gefühl der Sorge und Kummer (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	179
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Kurzatmigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	180
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gedächtnisprobleme (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	181
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Appetitlosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	182
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Schläfrigkeit (Benommenheit) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	183
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Mundtrockenheit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	184
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gefühl von Traurigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	185
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	186
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	187
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	188
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Geschwollene Gliedmaßen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	189

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Ausschlag (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	190
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Muskelkater/-krämpfe (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	191
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Neigung zu Blutergüssen/Blutungen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	192
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	193
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	194
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Alltagstätigkeiten (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	195
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Stimmung (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	196
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Arbeit (einschließlich Hausarbeit) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	197
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Beziehungen zu anderen Menschen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	198
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gehen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	199
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	200
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Symptom Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	201
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Beeinträchtigung Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	202
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	220

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 10 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	221
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	222
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PGIC (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	230
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der versäumten Arbeitszeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	238
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	239
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)	240
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	241
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	250
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	252
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUE (Datenschnitt: 22.03.2023) – Zeit bis zum ersten Auftreten	254
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	256
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Arterielle Gefäßverschlüsse – Zeit bis zum ersten Auftreten (arterial-occlusive events [AOEs]) (jeglicher Schweregrad) (Datenschnitt: 22.03.2023).....	264
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs]) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	265
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs]) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	266
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs]) (schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	267
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	268

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	269
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	270
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	271
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	272
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention CTCAE-Grad ≥ 3 – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	273
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	274
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	275
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	276
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	277
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	278
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	279
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (klinische Ereignisse) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	280
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	281
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	282
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	283
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	284
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	285
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	286
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	287

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	288
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	289
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	290
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	291
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	292
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	293
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	294
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	295
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	296
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	297
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	298
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	299
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	300
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	301
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	302
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	303
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	304
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	305

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	306
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	307
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	308
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	309
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	310
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	311
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	312
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	313
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	314
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	315
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	316
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	317
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	318
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	319
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	320
Abbildung 4-115: Reversibilität auf CTCAE-Grad ≤ 2 von Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) (Datenschnitt: 22.03.2023)	323
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	329

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	330
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Herzerkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	331
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Augenerkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	332
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	333
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	334
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	335
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	336
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	337
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	338
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	339
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	340
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	341
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	342
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	343
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	344

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	345
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	346
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	347
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	348
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	349
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	350
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	351
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	352
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	353
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	354
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Gefäßerkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	355
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	356
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Abdominalschmerz (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	363
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Alaninaminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	364

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	365
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Anämie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	366
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Arthralgie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	367
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Aspartataminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	368
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Aspartataminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	369
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Asthenie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	370
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Rückenschmerzen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	371
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT COVID-19 (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	372
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Husten (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	373
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Diarrhö (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	374
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	375
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Schwindelgefühl (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	376
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Dyspepsie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	377
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Ermüdung (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	378
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Kopfschmerzen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	379
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Hypertonie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	380
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Hypertonie (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	381
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Schlaflosigkeit (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	382
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Myalgie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	383

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Nasopharyngitis (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	384
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Übelkeit (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	385
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	386
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Neutropenie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	387
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	388
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Ödem peripher (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	389
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Schmerz in einer Extremität (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	390
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Thrombozytenzahl vermindert (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	391
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Ausschlag (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	392
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	393
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	394
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Infektionen der oberen Atemwege (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	395
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Erbrechen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	396
Abbildung 4-178: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Geschlecht: weiblich (Datenschnitt: 22.03.2023)	430
Abbildung 4-179: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Geschlecht: männlich (Datenschnitt: 22.03.2023)	431
Abbildung 4-180: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Grund für den Abbruch des letzten TKI: mangelnde Wirksamkeit (Datenschnitt: 22.03.2023)	434
Abbildung 4-181: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Grund für den Abbruch des letzten TKI: Unverträglichkeiten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	435
Abbildung 4-182: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Anzahl vorheriger TKI-Therapien: 2 (Datenschnitt: 22.03.2023)	438
Abbildung 4-183: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Anzahl vorheriger TKI-Therapien: 3 (Datenschnitt: 22.03.2023)	439

Abbildung 4-184: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Anzahl vorheriger TKI-Therapien: ≥ 4 (Datenschnitt: 22.03.2023)	440
Abbildung 4-185: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Linie der randomisierten Therapie: Drittlinie (Datenschnitt: 22.03.2023)	443
Abbildung 4-186: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Linie der randomisierten Therapie: Viertlinie (Datenschnitt: 22.03.2023)	444
Abbildung 4-187: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Linie der randomisierten Therapie: $\geq$ Fünftlinie (Datenschnitt: 22.03.2023)	445
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Stratifikationsfaktor gemäß IRT: MCyR (Datenschnitt: 22.03.2023)	452
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Stratifikationsfaktor gemäß IRT: kein MCyR (Datenschnitt: 22.03.2023)	453
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Appetitlosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Geschlecht: weiblich (Datenschnitt: 22.03.2023)	455
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Appetitlosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Geschlecht: männlich (Datenschnitt: 22.03.2023)	455
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Beeinträchtigung Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte); Geschlecht: weiblich (Datenschnitt: 22.03.2023)	456
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Beeinträchtigung Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte); Geschlecht: männlich (Datenschnitt: 22.03.2023)	456
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Abstammung: asiatisch (Datenschnitt: 22.03.2023)	459
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Abstammung: weiß (Datenschnitt: 22.03.2023)	459
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Abstammung: andere (Datenschnitt: 22.03.2023)	460

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Schlafstörungen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: $\geq 18 - < 65$ Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023).....	463
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Schlafstörungen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023).....	463
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gedächtnisprobleme (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: $\geq 18 - < 65$ Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023).....	464
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gedächtnisprobleme (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023).....	464
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Mundtrockenheit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: $\geq 18 - < 65$ Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023).....	465
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Mundtrockenheit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023).....	465
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: $18 - 65$ Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023).....	466
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023).....	466
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Grund für den Abbruch des letzten TKI: mangelnde Wirksamkeit (Datenschnitt: 22.03.2023).....	469
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Grund für den Abbruch des letzten TKI: Unverträglichkeiten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	470
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL1-Mutation zu Woche 1 Tag 1: mutiert (Datenschnitt: 22.03.2023).....	472

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL1-Mutation zu Woche 1 Tag 1: Wildtyp (Datenschnitt: 22.03.2023)	472
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Traurigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	476
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Traurigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	477
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	478
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	479
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	480
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	481
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	482
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	483
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Beziehungen zu anderen Menschen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	484
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Beziehungen zu anderen Menschen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	485

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Symptom Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	486
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Symptom Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	487
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte); Geschlecht: weiblich (Datenschnitt: 22.03.2023)	490
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte); Geschlecht: männlich (Datenschnitt: 22.03.2023)	490
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1 % (Datenschnitt: 22.03.2023).....	493
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1 % (Datenschnitt: 22.03.2023).....	493
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 10 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1 % (Datenschnitt: 22.03.2023)	494
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 10 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)	494
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad); Geschlecht: weiblich – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	497
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad); Geschlecht: männlich – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	498
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad 1 – 2); Geschlecht: weiblich – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	499
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad 1 – 2); Geschlecht: männlich – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	500
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	504

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	505
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (CTCAE-Grad 1 – 2); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	506
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (CTCAE-Grad 1 – 2); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	507
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	508
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	509
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 1 – 2); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	510
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 1 – 2); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	511
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	512
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	513
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad); Abstammung: asiatisch – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	516
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad); Abstammung: weiß – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	517
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad); Abstammung: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	518
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad 1 – 2); Abstammung: asiatisch – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	519
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad 1 – 2); Abstammung: weiß – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	520

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad 1 – 2); Abstammung: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	521
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Abdominalschmerz (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	524
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Abdominalschmerz (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)	525
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Übelkeit (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	526
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Übelkeit (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023).....	527
Abbildung 4-251 (Anhang): Patientenfluss der Studie ASCSEMBL (Datenschnitt vom 22.03.2023).....	601

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2G TKI	TKI der 2. Generation
AESI	UE von besonderem Interesse (adverse event of special interest)
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AOE	Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events)
AP	Akzelerierte Phase
ATP	Adenosintriphosphat
BAT	Beste verfügbare Therapie (best available therapy)
BCR::ABL	Breakpoint cluster-region-Abelson gene
BID	Zweimal täglich (bis in die)
BK	Blastenkrise
BMI	Body Mass Index
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response)
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (complete hematologic response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
cm	Centimeter
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CRF	Prüfbogen (case report form)
CRS	Case Retrieval Strategy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (cytogenetic response)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival)
DMR	Tiefes molekulares Ansprechen (deep molecular response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
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
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
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
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRT	Interaktive Response Technology
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
m ²	Quadratmeter
MAR	Missing at random
MCMC	Monte Carlo Markov Chain
MCyR	Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response)
mCyR	Minores zytogenetisches Ansprechen (minor cytogenetic response)
MDASI	M.D. Anderson Symptom Inventory

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen (minimal cytogenetic response)
MID	Minimal Important Difference
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MTC	Mixed Treatment Comparison
MR	Molekulares Ansprechen (molecular response)
n.e.	Nicht berechenbar (not estimable)
n.d.	Nicht durchgeführt
n/N	Anzahl Patienten
NMQ	Novartis MedDRA Queries
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (partial cytogenetic response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
Ph	Philadelphia-Chromosom
PPS	Per Protocol Set
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)
PT	Preferred Term nach MedDRA
QD	Täglich (quaque die)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
R/I	Resistenz/Unverträglichkeit (resistance/intolerance)
RQ	Real Time Quantitative
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STAMP	Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFR	Behandlungsfreie Remission (treatment free remission)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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). Die Zulassung für die Vermarktung von Asciminib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden, wurde am 25. August 2022 durch die Europäische Kommission basierend auf der Studie ASCEMBL erteilt (1, 2).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (3) und § 12 Nr. 1 der VerfO des G-BA (4) galt der medizinische Zusatznutzen für Asciminib (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) bereits durch die Zulassung als belegt. Daraufhin wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt (4). Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 16. März 2023 wurde basierend auf der Studie ASCEMBL ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib im oben genannten Anwendungsgebiet festgestellt (5).

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, wenn der Umsatz des Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt (3). Mit dem Schreiben vom 18.02.2025 hat der G-BA die Novartis Pharma GmbH darüber informiert, dass er davon ausgeht, „dass der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden [...] zum Ende des im Aufforderungsschreiben bestimmten Zeitraums, d.h. spätestens am 31. Dezember 2024 einen Betrag von 30 Millionen Euro überstiegen hat.“ (6) Das Dossier für die Nutzenbewertung von Scemblix® mit den vollständigen Nachweisen zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei gemäß Kapitel 5 § 5 Absatz 1 bis 7 VerfO bis zum 1. Juni 2025 beim G-BA einzureichen (6).

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Asciminib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Zielpopulation anhand von patientenrelevanten Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Grundlage ist die Evidenz aus der randomisierten, kontrollierten Studie CABL001A2301 (ASCSEMBL) mit dem Datenschnitt vom 22.03.2023 sowie vom 04.12.2024.

Der Datenschnitt vom 22.03.2023 war präspezifiziert für den Zeitpunkt von 30 Tagen nachdem alle Patienten die Studienbehandlung beendet hatten (siehe Tabelle 4-18). Beim Datenschnitt vom 04.12.2024 handelt es sich um eine präspezifizierte aktualisierte Analyse zu Studienende nur für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben 5 Jahre nachdem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hatte (siehe Tabelle 4-18).

Zusätzlich wurden eine bibliografische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken und eine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib	Andere Vergleichstherapien
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
5	Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT	Andere Studientypen als RCT (Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Einzelfallberichte (Case Reports), gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen etc.)
6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
7	Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden
Ph+ CML-CP: Philadelphia Chromosom positive chronisch myeloische Leukämie in der chronischen Phase, RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden, soweit möglich, dem Studienbericht und dem Studienprotokoll entnommen und sind in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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 CML in der chronischen Phase, welche zuvor mit zwei oder mehr Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiven TKI behandelt wurden, untersucht. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber Bosutinib wird für eine Teilpopulation der Zielpopulation von Asciminib in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1).

Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- Für die Endpunkte **Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben** sowie **Progression in die Blastenkrise** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

- 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 zu Woche 96) bei mehr als doppelt so vielen Patienten im Vergleich zum Bosutinib-Arm der Fall. Für die Zeit bis zum MMR zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib.
- Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib zeigten sich bei dem mittels **M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)-CML** Fragebogen erhobenen **patientenberichteten Endpunkt zur Symptomatik**: Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte für die Items „Übelkeit“, „Appetitlosigkeit“, „Erbrechen“, „Diarrhö“ und „Gefühl von Unwohlsein“ nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib für die Gesamtscores „Symptom“ und „Beeinträchtigung“. Da aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) Bosutinib häufig früher abgesetzt wurde als Asciminib, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um einen Einfluss der Rücklaufquoten auf die Ergebnisse zu untersuchen. Mit Hilfe einer Responderanalyse zum letzten Zeitpunkt, an dem die Rücklaufquoten bei mindestens 70 % lagen, sowie zweier Imputationsmethoden, die von keinem bzw. einem umgekehrten Therapieeffekt bei fehlenden Werten ausgingen, konnten für die Items „Übelkeit“, „Appetitlosigkeit“, „Erbrechen“ und „Diarrhö“ die statistisch signifikanten Unterschiede bestätigt werden.
- Obwohl der Fragebogen zum **MDASI-CML** hauptsächlich die Symptomatik erfasst und deshalb in diesem Dossier in der Endpunktkategorie Morbidität eingeordnet wurde, deckt er auch wesentliche Aspekte der **Lebensqualität** ab. Dazu gehören insbesondere sechs Fragen, die die alltäglichen Beeinträchtigungen der CML-Patienten betreffen, welche im Gesamtscore „Beeinträchtigung“ zusammengefasst werden. Dieser Gesamtscore wurde vom G-BA in einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren daher bereits der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet (7). Beim Gesamtscore „Beeinträchtigung“ traten in der Studie ASCEMBL statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib auf, welche somit darauf hindeuten, dass Asciminib auch bei der Lebensqualität **Vorteile** gegenüber Bosutinib aufweist.
- Für die Endpunkte **Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)** und **Patient Global Impression of Change (PGIC)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.
- Bei den Ergebnissen zu **Nebenwirkungen** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich aller betrachteten Gesamtraten zu UE: UE jeglichen Schweregrads, schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Weiterhin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich zahlreicher UE von besonderem Interesse (adverse events of

special interest; AESI) sowie UE nach Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) und Preferred Term (PT). So traten zum Beispiel unter Bosutinib statistisch signifikant mehr schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, der Atemwege / des Brustraums und Mediastinums sowie der Haut und des Unterhautgewebes auf als unter Asciminib. Weiterhin traten die UE nach PT wie Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag, und Erbrechen statistisch signifikant häufiger unter Bosutinib auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung mit Bosutinib aufgrund dieser oder anderer UE abgesetzt werden musste, war im Vergleich zu Asciminib fünfmal so hoch. Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Bosutinib zeigten sich demgegenüber nur bei sehr wenigen UE (AESI/PT Thrombozytopenie, PT Arthralgie), die zudem vorübergehend bzw. nicht schwerwiegend waren. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigt sich ein ausgeprägter Vorteil für Asciminib. Dies zeigt sich sowohl in den statistisch signifikant niedrigeren Gesamtraten zu UE als auch in Vorteilen bei einzelnen UE nach SOC und PT.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Studie ASCEMBL sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität		
MMR zu Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]	0,029
MMR zu Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]	0,007
MMR zu Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]	< 0,001
MMR bis zu Woche 24	RR: 1,89 [1,04; 3,43]	0,027
MMR bis zu Woche 48	RR: 1,77 [1,08; 2,92]	0,017
MMR bis zu Woche 96	RR: 1,80 [1,16; 2,80]	0,005
Zeit bis zum MMR ^b	HR: 2,26 [1,36; 3,76]	0,0018
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Übelkeit) ^{c, d}	HR: 0,257 [0,154; 0,430]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Appetitlosigkeit) ^{c, d}	HR: 0,413 [0,258; 0,660]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Erbrechen) ^{c, d}	HR: 0,232 [0,116; 0,462]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Diarrhö) ^{c, d}	HR: 0,203 [0,125; 0,329]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Gefühl von Unwohlsein) ^c	HR: 0,530 [0,332; 0,847]	0,008
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“) ^{e, f}	HR: 0,313 [0,167; 0,588]	< 0,001

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“) ^e	HR: 0,557 [0,330; 0,941]	0,029
Nebenwirkungen		
UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,57 [0,43; 0,76]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,69 [0,49; 0,98]	0,033
SUE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,53 [0,30; 0,94]	0,027
Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,20 [0,10; 0,41]	< 0,001
AEI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]	< 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,20 [0,06; 0,61]	0,002
AEI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Hepatotoxizität ^g)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,25 [0,13; 0,46]	< 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,29 [0,15; 0,54]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]	< 0,001
AEI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Überempfindlichkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,43 [0,26; 0,74]	0,002
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,50 [0,29; 0,87]	0,012
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]	< 0,001
AEI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]	0,018
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,16; 0,33]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,22 [0,09; 0,55]	< 0,001
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Untersuchungen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,51 [0,34; 0,77]	0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,45 [0,26; 0,79]	0,004
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,00; 0,34]	< 0,001
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,45]	< 0,001

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,39 [0,18; 0,87]	0,017
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Alaninaminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,11 [0,05; 0,26]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,01; 0,31]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Aspartataminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,21 [0,09; 0,47]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,23 [0,05; 0,95]	0,027
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Diarrhö)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,09 [0,05; 0,15]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Übelkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,16 [0,09; 0,29]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Ausschlag)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,29 [0,14; 0,58]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erbrechen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,11; 0,46]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 4,38 [1,02; 18,71]	0,030
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,79 [1,08; 7,23]	0,027
Ergänzend dargestellte Endpunkte^h		
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,41 [0,29; 0,56]	< 0,001
MR4,5 zu Woche 24	RR: 6,77 [0,90; 51,05]	0,026
MR4,5 bis zu Woche 24	RR: 7,25 [0,96; 54,48]	0,019
MR4,5 zu Woche 48	RR: 5,80 [0,76; 44,27]	0,048
CCyR zu/bis zu Woche 24	RR: 1,72 [1,06; 2,79]	0,019
CCyR zu Woche 48	RR: 1,90 [1,11; 3,27]	0,012
CCyR zu Woche 96	RR: 2,46 [1,32; 4,58]	0,001
HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, EQ-5D: EuroQol 5-dimension, VAS: visuelle Analogskala, PGIC: Patient Global Impression of Change, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende UE, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), PT: Preferred Term, MR: Molekulares Ansprechen (molecular response), CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response), WPAI-CML: Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for chronic myeloid leukemia, vs.: versus		

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
a: Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise ergaben sich zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023. b: Unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Statistisch signifikantes Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen bestätigt: binäre Analyse zu Woche 8, Ereigniszeitanalysen mit Jump-to-Reference sowie Cross-Reference Imputation. e: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) f: Statistisch signifikantes Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen bestätigt: binäre Analyse zu Woche 8, Ereigniszeitanalyse mit Jump-to-Reference. g: Einschließlich Laborparameter h: Diese Endpunkte sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA und werden daher ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

TKI haben die 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 vor der Zulassung von Asciminib verfügbaren Therapien für Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit (R/I) auf ≥ 2 TKI sind oft durch schwache Wirksamkeit, Sicherheitsbedenken oder beides limitiert.

Die vor der Zulassung von Asciminib verfügbaren TKI wirken über die Verdrängung von ATP aus seiner Bindestelle innerhalb der Breakpoint cluster-region-Abelson gene (BCR::ABL)1-Kinasedomäne. Punktmutationen in diesem Bereich können zu Resistenzen führen. Asciminib ist der erste Vertreter der STAMP-Klasse (Specifically Targeting the Myristol Pocket). Als einziger zugelassener TKI hemmt Asciminib die Kinaseaktivität von BCR::ABL1 über eine allosterische ABL1-Bindung. 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 sogenannter „Off-Target“-Effekte.

In der für diese Nutzenbewertung vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ASCEMBL wurde ein direkter Vergleich mit **Bosutinib** im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Bosutinib ist Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet: „Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, **Bosutinib** und Ponatinib.“ In der Niederschrift zum Beratungs-

gespräch mit dem G-BA vom 13. Februar 2025 (Vorgangsnummer 2024-B-301) wurde festgehalten, dass die individualisierte „*Therapieentscheidung [...] unter Berücksichtigung der **Vorthera-**therapien, der **Komorbiditäten** und des **Mutationsstatus** getroffen [wird].“*

Bosutinib stellt für die Patienten im Vergleichsarm der ASCEMBL-Studie eine individualisierte Therapieoption gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Die Patientenpopulation der ASCEMBL-Studie bietet folglich Evidenz für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib. Diese Teilpopulation sind diejenigen Patienten, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt. In Abschnitt 4.3.1.2.1.1 ist detailliert beschrieben, inwiefern Bosutinib für die in die ASCEMBL-Studie eingeschlossenen Patienten eine individualisierte Therapieoption nach den drei vom G-BA genannten Kriterien **Vorthera-**prien, **Komorbiditäten** und **Mutationsstatus** darstellt.

Die Studie ASCEMBL 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.

In der ersten Nutzenbewertung von Asciminib (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-865) kam der G-BA auf Grundlage der eingereichten Daten zur ASCEMBL-Studie zu der Schlussfolgerung, dass ein geringer Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib im betrachteten Anwendungsgebiet vorliegt (5). Der G-BA erkannte die deutlichen Vorteile bezüglich Nebenwirkungen an und stützte die Nutzenbewertung vornehmlich hierauf. Jedoch fehlten zum damaligen Zeitpunkt Analysen, welche die Robustheit der patientenberichteten Endpunkte bezüglich Morbidität trotz abnehmender Rücklaufquoten geeignet zeigen konnten.

Der G-BA zog aufgrund der geringen Rücklaufquoten die Ergebnisse der präspezifizierten MMRM-Analysen für den Zeitpunkt zu Woche 8 bzw. zu Woche 12 anstelle der Überlebenszeitanalysen heran, da eine Verzerrung der Überlebenszeitanalysen laut G-BA nicht auszuschließen gewesen sei (5). Der Zeitpunkt zu Woche 8 bzw. Woche 12 wurde gewählt, da hier die Rücklaufquoten für beide Behandlungsarme noch $\geq 70\%$ betrugen. Auf binäre Responderanalysen zu Woche 8 bzw. Woche 12 mit den anerkannten Responsekriterien konnte nicht zurückgegriffen werden, da diese zum Zeitpunkt der damaligen Nutzenbewertung nicht vorlagen.

Mit dem vorliegenden Dossier wurde diese Lücke geschlossen. Die eingereichten binären Responderanalysen unter Anwendung der anerkannten Relevanzschwelle zum Zeitpunkt zu Woche 8 (MDASI-CML, EQ-5D VAS) bzw. zu Woche 12 (PGIC) entsprechen den Anforderungen des G-BA in Bezug zu den Rücklaufquoten für jeweils beide Behandlungsarme ($\geq 70\%$) und zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib bei der Morbidität (MDASI-CML). Konkret zeigt sich die Überlegenheit bei der Morbidität in statistisch signifikanten Vorteilen von Asciminib gegenüber Bosutinib beim Gesamtscore „Symptom“ des MDASI-CML sowie den Items Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Diarrhö des MDASI-CML.

Außerdem wurden im vorliegenden Dossier zusätzliche Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die mit niedrigen Rücklaufquoten geeignet umgehen. Es handelt sich hierbei um Imputationsverfahren

mit Jump-to-Reference- und Cross-Reference-Ansatz, bei welchen angenommen wird, dass sich die Effekte für Patienten mit fehlenden Werten zwischen den Behandlungsarmen wieder annähern. Trotz der Annäherung der Effekte zwischen den Behandlungsarmen ist bei den Imputationsverfahren mit Jump-to-Reference- und Cross-Reference-Ansatz auch über Woche 8 hinaus nach wie vor ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib nachweisbar.

Insgesamt stützen diese beschriebenen Sensitivitätsanalysen die Ableitung eines Zusatznutzens aus dem Bereich Morbidität. In der Gesamtschau ergibt sich seit der ersten Nutzenbewertung somit eine verbesserte und robustere Datenlage, mit Vorteilen bei der Morbidität, für welche in der ersten Nutzenbewertung noch keine für den G-BA geeigneten Nachweise vorlagen. Zudem wurden in diesem Dossier zwei neue Datenschnitte berücksichtigt, die eine längere Beobachtungsdauer aufweisen als der Datenschnitt, auf welchem die erste Nutzenbewertung beruhte. Auf Basis dieser neuen Datenlage ergibt sich somit ein höheres Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur Nutzenbewertung des G-BA. Eine Einstufung des Zusatznutzens als beträchtlich anstelle von gering wird als angemessen angesehen. Der Zusatznutzen von Asciminib, welcher anhand der ASCEMBL-Studie in diesem Dossier abgeleitet wird, gilt für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt. In Tabelle 4-3 ist der Zusatznutzen für diese Teilpopulation zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCSEMBL (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib
Morbidität	+
- MMR zu bzw. bis zu Woche 24/48/96 - Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse^b) - Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Items Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö, Gefühl von Unwohlsein)^c - Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“)^d	+ + + +
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	+
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“)^d	+
Nebenwirkungen	+
- Gesamtraten UE – Zeit bis zum ersten Auftreten (UE jeglichen Schweregrads, schwere UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE) - UE von besonderem Interesse – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität, Hepatoxizität^e, Überempfindlichkeit) - UE von besonderem Interesse – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie) - UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) - UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag, Erbrechen) - UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie, Thrombozytopenie)	+ + – + + –
MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, UE: unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), PT: Preferred Term, vs.: versus + statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib – statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib a: Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise ergaben sich zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023. b: Als konkurrierende Ereignisse galten ein Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) e: Einschließlich Laborparameter	

Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib begründet sich 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 **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 Reduktion von leukämischen Zellen 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 schwerwiegender bzw. belastender **Symptomatik gemäß MDASI-CML nachgewiesen (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö)**. 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 Gesamtscore des **MDASI-CML „Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens“**, welcher Aspekte der Lebensqualität abbildet, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann somit ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet werden.
- Wie die Ergebnisse zu **Nebenwirkungen** zeigen, ist die Asciminib-Therapie im Vergleich zu Bosutinib zudem mit einer relevanten Vermeidung von schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE assoziiert. Zudem traten unter Asciminib zahlreiche AESI und UE nach SOC und PT statistisch signifikant weniger häufig auf als unter Bosutinib. So traten z. B. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen der Haut (Ausschlag) statistisch signifikant seltener unter Asciminib als unter Bosutinib auf. Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Asciminib zeigten sich demgegenüber bei nur sehr wenigen UE (AESI/PT Thrombozytopenie, PT Arthralgie), die zudem vorübergehend bzw. nicht schwerwiegend waren. Unter Abwägung des Schweregrades der UE 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.

Zusammenfassend 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, Symptomatik gemäß MDASI-CML), einer Verbesserung der Lebensqualität (Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens gemäß MDASI-CML) sowie einer relevanten Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (geringere Gesamtraten UE, AESI und UE nach SOC und PT). In der **Gesamtschau** ergibt sich für Asciminib ein **Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt.

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.

Hintergrund

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). Die Zulassung für die Vermarktung von Asciminib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden, wurde am 25. August 2022 durch die Europäische Kommission basierend auf der Studie ASCEMBL erteilt (1, 2).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (3) und § 12 Nr. 1 der VerfO des G-BA (4) galt der medizinische Zusatznutzen für Asciminib (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) bereits durch die Zulassung als belegt. Daraufhin hat der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudie ASCEMBL festgestellt (4). Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 16. März 2023 wurde basierend auf der Studie ASCEMBL ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib im oben genannten Anwendungsgebiet festgestellt (5).

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, wenn der Umsatz des Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt (3). Mit dem Schreiben vom 18.02.2025 hat der G-BA die Novartis Pharma GmbH darüber informiert, dass er davon ausgeht, „dass der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden [...] zum Ende des im Aufforderungsschreiben bestimmten Zeitraums, d.h. spätestens am 31. Dezember 2024 einen Betrag von 30 Millionen Euro überstiegen hat.“ (6). Das Dossier für die Nutzenbewertung von Scemblix® mit den vollständigen Nachweisen zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei gemäß Kapitel 5 § 5 Absatz 1 bis 7 Verfo bis zum 1. Juni 2025 beim G-BA einzureichen (6).

Zielsetzung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Asciminib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, bewertet.

Patientenpopulation

Das für die Fragestellung betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden (8).

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung und die damit hier relevante Intervention ist der Inhibitor der ABL/BCR::ABL1-Tyrosinkinase Asciminib (Scemblix®). Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden (8).

Vergleichstherapie

Zur Beantwortung der Fragestellung wird aufgrund der vorhandenen Evidenz der ASCEMBL-Studie Bosutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Bosutinib fällt unter die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie einer „individualisierte[n] Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib“ (siehe hierzu auch Modul 3 Abschnitt 3.1) (9). Da in der Studie ASCEMBL ein direkter Vergleich mit Bosutinib stattfand, bietet sie Evidenz für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus eine individualisierte Therapieoption darstellt. Weitere Details zur Verabreichung von Bosutinib in der Studie ASCEMBL in Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.1. Gemäß Fachinformation von Bosutinib beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Bosutinib einmal täglich (10).

Endpunkte

Zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asciminib werden im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevante Endpunkte aus den Endpunktkategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* herangezogen. Die Endpunkte, die in der dem Dossier zugrundeliegenden Studie ASCEMBL erhoben wurden, sind in Abschnitt 4.2.5.2 im Detail beschrieben.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden nur randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials; RCT) (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen.

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 tabellari-schen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. un-terschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kri-terien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib	Andere Vergleichstherapien
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
5	Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT	Andere Studientypen als RCT (Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Einzelfallberichte (Case Reports), gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen etc.)
6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen
7	Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden
Ph+ CML-CP: Philadelphia Chromosom positive chronisch myeloische Leukämie in der chronischen Phase, RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

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.

Um relevante Studien für den Vergleich von Asciminib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane Central Register of Clinical Trials ab 1991 bis einschließlich Februar 2025). Die Suche für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte am 13.03.2025.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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 (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/arzneimittel-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 0 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.

In folgenden öffentlichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde nach klinischen Studien mit Asciminib analog zur bibliografischen Recherche gesucht:

- clinicaltrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/the-ictrp-search-portal>).

Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In den folgenden Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche):

- Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/>),
- Arzneimittelinformationssystem (https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/_node.html).

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 nicht.

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.

Die Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Asciminib im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht. Für Asciminib liegt im relevanten Anwendungsgebiet eine Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-10-01-D-865 vor. Diese entspricht der Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan Drug, welche auf der Studie ASCEMBL basiert. Es wurden keine weiteren Nutzenbewertungen zu Asciminib im relevanten Anwendungsgebiet auf der Internetseite des G-BA identifiziert. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Verfahrensordnung nicht.

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

4.2.3.5 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.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Falls die Einstufung als ‚hoch‘ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als ‚hoch‘ bewertet. Ansonsten wurden endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt, wie Maskierung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als ‚hoch‘ bewertet, führte dies nicht zum Ausschluss der Daten zu diesem Endpunkt. Die Bewertung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und dem statistischen Analyseplan (SAP) entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item befindet sich in Anhang 4-E.

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 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

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.

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.

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.

Im Rahmen der Recherche für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet wurde die Studie ASCEMBL (Novartis-Studiencode: CABL001A2301; EudraCT-Nummer: 2016-002461-66; ClinicalTrials.gov-Nummer: NCT03106779) identifiziert, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. In der vorherigen Nutzenbewertung zu Asciminib im selben Anwendungsgebiet hat der G-BA aufgrund des Orphan-Drug Status bereits einen geringen Zusatznutzen von Asciminib festgestellt. Die damalige Bewertung beruhte auf dem 3. Datenschnitt der Studie ASCEMBL vom 06.10.2021 (5).

Im Folgenden sind die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie ASCEMBL erhoben wurden, sowie deren Ergebnisdarstellung und Statistik für das vorliegende Dossier beschrieben.

Patientencharakteristika

- Alter
- Altersklasse
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Gewicht
- Körpergröße
- Body Mass Index (BMI)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status
- Geografische Region
- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)-Land
- Zeit seit Erstdiagnose der CML
- Extramedulläre Beteiligung
- Lokalisation der extramedullären Beteiligung
- BCR::ABL1 Mutation
- BCR::ABL1 Verhältnis zu Studienbeginn
- Anteil der Blasten im Knochenmark
- Anteil der Promyelozyten im Knochenmark
- Anteil der Blasten und Promyelozyten im Knochenmark
- Jegliche andere Chromosomenaberration in Ph+-Metaphasen
- Jegliche andere Chromosomenaberration in Ph--Metaphasen
- Anteil der Ph+-Metaphasen im Knochenmark

- Majores zytogenetisches Ansprechen (MCyR)
- Vorherige Einnahme von TKI
- Anzahl vorheriger TKI
- Therapielinie der randomisierten Studienmedikation
- Grund für Abbruch der letzten TKI-Therapie
- Vorherige Nicht-TKI-Therapie

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (11). Im Speziellen sind *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* patientenrelevante Zielgrößen. Ein Überblick der in diesem Dossier dargestellten Endpunkte inklusive Operationalisierung und Auswertung ist in Tabelle 4-5 zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Im Dossier dargestellte Endpunkte

Endpunkte	Operationalisierung	Auswertung
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Todesfall	Ereigniszeitanalyse
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise ^b oder dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache	Ereigniszeitanalyse
Progression in die Blastenkrise	Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression in die Blastenkrise ($\geq 30\%$ Blasten in Blut oder Knochenmark)	Ereigniszeitanalyse
Therapieversagen ^a	Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieversagens	Ereigniszeitanalyse
Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response; MMR)	Anteil der Patienten mit MMR zu Woche 24, 48 und 96	Binäre Analyse
	Anteil der Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis zu Woche 24, 48 und 96 ein MMR erreicht hatten („kumulatives MMR“)	Binäre Analyse
	Zeit bis zum MMR	Ereigniszeitanalyse
	Dauer des MMR	Ereigniszeitanalyse
Tiefes molekulares Ansprechen ^a (molecular response 4; MR4 und molecular response 4,5; MR4,5)	Anteil der Patienten mit MR4 bzw. MR4,5 zu Woche 24, 48 und 96	Binäre Analyse
	Anteil Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis zu Woche 24, 48 und 96 ein MR4 bzw. MR4,5 erreicht hatten („kumulatives MR4 bzw. MR4,5“)	Binäre Analyse
	Dauer des MR4 bzw. MR4,5	Ereigniszeitanalyse
	Anteil der Patienten mit CCyR zu Woche 24, 48 und 96	Binäre Analyse

Endpunkte	Operationalisierung	Auswertung
Komplettes zytogenetisches Ansprechen ^a (Complete cytogenetic response; CCyR)	Anteil der Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis zu Woche 24, 48 und 96 ein CCyR erreicht hatten („kumulatives CCyR“)	Binäre Analyse
	Dauer des CCyR	Ereigniszeitanalyse
Symptomatik gemäß MD Anderson Symptom Inventory (MDASI)-CML	Zeit bis zur ersten Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 2 Punkten (Einzelitems) bzw. $\geq 1,5$ Punkten (Gesamtscores)	Ereigniszeitanalyse
	Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 2 Punkten (Einzelitems) bzw. $\geq 1,5$ Punkten (Gesamtscores) zu Woche 8	Binäre Analyse
	Veränderung seit Studienbeginn	Stetige Analyse ^c
Gesundheitszustand gemäß EuroQol 5 Dimension (EQ-5D) visueller Analogskala (VAS)	Zeit bis zur ersten Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) bzw. 7 und 10 Punkten (Spruchpraxis des G-BA (12))	Ereigniszeitanalyse
	Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) bzw. 7 und 10 Punkten (Spruchpraxis des G-BA (12)) zu Woche 8	Binäre Analyse
	Veränderung seit Studienbeginn	Stetige Analyse ^c
Gesundheitszustand gemäß Patient Global Impression of Change (PGIC)	Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Sinne eines Erreichens der Skalenwerte 5, 6 oder 7	Ereigniszeitanalyse
	Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im Sinne eines Erreichens der Skalenwerte 5, 6 oder 7 zu Woche 12	Binäre Analyse
	Veränderung seit Studienbeginn	Stetige Analyse ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-CML ^a	Zeit bis zur ersten Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite)	Ereigniszeitanalyse
	Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 12	Binäre Analyse
	Veränderung seit Studienbeginn	Stetige Analyse ^c
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Zeit bis zum ersten Auftreten von UE: - Gesamtraten UE (jeglichen Schweregrads, schwere UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE) - UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest; AESI): jeglichen Schweregrads, CTCAE-Grad 1-2, CTCAE-Grad ≥ 3, schwerwiegende AESI) - UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT	Ereigniszeitanalyse

Endpunkte	Operationalisierung	Auswertung
CML: chronisch myeloische Leukämie, MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MR4/4,5: tiefes molekulares Ansprechen (molecular response 4/4,5), CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response), MDASI-CML: MD Anderson Symptom Inventory-CML, EQ-5D: EuroQol 5 Dimension, VAS: visuelle Analogskala, PGIC: Patient Global Impression of Change, WPAI-CML: Work Productivity and Activity Impairment-CML, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, SOC: Systemorganklasse (system organ class) a: Diese Endpunkte sind gemäß G-BA nicht patientenrelevant und werden daher ergänzend in Modul 4 dargestellt, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. b: Vor der Einführung zielgerichteter TKI wurde die CML meist mit einem dreistufigen natürlichen Verlauf beschrieben, der aus einer chronischen Phase, einer akzelerierten Phase und schließlich der Blastenkrise bestand (13). Heutzutage wird die Bezeichnung der akzelerierten Phase gemäß WHO-Klassifizierung aus dem Jahr 2022 nicht mehr verwendet (14). Man spricht nur noch von einer chronischen Phase und einer Blastenphase (für weitere Details siehe Modul 3). Da die Studie noch vor der Einführung der neuen WHO-Klassifizierung geplant wurde, enthält dieser Endpunkt noch den alten Begriff „akzelerierte Phase“. c: Stetige Analysen werden nicht in Modul 4, sondern ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 präsentiert.		

Die im Folgenden näher beschriebenen Endpunkte sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt (4). Im Dossier werden die Todesfälle pro Studienarm aufgrund jeglicher Ursache dargestellt sowie die Dauer bis zum Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Der Endpunkt kann als valide angesehen werden, da er eine objektive Bewertung darstellt.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten unter anderem die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer (4). Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war 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 bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert.

Vor der Einführung zielgerichteter TKI wurde die CML meist mit einem dreistufigen natürlichen Verlauf beschrieben, der aus einer chronischen Phase, einer akzelerierten Phase und schließlich der Blastenkrise bestand (13). Heutzutage wird die Bezeichnung der akzelerierten Phase gemäß WHO-Klassifizierung aus dem Jahr 2022 nicht mehr verwendet (14). Man spricht nur noch von einer chronischen Phase und einer Blastenphase (für weitere Details siehe Modul 3). Da die Studie noch vor der Einführung der neuen WHO-Klassifizierung geplant wurde, enthält dieser Endpunkt noch den alten Begriff „akzelerierte Phase“.

Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben wird bei Nutzenbewertungsbeschlüssen zu Arzneimitteln in den Tragenden Gründen des G-BA häufig angegeben, dass innerhalb des G-BA unterschiedliche Ansichten in Bezug zur Patientenrelevanz dieses Endpunkts bestünden (15-17). In der ersten Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan-Drug wurde das progressionsfreie Überleben nicht als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt, da sich der Endpunkt aus Sicht des G-BA *„aus patientenrelevanten Komponenten (Tod, Progression in Blastenkrise) und nicht patientenrelevanten Komponenten (Progression in akzelerierte Phase)“* zusammensetze (5). In der ersten Nutzenbewertung zu Bosutinib als Orphan-Drug wurde das progressionsfreie Überleben hingegen durch den G-BA in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt und bewertet (16). Der G-BA merkte in dieser Bewertung zusätzlich an, dass der Endpunkt *„[...] aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen [ist]“* (16).

Novartis ist der Ansicht, dass das progressionsfreie Überleben einen patientenrelevanten Endpunkt für das vorliegende Anwendungsgebiet darstellt. In den einschlägigen Leitlinien wird beschrieben, dass die Vermeidung des Voranschreitens der Erkrankung in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise eines der zentralen Therapieziele bei der Behandlung der CML mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) ist (18-22). Durch die fortschrittliche Behandlung mit TKI haben sich die Überlebenschancen von CML-Patienten enorm verbessert und als weiteres Therapieziel wird in den Leitlinien daher sogar eine mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung sowie eine therapiefreie Remission angegeben. Ein Unterschied in der Gesamtmortalität ist aufgrund der hohen Lebenserwartung der Patienten daher schwer zu zeigen. Das progressionsfreie Überleben ist für die Patienten von hoher Bedeutung, da ein Voranschreiten der Erkrankung in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise eine hohe Belastung darstellt. Beispielsweise gelten laut Leitlinien Patienten in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise als Hoch-Risiko-Patienten und es ist ein Therapiewechsel oder eine Stammzelltransplantation erforderlich (19). Darüber hinaus ist die Langzeitprognose einer weiteren Behandlung mit TKI bei Patienten in der Blastenkrise schlecht (19). Die Progression in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise bedeutet für Patienten somit einen Einschnitt in den bisherigen Behandlungsalltag und folglich eine starke emotionale Belastung.

Weiterhin gehört die Messung des progressionsfreien Überlebens als Endpunkt bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht dem progressionsfreien Überleben in ihrer Leitlinie *„Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“* per se eine direkte Patientenrelevanz zu: *„Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“* (23).

Das progressionsfreie Überleben, wie es für das vorliegende Dossier als Endpunkt definiert war, ist somit aus Sicht von Novartis patientenrelevant.

Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem progressionsfreien Überleben pro Studienarm dargestellt sowie die Dauer bis zum ersten Auftreten einer Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise oder dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Progression in die Blastenkrise

Eine Blastenkrise mit einem überschießenden Anteil an unreifen Blutzellen (Blasten) im Blut entwickelt sich aufgrund einer andauernden BCR::ABL1-Aktivität, welche zu einer genetischen Instabilität und Ansammlung von zusätzlichen chromosomalen Aberrationen führt (24). Sie stellt das Endstadium der CML dar und äußert sich ähnlich wie eine akute Leukämie mit Symptomen wie Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Knochenschmerzen, Nachtschweiß, Müdigkeit, Fieber, Blutungen und einer allgemeinen Anfälligkeit für Erkrankungen (24, 25). Sobald die Blastenkrise erreicht ist, beträgt die zu erwartende Überlebensdauer weniger als ein Jahr und die betroffenen Patienten sterben in der Regel aufgrund von Infektionen oder Blutungen (19). Wegen der hohen Krankheitslast ist die Progression in die Blastenkrise daher als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wurde zudem durch den G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CML bestätigt (5, 26, 27).

Eine Blastenkrise war in der Studie ASCEMBL durch das Vorhandensein von mindestens 30 % Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmarkaspirat definiert. Eine Blastenkrise kann alternativ als Nachweis extramedullärer Beteiligung (ausgenommen Hepatosplenomegalie) mittels Biopsie definiert werden. Das letztere Kriterium wurde in der Studie ASCEMBL jedoch nicht erhoben. Die Erhebung in der ASCEMBL-Studie kann als valide angesehen werden, da es sich um eine objektive Bewertung handelt. Die Validität des Endpunkts wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren von Asciminib als Orphan-Drug bereits durch den G-BA bestätigt (28).

Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit Progression in die Blastenkrise pro Studienarm dargestellt sowie die Dauer bis zum ersten Auftreten einer Progression in die Blastenkrise über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Ergänzende Darstellung: Zeit bis zum Therapieversagen

Ein Therapieversagen war gemäß der ELN-Kriterien (29) definiert als:

- Kein komplettes hämatologisches Ansprechen (complete hematologic response; 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 des partiellen zytogenetischen Ansprechens (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)

In der vorherigen Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan-Drug wurde dieser Endpunkt vom G-BA nicht berücksichtigt mit der Begründung, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt handle, der überwiegend durch Laborbefunde bzw. hämatologische Parameter erhoben werde, die nicht unmittelbar patientenrelevant seien (28). Das Therapieversagen sei außerdem durch das molekulare Ansprechen bzw. das zytogenetische Ansprechen sowie bei den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen bereits erfasst (28). Der Endpunkt *Zeit bis zum Therapieversagen* wird in diesem Dossier daher ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen.

Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit Therapieversagen pro Studienarm dargestellt und die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieversagens über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Therapieansprechen

Gutes molekulares Ansprechen (MMR)

Das MMR wurde durch molekulares Monitoring basierend auf dem *BCR::ABL1*-Transkriptspiegel auf der internationalen Skala (*BCR::ABL1*^{IS}) bewertet und ist definiert als ein *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,1 % (19). Das molekulare Monitoring erfolgte mittels real-time quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (RQ-PCR). 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 (19, 22).

Das MMR ist ein prognostischer Faktor für klinische Langzeitergebnisse (progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) und aus diesem Grund für den Patienten von besonderer Relevanz. So war in der deutschen CML-Phase-IV-Studie (CML Study IV) das Erreichen eines MMR nach 12 Monaten mit einem besseren OS (95,3 % vs. 89,8 %) und PFS (95,3 % vs. 86,8 %), nach 5 Jahren assoziiert (Responder vs. Non-Responder) (30). Im Langzeit Follow-up der IRIS-Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei 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 (31). Aktuelle Leitlinien beschreiben zudem, dass das Erreichen des MMR bei der Behandlung der CML-CP nach 12 Monaten mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit für eine

Krankheitsprogression verbunden ist (19, 22). 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]“ (32). Des Weiteren erkennt der G-BA das MMR als „relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung“ in der klinischen Praxis an (26).

Gemäß Expertenmeinung sollte bei suboptimalem Ansprechen auf zwei oder mehr TKI umgehend eine allo-SZT in Erwägung gezogen werden (19). Bei einer Transplantation ist zu berücksichtigen, dass diese mit deutlich besseren Resultaten verbunden ist, wenn sich der Patient noch in chronischer Phase befindet (18). Somit kann durch das Monitoring des MMR die Wahrscheinlichkeit für den Erfolg einer allo-SZT für den individuellen Patienten besser evaluiert und die Therapieplanung dadurch optimiert werden.

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 (33, 34). 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 des MMR wird zudem von Patienten bestätigt (35). So zeigte die Phase-3-Studie BFORE an Patienten mit CML, dass ein besseres molekulares Ansprechen auf die TKI-Behandlung generell mit einer verbesserten Lebensqualität verbunden war (36).

Insgesamt ist das Erreichen eines MMR für die hier betrachtete, stark vorbehandelte Patientengruppe in Drittlinientherapie (oder höher) in Anbetracht der prognostischen, therapiedeterministischen Faktoren und des möglichen Einflusses 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.

Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit MMR zu Woche 24/48/96 pro Studienarm dargestellt sowie der Anteil an Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis Woche 24/48/96 ein MMR erreicht hatten. Außerdem wird die Zeit bis zum MMR und die Dauer des MMR über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Ergänzende Darstellung: Tiefes molekulares Ansprechen (MR4, MR4,5)

Das tiefe molekulare Ansprechen wurde durch molekulares Monitoring basierend auf dem *BCR::ABL1*-Transkriptspiegel auf der internationalen Skala (*BCR::ABL1*^{IS}) bewertet und ist definiert als ein *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,01 % (MR4) bzw. ≤ 0,0032 % (MR4,5) mittels RQ-PCR. In der vorherigen Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan-Drug, wurde dieser Endpunkt vom G-BA aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Das tiefe molekulare Ansprechen wird daher in diesem Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit MR4 bzw. MR4,5 zu Woche 24/48/96 pro Studienarm dargestellt sowie der Anteil an Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis Woche 24/48/96 ein MR4 bzw. MR4,5 erreicht hatten. Außerdem wird die Dauer des MR4 bzw. MR4,5 über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Ergänzende Darstellung: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)

Das CCyR war definiert als keine Ph⁺-Metaphasen im Knochenmark bei mindestens 20 analysierten Metaphasen. In der vorherigen Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan-Drug, wurde dieser Endpunkt vom G-BA aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Das CCyR wird daher in diesem Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit CCyR zu Woche 24/48/96 pro Studienarm dargestellt sowie der Anteil an Patienten, die zu mindestens einem Zeitpunkt bis Woche 24/48/96 ein CCyR erreicht hatten. Außerdem wird die Dauer des CCyR über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Symptomatik gemäß MDASI-CML

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 null (nicht vorhanden) bis zehn (so schlimm, wie man es sich vorstellen kann) erfasst. Mit sechs Items wird die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Symptome auf einer Skala von null (keine Beeinträchtigung) bis zehn (vollständig beeinträchtigt) gemessen.

Der Summenscore zur Symptomschwere wird wie folgt berechnet, sofern der Patient mindestens elf von 20 Items ausfüllt:

- $(\text{Summe der Werte der ausgefüllten Items}) / (\text{Anzahl der ausgefüllten Items})$.

Werden weniger als elf Items ausgefüllt, wird der Summenscore zur Symptomschwere als fehlend gewertet.

Der Summenscore zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens wird analog berechnet. Werden weniger als vier Items ausgefüllt, wird der Summenscore zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens als fehlend gewertet.

Der MDASI stellt laut G-BA ein valides Instrument dar, das zur Erfassung der Morbidität im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren von Asciminib als Orphan-Drug berücksichtigt wurde (28). Die CML-spezifische Version des MDASI (MDASI-CML) wurde in der entsprechenden Patientenpopulation validiert (37-39). Zudem wurde die Patientenrelevanz des MDASI-CML durch den G-BA mit dem Verweis auf § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bestätigt (28).

Obwohl der Fragebogen zum MDASI-CML hauptsächlich die Symptomatik erfasst und deshalb in diesem Dossier in der Endpunktkategorie Morbidität eingeordnet wurde, ist zu beachten, dass er auch Aspekte der Lebensqualität abdeckt. Insbesondere bei den letzten sechs Fragen des MDASI-CML, welche im Summenscore zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens zusammengefasst werden, geht es um die Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, der Stimmung, der Beziehungen zu anderen Menschen, dem Gehen und der Lebensfreude. Diese Faktoren sind unmittelbar mit der Lebensqualität von CML-Patienten verbunden. In einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Cabozatinib in der Indikation Schilddrüsenkarzinom hat der G-BA den MDASI entsprechend unterteilt behandelt (7). Dabei wurde der Summenscore zur Symptomschwere einschließlich der entsprechenden Symptomskalen in der Kategorie Morbidität berücksichtigt, während der Summenscore zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens einschließlich der oben genannten Lebensqualitätsskalen in der Kategorie Lebensqualität berücksichtigt wurde. Daher kann, selbst wenn der MDASI-CML in diesem Dossier bei der Morbidität dargestellt wird, bei statistischen signifikanten Ergebnissen für den Summenscore zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens eine Auswirkung auf die Lebensqualität abgeleitet werden.

Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 2 Punkten (Einzelitems) bzw. $\geq 1,5$ Punkten (Gesamtscores) (15 % der Skalenspannweite) ohne Imputation von fehlenden Werten als Hauptanalyse dargestellt. Zudem werden drei Sensitivitätsanalysen in Modul 4 dargestellt. Die Beschreibung zu diesen Sensitivitätsanalysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.4. Außerdem werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein zweiteiliges standardisiertes Instrument zur Messung des Gesundheitszustands bestehend aus dem EQ-5D-Index und der EQ-5D VAS (40). Laut G-BA wird der EQ-5D-Index lediglich als Nutzwert interpretiert und für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (41).

Mit der EQ-5D VAS bewertet der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von null (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) (40). Die EQ-5D VAS wurde vom G-BA bereits im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Asciminib als valide eingeschätzt und in die Bewertung einbezogen. Zudem wurde die Patientenrelevanz der EQ-5D VAS durch den G-BA mit dem Verweis auf § 2 Satz 3 AM-NutzenV bestätigt (28).

Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) bzw. 7 und 10 Punkten (Spruchpraxis des G-BA (12)) ohne Imputation von fehlenden Werten als Hauptanalyse dargestellt. Zudem werden drei Sensitivitätsanalysen in Modul 4 dargestellt. Die Beschreibung zu diesen Sensitivitätsanalysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.4. Außerdem werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie

deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

Gesundheitszustand gemäß Patient Global Impression of Change (PGIC)

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 eins (viel besser) bis sieben (viel schlechter).

Laut G-BA wurde die Validität des Endpunkts PGIC bereits in einer Vielzahl an Nutzenbewertungen gezeigt und die Validierung ist auf das Anwendungsgebiet der CML übertragbar (28). Zudem wurde die Patientenrelevanz der PGIC durch den G-BA mit dem Verweis auf § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bestätigt (28).

Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung im Sinne eines Erreichens der Skalenwerte 5, 6, oder 7 ohne Imputation von fehlenden Werten als Hauptanalyse dargestellt. Zudem werden drei Sensitivitätsanalysen in Modul 4 dargestellt. Die Beschreibung zu diesen Sensitivitätsanalysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.4. Außerdem werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergänzende Darstellung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-CML

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 WPAI stellt ein validiertes Instrument dar (42). Das Item bezüglich Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (Frage 6) adressiert laut G-BA einen patientenrelevanten Aspekt (28). Da die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten jedoch bereits im MDASI-CML abgebildet ist, wurden die Ergebnisse zu Frage 6 aus dem WPAI-CML Fragebogen in der vorherigen Nutzenbewertung zu Asciminib nicht vom G-BA berücksichtigt (28). Dieser Einschätzung des G-BA entsprechend werden die Ergebnisse des WPAI-CML in diesem Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die vom IQWiG akzeptierte Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) ohne Imputation von fehlenden Werten als

Hauptanalyse dargestellt. Zudem werden drei Sensitivitätsanalysen in Modul 4 dargestellt. Die Beschreibung zu diesen Sensitivitätsanalysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.4. Außerdem werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

Nebenwirkungen

Die Verringerung von Nebenwirkungen stellt gemäß § 3 Satz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (4).

Nebenwirkungen in Form von unerwünschten Ereignissen (UE) waren in der Studie ASCEMBL definiert als das Auftreten eines (oder die Verschlechterung eines bestehenden) unerwünschten Anzeichens, Symptoms oder eines medizinischen Zustands nach dem Unterzeichnen der schriftlichen Einverständniserklärung. Hierzu gehörten auch abnormale Laborwerte oder Testergebnisse, sofern sie klinische Anzeichen oder Symptome hervorriefen, als klinisch bedeutsam bewertet wurden, einen Behandlungsbedarf oder eine Änderung der Studienmedikation bewirkten.

UE wurden ursprünglich gemäß MedDRA Version 23.0 (Version 26.0 für den Datenschnitt vom 22.03.2023) 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.

Folgende Operationalisierungen zu Nebenwirkungen werden im Dossier dargestellt (weitere Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3.10).

Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen (analysiert über eine Ereigniszeitanalyse):

- UE/SUE/schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gesamt sowie nach SOC und PT
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- UE/SUE von besonderem Interesse nach Schweregrad

Statistische Analyse

Die Ergebnisse der Studie ASCEMBL werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse)***Patientenberichtete Endpunkte (MDASI-CML, EQ-5D VAS, PGIC, WPAI-CML)***

Zur Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte um die jeweilige Relevanzschwelle wurde ein Cox-Proportional-Hazards Modell verwendet und das Hazard Ratio (HR) inklusive entsprechendem 95 %-KI sowie p-Wert daraus berechnet. Im Modell wurde nach Altersgruppe (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und nach Vorliegen eines MCyR zum Zeitpunkt des Screenings (MCyR vs. kein MCyR) stratifiziert. Diese getrennte Stratifizierung wurde bei allen Endpunkten angewendet. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um die jeweilige Relevanzschwelle wurde für jede Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das zugehörige 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley mit log-log-Transformation ermittelt.

Gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG wurde aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiten bei den patientenberichteten Endpunkten (MDASI-CML, EQ-5D-5L, PGIC und WPAI-CML) die Zeit bis zur *ersten* Verschlechterung als Operationalisierung gewählt und keine Auswertungen zur *bestätigten* oder *dauerhaften* Verschlechterung durchgeführt (11, 43).

MMR

Für die Auswertung der Zeit bis zum primären Endpunkt MMR wurde ein Competing Risk Modell (Subdistribution Hazards Modell) stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR zum Zeitpunkt des Screenings gemäß IRT verwendet, um für konkurrierende Ereignisse zu adjustieren. Ein Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund oder ein Therapieversagen, ohne dass zuvor ein MMR erreicht wurde, wurden dabei als konkurrierende Ereignisse gewertet. Es wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert aus dem Subdistribution Hazards Modell berichtet.

Alle weiteren Endpunkte

Für die Ereigniszeitanalyse aller weiterer Endpunkte wurde ein Cox-Proportional-Hazards Modell stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR zum Zeitpunkt des Screenings, verwendet und das HR inklusive entsprechendem 95 %-KI daraus berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde aus einem Log-Rank-Test, in welchem ebenfalls nach Vorliegen eines MCyR zum

Zeitpunkt des Screenings stratifiziert wurde, berechnet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95 %-KI wurde für jede Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Binäre Analyse

Für die Analyse von binären Endpunkten werden die absoluten und relativen Häufigkeiten pro Behandlungsgruppe bzw. bei Responderanalysen die Häufigkeiten der Responder pro Behandlungsgruppe dargestellt. Die folgenden drei Effektschätzer wurden jeweils berechnet:

- Odds Ratio (OR)
 - OR, 95 %-KI und p-Wert wurden gemäß präspezifizierter Methodik des SAP basierend auf einem logistischen Regressionsmodell stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR zum Zeitpunkt des Screenings berechnet. Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten sind, wurde kein OR berechnet.
- Relatives Risiko (RR)
 - Das RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert wurde mit Hilfe des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, adjustiert nach Vorliegen eines McyR, zum Zeitpunkt des Screenings berechnet. Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten sind, wurde kein RR berechnet. Falls nur in einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, wurde pro Behandlungsarm jeweils ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzuaddiert.
- Risikodifferenz (RD)
 - Die RD mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert wurde mit Hilfe des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, adjustiert nach Vorliegen eines McyR, zum Zeitpunkt des Screenings berechnet.

Der Begriff „Risiko“ wird bei der Ergebnisbeschreibung unabhängig davon, ob ein Ereignis positiv oder negativ für die Patienten ist, verwendet.

Beim Endpunkt Ansprechen (inklusive der zugehörigen Operationalisierungen zum MMR, MR4/4,5 und CCyR) wurde für den p-Wert des RR und RD der Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test herangezogen.

Stetige Analyse

Stetige Analysen wurden nur für die patientenberichteten Endpunkte (MDASI-CML, EQ-5D VAS, PGIC und WPAI-CML) als ergänzende Analysen durchgeführt und werden im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 präsentiert. Bei den stetigen Analysen wurde die Veränderung der Gesamt-Scores bzw. Subskalen gegenüber Baseline mit Hilfe eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measures; MMRM) ausgewertet.

Es wird der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen sowie die Effektschätzer, einschließlich zweiseitiger 95 %-KI, dargestellt. Zusätzlich wird für beide Behandlungsarme die mittlere Veränderung (least square [LS] mean change) gegenüber Baseline zusammen mit dem Gesamteffekt aus dem MMRM angegeben. Die Analyse wurde basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) mit Hilfe der Full-Information-Maximum-Likelihood-Methode durchgeführt und es wurde dabei angenommen, dass fehlende Werte bedingt zufällig fehlten (missing at random; MAR)

Kovariaten in Modellen

In den verwendeten statistischen Modellen wurden jeweils geeignete Kovariablen berücksichtigt. Die genaue Beschreibung der jeweils eingeschlossenen Variablen befindet sich in den Fußnoten zu den jeweiligen Ergebnis-Tabellen.

Fehlende Werte

Bei den Responderanalysen zur Endpunkt-Operationalisierung *MMR zu Woche 24/48/96* wurden Patienten, die die Studienbehandlung aus jeglichem Grund vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt abgebrochen haben oder Patienten ohne vorhandene Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, als Patienten ohne MMR gewertet („Non-Responder“). Bei den Responderanalysen zur Endpunkt-Operationalisierung *MMR bis Woche 24/48/96* wurden Patienten ohne jegliches dokumentiertes Ansprechen, für die zu keinem Zeitpunkt eine auswertbare Erhebung vorlag, als Patienten ohne MMR bis zu diesem Zeitpunkt gewertet („Non-Responder“). Für alle weiteren Endpunkte wurden in den Hauptanalysen fehlende Werte nicht ersetzt. In zwei Sensitivitätsanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation mit einem Jump-to-Reference Ansatz und einem Cross-Reference Ansatz ersetzt. Das genaue Vorgehen ist in Abschnitt 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen beschrieben.

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

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.

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 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.

Da nur eine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurde, sind keine Meta-Analysen erforderlich.

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 Bei-

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.

spiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des 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 die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert.
- Progressionsfreies Überleben: Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, bevor ein Ereignis (Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise; Tod jeglicher Ursache) aufgetreten war, 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 IRT im Vergleich zu den Angaben im CRF (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 (44-47). Ebenso zeigten sich bei den für das vorliegende Dossier diesbezüglich durchgeführten Auswertungen (Berechnung der stratifizierten Modelle aller Endpunkte mittels Stratum gemäß IRT [Hauptanalyse] vs. Stratum gemäß CRF [Sensitivitätsanalyse]) konsistente Ergebnisse. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Stratifizierung gemäß CRF) werden im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 präsentiert.

Adressierung von geringen Rücklaufquoten und unterschiedlich langen Beobachtungsdauern bei patientenberichteten Endpunkten

In der Nutzenbewertung des G-BA im vorherigen Verfahren zu Asciminib wurde angemerkt, dass Rücklaufquoten von $\geq 70\%$ nur bis Woche 16 im Interventionsarm und bis Woche 12 (PGI-C) bzw. Woche 8 (MDASI-CML, EQ-5D-VAS) im Kontrollarm erreicht wurden. Zudem wichen die Beobachtungszeiten zwischen dem Interventions- und Kontrollarm voneinander ab,

weshalb eine Verzerrung der Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse nicht auszuschließen gewesen sei (28).

Gerade aus dem Grund der individuell unterschiedlichen Zensierungszeiten und unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen erscheint die Ereigniszeitanalyse als die am besten geeignete Analyse für den Vergleich der Behandlungsarme. Um eine potenzielle Verzerrung aufgrund einer möglichen sogenannten informativen Zensierung bei der Auswertung des neuen Datenschnitts einzuschätzen, wurden für das vorliegende Dossier neben der primären Ereigniszeitanalyse ohne explizite Imputation zusätzlich jeweils zwei Sensitivitätsanalysen mit Imputation von fehlenden Werten für die patientenberichteten Endpunkte durchgeführt. Hierfür wurden zwei unterschiedliche Annahmen für die Imputationsverfahren getroffen, die im Folgenden mit *Jump-to-Reference* und *Cross-Reference* bezeichnet sind. Diese beiden multiplen Imputationsverfahren wurden ausgewählt, um mit größtmöglicher Sicherheit zu gewährleisten, dass nicht fälschlicherweise ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien festgestellt wird, wenn kein wahrer Unterschied besteht.

Bei konventionellen multiplen Imputationsverfahren wird angenommen, dass sich Patienten aus den jeweiligen Behandlungsarmen mit fehlenden Werten gleich verhalten wie zuvor bzw. wie andere Patienten aus dem gleichen Behandlungsarm. Ein bestehender Therapieeffekt würde somit unverändert fortgeschrieben. Im Gegensatz dazu wird bei der *Jump-to-Reference* Imputation so imputiert, als ob alle Patienten, die nicht mehr weiter beobachtet wurden, für den jeweiligen Endpunkt Werte wie ähnliche Patienten aus der Referenz-Behandlung aufweisen würden. Als Referenz-Behandlung wurde hierfür der Asciminib-Arm gewählt. Die Wahl fiel insbesondere deshalb auf Asciminib, weil die Mehrzahl der fehlenden Werte im Bosutinib-Arm aufgetreten sind. Somit liegen für die Imputation mehr Daten aus dem Asciminib-Arm vor. Diese Art der Imputation hat zur Folge, dass sich die therapeutischen Effekte der beiden Behandlungsarme annähern und im Extremfall auf Null reduzieren.

Für die *Cross-Reference* Imputation wird so imputiert, als ob alle Patienten, die nicht mehr weiter beobachtet werden konnten, für den jeweiligen Endpunkt Werte wie ähnliche Patienten aus dem jeweils anderen Behandlungsarm aufweisen würden. Bei fehlenden Werten im Bosutinib-Arm wird mit Hilfe von Daten aus dem Asciminib-Arm imputiert und umgekehrt. Diese Art der Imputation führt ebenfalls dazu, dass sich die therapeutischen Effekte der beiden Behandlungsarme annähern. Im Gegensatz zur *Jump-to-Reference*-Imputation kehren sich die therapeutischen Effekte bei der *Cross-Reference*-Imputation im Extremfall um.

Sowohl die *Jump-to-Reference*- als auch die *Cross-Reference*-Imputation sind dazu geeignet, mit hoher Sicherheit auszuschließen, dass fälschlicherweise von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen wird, obwohl in Wahrheit kein Unterschied vorliegt.

Ereigniszeitanalyse mit Jump-to-Reference- und Cross-Reference-Imputation (nach Carpenter et al. 2013 (48))

Die beiden Imputationsmethoden *Jump-to-Reference* und *Cross-Reference* wurden auf Basis einer technisch sehr ähnlichen zugrunde liegenden Methodik – der referenzbasierten multiplen

Imputation – umgesetzt. Daher gelten die beschriebenen Spezifikationen für beide Imputationsmethoden, sofern nicht anders angegeben. Die Imputationsverfahren wurden auf die Veränderung seit Baseline in den Summenwerten des jeweiligen PRO-Fragebogens angewendet. Die fehlenden Werte eines Patienten wurden imputiert, falls der Patient mindestens einen Baseline-Wert und einen Post-Baseline-Wert bei einer geplanten Visite für das jeweilige PRO-Item aufwies. Für die Imputation fehlender PGIC-Werte reichte ein Post-Baseline-Wert des Patienten aus, da der PGIC-Score bereits eine Veränderung zur Baseline beschreibt. Nach Imputation der Veränderung seit Baseline in den Summenwerten der PRO-Fragebögen wurde mit Hilfe der jeweiligen Responseschwelle das Auftreten eines Ereignisses bestimmt.

Fehlende Werte wurden in zwei Kategorien unterteilt: fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) und fehlende Werte ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values). Fehlende intermediäre Werte sind fehlende Werte, für die ein früherer nicht fehlender Wert (einschließlich Baseline-Wert) und ein nachfolgender nicht fehlender Wert vorlagen. Bei fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt waren nach der letzten nicht fehlenden Endpunkt-Erhebung alle Werte für Erhebungen bei geplanten Visiten fehlend.

Intermediäre fehlende Werte wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert.

Fehlende Werte ab einem bestimmten Zeitpunkt wurden einmal mit der Jump-to-Reference- und einmal mit der Cross-Reference-Methode imputiert. Beide Methoden erfolgten in vier Schritten:

1. Im ersten Schritt wurde zunächst die mittlere Veränderung gegenüber Baseline für jeden Visitenzeitpunkt und die entsprechende Kovarianzmatrix separat für jeden Behandlungsarm imputiert. Dazu wurden 100 Zufallsstichproben für jeden dieser Werte aus der a-posteriori-Verteilung einer multivariaten Normalverteilung des empirischen Mittelwert-Vektors und der empirischen Kovarianzmatrix mit Hilfe der Monte Carlo Markov Chain Methode (MCMC) gezogen.
2. Im zweiten Schritt wurde für jeden Patient eine multivariate normalverteilte Stichprobe für die fehlenden Werte für jede der 100 im 1. Schritt simulierten Stichproben der a-posteriori-Verteilung gezogen. Die Parameter der verwendeten Normalverteilung ergaben sich dabei aus der Stichprobe der a-posteriori-Verteilung des Referenzarms bedingt auf die nicht fehlenden Werte des Patienten. Die n-ten Ziehungen der fehlenden Werte für jeden Patienten wurden zusammen mit allen nicht fehlenden Messungen in einem Imputationsdatensatz kombiniert, wodurch 100 Imputationsdatensätze entstanden.
3. Im dritten Schritt wurden an jedem Imputationsdatensatz mit Hilfe der jeweiligen Relevanzschwelle die Ereigniszeiten bestimmt und die Ereigniszeitanalyse durchgeführt.
4. Letztlich wurden nach der Generierung der 100 Datensätze mittels multipler Imputation die verschiedenen Schätzer der Ereigniszeitanalyse wie folgt berechnet. Für weitere methodische Details wird auf die Publikation von Moscovici et al. 2017 verwiesen (49):

Die **Anzahl der Ereignisse und Zensierungen** wurden anhand des arithmetischen Mittels berechnet und auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet.

Die Schätzer der **Ereigniswahrscheinlichkeiten** für die Kaplan-Meier Kurven (Ereignisrate und Standardfehler) wurden unter Verwendung einer komplementären log-log-Transformation berechnet. Die transformierten Schätzer wurden erst kombiniert und danach eine Rücktransformation durchgeführt, um die Ereigniswahrscheinlichkeiten und das 95 %-KI zu berechnen.

Die kombinierte **mediane Zeit bis zum Ereignis** wurde über den allgemeinen Ausdruck zur Schätzung des Überlebensperzentils berechnet. Das zugehörige 95 %-KI wurde aus kombinierten Ereigniswahrscheinlichkeiten und Standardfehlern (angenähert durch die Taylor-Reihen-Approximation der Varianz einer Funktion einer Zufallsvariable) berechnet.

Das **HR** inklusive zugehörigem 95 %-KI wurde durch Kombinieren der Modellkoeffizienten im logarithmischen Raum und anschließendem Potenzieren berechnet. Die Firth-Korrektur wurde angewendet, wenn mindestens ein Stratum (der Stratifizierungsvariable) in mindestens einem Arm keine Ereignisse aufwies.

Bei den **Subgruppenanalysen** wurde der p-Wert des Interaktionstests durch Transformation der Chi-Quadrat-verteilten in normalverteilte Teststatistiken durch eine Wilson-Hilferty-Transformation und anschließendes Kombinieren berechnet. Für den Fall, dass einige Imputationsstichproben keine gültigen Ergebnisse für den p-Wert des Interaktionstests enthielten, wurde der kombinierte p-Wert auf „nicht berechenbar“ gesetzt.

Binäre Responderanalysen zu Woche 8 bzw. Woche 12

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde für die patientenberichteten Endpunkte MDASI-CML, EQ-5D VAS und PGIC der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um die jeweilige Relevanzschwelle über binäre Responderanalysen zu Woche 8 (MDASI-CML, EQ-5D VAS) bzw. Woche 12 (PGIC) ausgewertet. Woche 8 bzw. Woche 12 wurden als Zeitpunkte gewählt, da hier bei mindestens 70 % der Patienten aus beiden Behandlungsarmen sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Follow-Up-Wert vorlag. Da für den WPAI-CML keine Erhebung zu Woche 8 vorgesehen war, wurde für diesen Endpunkt die darauffolgende Visite zu Woche 12 als Zeitpunkt für die Responderanalyse gewählt. Die verwendete statistische Methodik für die binären Analysen ist bereits in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

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 sowie Sensitivitätsanalysen.

Für die Subgruppenanalysen wurden die folgenden, im statistischen Analyseplan der Studie ASCEMBL prädefinierten Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Stratifikationsfaktor gemäß IRT: MCyR vs. kein MCyR
- Geschlecht: weiblich vs. männlich

- Abstammung: asiatisch vs. weiß vs. andere
- Altersklasse: $\geq 18 - < 65$ Jahre vs. ≥ 65 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. $\geq$ Fünftlinie
- Mit oder ohne BCR::*ABL1*-Mutation zu Woche 1 Tag 1: Wildtyp vs. mutiert
- BCR::*ABL*-Verhältnis 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 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 „Altersklasse“ war im statistischen Analyseplan definiert als $\geq 18 - < 65$ Jahre vs. ≥ 65 Jahre vs. ≥ 75 Jahre. Da in der ASCSEMBL-Studie zu Baseline insgesamt nur sechs Patienten ≥ 75 Jahre alt waren, wurden für die Subgruppenanalysen nach Altersklasse nur die Subgruppen $\geq 18 - < 65$ Jahre vs. ≥ 65 Jahre analysiert.

Subgruppenanalysen wurden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe durchgeführt. Bei binären Auswertungen wurde die Subgruppenanalyse nur durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten waren. Zudem wurden Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis aus der Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstests untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung $\times$ Subgruppenvariable erweitert. Ein p-Wert $< 0,05$ für den Interaktionsterm zeigt eine mögliche Effektmodifikation an. Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenmerkmale in Modul 4 dargestellt, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 zu entnehmen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden analog zu den Analysen in der Gesamtpopulation durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-KI und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet. Bei den Subgruppenanalysen wurde die Stratifizierung nach Vorliegen eines MCyR nur gemäß Interactive Response Technology (IRT) vorgenommen.

Es wurde keine Stratifizierung nach Vorliegen eines MCyR gemäß den Daten aus dem CRF durchgeführt.

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 Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende

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.

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 4-6: 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
CABL001A2301 (ASCEMBL)	ja	ja	abgeschlossen	<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.	• Asciminib 40 mg zweimal täglich • Bosutinib 500 mg einmal täglich
CABL001A2202	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 96 Wochen, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage	• Asciminib 40 mg zweimal täglich • Beste verfügbare Therapie (best available therapy; BAT)
CABL001AUS04	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> Bis zu 72 Wochen nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde.	• Asciminib 40 mg zweimal täglich (nur für Patienten ohne T315I-Mutation)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				<u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage	• Asciminib 80 mg einmal täglich (nur für Patienten ohne T315I-Mutation) • Asciminib 200 mg zweimal täglich (nur für Patienten mit T315I-Mutation)
BAT: beste verfügbare Therapie (best available therapy), mg: Milligramm, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor a: gemäß Entscheidung des Prüfarztes entweder ein TKI (Imatinib/Dasatinib/Nilotinib/Flumatinib), Interferon- α , Hydroxyharnstoff und Homoharringtonin oder eine Kombinationstherapie der genannten Wirkstoffe.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-6 bildet den Studienstatus zum 13.03.2025 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CABL001A2202	Übertragbarkeit der Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht gegeben.
CABL001AUS04	Kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Kriterium 3 in Tabelle 4-4).

Anmerkung zur RCT CABL001A2202:

Die Studie mit dem Novartis Studiencode CABL001A2202 (Abkürzung: A2202; ClinicalTrials.gov-Nummer: NCT04795427) ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie mit Asciminib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie in China (Best Available Therapy; BAT). Die Studie wurde ausschließlich in China durchgeführt und es wurden Patienten mit CML-CP ohne T315I-Mutation, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden,

eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf Asciminib oder BAT randomisiert. Insgesamt wurden 56 Patienten dem Asciminib-Arm zugeteilt und 28 Patienten dem BAT-Arm. Von den 28 Patienten aus dem BAT-Arm erhielten zwölf Patienten Nilotinib¹⁶, sieben Patienten Dasatinib, ein Patient Imatinib und neun Patienten Flumatinib. Da Flumatinib (nicht in Europa zugelassen) und Imatinib nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, reduziert sich die Anzahl der Patienten aus dem BAT-Arm, die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden von 28 Patienten auf 18 Patienten. Vor Randomisierung wurde für jeden Patienten festgelegt, ob er grundsätzlich für einen TKI in Frage kommt oder nicht. Erst nach Randomisierung wurde entschieden, welcher konkrete TKI (Nilotinib, Dasatinib, Imatinib oder Flumatinib) für die Patienten aus dem BAT-Arm verwendet werden soll. Somit kann die Anzahl der Patienten im Asciminib-Arm nicht entsprechend derjenigen Patienten reduziert werden, die eine Behandlung mit Flumatinib oder Imatinib (keine zweckmäßige Vergleichstherapie) erhalten hätten, wenn sie in den BAT-Arm randomisiert worden wären.

Grundsätzlich können auch chinesische Studien zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. In dieser speziellen Indikation ist jedoch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gegeben, was sich auch in den Baseline-Charakteristika der Studie A2202 zeigt. Es ist beispielsweise ersichtlich, dass Patienten in der Studie A2202 aus beiden Studienarmen ca. doppelt so häufig Mutationen am *BCR::ABL1*-Gen aufwiesen verglichen zu den Patienten aus der ASCEMBL-Studie (27,4 % vs. 12,9 %) (44, 50). Zudem hatten 54,8 % bzw. 34,5 % aller Patienten in der Studie A2202 in ihrer Krankheitsgeschichte eine verringerte Thrombozytenzahl bzw. eine verringerte Neutrophilenzahl (50), wohingegen in der ASCEMBL-Studie insgesamt nur 2,6 % bzw. 1,3 % der Patienten in ihrer Krankheitsgeschichte hiervon betroffen waren (44). In der Folge kam es im Verlauf der Studie A2202 außerdem zu häufigen Dosisunterbrechungen und/oder Dosisreduktionen wegen des hohen Anteils an Patienten mit Myelosuppression. Beispielsweise musste bei 57,1 % aller Patienten aus der Studie A2202 die Dosis der Studienmedikation aufgrund von reduzierten Thrombozytenzahlen reduziert und/oder unterbrochen werden (50). Im Gegensatz dazu wurde in der ASCEMBL-Studie nur bei 4,5 % (Asciminib-Arm) bzw. 1,3 % (Bosutinib-Arm) die Dosis der Studienmedikation aufgrund von verringerten Thrombozytenzahlen reduziert und/oder unterbrochen (44).

Diese Besonderheiten der Studie A2202 stehen in Zusammenhang mit einer Versorgung von CML-Patienten in China, die sich wesentlich von der Versorgung dieser Patienten in Deutschland unterscheidet, insbesondere aufgrund der folgenden Gesichtspunkte:

- In China wurde in der Primärversorgung eine **mangelhafte Diagnosequalität** festgestellt (51). Diese kann dazu führen, dass Patienten mit CML erst diagnostiziert werden, wenn sie schon symptomatisch sind und die CML weiter fortgeschritten ist.

¹⁶ Ein Patient im BAT-Arm begann eine Therapie mit Dasatinib und wechselte später zu Nilotinib. Hierfür wurde die Protokollabweichung „BAT medication changed during randomized study treatment“ festgehalten.

- Bei ostasiatischen bzw. chinesischen CML-Patienten wurde eine hohe Rate an **Myelosuppression** sowie eine hohe Rate an **Therapieresistenzen** festgestellt (52, 53).
- In China gibt es im Vergleich zu Deutschland eine **eingeschränkte** Auswahl an **Therapieoptionen** zur Behandlung von CML-Patienten mit mindestens zwei Vortherapien (54).
- In China wird der Behandlungserfolg einer TKI-Therapie bei CML-Patienten seltener als von den Leitlinien empfohlen überprüft (55). Dies kann zur späteren Entdeckung und schlechteren Prognose eines Rückfalls der CML führen.
- In China weisen die Krankenversicherungen unterschiedlich hohe Kostendeckungen auf (56), was dazu führen kann, dass eine **Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) nicht durchgeführt** wird, obwohl diese indiziert wäre.

Fazit zur Eignung der Studie A2202 für die Nutzenbewertung in Deutschland

Zusammenfassend unterscheidet sich die Versorgung von CML-CP-Patienten in China wesentlich von der Versorgung dieser Patienten in Deutschland. Dies spiegelt sich auch in der Studie A2202 wider. Die Ergebnisse der Studie A2202 sind somit nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Aus diesem Grund wurde die Studie A2202 nicht für die Nutzenbewertung von Asciminib herangezogen.

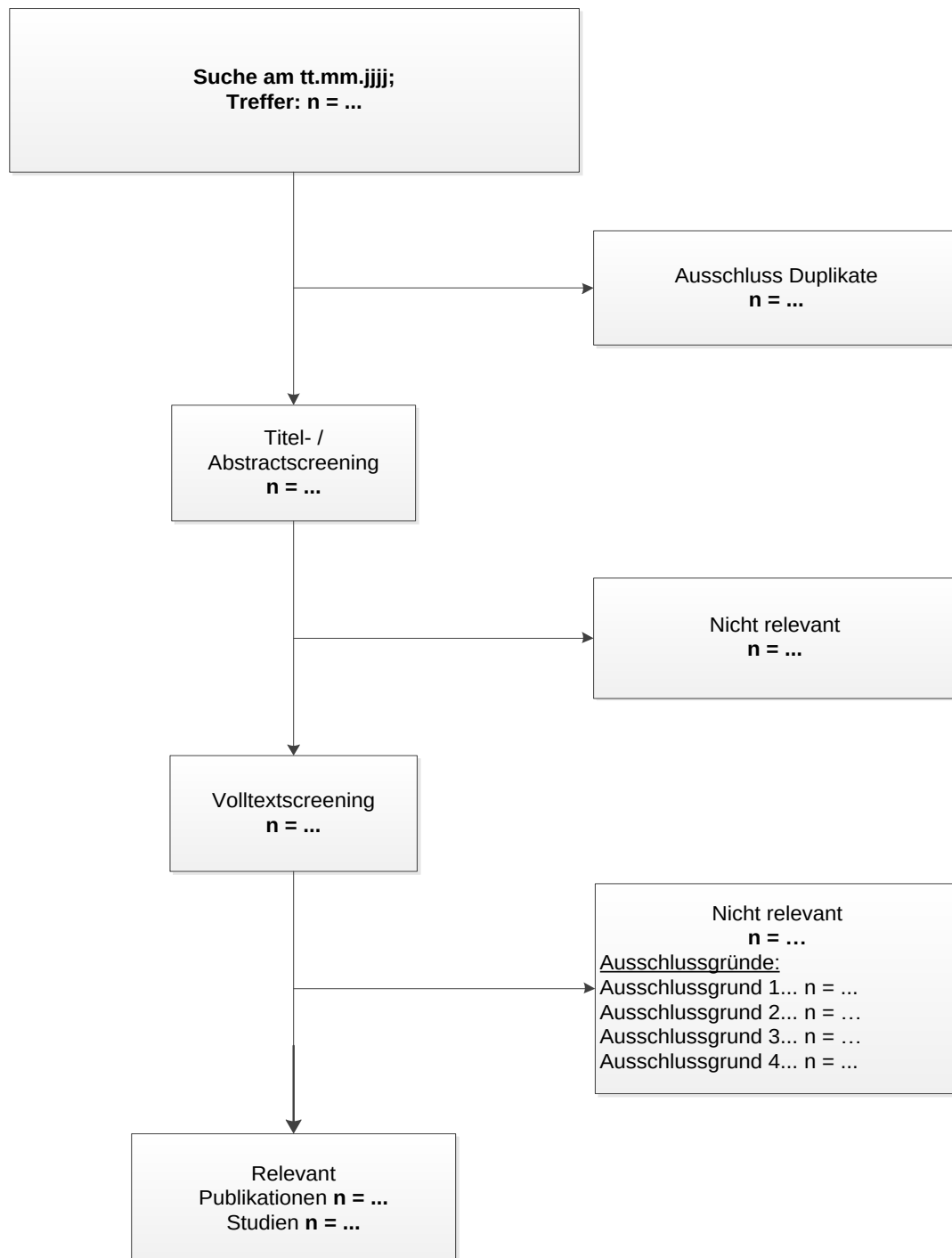
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



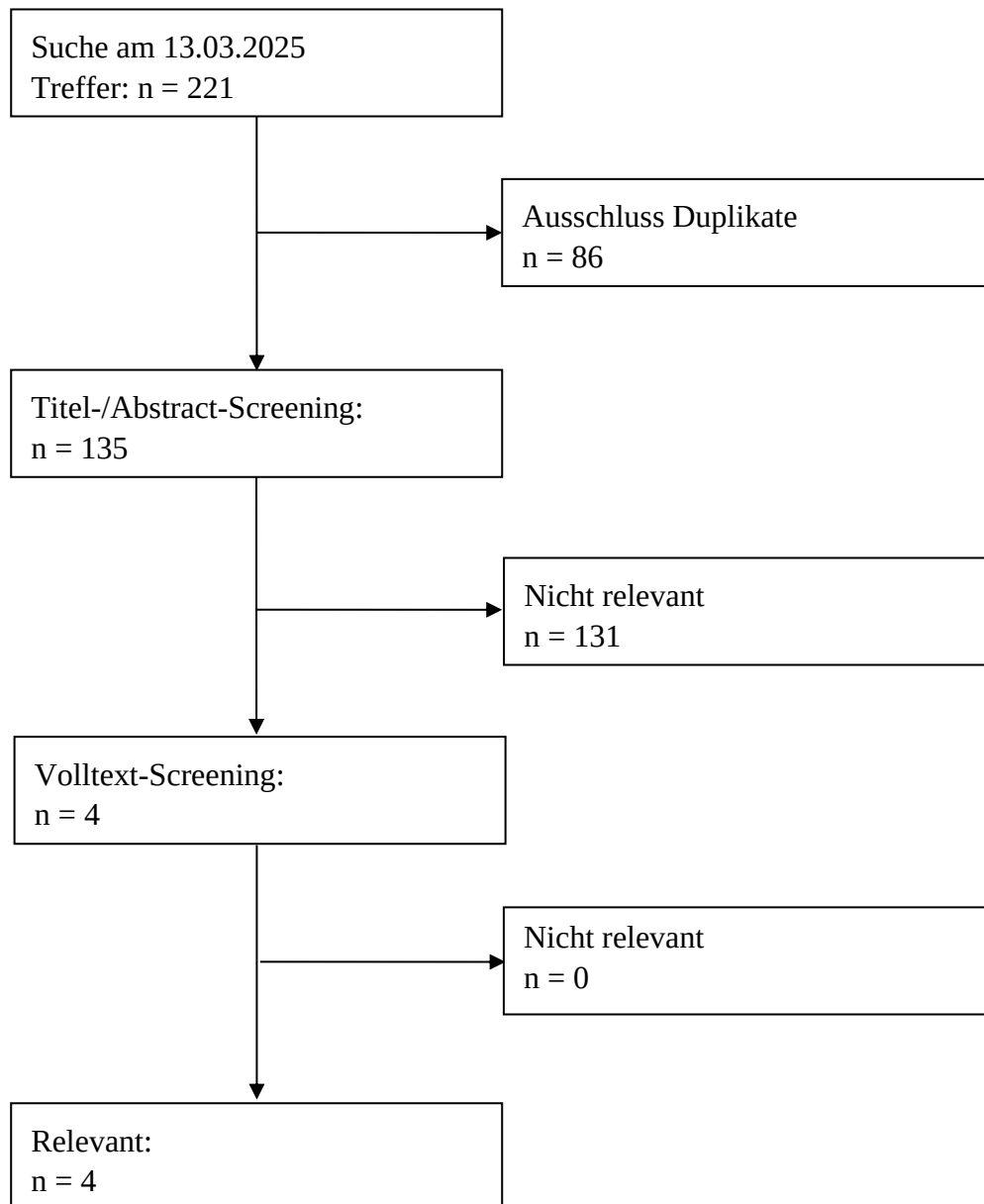


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche am 13.03.2025 wurden insgesamt 221 Studien identifiziert. Nach Bereinigung der Treffer um Dubletten verblieben für die Erstselektion 135 Treffer. Nach einer Durchsicht von Titel und Abstract konnten 131 Titel ausgeschlossen werden. Von den im Volltext gesichteten Literaturquellen wurden alle 4 Publikationen als relevant identifiziert. Hierbei handelt es sich um Publikationen zur Studie ASCEMBL (57-60)

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregis- ters/ der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
ASCEMBL	ClinicalTrials.gov: NCT03106779 (61)	ja	ja	abgeschlossen
	EU Clinical Trials Register: 2016-002461-66 (62)			
	ICTRP (63)			
	AMIce: keine Ergebnisbe- richte			
	Clinical Data (EMA): keine Ergebnisberichte			
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, AMIce: Arzneimittel-Informationssystem, EMA: Euro- pean Medicines Agency, EU: Europäische Union 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 4-8 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-8 bildet den Recherchestand zum 13.03.2025 ab.

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 4-6) 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 4-9: 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)
ASCEMBL	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-865) (64) G-BA Nutzenbewertung (D-865) (28)	Ja	Ja	Ja
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Tabelle 4-9 bildet den Recherchestand zum 13.03.2025 ab.

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 4-10: 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])
ASCEMBL	Ja	Ja	Nein	Ja (44-47, 65)	Ja (61-63)	Ja (28, 57-60, 64)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus 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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	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 4-19	<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) - Studienende: 04.12.2024 (5 Jahre nachdem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat)	<u>Primärer Endpunkt:</u> MMR zu Woche 24 <u>Zentraler sekundärer Endpunkt:</u> MMR zu 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 Therapieversagen - PFS - OS - MDASI-CML - PGIC - EQ-5D-5L - WPAI - UE

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

a: zur tatsächlichen Behandlungsdauer siehe Tabelle 4-21.

Tabelle 4-12: 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)	<u>Begleitmedikation</u> Jede Begleitmedikation, die zur unterstützenden Behandlung des Patienten als notwendig erachtet wurde, war erlaubt. Explizit verboten waren, je nach Studienmedikation: • 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 <u>Dosisanpassungen</u> Im Falle von Unverträglichkeiten bezüglich der Studienmedikation konnte die Gabe unterbrochen oder die Dosis reduziert werden. Die diesbezüglichen Kriterien sind im Protokoll hinterlegt (66). Für Asciminib war eine Dosisreduktion erlaubt (40 mg BID auf 20 mg BID), für Bosutinib waren zwei Dosisreduktionen erlaubt (500 mg QD auf 4 × 100 mg QD und auf 3 × 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. <u>Therapiewechsel:</u> Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie (29)) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten bei Erfüllen prädefinierter Kriterien (66) 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 Studienbehandlung 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 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografische Charakteristika)

Demografische Patientencharakteristika	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Alter (Jahre)		
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)
Weiß	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	154	76
Mittelwert (SD)	79,1 (18,33)	76,9 (20,82)
Median	78,2	75,0
Körpergröße (cm)		
n	153	76
Mittelwert (SD)	168,3 (10,74)	167,4 (10,13)
Median	168,0	167,0
Body Mass Index (kg/m²)		
n	153	76

Demografische Patientencharakteristika	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Mittelwert (SD)	27,9 (6,56)	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
Geografische Region – n (%)		
Europa ^a	90 (57,3)	45 (59,2)
Andere	67 (42,7)	31 (40,8)
OECD-Land – n (%)		
Ja	106 (67,5)	50 (65,8)
Nein	51 (32,5)	26 (34,2)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, kg: Kilogramm, N: Anzahl der Patienten gesamt, n: Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal, m ² : Quadratmeter, OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development, SD: Standardabweichung a: einschließlich Türkei und Russland		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Anamnese)

Krankheitsbezogene Anamnese	Asciminib (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)
Leber	1 (0,6)	1 (1,3)
CML: Chronisch myeloische Leukämie; n/N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse Knochenmarkaspiration)

Ergebnisse Knochenmarkaspiration	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
BCR::ABL1 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)	1,4 (1,70)	1,8 (2,19)
Median	1,0	1,0
Blasten (%) im Knochenmark nach Kategorien – 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)	3,5 (4,17)	2,8 (2,99)
Median	2,0	2,0
Blasten und Promyelozyten (%) im Knochenmark – n (%)		
n	140	71
Mittelwert (SD)	4,8 (4,56)	4,4 (3,93)
Median	4,0	3,0
Jegliche andere Chromosomenaberration in Ph⁺-Metaphasen – n (%)		
Ja	16 (10,2)	16 (21,1)
Nein	129 (82,2)	59 (77,6)
Fehlend	12 (7,6)	1 (1,3)
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)

Ergebnisse Knochenmarkaspiration	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Ph+-Metaphasen (%) im Knochenmark		
n	122	67
Mittelwert (SD)	61,0 (39,48)	64,4 (38,75)
Median	75,0	85,0
Ph+-Metaphasen (%) im Knochenmark nach Kategorien – n (%)		
> 95 %	40 (25,5)	25 (32,9)
> 65 % bis 95 %	26 (16,6)	13 (17,1)
> 35 % bis 65 %	11 (7,0)	8 (10,5)
> 0 % bis 35 %	26 (16,6)	16 (21,1)
0 %	19 (12,1)	5 (6,6)
Fehlend	35 (22,3)	9 (11,8)
MCyR – n (%)		
Ja	45 (28,7)	21 (27,6)
Nein	77 (49,0)	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	40 (25,5)	18 (23,7)
Ohne MCyR gemäß CRF	6 (3,8)	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)
BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CML: Chronisch myeloische Leukämie; CRF: Prüfbo- gen; IRT: Interactive Response Technology; MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen; n/N: Anzahl Pati- enten; Ph: Philadelphia-Chromosom; SD: Standardabweichung a: Einschließlich fehlende Knochenmarkaspirate, Knochenmarkaspirate von unzureichender Qualität und Knochenmarkaspirate mit weniger als 20 untersuchten Metaphasen. b: Die Übereinstimmungsrate zwischen Stratum gemäß IRT und Stratum gemäß CRF beträgt 85 % (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1.2).		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Vortherapien)

Krankheitsbezogene Vortherapien	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Vorherige TKI – n (%)		
Dasatinib	131 (83,4)	65 (85,5)
Imatinib	129 (82,2)	63 (82,9)
Nilotinib	103 (65,6)	56 (73,7)
Ponatinib	23 (14,6)	18 (23,7)
Andere	4 (2,5)	3 (3,9)
Radotinib	4 (2,5)	2 (2,6)
Anzahl vorheriger TKI – n (%)		
2	89 (56,7)	33 (43,4)
3	54 (34,4)	33 (43,4)
≥ 4	14 (8,9)	10 (13,2)
Therapielinie der randomisierten Studienmedikation		
3	82 (52,2)	30 (39,5)
4	44 (28,0)	29 (38,2)
≥ 5	31 (19,7)	17 (22,4)
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)
n/N: Anzahl Patienten; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Vorherige TKI: begonnen und beendet vor dem Beginn der Studienmedikation. Letzte TKI-Therapie: basiert auf dem Datum der ersten Gabe.		

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 ASCEMBL

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.

Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bosutinib ist Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet: „*Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib*“ (9). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 13. Februar 2025 (Vorgangsnummer 2024-B-301) wurde festgehalten, dass die individualisierte „*Behandlungsentscheidung [...] unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen [wird].*“ (9).

Da in der Studie ASCEMBL ein direkter Vergleich mit Bosutinib stattfand, bietet sie Evidenz für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des Mutationsstatus eine individualisierte Therapieoption darstellt. Im Folgenden wird genauer begründet, inwiefern Bosutinib für die in die ASCEMBL-Studie eingeschlossenen Patienten eine individualisierte Therapieoption nach den drei genannten Kriterien **Vortherapien**, **Komorbiditäten** und **Mutationsstatus** darstellt.

Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich Vortherapien

Das Anwendungsgebiet von Bosutinib (Bosulif®) lautet wie folgt:

„Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit: [...] Ph+ CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.“ (10)

Damit Bosutinib im Hinblick auf die **Vortherapien** für die Patienten im Bosutinib-Arm der ASCEMBL-Studie eine individualisierte Therapieoption darstellt, müssen demnach die TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib bereits ausgeschöpft sein oder sie dürfen aus anderen Gründen nicht als geeignete Behandlungsoption in Frage kommen. Imatinib ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch (2024-B-301) hat der G-BA „[...] *Imatinib in der vorliegenden Behandlungssituation einen untergeordneten Stellenwert eingeräumt und es wird nicht*

als eine Behandlungsoption in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten gesehen, die mit mindestens zwei TKI vorbehandelt sind.“ (9). Imatinib stellt somit für Patienten aus dem Bosutinib-Arm der ASCEMBL-Studie, die bereits mit mindestens zwei TKI vorbehandelt wurden, keine geeignete Behandlungsoption mehr dar.

In der ASCEMBL-Studie wiesen 45 von 76 Patienten (59,2 %) aus dem Bosutinib-Arm bereits Vorthapien sowohl mit Dasatinib als auch mit Nilotinib auf (siehe Anhang 4-G zu Modul 4). Zudem wiesen 85,5 % bzw. 73,7 % eine Vorthapie mit Dasatinib oder Nilotinib auf (siehe Tabelle 4-16). Des Weiteren waren bereits 23,7 % der Patienten aus dem Bosutinib-Arm mit Ponatinib vorbehandelt. In den Ausschlusskriterien der Studie ASCEMBL wurde darüber hinaus sichergestellt, dass Patienten, die bereits in der Vergangenheit mit Bosutinib behandelt wurden oder bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Bosutinib zu erwarten gewesen wäre, nicht in die ASCEMBL-Studie eingeschlossen werden. Dies wurde im Ausschlusskriterium 16 festgehalten (66):

„16. Previous treatment with or known/ suspected hypersensitivity to bosutinib or any of its excipients.“ (66)

Allein aufgrund des Kriteriums **Vorthapien** stellt Bosutinib somit für viele der Patienten im Bosutinib-Arm der ASCEMBL-Studie die einzige verbleibende Therapieoption dar.

Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich Komorbiditäten und Mutationsstatus

In den Ausschlusskriterien der Studie ASCEMBL wurde darüber hinaus sichergestellt, dass Patienten, die aufgrund von **Komorbiditäten** oder aufgrund ihres **Mutationsstatus** nicht für eine Behandlung mit Bosutinib in Frage kamen, von den Prüfarzten nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Das folgende Ausschlusskriterium 6, welches im Studienprotokoll zur ASCEMBL-Studie festgehalten wurde, gewährleistete, dass keine Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, deren Komorbiditäten nach Ansicht des Prüfarztes inakzeptable Sicherheitsrisiken für die Patienten darstellten (66):

„6. Severe and/or uncontrolled concurrent medical disease that in the opinion of the investigator could cause unacceptable safety risks or compromise compliance with the protocol (e.g. uncontrolled diabetes, active or uncontrolled infection, pulmonary hypertension)“ (66)

Ferner durften gemäß dem Ausschlusskriterium 1 keine Patienten in die Studie eingeschlossen werden, welche eine T315I- oder V299L-Mutation am *BCR:ABL1*-Gen aufwiesen, da Bosutinib bei diesen Mutationen unwirksam ist (19, 66):

„1. Known presence of the T315I or V299L mutation at any time prior to study entry“ (66)

Bei denjenigen Patienten aus dem Bosutinib-Arm, die noch nicht alle Optionen innerhalb ihrer Vorthapien ausgeschöpft hatten, wäre theoretisch eine Therapie mit einem anderen TKI als Bosutinib noch möglich gewesen. Jedoch wurden Patienten von den Prüfarzten nur in die

ASCEMBL-Studie eingeschlossen, wenn Bosutinib für sie eine geeignete Therapieoption darstellte. Somit stellte Bosutinib für alle in die ASCEMBL-Studie eingeschlossenen Patienten eine geeignete Therapieoption dar.

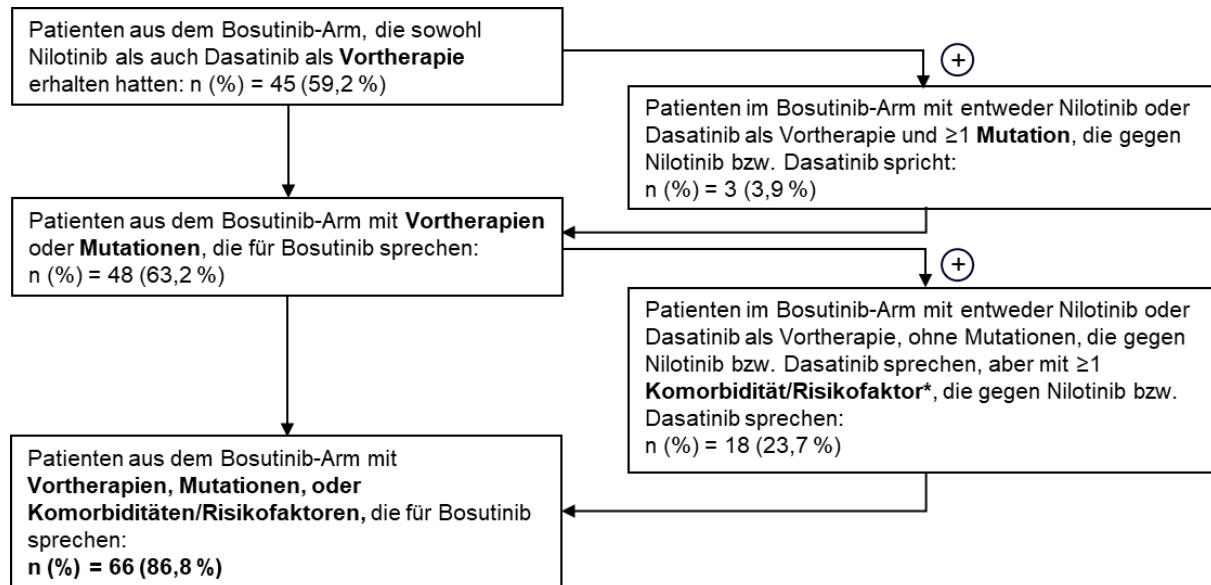
Dass die Therapieoptionen Nilotinib und Dasatinib, die jeweils noch nicht als Vortherapie ausgeschöpft worden waren, nicht für die Patienten im Bosutinib-Arm in Frage kamen, kann für den überwiegenden Anteil der Patienten im Bosutinib-Arm anhand der Daten der ASCEMBL-Studie auch nachgewiesen werden. Im Bosutinib-Arm verblieben beispielsweise 31 Patienten (40,8 %), die entweder eine Vortherapie mit Dasatinib oder mit Nilotinib aufwiesen und somit theoretisch noch für den jeweils anderen TKI in Frage kamen. Um feststellen zu können, für wie viele der Patienten mit Dasatinib-Vorbehandlung bzw. mit Nilotinib-Vorbehandlung der jeweils andere TKI nachweislich nicht mehr als Therapieoption in Frage kam, wurden die Patienten hinsichtlich ihrer zu Baseline erhobenen Krankheitsgeschichte analysiert. In den Fachinformationen zu Nilotinib (67) und Dasatinib (68) sowie in den einschlägigen Therapieleitlinien (18-20, 22, 69-71) wurden die in Tabelle 4-17 gelisteten Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten und Mutationen am *BCR::ABL1*-Gen identifiziert, die für einen Arzt ausschlaggebend sein können, von einer Therapie mit Nilotinib bzw. Dasatinib abzusehen und stattdessen Bosutinib zu geben.

Tabelle 4-17: Kriterien, die gegen eine Therapie mit Dasatinib, Nilotinib sprechen

TKI	Mutationen am <i>BCR::ABL1</i> -Gen	Risikofaktoren/Komorbiditäten
Nilotinib	- Y253H - E255V/K - F359V/I/C (19)	- Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko gemäß ESC-Score^a (70, 71) - SOC Herzerkrankungen (alle PTs) - PTs unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Diabetes mellitus Typ 1/2, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Dyslipidämie, eingeschränkte Glukosetoleranz - PTs unter der SOC Erkrankungen des Nervensystems: apoplektischer Insult, ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Erkrankung, transitorische ischämische Attacke, vaskuläre Enzephalopathie - PTs unter der SOC Gefäßerkrankungen: periphere arterielle Verschlusskrankheit, Arteriosklerose, Thrombose, periphere Ischämie - PTs unter der SOC Augenerkrankungen: Katarakt, Glaskörperblutung, Sehen verschwommen, Blindheit ein Auge, Eales-Krankheit, zystisches Makulaödem - PT Katarakt-Operation (18-20, 22, 67, 69)
Dasatinib	- F317L/V/I/C - T315A - V299L (19)	- PTs unter der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraum und des Mediastinums: Pleuraerguss, Dyspnoe, Asthma, chronische Bronchitis - SOC Herzerkrankungen (alle PTs) - PTs unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Diabetes mellitus Typ 1/2, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Dyslipidämie, eingeschränkte Glukosetoleranz

		• PTs unter der SOC Gefäßerkrankungen: Thrombose • PTs unter der SOC Augenerkrankungen: Katarakt, Glaskörperblutung, Sehen verschwommen, Blindheit ein Auge, Eales-Krankheit, zystisches Makulaödem • PT Katarakt-Operation (18-20, 22, 68, 69)
<i>BCR::ABL1</i>: Breakpoint cluster-region-Abelson gene 1, ESC: European Society for Cardiology, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), PT: Preferred Term a: Angenähert über den ESC-Score (70, 71), in welchen die folgenden Parameter einfließen: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, nicht-HDL-Cholesterin, Population. Der Cut-Off-Wert wurde konservativ gewählt, so dass nur Patienten mit einem ESC-Score, der ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko bedeutet, als Patienten mit Risikofaktor gezählt wurden. Bei einzelnen Patienten, bei denen ein Wert außerhalb der Skala lag, aber sonst alle Parameter auf ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko hindeuteten, wurde für den Wert außerhalb der Skala jeweils das niedrigste Risiko innerhalb der Skala angenommen. Zusätzlich wurde in der ASCEMBL-Studie nicht der Raucherstatus per se dokumentiert, sondern nur, ob Patienten starke Raucher waren oder nicht, was zu einer konservativen Schätzung beiträgt. Des Weiteren sind in der Publikation der ESC nur Risikoeinstufungen zu Ländern innerhalb Europas aufgeführt. Für Patienten aus Ländern außerhalb Europas wurde konservativ angenommen, dass diese zu den Populationen mit niedrigem Risiko zählen. Dies führt dazu, dass der Anteil an Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, das gegen eine Behandlung mit Nilotinib sprechen würde, tendenziell unterschätzt ist.		

Von den 31 Patienten (40,8 %) im Bosutinib-Arm, die entweder mit Dasatinib oder mit Nilotinib vorbehandelt waren, wiesen 3 Patienten (3,9 %) mindestens eine Mutation auf, die gegen eine Behandlung mit Nilotinib bzw. Dasatinib sprach. Zusätzlich wiesen 18 (23,7 %) der Patienten aus dem Bosutinib-Arm, die entweder mit Nilotinib oder Dasatinib vorbehandelt waren und keine Mutation aufwiesen, mindestens eine Komorbidität bzw. einen Risikofaktor auf, die gegen eine Behandlung mit Dasatinib bzw. Nilotinib sprachen. In Summe ergeben sich mit den 45 Patienten (59,2 %), die sowohl Nilotinib als auch Dasatinib bereits als Vortherapie ausgeschöpft hatten, somit 66 (86,8 %) Patienten aus dem Bosutinib-Arm, für die aufgrund von Vortherapien, dem Mutationsstatus oder Komorbiditäten Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt und dies anhand der erhobenen Daten zu Baseline nachvollzogen werden kann (siehe Abbildung 4-2 und Anhang 4-G zu Modul 4).



*Bei zwei von den 18 Patienten wurden zwar keine Kriterien in den Baseline-Charakteristika identifiziert, welche in Tabelle 4-17 gelistet sind, jedoch wurde von den Prüffärzten der jeweiligen Studienzentren schriftlich bestätigt, dass Bosutinib die individualisierte Therapieoption für diese zwei Patienten darstellte (72, 73).

Abbildung 4-2: Patienten aus dem Bosutinib-Arm, für die Bosutinib aufgrund von Vorthérapien, Mutationen oder Komorbiditäten/Risikofaktoren gemäß der zu Baseline erhobenen Krankheitsgeschichte die individualisierte Therapieoption darstellt

Im Vergleich zu einer Vorthherapie mit Dasatinib bzw. Nilotinib wies ein kleinerer Anteil an Patienten im Bosutinib-Arm eine Vorthherapie mit Ponatinib auf (ca. ein Viertel). Es stellt sich daher die Frage, ob gegebenenfalls ein relevanter Anteil der Bosutinib-Patienten aus der ASCEMBL-Studie eher für Ponatinib in Frage gekommen wäre als für Bosutinib. Betrachtet man das Anwendungsgebiet von Ponatinib, so ist ersichtlich, dass dieses das Anwendungsgebiet von Bosutinib komplett umfasst und breiter ist als das Anwendungsgebiet von Bosutinib (siehe Abbildung 4-3).

- Anwendungsgebiet Ponatinib: „*Iclusig* wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.“ (74)
- Anwendungsgebiet Bosutinib: „*Bosulif* ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit: [...] Ph+ CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.“ (10)

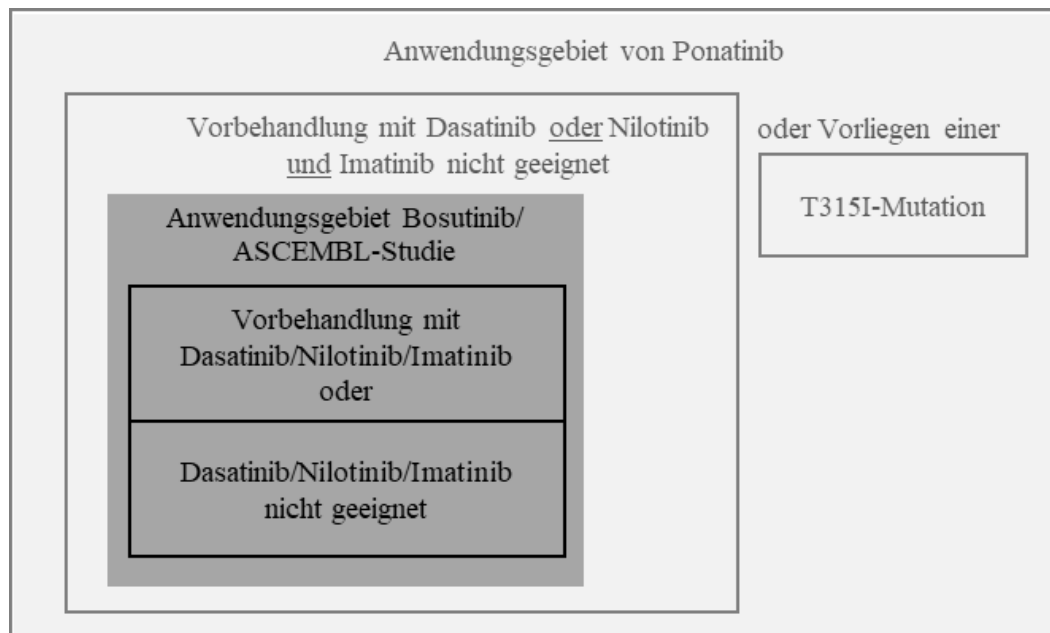


Abbildung 4-3: Überlappung der Anwendungsgebiete von Bosutinib und Ponatinib

Insbesondere kommen gemäß Fachinformation von Ponatinib Patienten mit einer T315I-Mutation für eine Behandlung mit Ponatinib in Frage (74). Für diese Patienten hingegen sind weder Bosutinib noch Asciminib zugelassen. Aufgrund dessen war eine T315I-Mutation ein Ausschlusskriterium der ASCEMBL-Studie (66). Somit kommt dieses Kriterium der T315I-Mutation, in welchem sich die Anwendungsgebiete von Bosutinib und Ponatinib unterscheiden, nicht zur Anwendung. Gemäß Anwendungsgebiet der beiden Arzneimittel kommt die Patientenpopulation der ASCEMBL-Studie somit gleichermaßen für Bosutinib und Ponatinib in Frage. Auch in der Nutzenbewertung von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, wurde Ponatinib vom G-BA als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib festgelegt (75).

In Bezug auf die Komorbiditäten gibt es laut den beiden Fachinformationen von Bosutinib und Ponatinib keine absoluten Kontraindikationen, die in jedem Falle gegen eine Anwendung des jeweiligen TKI sprechen (10, 74). Darüber hinaus werden auch in den Leitlinien keine konkreten Komorbiditäten genannt, die eine Behandlung mit einem der TKI strikt ausschließen. Jedoch ist bekannt, dass insbesondere unter Ponatinib das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöht ist. Dies geht auch aus der Publikation einer Experteneinschätzung von Hochhaus und Kollegen hervor:

“Factors that need to be considered before selecting ponatinib include patients’ cardiovascular (CV) risk, metabolic disease, concomitant medications, and comorbidities. Although CV AEs have been reported for all TKIs, the relative risk is highest with

ponatinib [32, 39]. Thus, the potential benefits of ponatinib treatment must be balanced against the potential risks, but there is no absolute contraindication of any TKI based on comorbidities. “ (20)

Wie bereits zuvor erwähnt, wiesen 23,7 % der Patienten aus dem Bosutinib-Arm der ASCEMBL-Studie bereits eine Vortherapie mit Ponatinib auf. Dies bedeutet, dass für diese Patienten eine erneute Therapie mit Ponatinib anstelle von Bosutinib nicht in Frage gekommen wäre. Für die verbleibenden 76,3 % der Patienten aus dem Bosutinib-Arm, die noch nicht mit Ponatinib vorbehandelt waren, kommen Bosutinib und Ponatinib im Hinblick auf die Komorbiditäten gleichermaßen als Therapieoption in Frage, wobei Bosutinib die bevorzugte Option hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren darstellt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Bosutinib eine individualisierte Therapieoption gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellt. Die Patientenpopulation der ASCEMBL-Studie bietet somit Evidenz für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt.

Zur gleichen Einschätzung kamen das IQWiG und der G-BA bei einem ähnlichen Fall: In der Nutzenbewertung von Olaparib zur Behandlung des Prostatakarzinoms (Vorgangsnummer 2023-01-15-D-900) kam das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich auf Basis der Studie 8 des pharmazeutischen Unternehmers Aussagen zum Zusatznutzen einer Teilpopulation hätten ableiten lassen, obwohl diese Studie nur eine Single-Komparator-Studie darstellte und laut zweckmäßiger Vergleichstherapie eine Multikomparator-Studie notwendig gewesen wäre (76). Der G-BA folge der Einschätzung des IQWiG und stufte die Studie 8 entgegen der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als relevant für die Nutzenbewertung ein (77). Die Relevanz der Single-Komparator-Studie für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Olaparib begründete das IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung (Projekt A23-03) wie folgt (76):

„Der G-BA hat für Fragestellung 2 eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und als geeignete Komparatoren Abirateron + P, Enzalutamid oder Olaparib festgelegt. [...] Insgesamt lag für die in der Studie 8 untersuchte Patientenpopulation keine Indikation für eine Olaparib Monotherapie vor. Als Optionen der patientenrelevanten Therapie verbleiben demnach die vom G-BA festgelegten Komparatoren Abirateron + P und Enzalutamid. Gemäß Einschlusskriterium der Studie 8 musste für die Patienten eine Therapie mit Abirateron + P geeignet sein, wobei keine weiteren Angaben vorliegen, anhand welcher Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Abirateron + P und Enzalutamid sind deckungsgleich und auch die Leitlinien nennt [sic!] keine patientenindividuellen Kriterien anhand derer die Therapieentscheidung getroffen werden soll. Anhand der Studie 8 können somit Aussagen zum Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für die Patienten getroffen werden, für welche Abirateron + P eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt.“ (76)

Studiendesign der Studie ASCEMBL

Das Design der Studie ASCEMBL ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

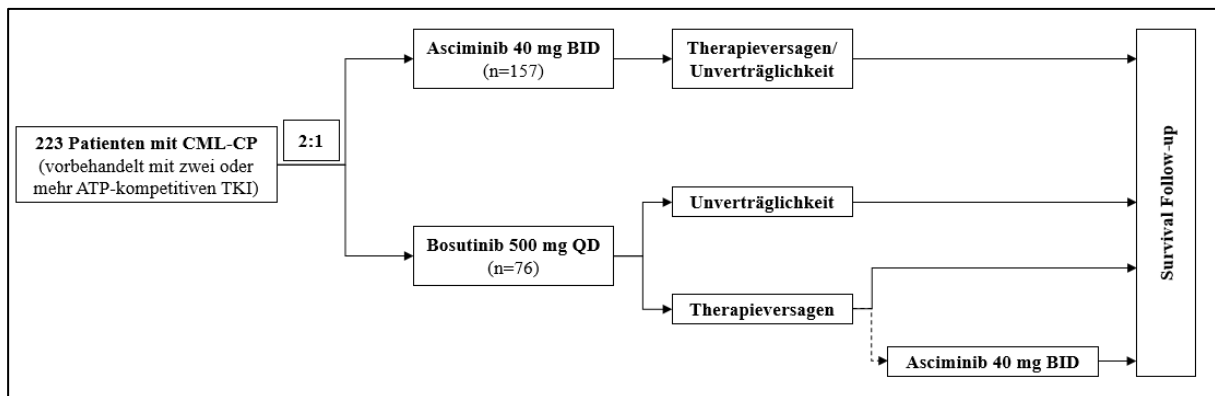


Abbildung 4-4: Design der Studie ASCEMBL

Insgesamt wurden 233 Patienten in 87 Studienzentren aus 25 Ländern weltweit in die Studie eingeschlossen (zu den detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-137). 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 keins]). 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 unterstützen der 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 4-12)

Die geplante Behandlung in der Studie wurde für jeden Patienten bis zum Ende der Studienbehandlung 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 geplanten Beobachtungsdauern für alle betrachteten Endpunkte sind in Tabelle 4-20 dargestellt. Die tatsächlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie ASCEMBL sind in Tabelle 4-21 aufgeführt. Nach dem Ende der Studienbehandlung war eine Nachbeobachtung von bis zu fünf Jahren geplant, beginnend ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hatte.

Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie (29)) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierter Kriterien (66) 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 03 vom 14.12.2018 (66)) eingeführt. Die Patienten konnten die Therapie mit Asciminib bis zum Ende der Studienbehandlung 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 jeglichem Zeitpunkt abgebrochen hatten, wurden hinsichtlich des Überlebens und der 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 primäre Ziel der Studie war die Untersuchung des guten molekularen Ansprechens (Major Molecular Response; MMR) zu Woche 24 von Asciminib gegenüber Bosutinib. Die Analyse dieses Endpunkts war geplant, nachdem alle Patienten 24 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden waren oder die Studienmedikation zuvor abgebrochen hatten. Der diesbezüglich geplante und alle weiteren Datenschnitte sind in Tabelle 4-18 zusammengefasst.

Tabelle 4-18: Datenschnitte der Studie ASCEMBL

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
22.03.2023	Ende der Studienbehandlung mit Datenschnitt 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung.	Ja
04.12.2024	Aktualisierte Analyse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben 5 Jahre nachdem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.	Ja
EMA: European Medicines Agency		

Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte) da diese Datenschnitte die längsten verfügbaren Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiträume für die jeweiligen Endpunkte berücksichtigen. Der Datenschnitt vom 22.03.2023 war präspezifiziert für den Zeitpunkt von 30 Tagen nachdem alle Patienten die Studienbehandlung beendet hatten (siehe Tabelle 4-18). Beim Datenschnitt vom 04.12.2024 handelt es sich um eine präspezifizierte aktualisierte Analyse zu Studienende nur für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben 5 Jahre nachdem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hatte (siehe Tabelle 4-18).

In Tabelle 4-19 sind die Analysesets der Studie ASCEMBL dargestellt. Mit Ausnahme von einem Patienten im Asciminib-Arm erhielten alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (siehe Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: 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) 22.03.2023: 25 (32,9)
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) 22.03.2023: 74 (47,1)	Datenschnitt 25.05.2020: 14 (18,4) 06.01.2021: 18 (23,7) 06.10.2021: 18 (23,7) 22.03.2023: 19 (25,0)
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) 22.03.2023: 52 (33,1)	Datenschnitt 25.05.2020: 19 (25,0) 06.01.2021: 22 (28,9) 06.10.2021: 22 (28,9) 22.03.2023: 22 (28,9)
CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen, N: Anzahl der Patienten			

Tabelle 4-20: Geplante Beobachtungsdauern je Endpunkt in der Studie ASCSEMBL

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 ^a	Erhebung während der Studienbehandlung bis zu Woche 96, anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende der Studienbehandlung.
Ansprechen	
Molekulares Ansprechen	Erhebung während der Studienbehandlung bis zu Woche 96, anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende der Studienbehandlung
Tiefes molekulares Ansprechen ^a	Erhebung während der Studienbehandlung bis zu Woche 96, anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende der Studienbehandlung
Komplettes zytogenetisches Ansprechen ^a	Erhebung während der Behandlungsphase bis zu Woche 96 sowie zusätzlich zum Ende der Studienbehandlung.
Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Erhebung während der Studienbehandlung bis zu Woche 96
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	Erhebung während der Studienbehandlung bis zu Woche 96
Gesundheitszustand gemäß PGIC	Erhebung während der Studienbehandlung bis zu Woche 96
Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML ^a	Erhebung während der Studienbehandlung bis zu Woche 96
Verträglichkeit	
UE	30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
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 a: ergänzend dargestellt	

Tabelle 4-21: Tatsächliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie ASCEMBL

Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt	Asciminib	Bosutinib
Behandlungsdauer (Wochen) (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	156	76
Mittelwert (SD)	118,82 (83,142)	57,18 (62,712)
Median	156,00	30,50
Beobachtungsdauer je Endpunkt (Monate)		
Gesamtüberleben^a (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	157	76
Mittelwert (SD)	41,7 (14,94)	38,1 (17,13)
Median	44,2	43,0
Gesamtüberleben^a (Datenschnitt: 04.12.2024)		
N	157	76
Mittelwert (SD)	57,7 (22,03)	52,0 (25,44)
Median	64,9	61,8
Progressionsfreies Überleben^b / Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	157	76
Mittelwert (SD)	28,4 (18,58)	19,5 (16,47)
Median	35,9	13,7
Progressionsfreies Überleben^b / Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 04.12.2024)		
N	157	76
Mittelwert (SD)	29,7 (19,09)	21,8 (19,10)
Median	36,1	13,8
Zeit bis zum MMR^c (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	156	76
Mittelwert (SD)	24,8 (19,91)	11,7 (14,25)
Median	22,5	5,6
Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	147	69
Mittelwert (SD)	14,1 (8,3)	8,6 (7,4)
Median	11,6	5,6
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	147	69
Mittelwert (SD)	14,1 (8,2)	8,6 (7,4)
Median	11,3	5,6

Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt	Asciminib	Bosutinib
Gesundheitszustand gemäß PGIC (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	145	69
Mittelwert (SD)	14,3 (8,1)	8,6 (7,4)
Median	11,6	5,6
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	147	68
Mittelwert (SD)	13,9 (8,5)	8,3 (7,6)
Median	11,6	5,6
UE ^d (Beobachtungsdauer während der Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation) (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N	156	76
Mittelwert (SD)	28,3 (19,12)	19,2 (16,20)
Median	36,9	13,4
Beobachtungsdauer ^e (Monate) bis zum Wechsel der Therapie von Bosutinib auf Asciminib für den Endpunkt UE (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N (Patienten mit Wechsel der Therapie)	-	25
Mittelwert (SD)		8,5 (4,65)
Median		7,2
Beobachtungsdauer ^f (Monate) für den Endpunkt UE bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben (Datenschnitt: 22.03.2023)		
N (Patienten mit Wechsel der Therapie)	-	25
Mittelwert (SD)		16,0 (12,99)
Median		11,1
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		
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.		
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.		
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)		

Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt	Asciminib	Bosutinib
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)		
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)		
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)		

4.3.1.2.1.2 Patientenpopulation der Studie ASCEMBL

Die in die Studie ASCEMBL eingeschlossenen Patienten waren hinsichtlich der erhobenen Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar. Bezüglich demographischer Charakteristika (siehe Tabelle 4-13) 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 (78) 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 4-14).

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. 60,5 % die Drittlinien- bzw. mindestens Viertlinientherapie. Der Anteil der 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 war häufiger bei Patienten des Asciminib-Arms als bei Patienten des Bosutinib-Arms vorgekommen (37,6 % vs. 28,9 %). Weniger Patienten im Asciminib-Arm als im Bosutinib-Arm hatten bereits eine Therapie mit Nilotinib (65,6 % vs. 73,7 %) und Ponatinib erhalten (14,6 % vs. 23,7 %) (siehe Tabelle 4-16). In den bezüglich der Therapiehistorie durchgeführten Subgruppenanalysen (Merkmale „Grund für den Abbruch des letzten TKI“, „Anzahl vorheriger TKI-Therapien“, „Linie der randomisierten Therapie“, siehe Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1.3.11, bzw. separater Anhang 4-G zu Modul 4) zeigten sich allerdings keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen. Von einer relevanten Auswirkung der zuvor genannten Unterschiede auf die Studienergebnisse ist daher nicht auszugehen.

Unterschiede in der Stratifizierungsvariable MCyR gemäß IRT vs. CRF

Das MCyR ist vergleichbar zu einem $BCR::ABL^{IS}$ Verhältnis von $< 10\%$ (79). Laut den Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) muss dieser Wert sechs Monate nach einer Therapieumstellung (z. B. aufgrund von Unverträglichkeiten) mindestens erreicht werden, andernfalls ist dies ein Anzeichen für ein Therapieversagen (19). Die Stratifizierung nach MCyR in der Studie ASCEMBL stellt die Vergleichbarkeit der beiden Arme hinsichtlich einer Erreichbarkeit der MMR sicher.

Gemäß IRT hatten 29,3 % der Patienten im Asciminib-Arm und 28,9 % der Patienten im Bosutinib-Arm ein MCyR an Baseline (siehe Tabelle 4-15). 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 (80), betrug der Anteil Patienten mit MCyR gemäß CRF im Asciminib-Arm 36,9 % und 32,9 % im Bosutinib-Arm. Insgesamt 15,3 % der Patienten im Asciminib-Arm und 14,5 % der Patienten im Bosutinib-Arm wurden einem Randomisierungsstratum (mit vs. ohne MCyR) zugeteilt, das von der Angabe im CRF abweicht. Folglich beträgt die Übereinstimmungsrate zwischen Stratum gemäß IRT und Stratum gemäß CRF 85 %.

In den bezüglich dieser Diskrepanz für den Studienbericht durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten sich konsistente Ergebnisse zur primären Analyse (44-47). 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 (siehe separater Anhang 4-G zu Modul 4).

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 (81). 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 Fazit-relevante Effektmodifikation ergab (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11), 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 4-22: 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 (82). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf endpunktübergreifende 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 4-23: 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
Therapieversagen ^a	ja
Ansprechen • MMR • MR4/MR4,5^a • CCyR^a	ja
Symptomatik gemäß MDASI-CML	ja
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	ja
Gesundheitszustand gemäß PGIC	ja
Lebensqualität	
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML ^a	ja
Verträglichkeit	
UE	ja
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 a: ergänzend dargestellt	

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 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	• 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 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 4-19) • 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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 weder 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 Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

Gesamtüberleben	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	14 (8,9)	5 (6,6)
Zensierung	143 (91,1)	71 (93,4)
HR [95%-KI] ^a	1,25 [0,45; 3,47]	
p-Wert ^b	0,671	
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	0,98 [0,94; 0,99]	0,99 [0,90; 1,00]
3 Jahre	0,92 [0,87; 0,96]	0,97 [0,88; 0,99]
5 Jahre	0,88 [0,79; 0,93]	0,90 [0,76; 0,96]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

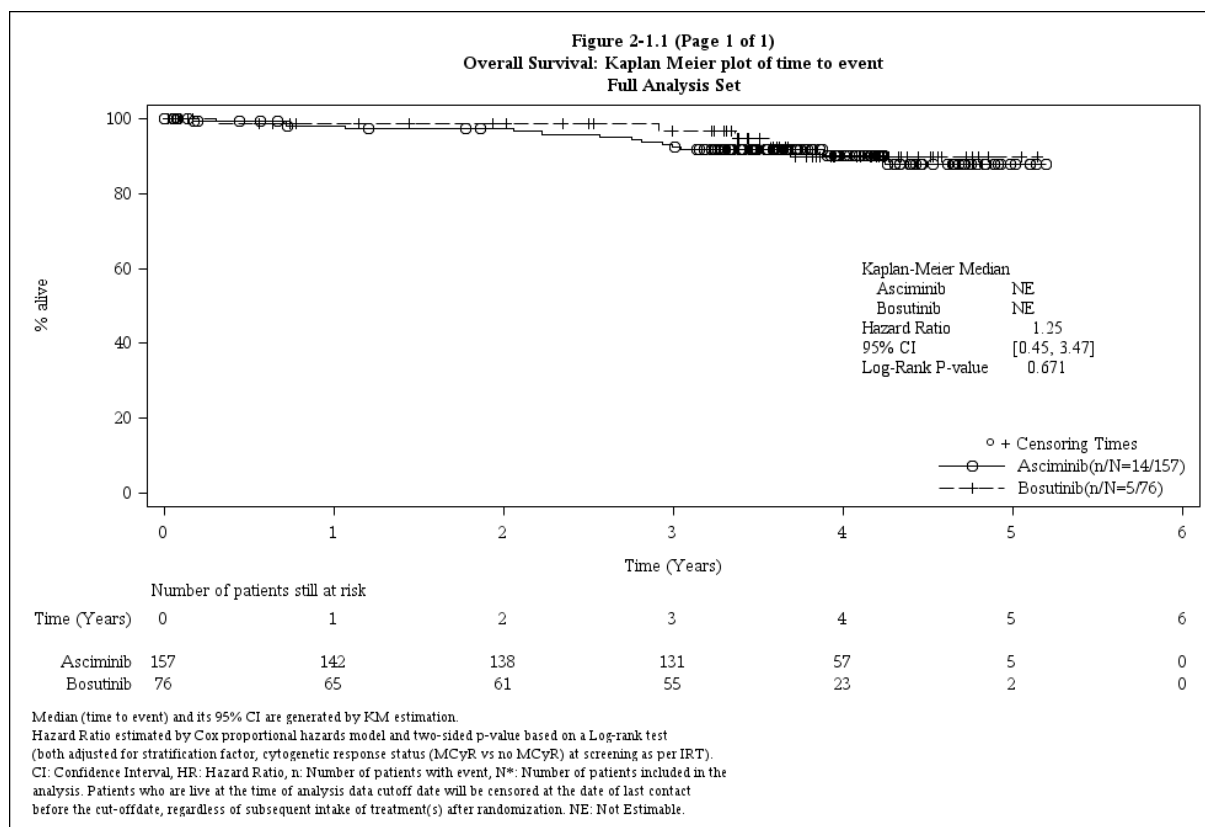


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

Gesamtüberleben	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 04.12.2024		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	16 (10,2)	9 (11,8)
Zensierung	141 (89,8)	67 (88,2)
HR [95%-KI] ^a	0,79 [0,35; 1,78]	
p-Wert ^b	0,564	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [6,31; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,97 [0,93; 0,99]	0,99 [0,90; 1,00]
3 Jahre	0,92 [0,87; 0,96]	0,97 [0,88; 0,99]
5 Jahre	0,89 [0,83; 0,93]	0,90 [0,79; 0,95]
7 Jahre	0,88 [0,81; 0,93]	n.e. [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

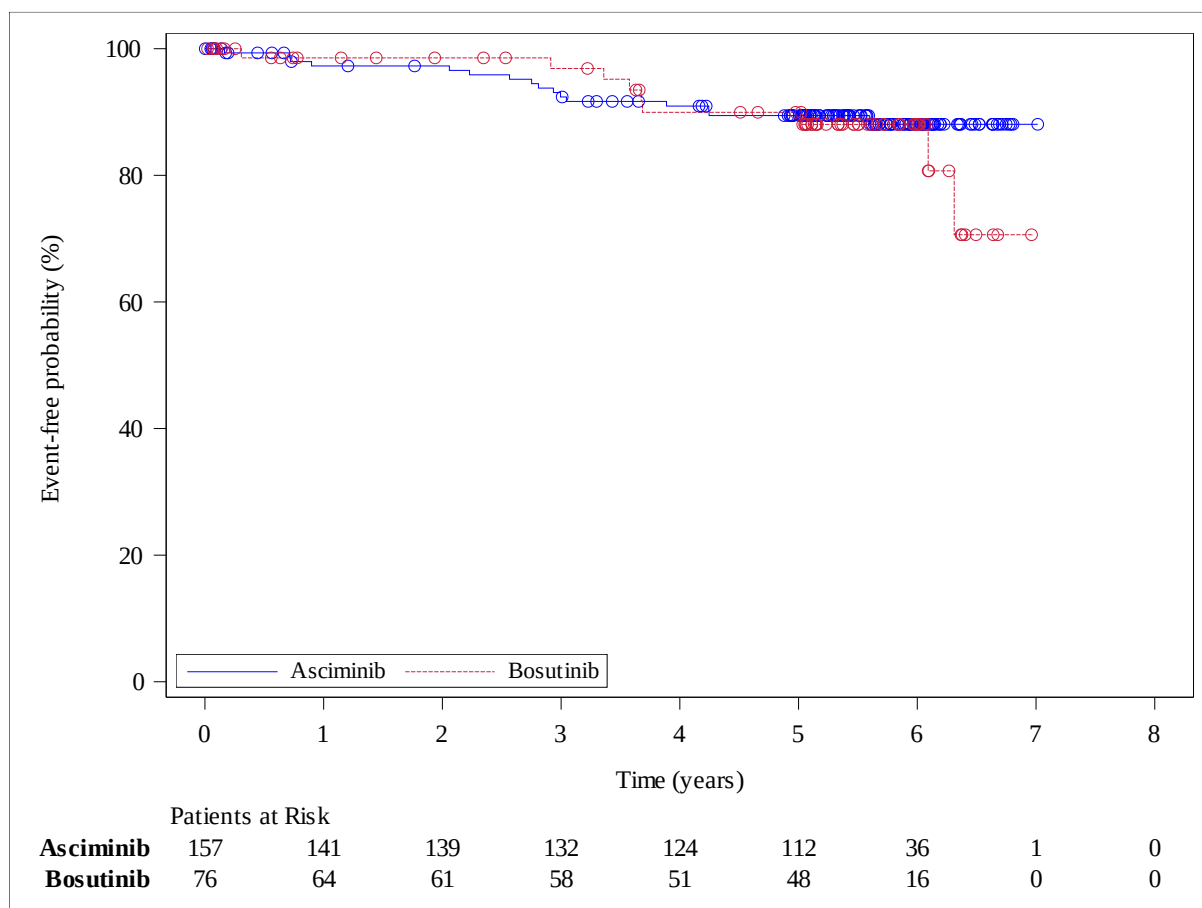


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 04.12.2024)

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	14 (8,9)	3 (3,9)
Zensurierung	143 (91,1)	73 (96,1)
HR [95%-KI] ^a	1,36 [0,39; 4,74]	
p-Wert ^b	0,633	
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	0,98 [0,94; 0,99]	0,99 [0,90; 1,00]
3 Jahre	0,92 [0,87; 0,96]	0,99 [0,90; 1,00]
5 Jahre	0,88 [0,79; 0,93]	0,90 [0,70; 0,97]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), McyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 04.12.2024		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	16 (10,2)	6 (7,9)
Zensierung	141 (89,8)	70 (92,1)
HR [95%-KI] ^a	0,75 [0,29; 1,92]	
p-Wert ^b	0,546	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [6,31; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,97 [0,93; 0,99]	0,99 [0,90; 1,00]
3 Jahre	0,92 [0,87; 0,96]	0,99 [0,90; 1,00]
5 Jahre	0,89 [0,83; 0,93]	0,90 [0,74; 0,96]
7 Jahre	0,88 [0,81; 0,93]	n.e. [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

Zusammenfassung

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bei beiden analysierten Datenschnitten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib:

- Datenschnitt 22.03.2023: HR 1,25 [0,45; 3,47]; p-Wert 0,671
- Datenschnitt 04.12.2024: HR 0,79 [0,35; 1,78]; p-Wert 0,564

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Zensierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels für Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben) waren konsistent 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 4-7: 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 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	- 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, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, bevor ein Ereignis (Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise; Tod jeglicher Ursache) aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert. - Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-19). - 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 weder 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 progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

Progressionsfreies Überleben	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	18 (11,5)	9 (11,8)
Zensierung	139 (88,5)	67 (88,2)
HR [95%-KI] ^a	0,64 [0,28; 1,44]	
p-Wert ^b	0,276	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [3,58; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,96 [0,92; 0,98]	0,91 [0,80; 0,96]
3 Jahre	0,85 [0,77; 0,91]	0,84 [0,67; 0,93]
5 Jahre	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

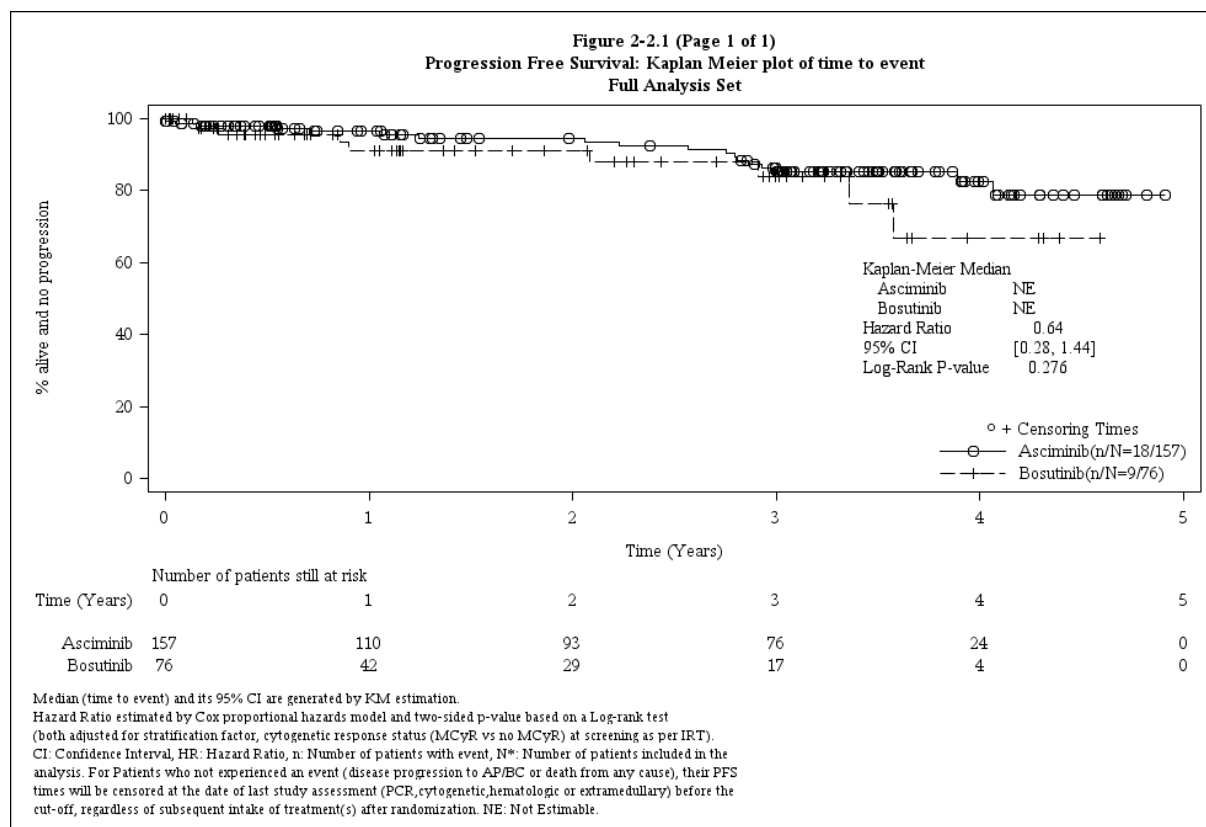


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (Datenschnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

Progressionsfreies Überleben	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 04.12.2024		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	22 (14,0)	13 (17,1)
Zensierung	135 (86,0)	63 (82,9)
HR [95%-KI] ^a	0,79 [0,37; 1,67]	
p-Wert ^b	0,531	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	5,60 [4,65; n.e.]	5,03 [3,58; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,96 [0,90; 0,98]	0,91 [0,80; 0,96]
3 Jahre	0,86 [0,78; 0,91]	0,85 [0,70; 0,93]
5 Jahre	0,69 [0,47; 0,83]	0,65 [0,38; 0,82]
7 Jahre	0,00 [n.e.; n.e.]	0,00 [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

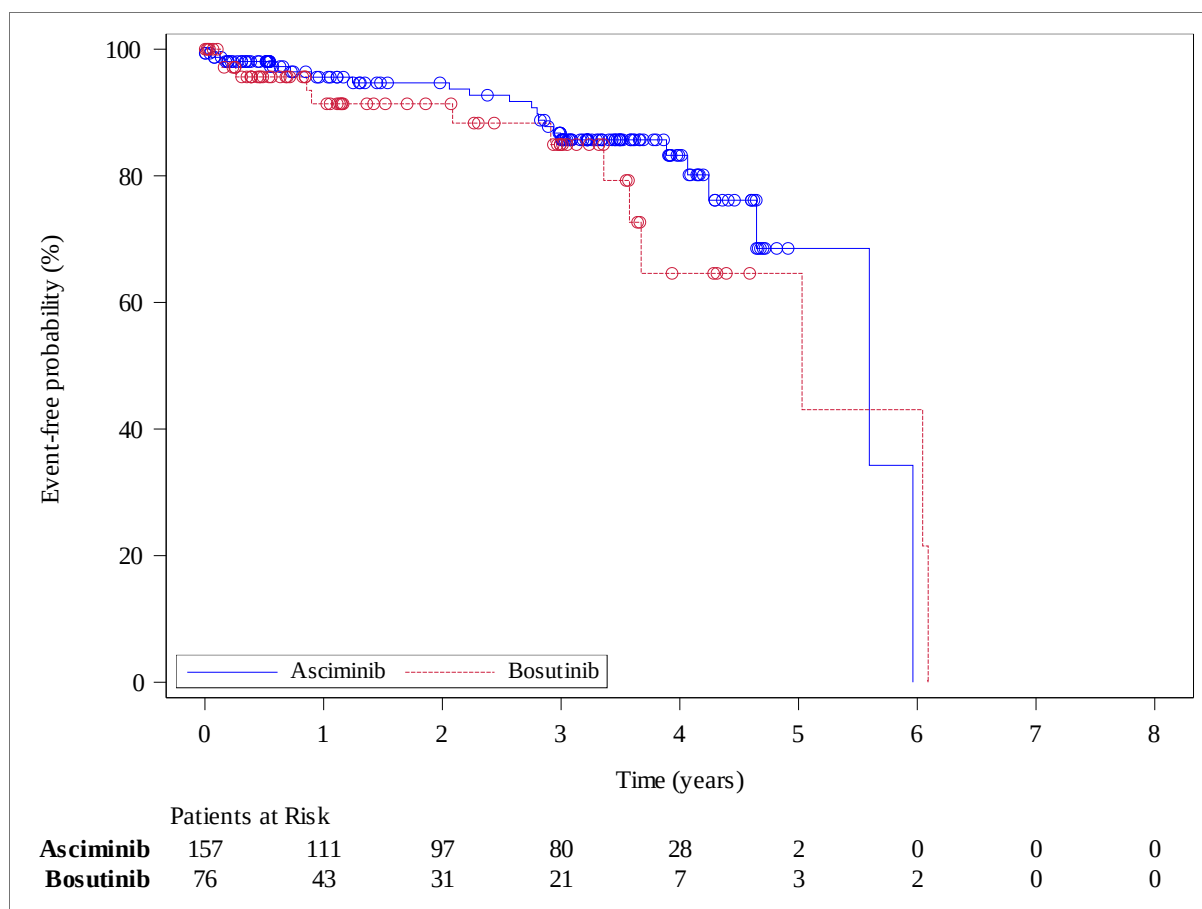


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (Daten-schnitt: 04.12.2024)

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-34: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Progressionsfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	18 (11.5)	6 (7.9)
Zensurierung	139 (88.5)	70 (92.1)
HR [95%-KI] ^a	0,71 [0,27; 1,83]	
p-Wert ^b	0,475	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [3,58; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,96 [0,92; 0,98]	0,92 [0,77; 0,97]
3 Jahre	0,85 [0,77; 0,91]	0,87 [0,67; 0,95]
5 Jahre	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

Tabelle 4-35: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Progressionsfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 04.12.2024		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	22 (14,0)	9 (11,8)
Zensierung	135 (86,0)	67 (88,2)
HR [95%-KI] ^a	0,80 [0,34; 1,87]	
p-Wert ^b	0,604	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	5,60 [4,65; n.e.]	5,03 [3,58; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
1 Jahr	0,96 [0,90; 0,98]	0,92 [0,78; 0,97]
3 Jahre	0,86 [0,78; 0,91]	0,87 [0,68; 0,95]
5 Jahre	0,69 [0,47; 0,83]	0,65 [0,30; 0,85]
7 Jahre	0,00 [n.e.; n.e.]	0,00 [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

Zusammenfassung

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich bei beiden analysierten Datenschnitten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib:

- Datenschnitt 22.03.2023: HR 0,64 [0,28; 1,44]; p-Wert 0,276
- Datenschnitt 04.12.2024: HR 0,79 [0,37; 1,67]; p-Wert 0,531

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Zensierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels für Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben) waren konsistent 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 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Progression in die Blastenkrise

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	- 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 4-19). - 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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 un-verblindet 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 weder 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 Progression in die Blastenkrise für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progression in die Blastenkrise	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	5 (3,2)	4 (5,3)
Zensierung	152 (96,8)	72 (94,7)
HR [95%-KI] ^a	0,42 [0,11; 1,61]	
p-Wert ^b	0,193	
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]
120 Wochen	0,98 [0,93; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
144 Wochen	0,98 [0,93; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
168 Wochen	0,97 [0,91; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
192 Wochen	0,97 [0,91; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
216 Wochen	0,92 [0,77; 0,98]	0,93 [0,81; 0,97]
240 Wochen	0,92 [0,77; 0,98]	n.e. [n.e.; n.e.]
264 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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 berechenbar (not estimable)		

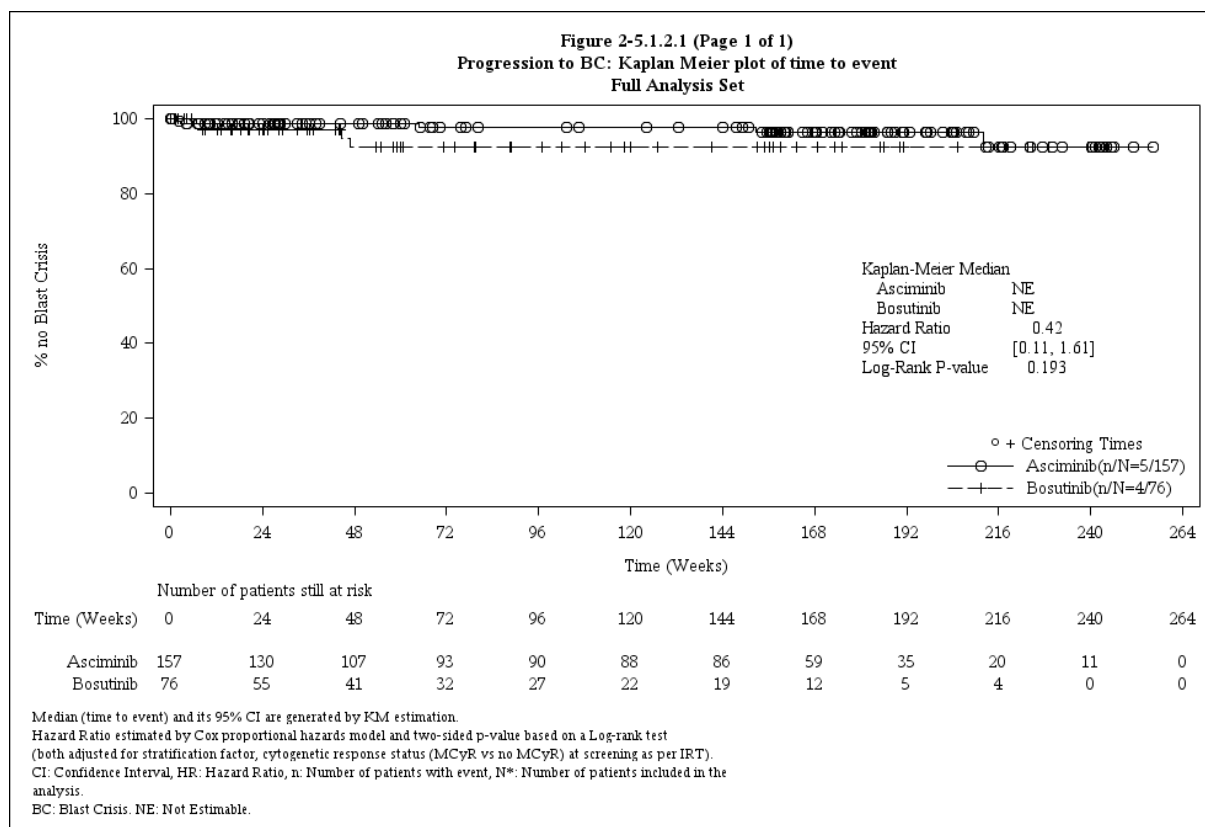


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progression in die Blastenkrise	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 04.12.2024		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	5 (3,2)	5 (6,6)
Zensurierung	152 (96,8)	71 (93,4)
HR [95%-KI] ^a	0,37 [0,09; 1,50]	
p-Wert ^b	0,146	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Wochen)		
Median [95%-KI] ^c	311.14 [n.e., n.e.]	315.43 [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]
120 Wochen	0,98 [0,93; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
144 Wochen	0,98 [0,93; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
168 Wochen	0,98 [0,93; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
192 Wochen	0,98 [0,93; 0,99]	0,93 [0,81; 0,97]
216 Wochen	0,94 [0,78; 0,98]	0,93 [0,81; 0,97]
240 Wochen	0,94 [0,78; 0,98]	0,93 [0,81; 0,97]
264 Wochen	0,94 [0,78; 0,98]	0,93 [0,81; 0,97]
288 Wochen	0,94 [0,78; 0,98]	0,93 [0,81; 0,97]
312 Wochen	0,00 [n.e.; n.e.]	0,93 [0,81; 0,97]
336 Wochen	0,00 [n.e.; n.e.]	0,00 [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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 berechenbar (not estimable)		

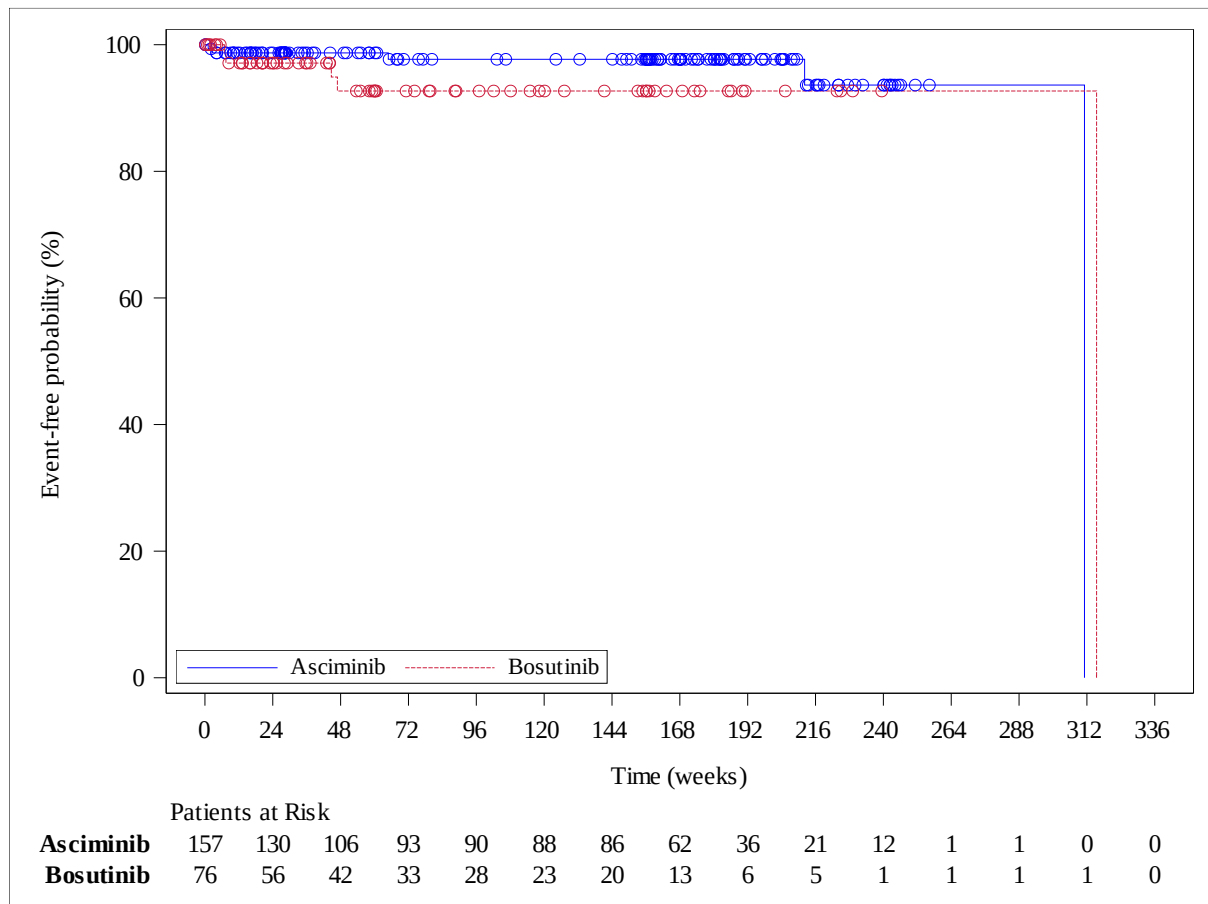


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt: 04.12.2024)

Für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise zeigte sich bei beiden analysierten Datenschnitten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib:

- Datenschnitt 22.03.2023: HR 0,42 [0,11; 1,61]; p-Wert 0,193
- Datenschnitt 04.12.2024: HR 0,37 [0,09; 1,50]; p-Wert 0,146

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 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum Therapieversagen

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	• 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 (29) definiert als ○ 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 4-19). • 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 weder 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 Zeit bis zum Therapieversagen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Therapieversagen	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	86 (54,8)	69 (90,8)
Zensierung	71 (45,2)	7 (9,2)
HR [95%-KI] ^a	0,41 [0,29; 0,56]	
p-Wert ^b	< 0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Jahre)		
Median [95%-KI] ^c	2,40 [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	0,47 [0,39; 0,55]	0,11 [0,05; 0,19]
5 Jahre	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

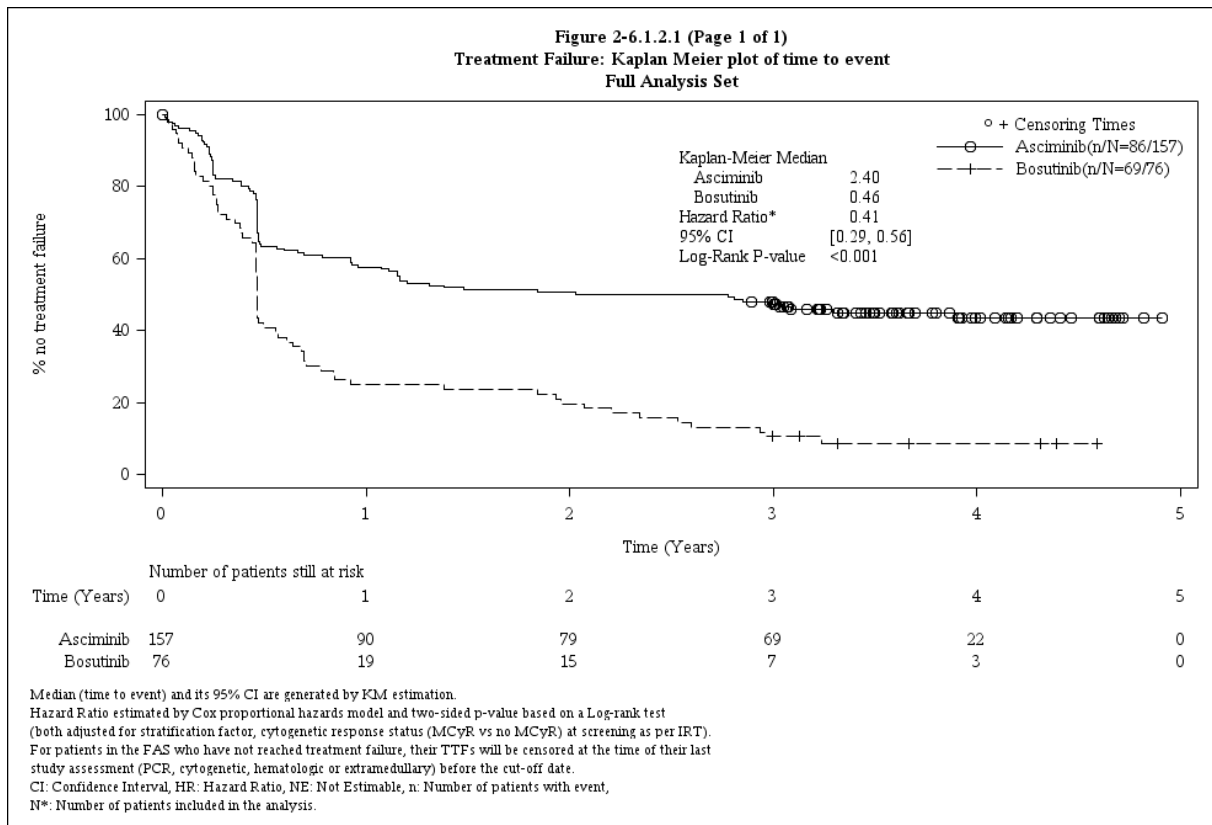


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen (Datenschnitt: 22.03.2023)

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,41 [0,29; 0,56]; < 0,001). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum Therapieversagen deutlich länger als unter Bosutinib (2,40 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 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	Für den Endpunkt „Ansprechen“ werden die Operationalisierungen „Gutes molekulares Ansprechen“ und ergänzend das „Tiefe molekulare Ansprechen“ sowie das „Komplette zytogene Ansprechen“ dargestellt. Gutes molekulares Ansprechen - Gutes molekulares Ansprechen ist definiert als $BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1 \%$ mittels RQ-PCR. - Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt MMR werden dargestellt: <u>Anteil Patienten mit MMR zum Zeitpunkt Woche 24/48/96 („MMR zu Woche 24/48/96“)</u> - 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> - 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> - Die Analyse der Zeit bis zum MMR wurde durchgeführt unter Berücksichtigung von Abbrüchen der Studienmedikation aus jeglichem Grund und eines Therapieversagens ohne vorheriges Erreichen eines MMR als konkurrierendes Risiko. - Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder zum Ende der Studienbehandlung 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> - 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 4-19). - Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. Ergänzende Darstellung: Tiefes molekulares Ansprechen (MR4; MR4,5) - Tiefes molekulares Ansprechen ist definiert als $BCR::ABL1^{IS} \leq 0,01 \%$ (MR4) bzw. $\leq 0,0032 \%$ (MR4,5) mittels RQ-PCR. - Zu den Endpunkten MR4 und MR4,5 werden die Operationalisierungen „MR4 bzw. MR4,5 zu 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.

Ergänzende Darstellung: Komplettes zytogenetisches Ansprechen

- Komplettes zytogenetisches Ansprechen ist definiert als keine Ph+-Metaphasen im Knochenmark (mindestens 20 analysierte Metaphasen)
- Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt CCyR werden dargestellt:

Anteil Patienten mit CCyR zum Zeitpunkt Woche 24/48/96 („CCyR zu Woche 24/48/96“)

- 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.

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“)

- 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.

Dauer des CCyR

- Für Patienten des CCyR Responder Sets (siehe Tabelle 4-19) 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 4-19).

Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.

AP: Akzelerierte Phase; BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; BK: Blastenkrisis; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CML: Chronisch myeloische Leukämie; IS: Internationale Skala; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RQ-PCR: Quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion

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

b: als „fehlend“ wurden Patienten gewertet, für die zu keinem Zeitpunkt eine Erhebung vorlag.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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.

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 weder 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 Ansprechen 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 (MMR)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt MMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMR	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
MMR zu Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (25,5)	10 (13,2)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,93 [1,03; 3,62]; 0,029	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,35 [1,08; 5,12]; 0,031	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,89 [1,04; 3,43]; 0,027	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,30 [1,09; 4,83]; 0,028	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	12,85 [2,40; 23,29]; 0,027	
MMR zu Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (29,3)	10 (13,2)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	2,22 [1,19; 4,16]; 0,007	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,80 [1,31; 5,99]; 0,008	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,77 [1,08; 2,92]; 0,017	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,23 [1,15; 4,32]; 0,018	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	15,24 [3,65; 26,83]; 0,017	
MMR zu Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (37,6)	12 (15,8)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	2,38 [1,36; 4,16]; < 0,001	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	3,29 [1,63; 6,65]; < 0,001	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,80 [1,16; 2,80]; 0,005	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,45 [1,31; 4,58]; 0,005	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	18,93 [6,61; 31,25]; 0,005	

MMR	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
MMR: Gutes molekulares Ansprechen, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology a: RR, RD sowie zugehörige KI berechnet nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. P-Wert berechnet aus Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Test. b: Logistische Regression mit Behandlung als Faktor, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum MMR	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Anzahl der Patienten mit MMR	74 (47,1)	19 (25,0)
Anzahl der Patienten mit einem konkurrierenden Risiko	75 (47,8)	56 (73,7)
Behandlungsabbruch	1 (0,6)	0
Therapieversagen	74 (47,1)	56 (73,7)
Zensierung	8 (5,1)	1 (1,3)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	2,26 [1,36; 3,76]; 0,0018	
Geschätzte kumulative Inzidenz [95%-KI]		
12 Wochen	8,9 [5,1; 14,0]	6,6 [2,4; 13,7]
24 Wochen	24,8 [18,4; 31,8]	11,8 [5,8; 20,3]
48 Wochen	32,5 [25,3; 39,9]	18,4 [10,6; 28,0]
60 Wochen	35,7 [28,2; 43,2]	19,7 [11,6; 29,5]
72 Wochen	38,2 [30,6; 45,8]	21,1 [12,6; 30,9]
96 Wochen	40,1 [32,4; 47,7]	22,4 [13,7; 32,4]
120 Wochen	42,7 [34,8; 50,3]	23,7 [14,7; 33,9]
144 Wochen	44,6 [36,7; 52,2]	23,7 [14,7; 33,9]
168 Wochen	46,0 [38,0; 53,6]	23,7 [14,7; 33,9]
192 Wochen	46,0 [38,0; 53,6]	23,7 [14,7; 33,9]
216 Wochen	49,0 [39,1; 58,3]	n.e. [n.e.; n.e.]
240 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
264 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
MMR: Gutes molekulares Ansprechen, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology		
a: adjustiert für konkurrierende Risiken; geschätzt über ein Subdistribution Hazard Modell mit Behandlung als Faktor stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR)		

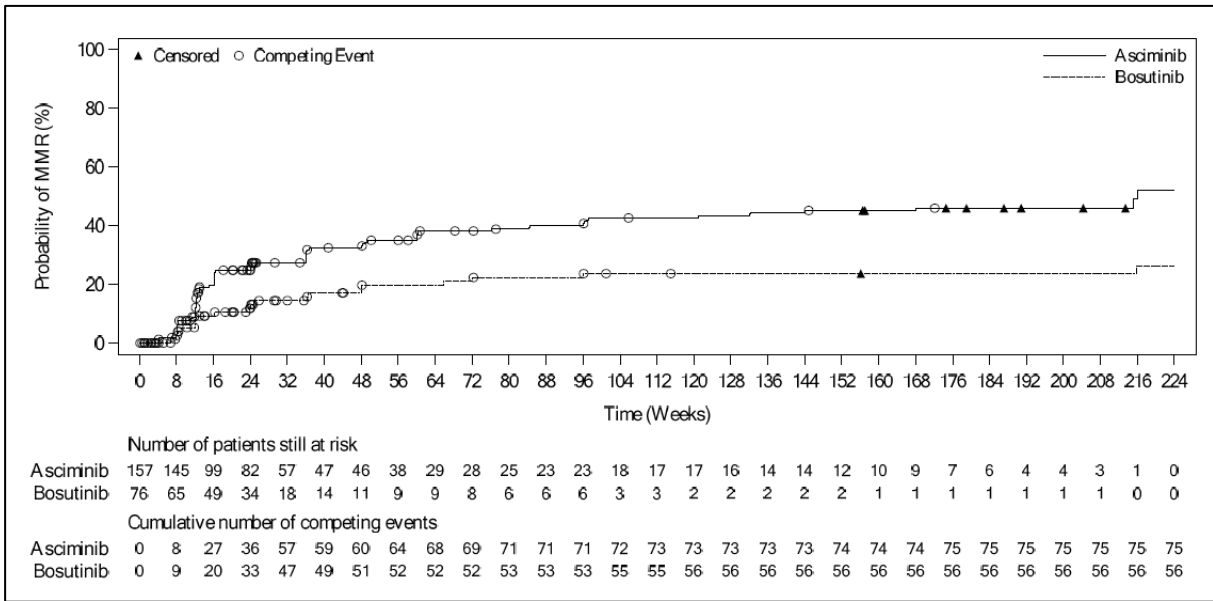


Abbildung 4-13: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR (Daten-schnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Dauer des MMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des MMR	Asciminib (N=74) ^a	Bosutinib (N=19) ^a
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	74	19
Anzahl Patienten		
Ereignis ^b , n (%)	2 (2,7)	1 (5,3)
Zensurierung, n (%)	72 (97,3)	18 (94,7)
HR [95%-KI] ^c	0,40 [0,03; 4,67]	
p-Wert ^d	0,453	
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	0,99 [0,90; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
48 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
72 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
96 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
120 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
144 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
168 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
192 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
216 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
240 Wochen	0,97 [0,89; 0,99]	n.e. [n.e.; n.e.]
264 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
MMR: Gutes molekulares Ansprechen, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology a: MMR Responder Set (siehe Tabelle 4-19) 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		

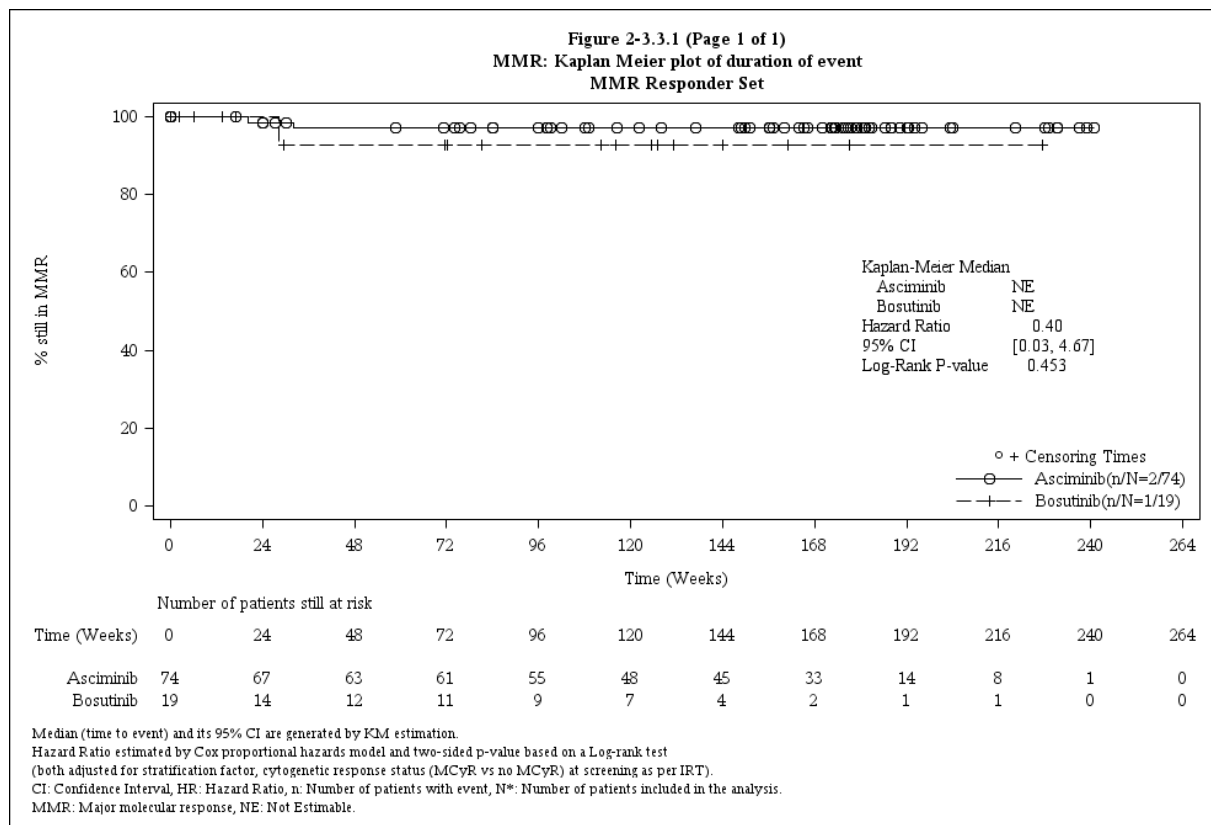


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MMR (Datenschnitt: 22.03.2023)

4.3.1.3.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Tiefes molekulares Ansprechen (MR4)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt MR4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MR4	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
MR4 zu Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	4 (5,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	2,05 [0,71; 5,90]; 0,165	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,20 [0,71; 6,84]; 0,172	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,64 [0,63; 4,26]; 0,299	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,74 [0,61; 4,95]; 0,301	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	4,22 [-3,13; 11,56]; 0,299	
MR4 zu Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	3 (3,9)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	2,74 [0,83; 9,05]; 0,079	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,98 [0,84; 10,54]; 0,091	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	2,13 [0,84; 5,38]; 0,098	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,32 [0,84; 6,42]; 0,104	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	7,41 [-0,34; 15,16]; 0,098	
MR4 zu Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (17,2)	8 (10,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,63 [0,78; 3,43]; 0,183	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,77 [0,76; 4,12]; 0,185	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,50 [0,78; 2,89]; 0,218	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,63 [0,75; 3,54]; 0,218	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	6,56 [-3,26; 16,37]; 0,218	

MR4	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
MR: Molekulares Ansprechen (molecular response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology a: RR, RD sowie zugehörige KI berechnet nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. P-Wert berechnet aus Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Test. b: Logistische Regression mit Behandlung als Faktor, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Dauer des MR4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des MR4	Asciminib (N=45) ^a	Bosutinib (N=11) ^a
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	45	11
Anzahl Patienten		
Ereignis ^b , n (%)	0 (0,0)	1 (9,1)
Zensurierung, n (%)	45 (100)	10 (90,9)
HR [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]
120 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	0,90 [0,47; 0,99]
144 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	0,90 [0,47; 0,99]
168 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	0,90 [0,47; 0,99]
192 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	0,90 [0,47; 0,99]
216 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	n.e. [n.e.; n.e.]
240 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
264 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
MR: Molekulares Ansprechen (molecular response), N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

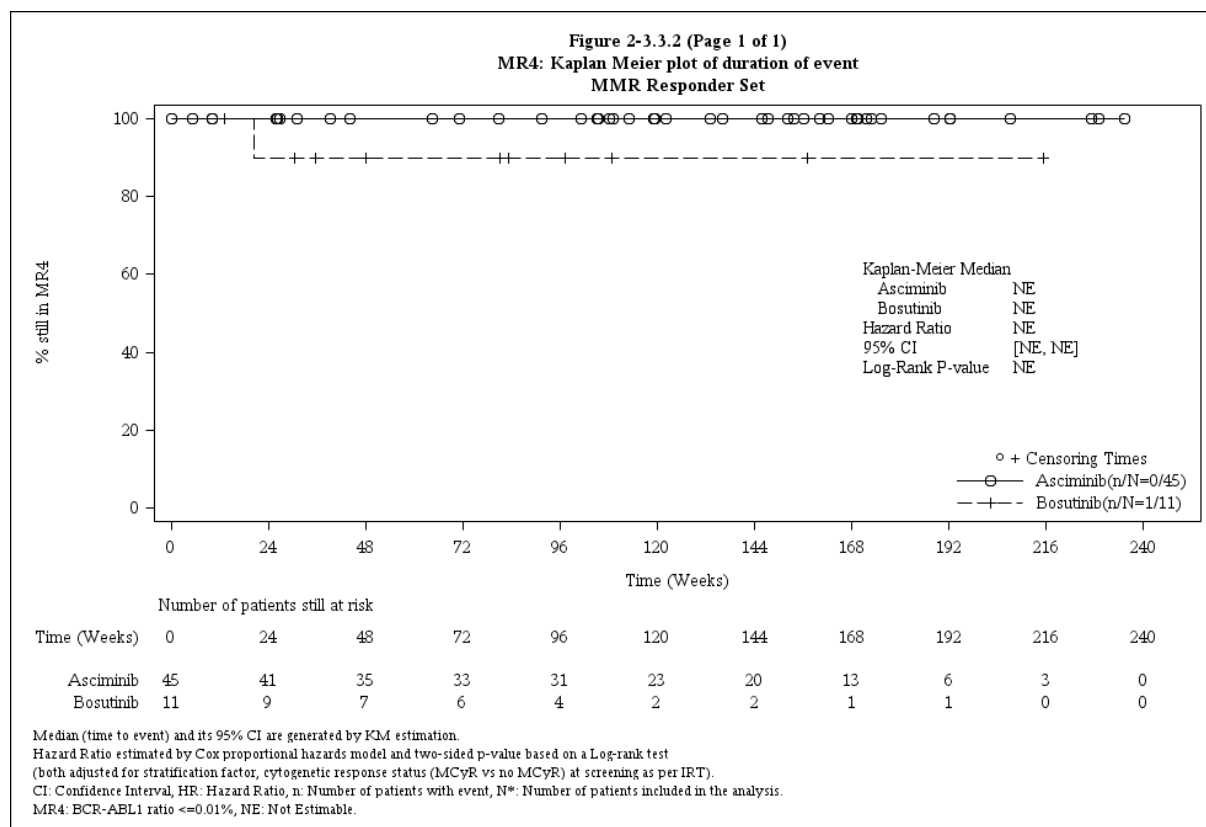


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4 (Datenschnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt MR4,5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MR4,5	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
MR4,5 zu Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (8,9)	1 (1,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	6,77 [0,90; 51,05]; 0,026	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	7,50 [0,96; 58,56]; 0,055	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	7,25 [0,96; 54,48]; 0,019	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	8,17 [1,05; 63,64]; 0,045	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	8,21 [2,91; 13,50]; 0,019	
MR4,5 zu Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (7,6)	1 (1,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	5,80 [0,76; 44,27]; 0,048	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	6,31 [0,80; 49,79]; 0,080	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	3,62 [0,84; 15,66]; 0,056	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	3,98 [0,88; 18,04]; 0,073	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	6,89 [0,99; 12,79]; 0,056	
MR4,5 zu Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	4 (5,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	2,05 [0,71; 5,90]; 0,165	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,20 [0,71; 6,84]; 0,172	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,93 [0,76; 4,93]; 0,154	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,09 [0,75; 5,86]; 0,160	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	6,13 [-1,46; 13,71]; 0,154	

MR4,5	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
MR: Molekulares Ansprechen (molecular response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology a: RR, RD sowie zugehörige KI berechnet nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. P-Wert berechnet aus Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Test. b: Logistische Regression mit Behandlung als Faktor, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Dauer des MR4,5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des MR4,5	Asciminib (N=30) ^a	Bosutinib (N=7) ^a
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	30	7
Anzahl Patienten		
Ereignis ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zensierung, n (%)	30 (100,0)	7 (100,0)
HR [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. [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]
120 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
144 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
168 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
192 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
216 Wochen	1,00 [1,00; 1,00]	n.e. [n.e.; n.e.]
240 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
264 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
MR: Molekulares Ansprechen (molecular response), N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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		

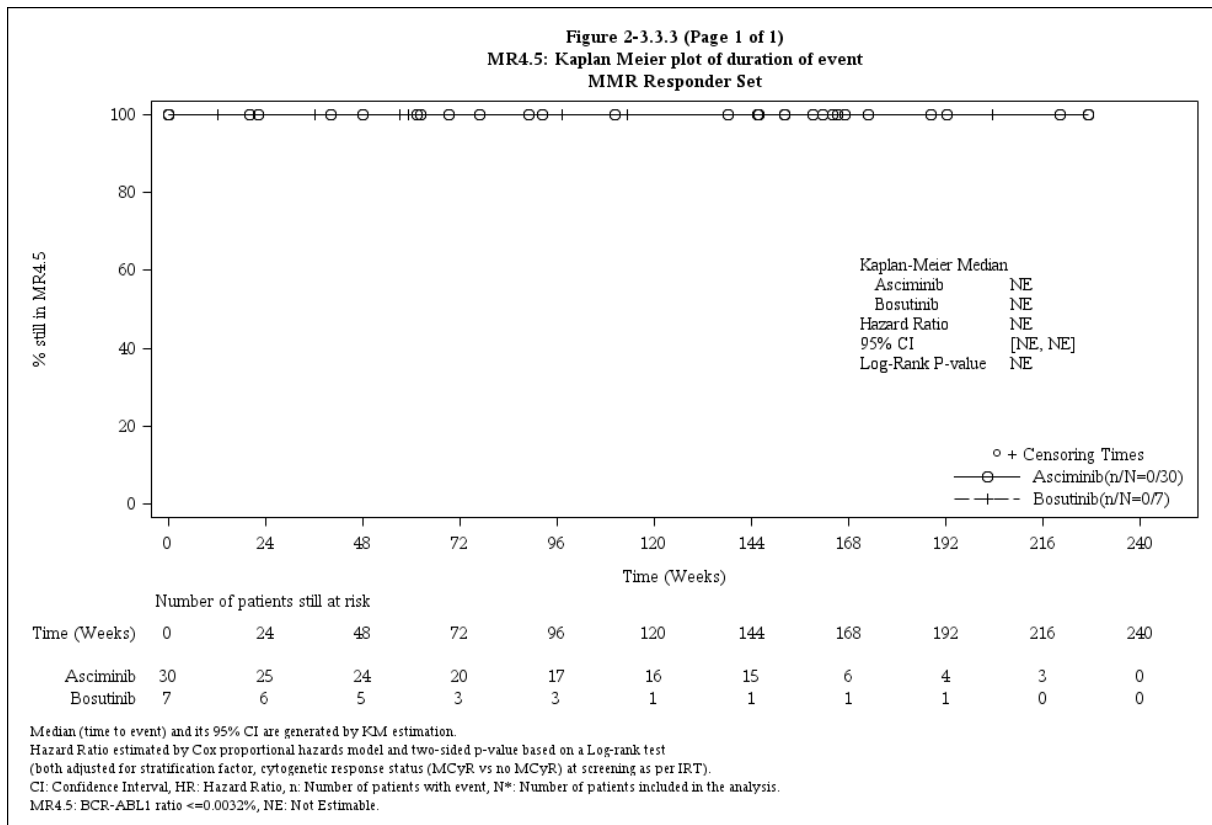


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,5 (Datenschnitt: 22.03.2023)

4.3.1.3.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt CCyR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCyR	ASCEMBL	
	Asciminib (N=103) ^c	Bosutinib (N=62) ^c
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	103	62
CCyR zu Woche 24		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (40,8)	15 (24,2)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,72 [1,06; 2,79]; 0,019	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,41 [1,15; 5,05]; 0,020	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,72 [1,06; 2,79]; 0,019	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,41 [1,15; 5,05]; 0,020	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	17,30 [3,62; 30,99]; 0,019	
CCyR zu Woche 48		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (39,8)	13 (21,0)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,90 [1,11; 3,27]; 0,012	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	2,54 [1,22; 5,27]; 0,013	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,30 [0,88; 1,92]; 0,174	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,59 [0,82; 3,08]; 0,172	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	10,66 [-4,47; 25,80]; 0,174	
CCyR zu Woche 96		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (39,8)	10 (16,1)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	2,46 [1,32; 4,58]; 0,001	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	3,50 [1,59; 7,69]; 0,002	
RD [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)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,41 [0,96; 2,07]; 0,065	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,87 [0,96; 3,64]; 0,065	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	14,56 [-0,59; 29,70]; 0,065	

CCyR	ASCEMBL	
	Asciminib (N=103) ^c	Bosutinib (N=62) ^c
Datenschnitt: 22.03.2023		
CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology a: RR, RD sowie zugehörige KI berechnet nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. P-Wert berechnet aus Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Test. b: Logistische Regression mit Behandlung als Faktor, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. c: CCyR Analysis Set (siehe Tabelle 4-19)		

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Dauer des CCyR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des CCyR	Asciminib (N=52) ^a	Bosutinib (N=22) ^a
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	52	22
Anzahl Patienten		
Ereignis ^b , n (%)	2 (3,8)	2 (9,1)
Zensierung, n (%)	50 (96,2)	20 (90,9)
HR [95%-KI] ^c	0,26 [0,03; 2,11]	
p-Wert ^d	0,181	
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	0,96 [0,84; 0,99]	0,93 [0,59; 0,99]
72 Wochen	0,96 [0,84; 0,99]	0,84 [0,48; 0,96]
96 Wochen	0,96 [0,84; 0,99]	0,84 [0,48; 0,96]
120 Wochen	0,96 [0,84; 0,99]	0,84 [0,48; 0,96]
144 Wochen	0,96 [0,84; 0,99]	0,84 [0,48; 0,96]
168 Wochen	0,96 [0,84; 0,99]	0,84 [0,48; 0,96]
192 Wochen	0,96 [0,84; 0,99]	0,84 [0,48; 0,96]
216 Wochen	0,96 [0,84; 0,99]	n.e. [n.e.; n.e.]
240 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
264 Wochen	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology) a: CCyR Responder Set (siehe Tabelle 4-19) 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		

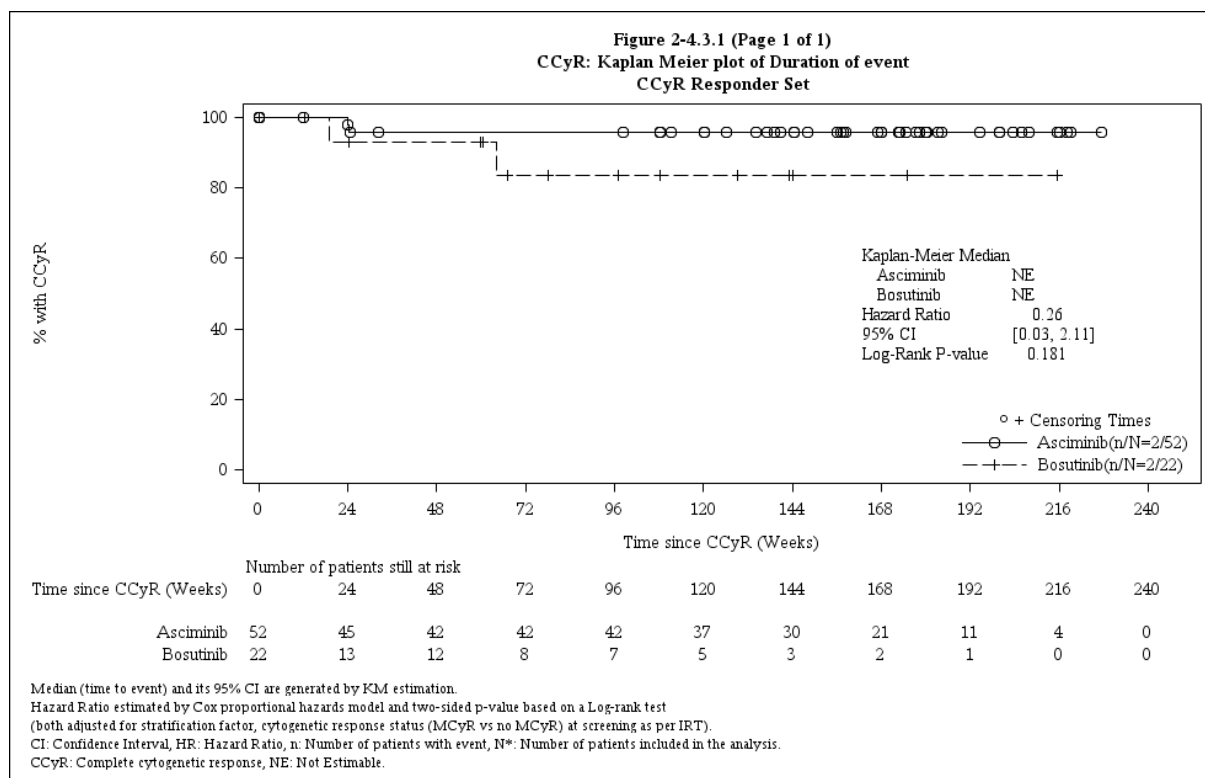


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des CCyR (Datenschnitt: 22.03.2023)

4.3.1.3.5.4 Ergebnisbeschreibung zum Endpunkt Ansprechen

Es zeigten sich für alle Zeitpunkte (Woche 24/48/96) statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des Anteils an Patienten, die an bzw. bis zu allen betrachteten Zeitpunkten ein MMR erreicht haben. Zum zentralen sekundären Endpunkt (MMR zu 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 der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,26 [1,36; 3,76]; 0,0018).

Für die Dauer des MMR (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,40 [0,03; 4,67]; 0,453) 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 zu/bis zu den folgenden Zeitpunkten: zu 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 zu 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 für alle Zeitpunkte (Woche 24/48/96) statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des Anteils Patienten, die an den jeweiligen betrachteten Zeitpunkten ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR, Complete Cytogenetic Response) erreicht haben. Zum sekundären Endpunkt (CCyR zu 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: 0,26 [0,03; 2,11]; 0,181) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

4.3.1.3.6 Symptomatik und Beeinträchtigung 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 4-54: Operationalisierung des Endpunkts MDASI-CML

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<u>Beschreibung des MDASI-CML</u> - 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 berechnet, 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. - Die 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 im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren von Asciminib als Orphan-Drug berücksichtigt wurde (28). Die CML-spezifische Version des MDASI (MDASI-CML) wurde in der entsprechenden Patientenpopulation validiert (37-39). <u>Auswertungen zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML</u> - Die Auswertungen erfolgten basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-19). - Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. - Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. <i>Hauptanalyse:</i> - Ereigniszeitanalyse ohne Imputation: - Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 2 Punkten^a (Items) bzw. $\geq 1,5$ Punkten (Gesamtscores) (15 % der Skalenspannweite) - 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 mit fehlendem Wert zu Studienbeginn wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Patienten ohne Werte nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> - Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Definition analog zur Hauptanalyse) mit zwei Methoden der multiplen Imputation zur Ersetzung fehlender Werte: - Jump-To-Reference-Imputation (detaillierte statistische Beschreibung siehe Abschnitt 4.2.5.4)

○ Cross-Reference-Imputation (detaillierte statistische Beschreibung siehe Abschnitt 4.2.5.4) • Binäre Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 2 Punkten^a (Items) bzw. $\geq 1,5$ Punkten (Gesamtscores) (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8. <i>Ergänzende Darstellung im separaten Anhang 4-G zu Modul 4:</i> • Die Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt. • Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt werden ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
CML: Chronisch myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen 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.

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 betrugen 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 weder 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 MDASI-CML für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für den Fragebogen MDASI-CML (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	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 randomisierten Patienten	
Datenschnitt: 22.03.2023				
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	143/157 (91,1 %)	65/76 (85,5 %)	143/157 (91,1 %)	65/76 (85,5 %)
Studienbeginn	152/157 (96,8 %)	70/76 (92,1 %)	152/157 (96,8 %)	70/76 (92,1 %)
Woche 4	140/152 (92,1 %)	65/72 (90,3 %)	140/157 (89,2 %)	65/76 (85,5 %)
Woche 8	132/149 (88,6 %)	61/68 (89,7 %)	132/157 (84,1 %)	61/76 (80,3 %)
Woche 12	126/143 (88,1 %)	56/65 (86,2 %)	126/157 (80,3 %)	56/76 (73,7 %)
Woche 16	118/140 (84,3 %)	51/60 (85,0 %)	118/157 (75,2 %)	51/76 (67,1 %)
Woche 24	109/130 (83,8 %)	41/50 (82,0 %)	109/157 (69,4 %)	41/76 (53,9 %)
Woche 36	86/109 (78,9 %)	24/31 (77,4 %)	86/157 (54,8 %)	24/76 (31,6 %)
Woche 48	90/105 (85,7 %)	21/22 (95,5 %)	90/157 (57,3 %)	21/76 (27,6 %)
Woche 96	71/88 (80,7 %)	14/19 (73,7 %)	71/157 (45,2 %)	14/76 (18,4 %)
MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory. CML: chronisch myeloische Leukämie, N: Anzahl der Patienten gesamt				
Der MDASI galt als ausgefüllt, sofern mindestens ein MDASI-Item ausgefüllt wurde.				
Die Rücklaufquoten pro Item für alle Items des MDASI-CML können dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden.				
a: definiert als diejenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen haben oder nicht gestorben sind				

Die Rücklaufquoten zum MDASI-CML bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt bei mindestens 80 % (ausgenommen Woche 36 in beiden Armen und Woche 96 im Bosutinib-Arm). Zudem waren sie zwischen den Studienarmen gleich verteilt und zu jedem Zeitpunkt war der Unterschied zwischen den Armen kleiner als 10 Prozentpunkte.

Die Rücklaufquoten zum MDASI-CML bezogen auf alle randomisierten Patienten lagen bis Woche 12 bei mindestens 70 % in beiden Armen. Ab Woche 24 lagen die Rücklaufquoten bezogen auf alle randomisierten Patienten bei unter 70 % in beiden Armen. Der Unterschied zwischen den Armen betrug bis Woche 16 weniger als 15 Prozentpunkte.

Der Anteil an Patienten mit einem gültigen Wert sowohl zu Studienbeginn als auch zu einer späteren Visite lag bis Woche 8 bei über 70 % für beide Studienarme (siehe Anhang 4-G zu Modul 4). Aufgrund dessen wurde die binäre Responderanalyse (Sensitivitätsanalyse) zu Woche 8 durchgeführt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Hauptanalyse ohne Imputation)

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Schmerzen ^c	152	67 (44,1)	8,44 [4,86; n. e.]	70	27 (38,6)	8,54 [4,11; n. e.]	0,986 [0,628; 1,549]; 0,952
Fatigue ^c	152	47 (30,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	25 (35,7)	11,30 [5,49; n. e.]	0,769 [0,469; 1,260]; 0,297
Übelkeit ^c	152	30 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	32 (45,7)	3,75 [1,02; n. e.]	0,257 [0,154; 0,430]; < 0,001
Schlafstörungen ^c	152	64 (42,1)	14,72 [8,31; n. e.]	70	25 (35,7)	21,85 [8,28; n. e.]	1,154 [0,722; 1,845]; 0,549
Gefühl der Sorge und Kummer ^c	152	54 (35,5)	n. e. [14,72; n. e.]	70	24 (34,3)	n. e. [5,32; n. e.]	0,922 [0,567; 1,497]; 0,741
Kurzatmigkeit ^c	152	58 (38,2)	n. e. [10,94; n. e.]	70	21 (30,0)	n. e. [8,31; n. e.]	1,228 [0,741; 2,038]; 0,426
Gedächtnisprobleme ^c	152	49 (32,2)	n. e. [22,14; n. e.]	70	24 (34,3)	11,07 [5,55; n. e.]	0,737 [0,450; 1,207]; 0,226
Appetitlosigkeit ^c	152	41 (27,0)	n. e. [22,14; n. e.]	70	33 (47,1)	2,92 [1,87; n. e.]	0,413 [0,258; 0,660]; < 0,001
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^c	152	60 (39,5)	22,28 [22,08; n. e.]	70	29 (41,4)	n. e. [2,79; n. e.]	0,917 [0,585; 1,435]; 0,704
Mundtrockenheit ^c	152	46 (30,3)	n. e. [22,14; n. e.]	70	21 (30,0)	n. e. [7,20; n. e.]	0,885 [0,522; 1,500]; 0,649
Gefühl von Traurigkeit ^c	152	47 (30,9)	n. e. [22,11; n. e.]	70	20 (28,6)	n. e. [11,07; n. e.]	0,851 [0,500; 1,448]; 0,552
Erbrechen ^c	152	15 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	20 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,232 [0,116; 0,462]; < 0,001
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^c	152	50 (32,9)	n. e. [22,11; n. e.]	70	17 (24,3)	n. e. [22,11; n. e.]	1,071 [0,612; 1,875]; 0,809
Diarrhö ^c	152	33 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	40 (57,1)	1,91 [0,99; 3,78]	0,203 [0,125; 0,329]; < 0,001
Geschwollene Gliedmaßen ^c	152	43 (28,3)	n. e. [22,21; n. e.]	70	16 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,076 [0,602; 1,924]; 0,805
Ausschlag ^c	152	60 (39,5)	22,28 [5,72; n. e.]	70	31 (44,3)	8,31 [2,79; n. e.]	0,784 [0,505; 1,216]; 0,276

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

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Muskelkater/-krämpfe ^c	152	50 (32,9)	n. e. [22,11; n. e.]	70	22 (31,4)	n. e. [5,55; n. e.]	0,961 [0,580; 1,592]; 0,877
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^c	152	39 (25,7)	n. e. [22,24; n. e.]	70	14 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,004 [0,540; 1,866]; 0,990
Gefühl von Unwohlsein ^c	152	49 (32,2)	n. e. [22,11; n. e.]	70	30 (42,9)	11,07 [2,73; n. e.]	0,530 [0,332; 0,847]; 0,008
Kopfschmerzen ^c	152	54 (35,5)	n. e. [11,07; n. e.]	70	20 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,114 [0,663; 1,872]; 0,682
Alltagstätigkeiten ^c	152	51 (33,6)	22,57 [22,11; n. e.]	70	24 (34,3)	n. e. [5,55; n. e.]	0,771 [0,472; 1,259]; 0,298
Stimmung ^c	152	46 (30,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	23 (32,9)	n. e. [5,55; n. e.]	0,769 [0,463; 1,278]; 0,311
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^c	152	50 (32,9)	n. e. [22,11; n. e.]	70	28 (40,0)	10,84 [3,68; n. e.]	0,673 [0,421; 1,077]; 0,099
Beziehungen zu anderen Menschen ^c	152	45 (29,6)	n. e. [22,18; n. e.]	70	20 (28,6)	n. e. [22,11; n. e.]	0,832 [0,488; 1,416]; 0,497
Gehen ^c	152	51 (33,6)	n. e. [22,08; n. e.]	70	16 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,306 [0,742; 2,301]; 0,355
Lebensfreude ^c	152	40 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	21 (30,0)	n. e. [22,11; n. e.]	0,743 [0,435; 1,270]; 0,278
Symptom Gesamtscore ^d	152	19 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	21 (30,0)	n. e. [22,11; n. e.]	0,313 [0,167; 0,588]; < 0,001
Beeinträchtigung Gesamtscore ^d	152	36 (23,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	24 (34,3)	n. e. [5,95; n. e.]	0,557 [0,330; 0,941]; 0,029

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

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
CML: Chronisch myeloische Leukämie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable) a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite)							

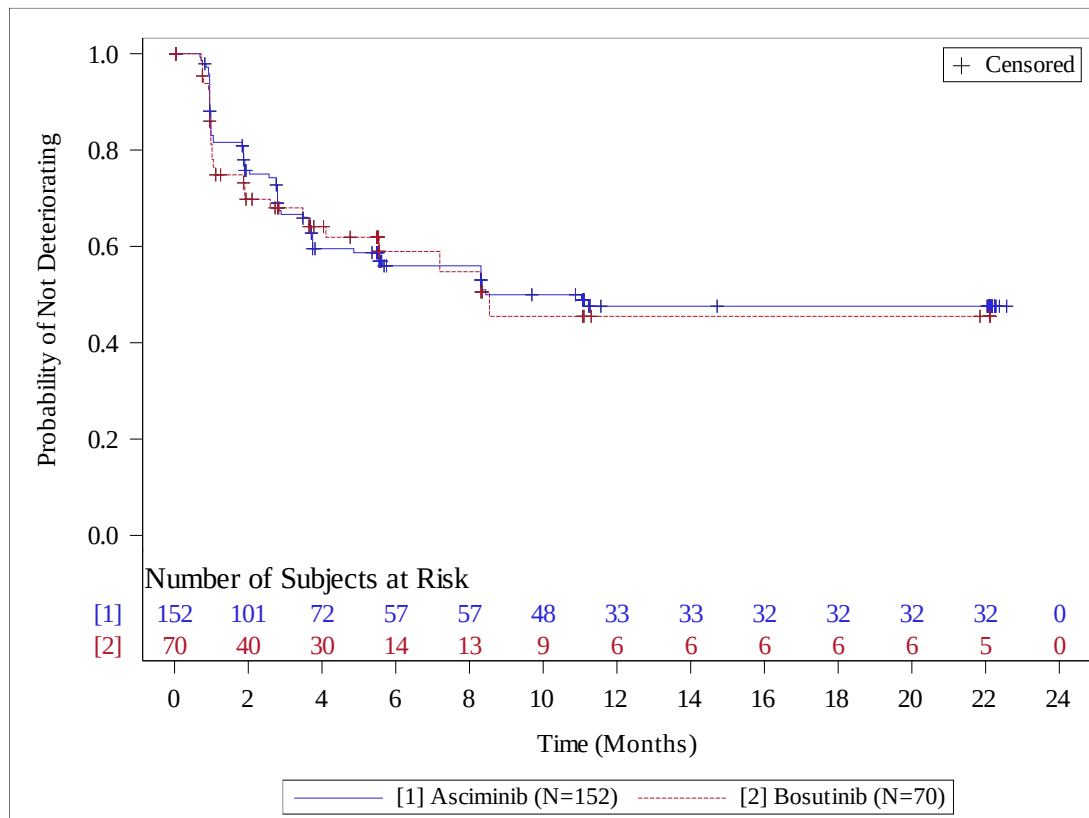


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Schmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

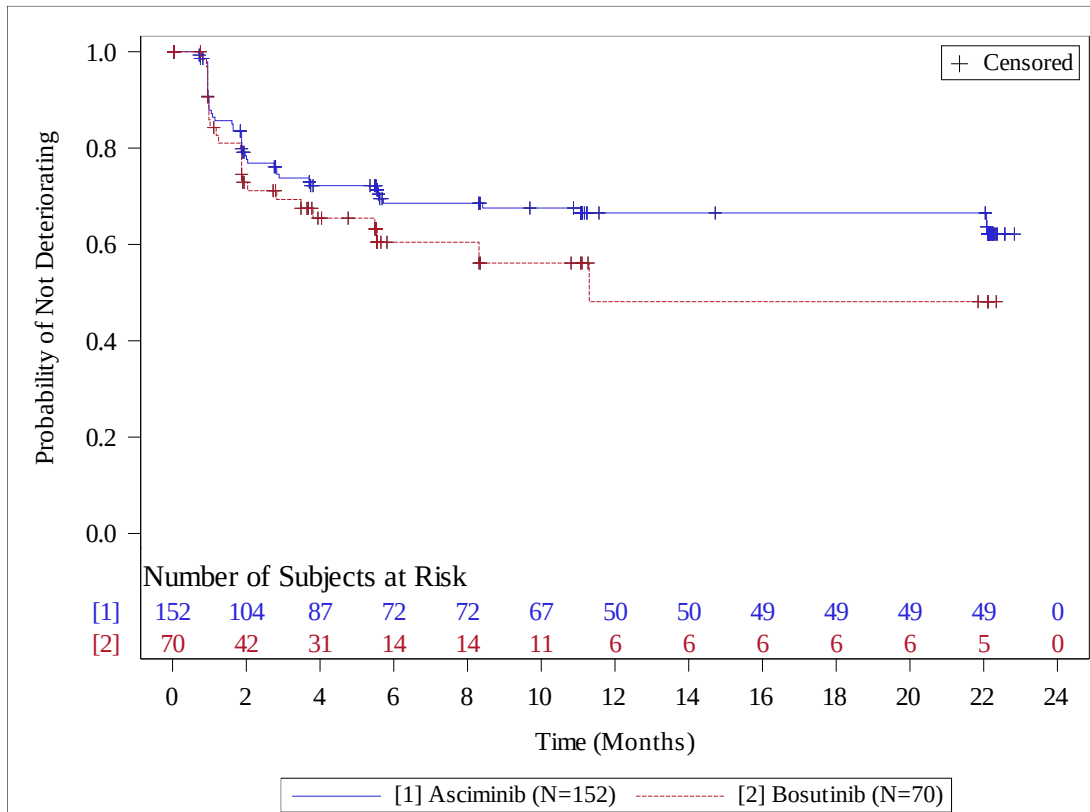


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß und Beeinträchtigung MDASI-CML - Fatigue (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

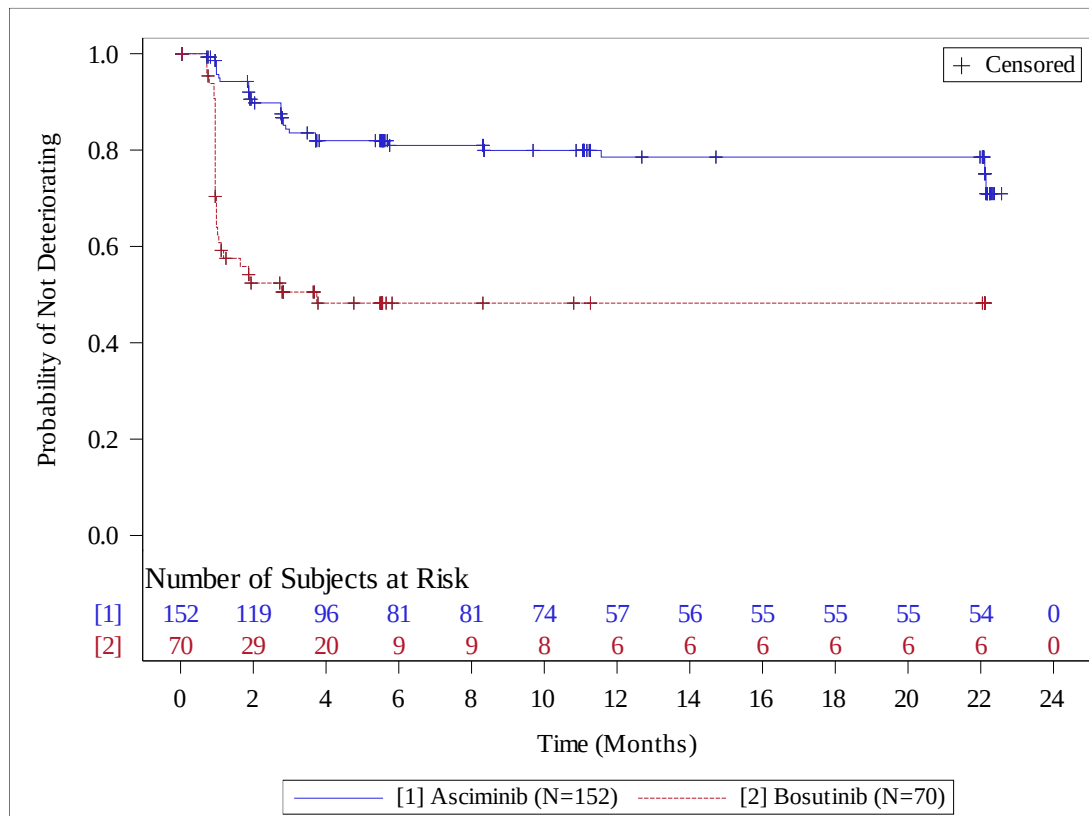


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Übelkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

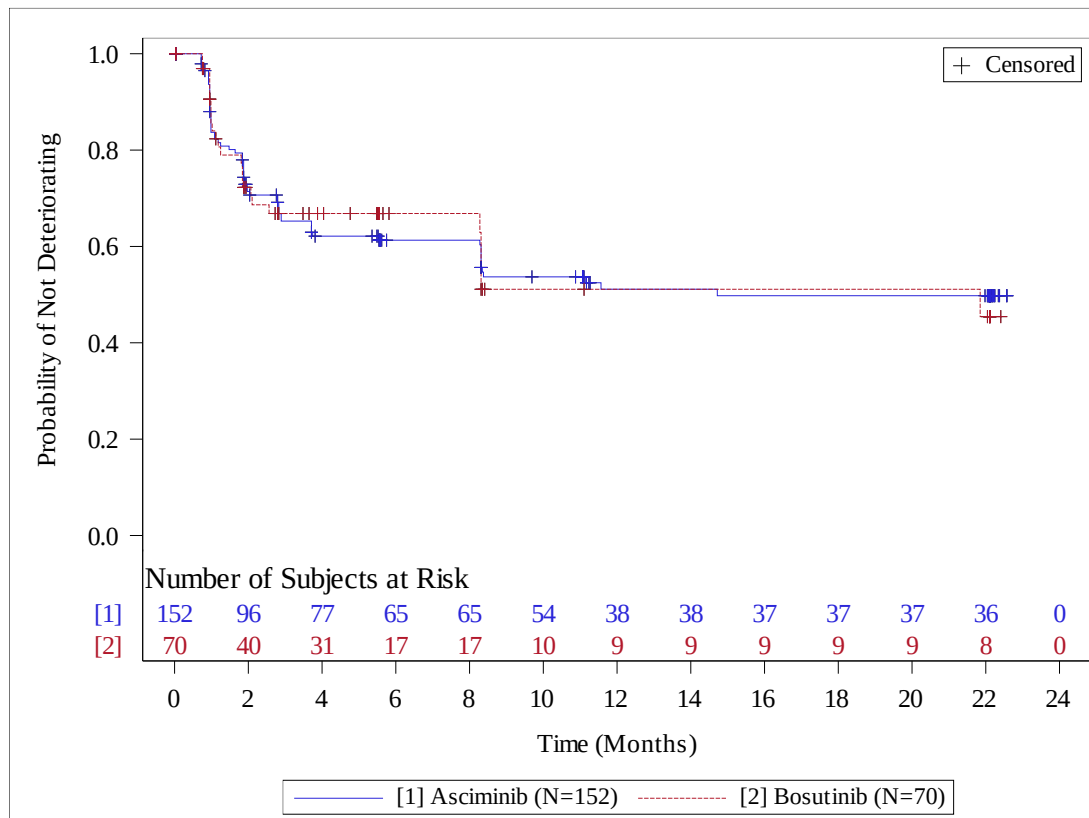


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Schlafstörungen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

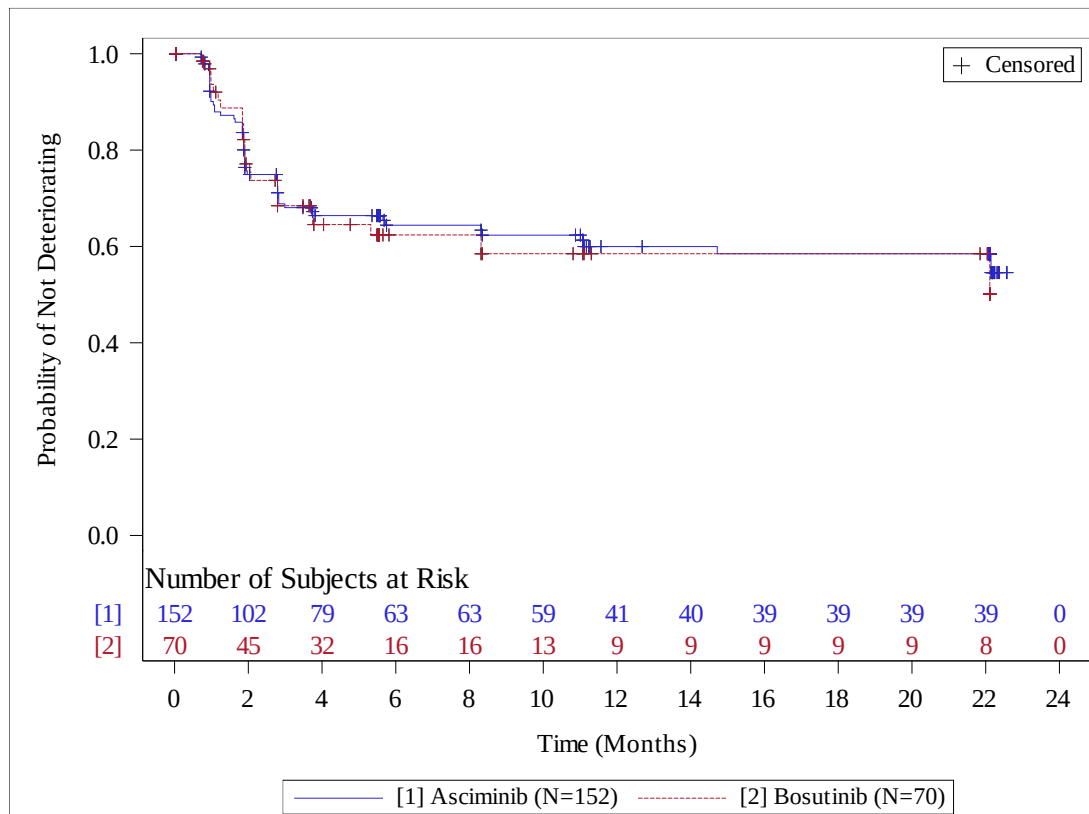


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gefühl der Sorge und Kummer (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

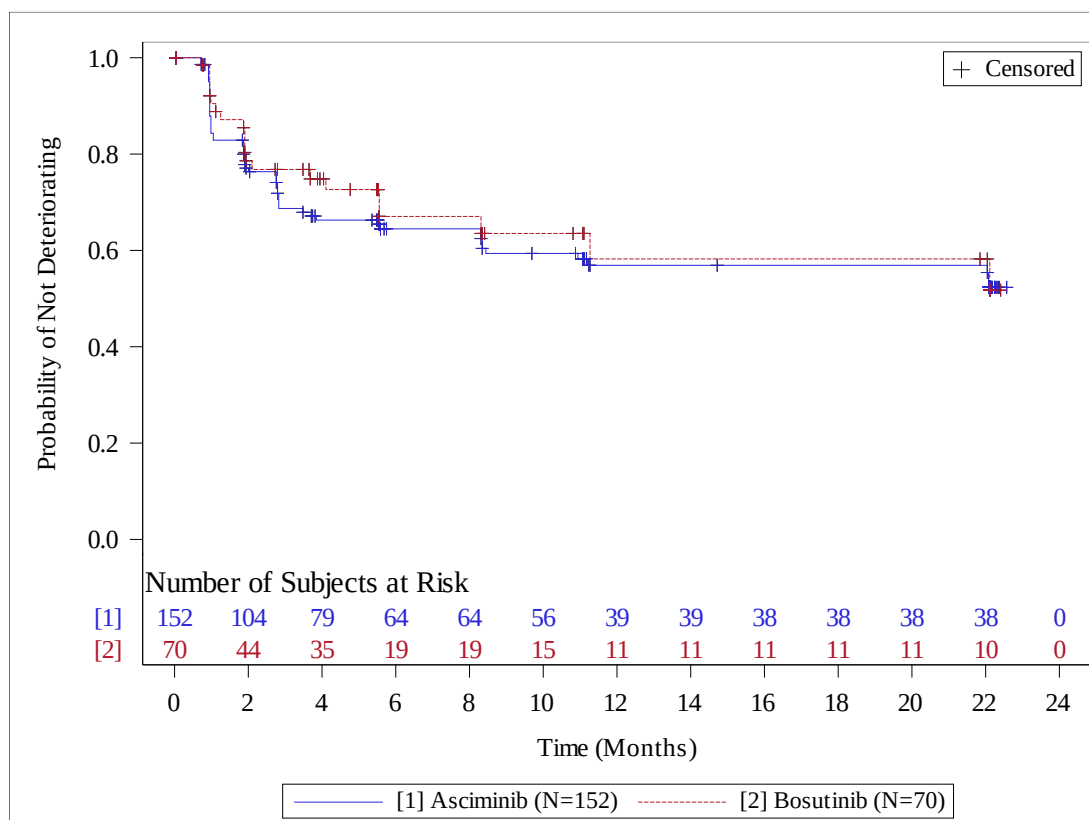


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Kurzatmigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

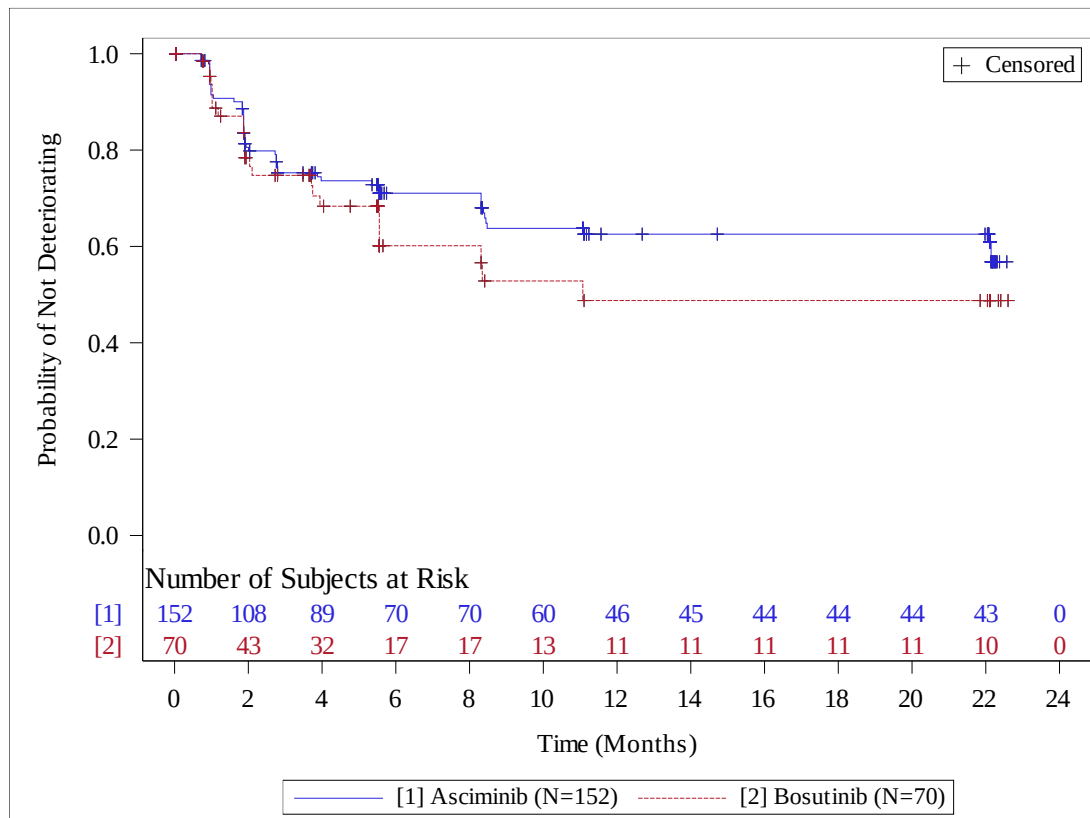


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gedächtnisprobleme (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

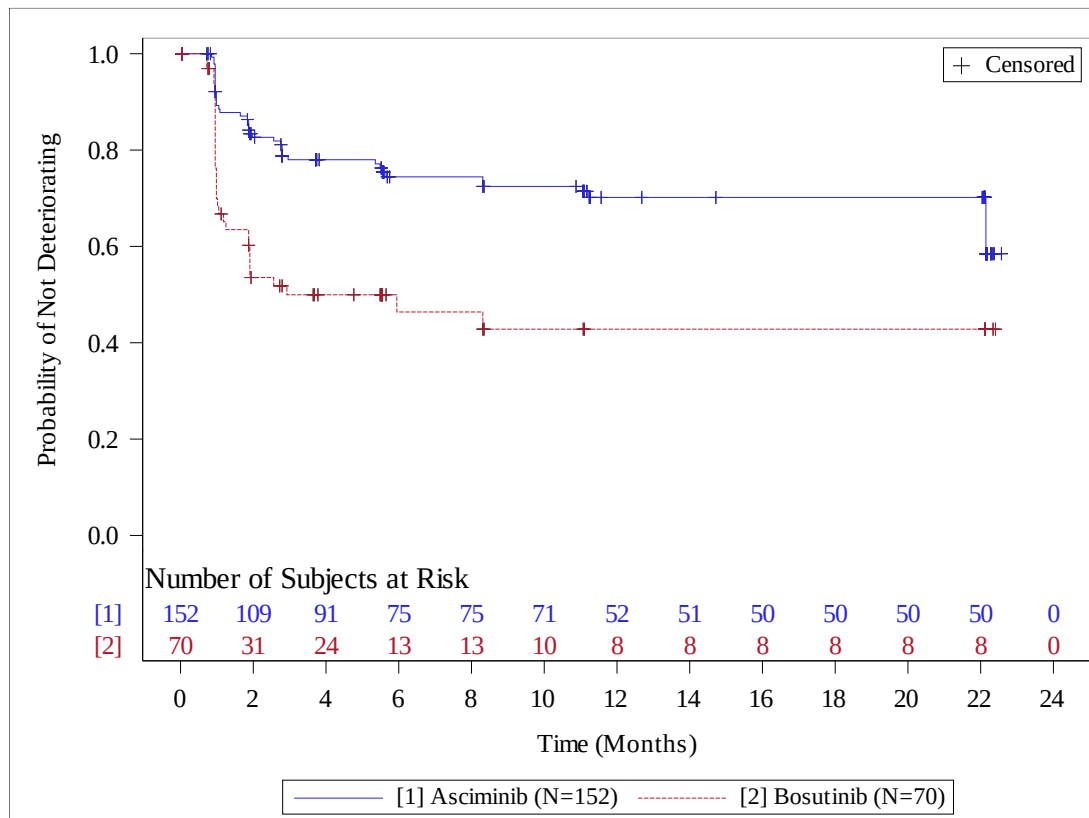


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Appetitlosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

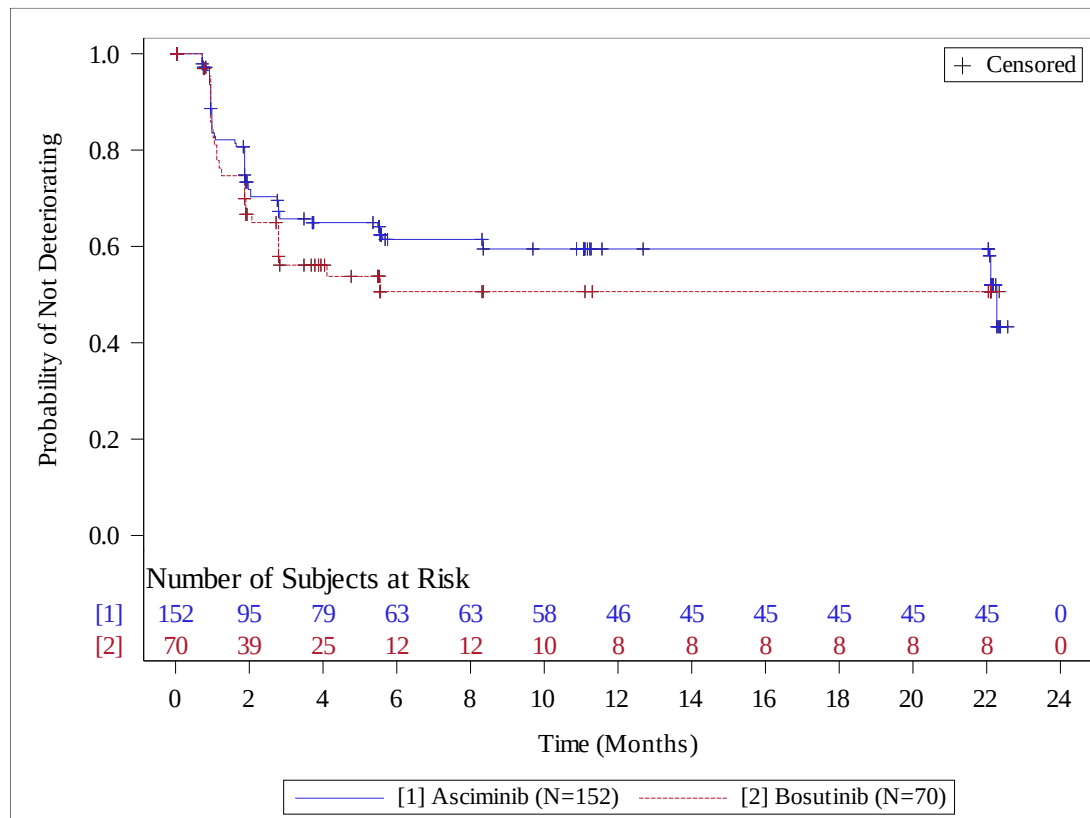


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Schläfrigkeit (Benommenheit) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

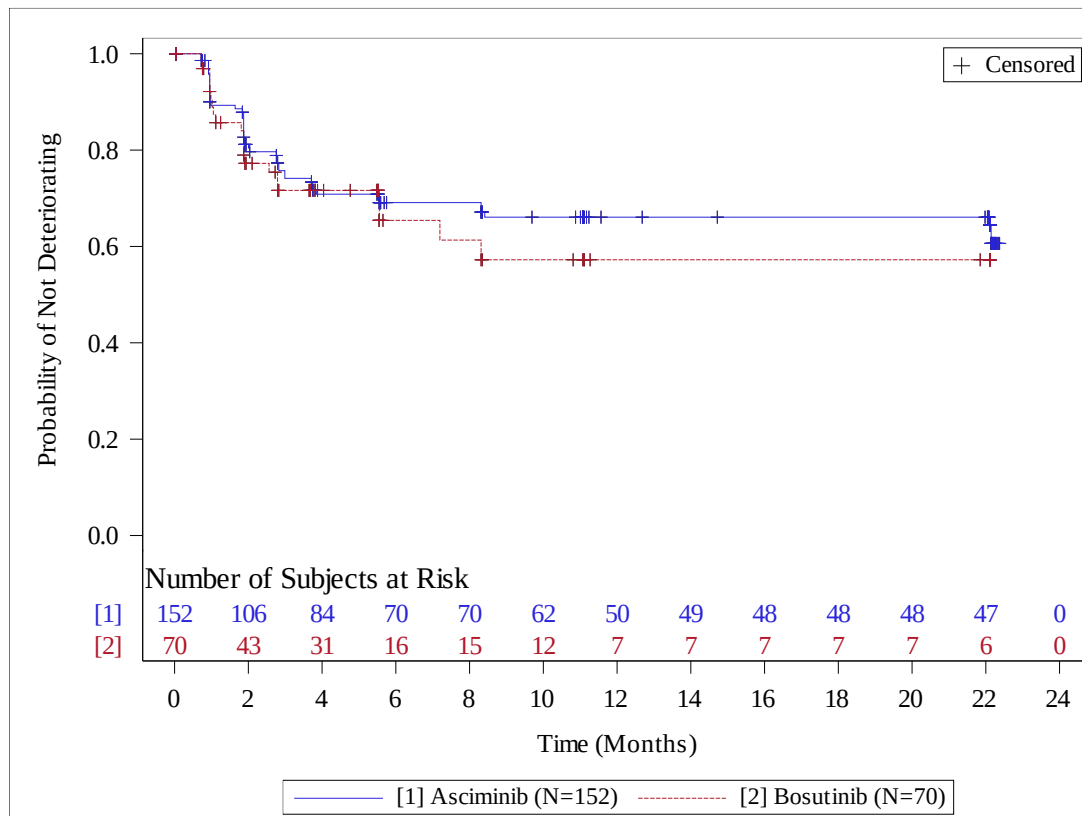


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik gemäß MDASI-CML - Mundtrockenheit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

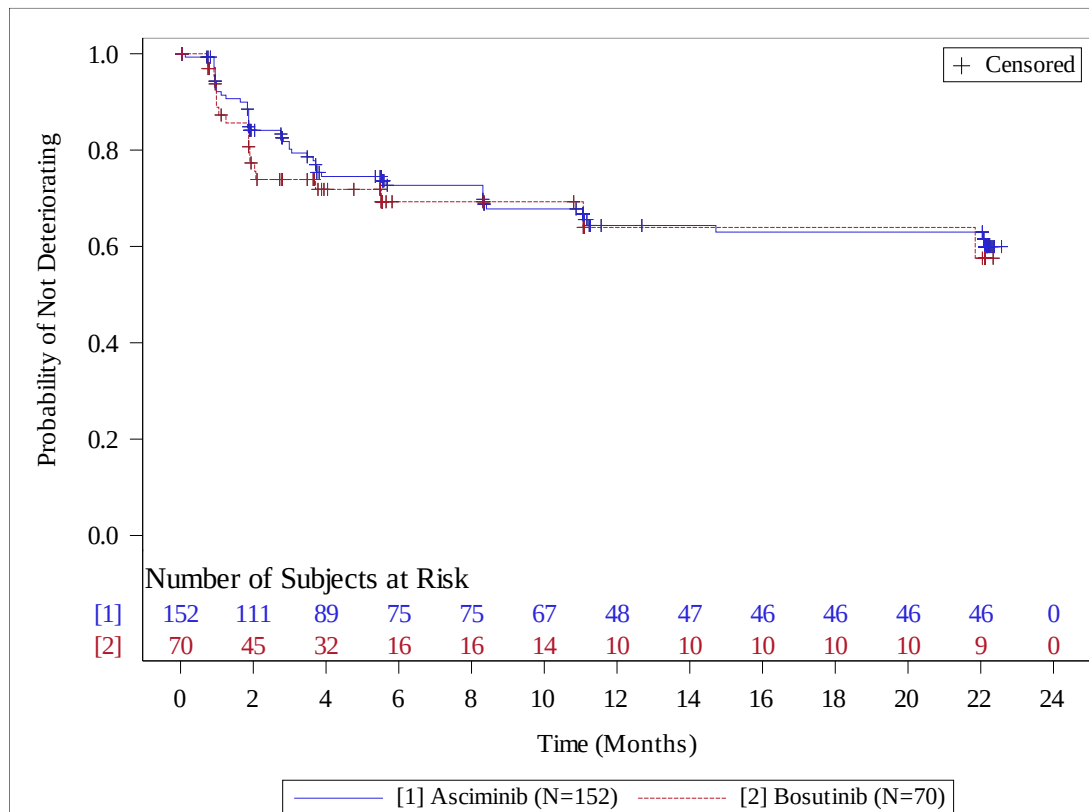


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gefühl von Traurigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

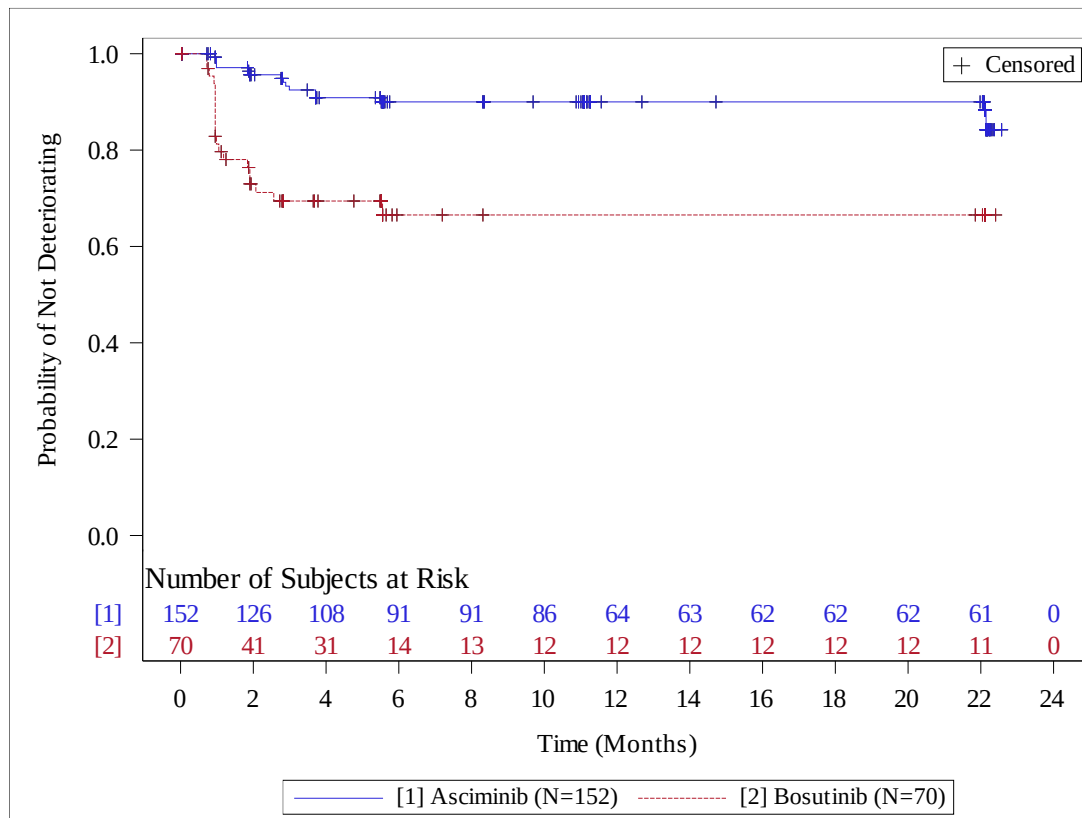


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Erbrechen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

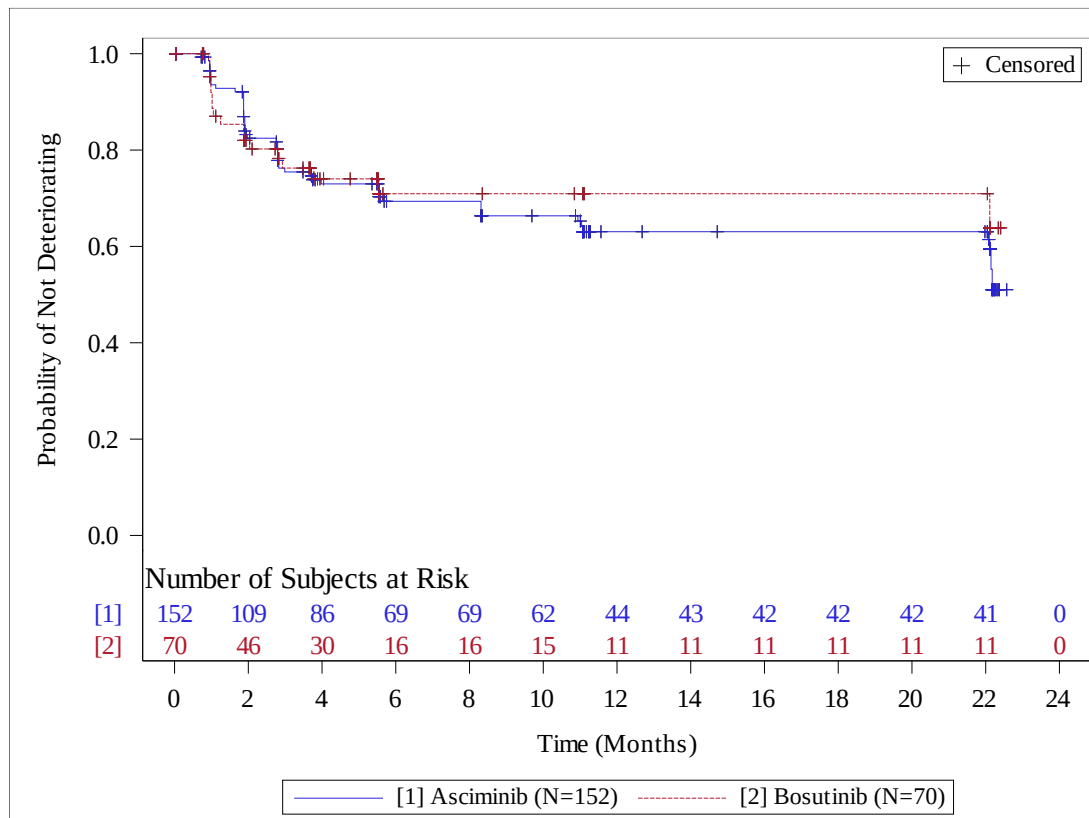


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

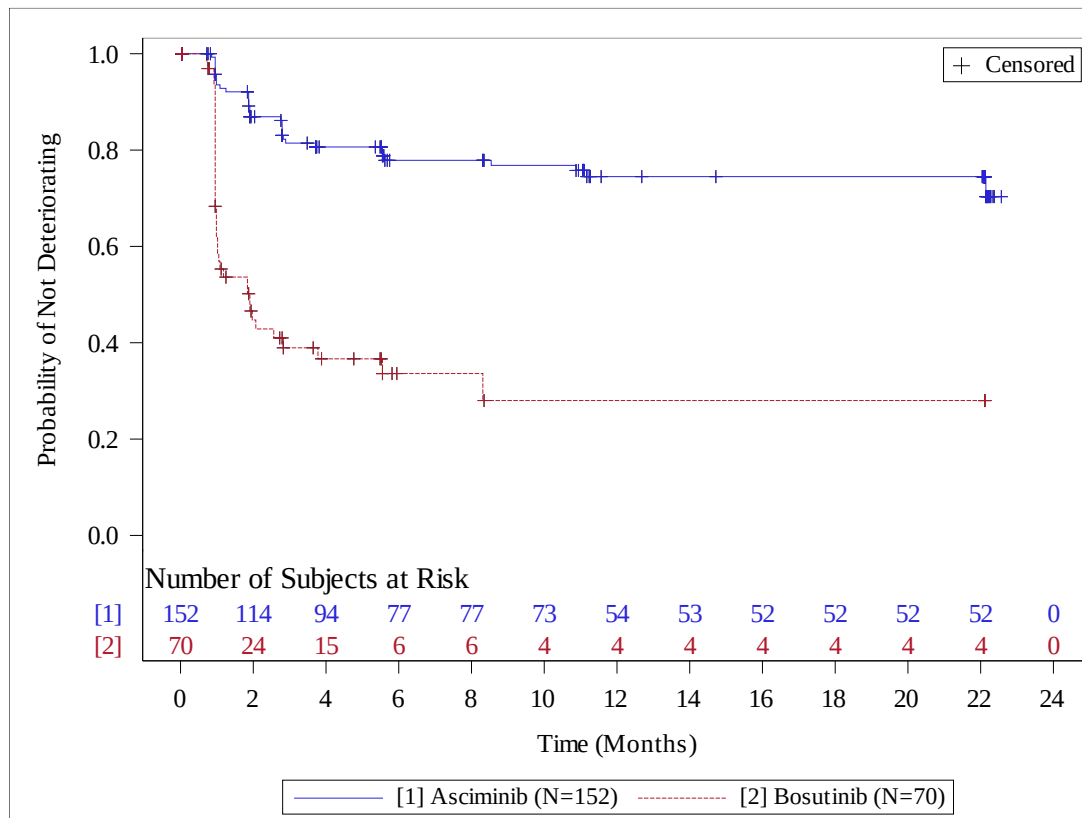


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

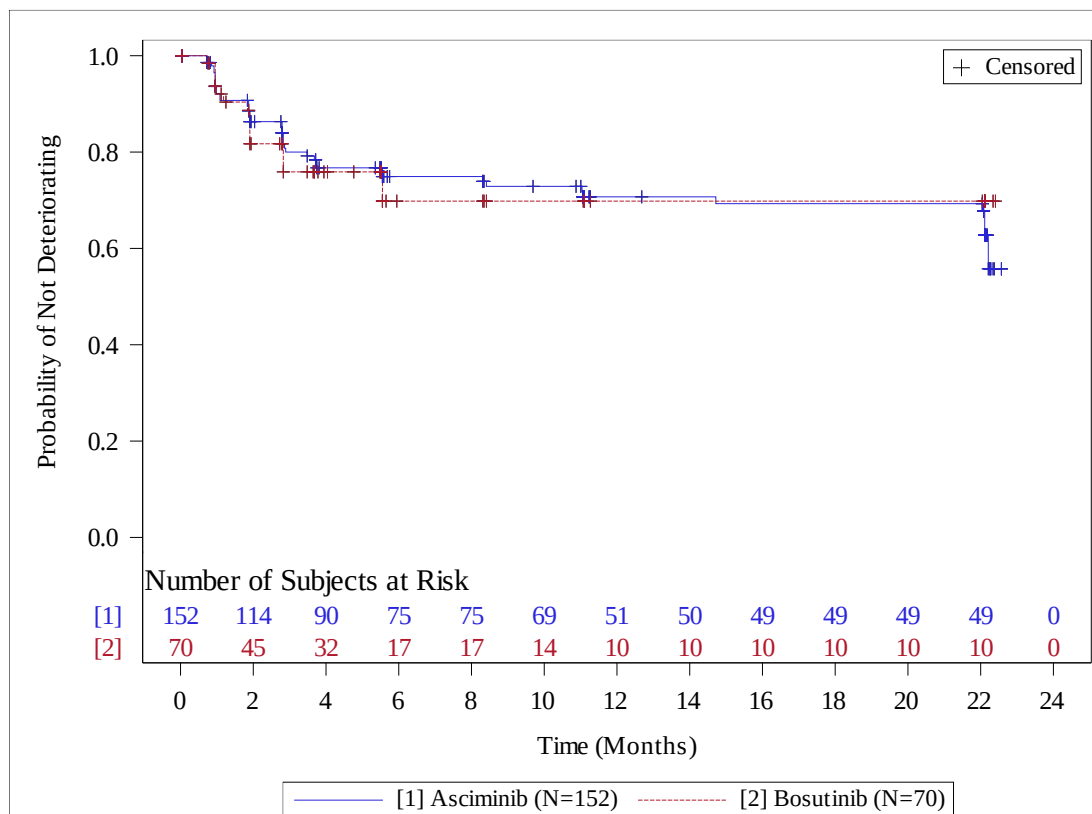


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Geschwollene Gliedmaßen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

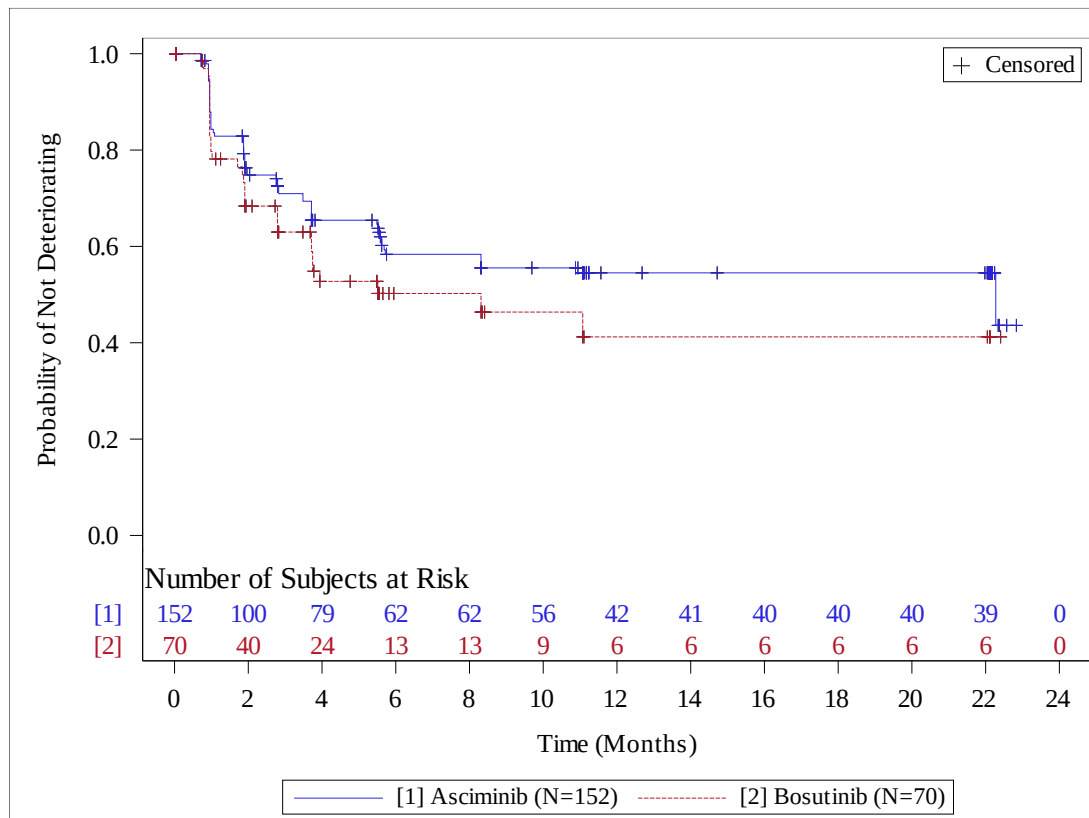


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Ausschlag (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

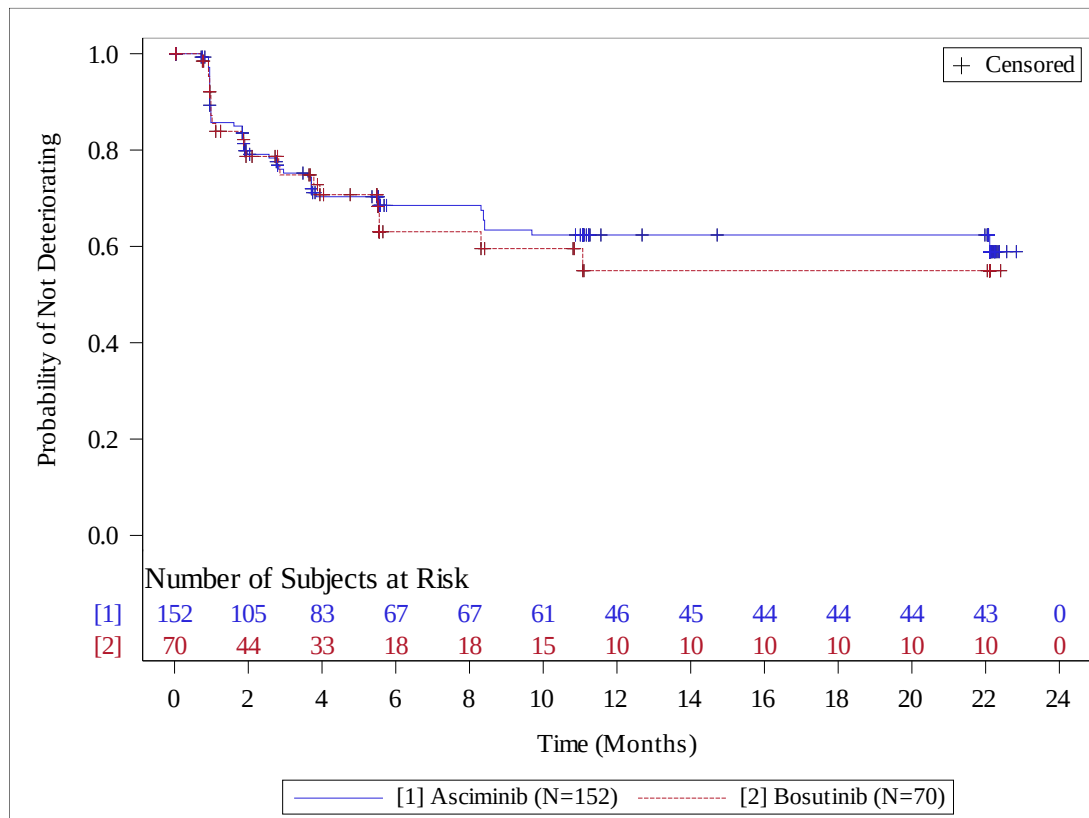


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Muskelkater/-krämpfe (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

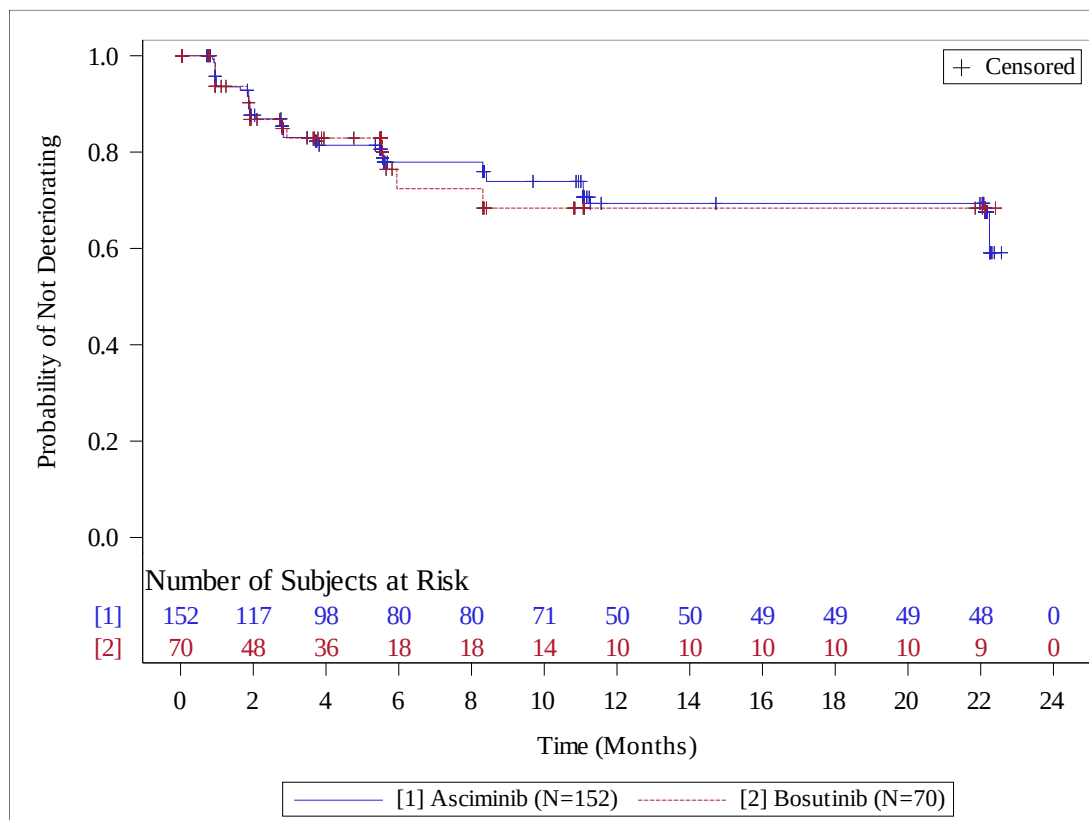


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Neigung zu Blutergüssen/Blutungen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

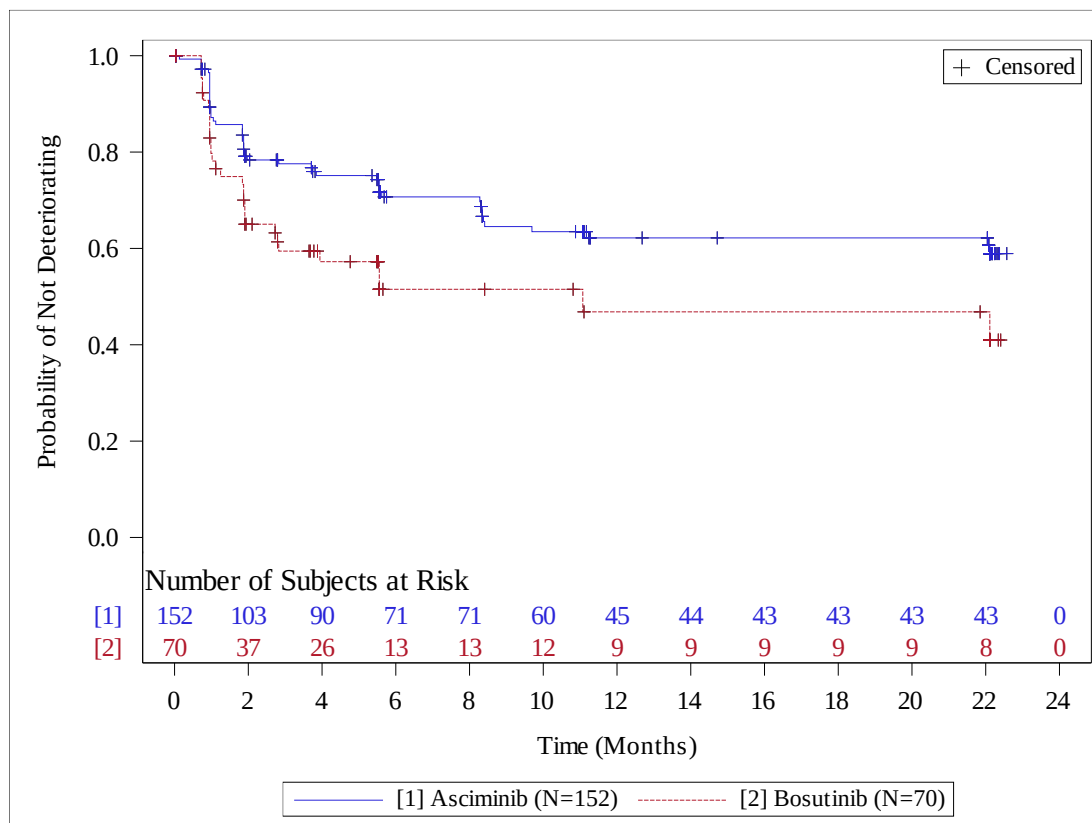


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

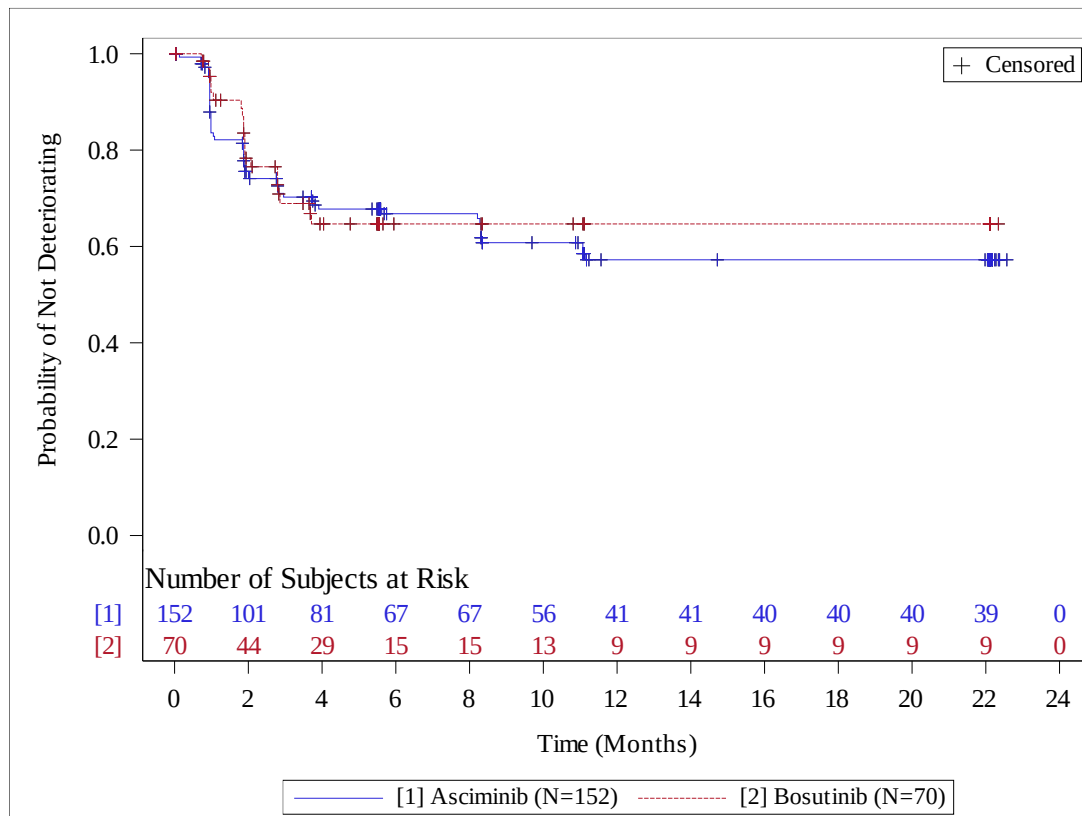


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

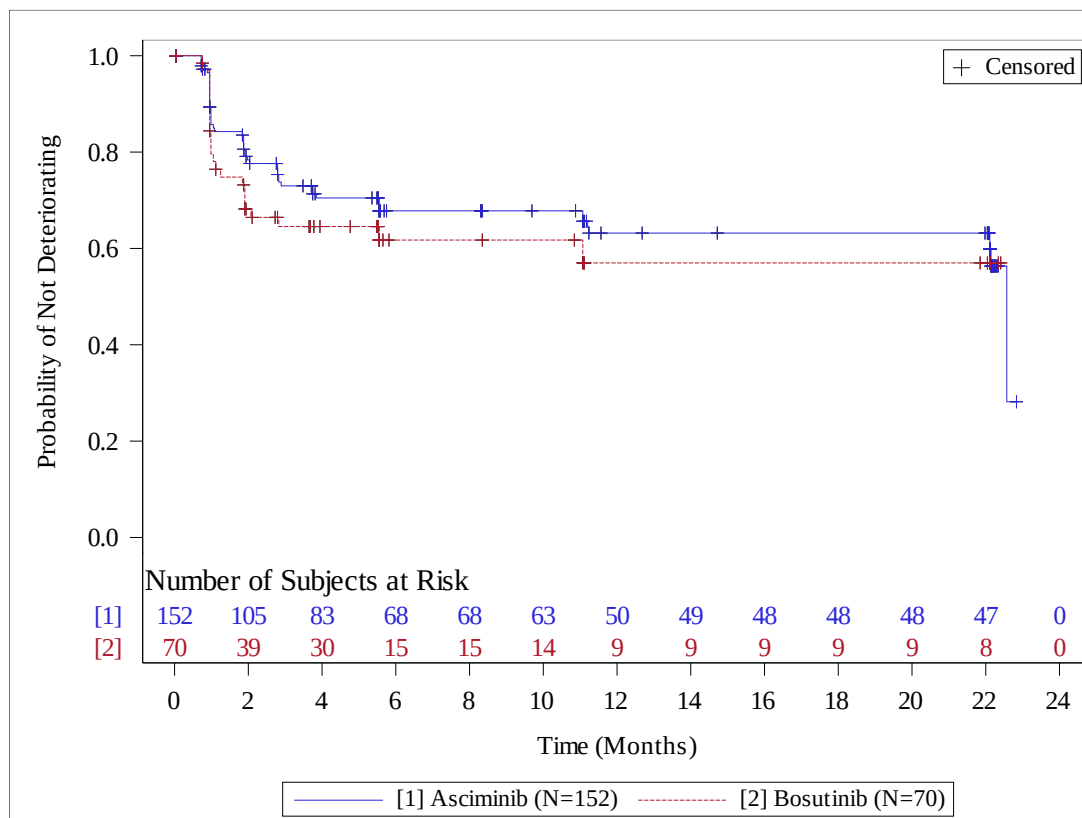


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Alltagstätigkeiten (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

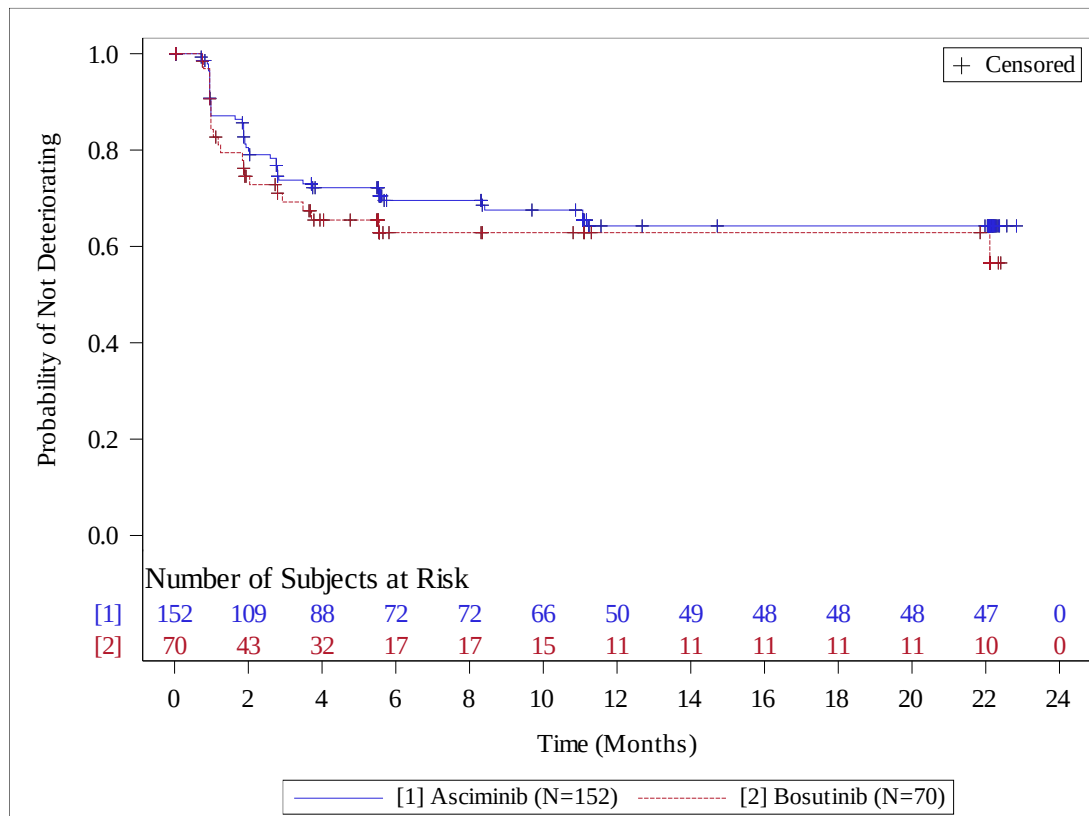


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Stimmung (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

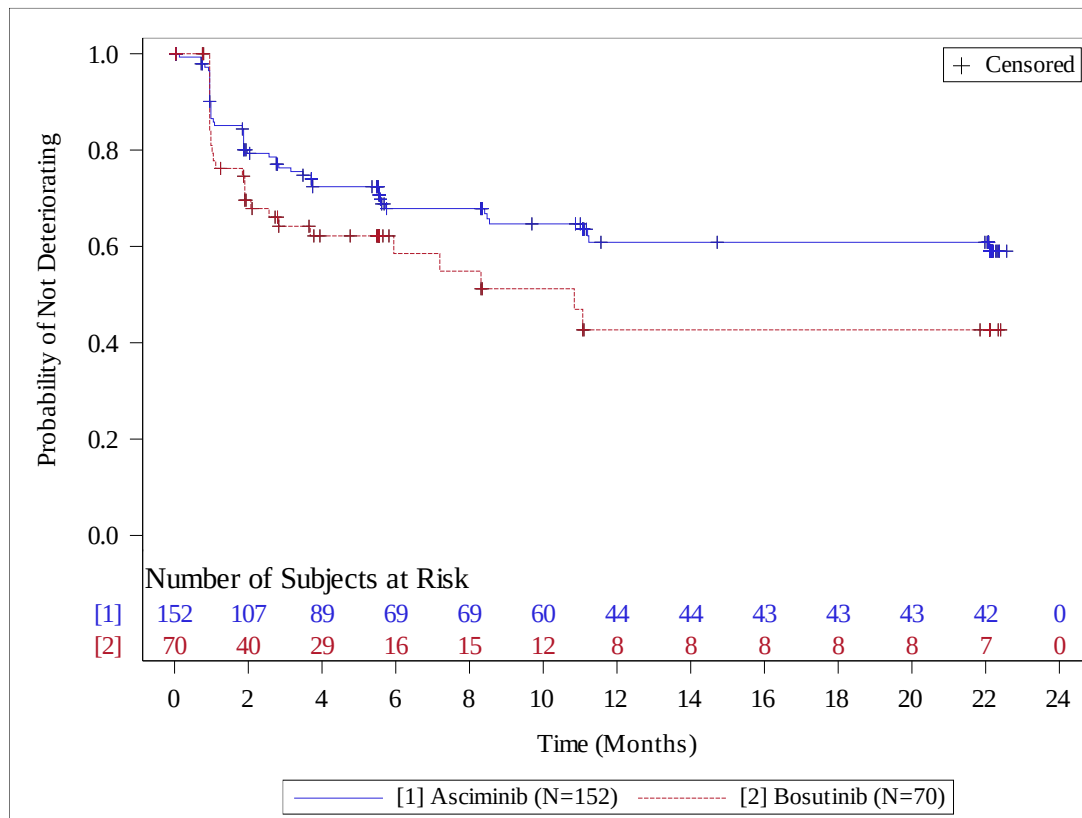


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Arbeit (einschließlich Hausarbeit) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

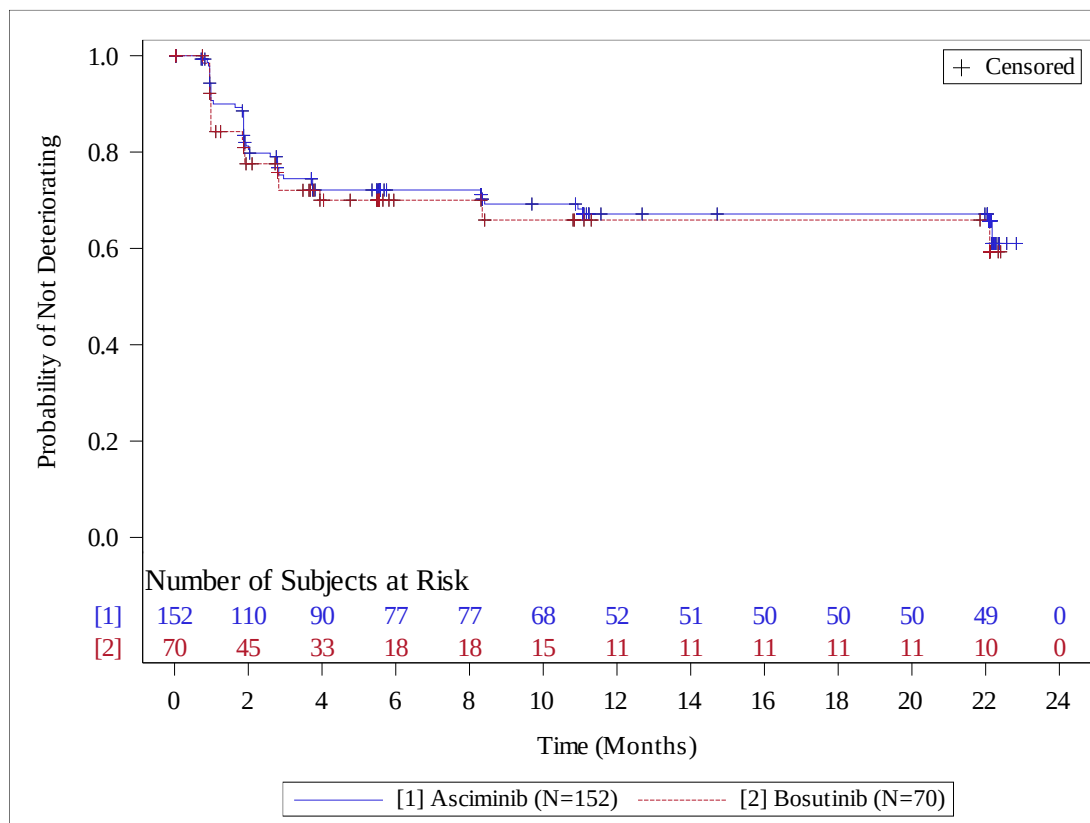


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Beziehungen zu anderen Menschen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

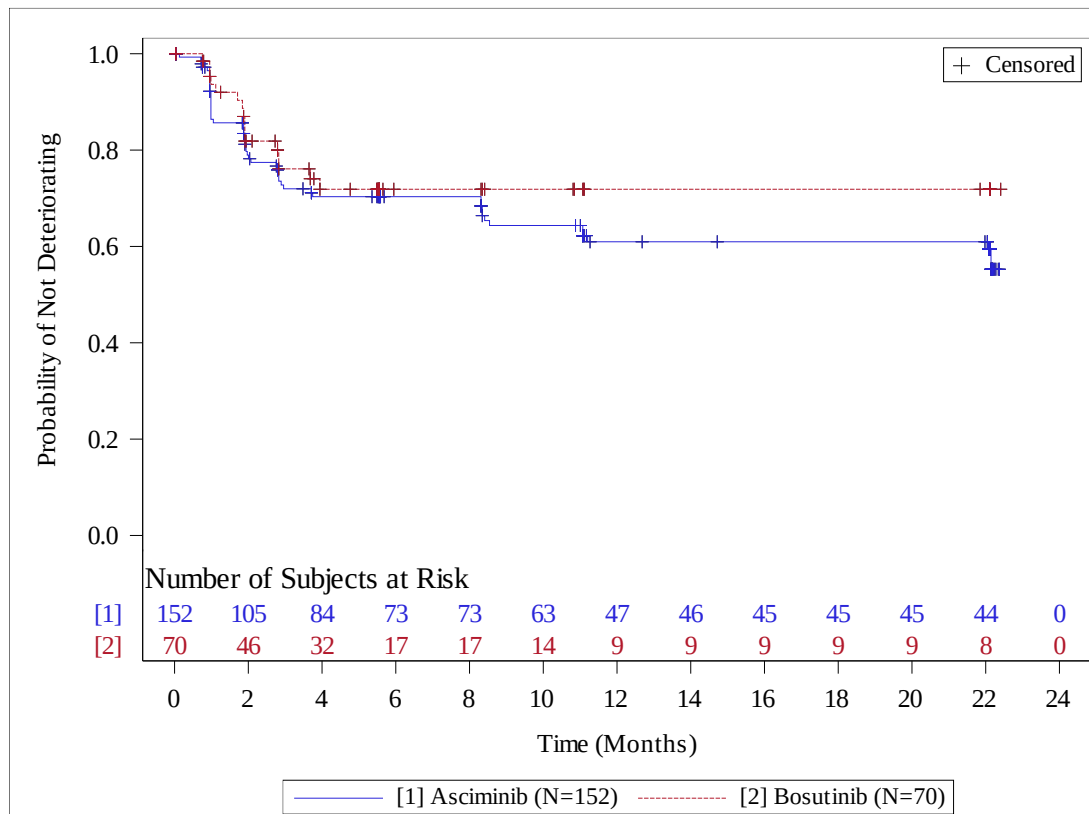


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Gehen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

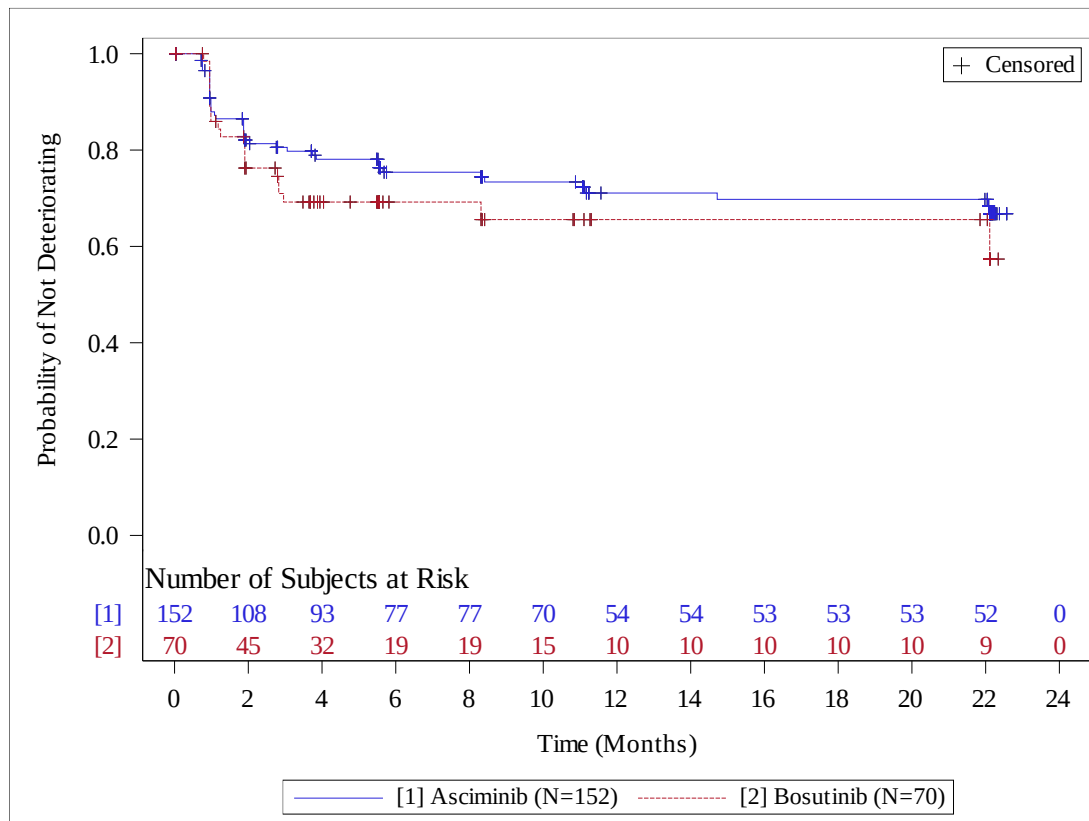


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

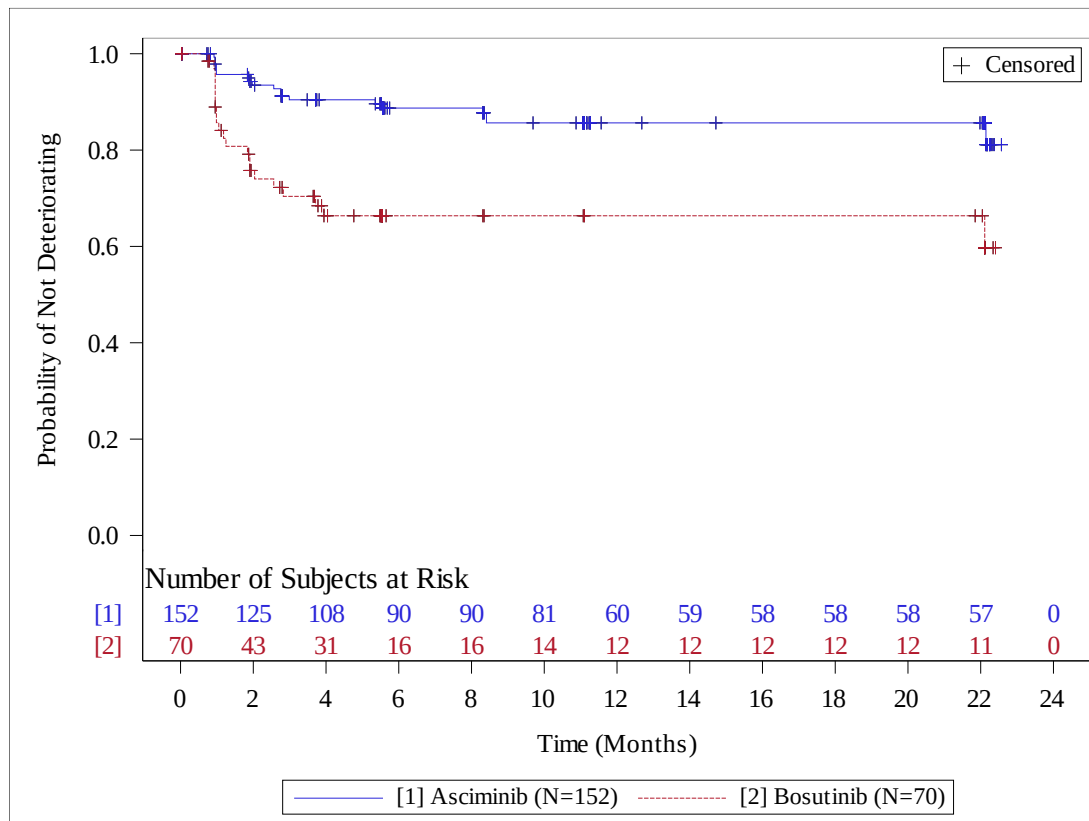


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Symptom Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

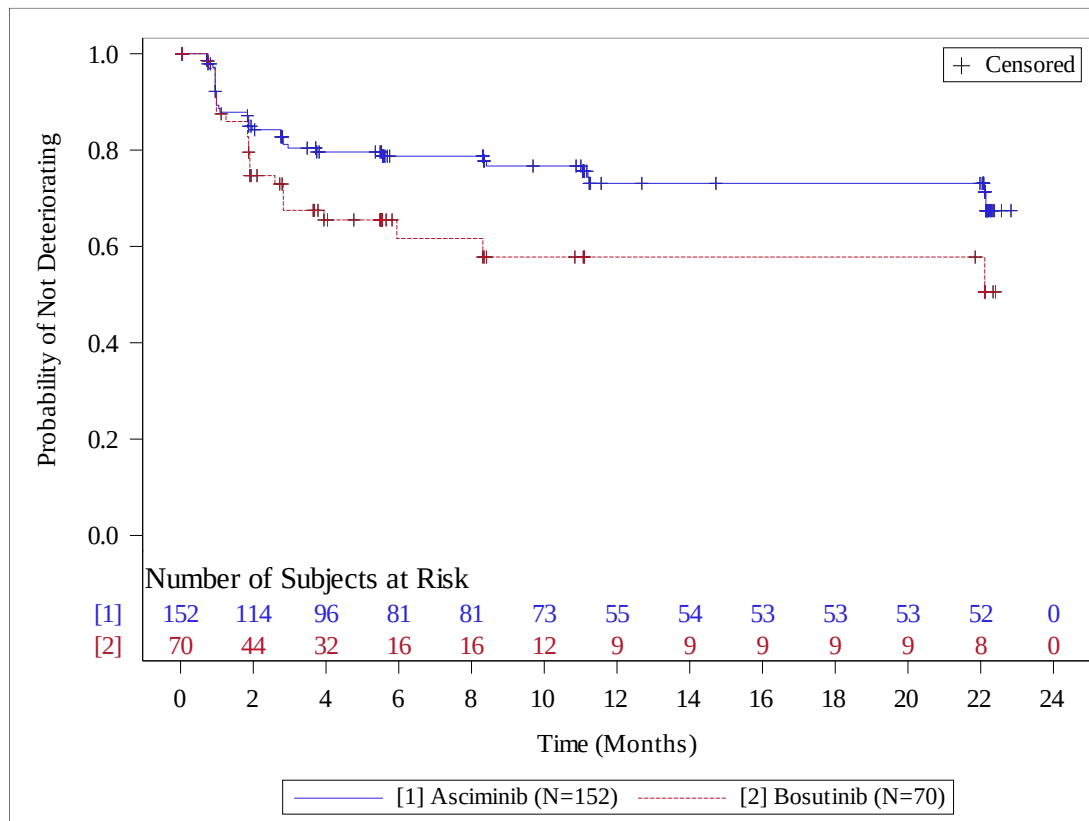


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - Beeinträchtigung Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Jump-to-Reference Imputation)

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Schmerzen ^c	152	75 (49,3)	11,27 [7,95; 14,58]	70	33 (47,1)	22,18 [-3,47; 47,82]	1,028 [0,658; 1,604]; 0,905
Fatigue ^c	152	55 (36,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	29 (41,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,873 [0,539; 1,416]; 0,582
Übelkeit ^c	152	39 (25,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	33 (47,1)	22,14 [-19,07; 63,36]	0,346 [0,210; 0,571]; < 0,001
Schlafstörungen ^c	152	71 (46,7)	22,21 [2,29; 42,13]	70	30 (42,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,273 [0,799; 2,029]; 0,310
Gefühl der Sorge und Kummer ^c	152	63 (41,4)	22,34 [21,94; 22,75]	70	29 (41,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,982 [0,606; 1,592]; 0,942
Kurzatmigkeit ^c	152	68 (44,7)	22,34 [21,77; 22,91]	70	26 (37,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,349 [0,820; 2,218]; 0,238
Gedächtnisprobleme ^c	152	57 (37,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	29 (41,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,856 [0,523; 1,402]; 0,538
Appetitlosigkeit ^c	152	47 (30,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	34 (48,6)	8,34 [-2,55; 19,24]	0,487 [0,307; 0,772]; 0,002
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^c	152	69 (45,4)	22,31 [22,09; 22,52]	70	33 (47,1)	22,14 [2,17; 42,12]	0,956 [0,608; 1,503]; 0,845
Mundtrockenheit ^c	152	52 (34,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	25 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,001 [0,597; 1,678]; 0,997
Gefühl von Traurigkeit ^c	152	57 (37,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	25 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,988 [0,585; 1,668]; 0,964
Erbrechen ^c	152	16 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	20 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,277 [0,141; 0,542]; < 0,001
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^c	152	61 (40,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	24 (34,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,107 [0,631; 1,943]; 0,723
Diarrhö ^c	152	37 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	40 (57,1)	1,91 [1,00; 2,81]	0,261 [0,164; 0,417]; < 0,001

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

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Geschwollene Gliedmaßen ^c	152	54 (35,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	23 (32,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,109 [0,634; 1,941]; 0,716
Ausschlag ^c	152	70 (46,1)	22,31 [8,33; 36,29]	70	36 (51,4)	8,34 [-11,57; 28,26]	0,852 [0,548; 1,324]; 0,475
Muskelkater/-krämpfe ^c	152	58 (38,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	27 (38,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,008 [0,604; 1,682]; 0,976
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^c	152	45 (29,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	21 (30,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,897 [0,486; 1,656]; 0,728
Gefühl von Unwohlsein ^c	152	57 (37,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	33 (47,1)	22,14 [-10,09; 54,38]	0,635 [0,398; 1,014]; 0,057
Kopfschmerzen ^c	152	61 (40,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	25 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,146 [0,675; 1,945]; 0,614
Alltagstätigkeiten ^c	152	60 (39,5)	22,60 [22,16; 23,05]	70	28 (40,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,846 [0,518; 1,382]; 0,503
Stimmung ^c	152	55 (36,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	27 (38,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,824 [0,495; 1,371]; 0,456
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^c	152	60 (39,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	32 (45,7)	22,18 [-5,03; 49,38]	0,741 [0,460; 1,193]; 0,217
Beziehungen zu anderen Menschen ^c	152	53 (34,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	26 (37,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,861 [0,500; 1,483]; 0,589
Gehen ^c	152	61 (40,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	26 (37,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,083 [0,618; 1,897]; 0,781
Lebensfreude ^c	152	51 (33,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	27 (38,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,736 [0,436; 1,243]; 0,251
Symptom Gesamtscore ^d	152	23 (15,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	22 (31,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,411 [0,222; 0,761]; 0,005
Beeinträchtigung Gesamtscore ^d	152	48 (31,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	29 (41,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,643 [0,379; 1,093]; 0,103

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

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
CML: Chronisch myeloische Leukämie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable) a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. Falls keine Ereignisse in mindestens einem Stratum (der Stratifizierungsvariablen) eines Behandlungsarms aufgetreten sind, wurde die Firth-Korrektur angewendet, um das HR, das KI und den p-Wert zu berechnen. Jump-to-Reference: Fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert. Für die Imputation von fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values) wurden Stichproben aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen, basierend auf dem erwarteten Mittelwert-Vektor und der Kovarianzmatrix, die aus dem Referenzarm (Asciminib) und den Werten für jeden Teilnehmer geschätzt wurden. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite)							

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Cross-Reference Imputation)

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Schmerzen ^c	152	82 (53,9)	11,10 [1,92; 20,29]	70	33 (47,1)	22,18 [-6,02; 50,37]	1,130 [0,687; 1,858]; 0,631
Fatigue ^c	152	54 (35,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	29 (41,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,862 [0,512; 1,453]; 0,578
Übelkeit ^c	152	49 (32,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	33 (47,1)	22,14 [-19,49; 63,78]	0,449 [0,261; 0,773]; 0,004
Schlafstörungen ^c	152	76 (50,0)	14,75 [9,30; 20,20]	70	30 (42,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,376 [0,830; 2,283]; 0,216
Gefühl der Sorge und Kummer ^c	152	65 (42,8)	22,31 [21,85; 22,76]	70	29 (41,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,009 [0,594; 1,714]; 0,974
Kurzatmigkeit ^c	152	67 (44,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	26 (37,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,355 [0,797; 2,302]; 0,262
Gedächtnisprobleme ^c	152	58 (38,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	29 (41,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,876 [0,525; 1,461]; 0,611
Appetitlosigkeit ^c	152	57 (37,5)	22,34 [21,79; 22,89]	70	34 (48,6)	5,98 [-1,99; 13,95]	0,585 [0,350; 0,976]; 0,040
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^c	152	81 (53,3)	22,14 [22,08; 22,21]	70	33 (47,1)	22,14 [-9,31; 53,60]	1,156 [0,728; 1,836]; 0,539
Mundtrockenheit ^c	152	57 (37,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	25 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,134 [0,647; 1,986]; 0,660
Gefühl von Traurigkeit ^c	152	58 (38,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	25 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,995 [0,584; 1,695]; 0,985
Erbrechen ^c	152	21 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	20 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,360 [0,184; 0,707]; 0,003
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^c	152	64 (42,1)	22,28 [21,98; 22,57]	70	25 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,144 [0,593; 2,204]; 0,688
Diarrhö ^c	152	62 (40,8)	22,34 [21,90; 22,79]	70	40 (57,1)	1,91 [1,00; 2,81]	0,437 [0,271; 0,703]; < 0,001
Geschwollene Gliedmaßen ^c	152	51 (33,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	23 (32,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,059 [0,595; 1,884]; 0,846

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

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Ausschlag ^c	152	67 (44,1)	22,31 [1,61; 43,00]	70	36 (51,4)	8,34 [-11,21; 27,90]	0,823 [0,527; 1,286]; 0,393
Muskelkater/-krämpfe ^c	152	61 (40,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	27 (38,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,060 [0,605; 1,858]; 0,838
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^c	152	42 (27,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	21 (30,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,826 [0,428; 1,593]; 0,567
Gefühl von Unwohlsein ^c	152	61 (40,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	33 (47,1)	22,14 [-8,86; 53,15]	0,683 [0,415; 1,122]; 0,132
Kopfschmerzen ^c	152	60 (39,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	25 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,153 [0,666; 1,997]; 0,610
Alltagstätigkeiten ^c	152	58 (38,2)	22,60 [22,56; 22,65]	70	28 (40,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,813 [0,479; 1,378]; 0,441
Stimmung ^c	152	58 (38,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	27 (38,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,875 [0,510; 1,499]; 0,626
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^c	152	62 (40,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	32 (45,7)	22,21 [-5,38; 49,79]	0,773 [0,463; 1,292]; 0,326
Beziehungen zu anderen Menschen ^c	152	51 (33,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	26 (37,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,828 [0,463; 1,480]; 0,524
Gehen ^c	152	57 (37,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	26 (37,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,987 [0,552; 1,765]; 0,964
Lebensfreude ^c	152	46 (30,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	28 (40,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,668 [0,382; 1,170]; 0,158
Symptom Gesamtscore ^d	152	32 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	22 (31,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,565 [0,289; 1,108]; 0,097
Beeinträchtigung Gesamtscore ^d	152	46 (30,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	29 (41,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,624 [0,353; 1,103]; 0,105

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

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
CML: Chronisch myeloische Leukämie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable) a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. Falls keine Ereignisse in mindestens einem Stratum (der Stratifizierungsvariablen) eines Behandlungsarms aufgetreten sind, wurde die Firth-Korrektur angewendet, um das HR, das KI und den p-Wert zu berechnen. Cross-Reference: Fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert. Für die Imputation von fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values) wurden Stichproben aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen, basierend auf dem erwarteten Mittelwert-Vektor und der Kovarianzmatrix, die aus dem jeweils anderen Behandlungsarm und den Werten für jeden Teilnehmer geschätzt wurden. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite)							

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Binäre Responderanalyse zu Woche 8 (Sensitivitätsanalyse)

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML zu Woche 8	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Schmerzen ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	15 (19,7)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,55 [0,29; 1,04]; 0,065	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,49 [0,23; 1,05]; 0,068	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-8,90 [-19,10; 1,31]; 0,065	
Fatigue ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (14,0)	14 (18,4)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,76 [0,41; 1,40]; 0,386	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,72 [0,35; 1,51]; 0,385	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-4,40 [-14,67; 5,87]; 0,386	
Übelkeit ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (6,4)	13 (17,1)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,37 [0,17; 0,81]; 0,010	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,33 [0,14; 0,79]; 0,013	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-10,75 [-20,03; -1,46]; 0,010	
Schlafstörungen ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (14,6)	17 (22,4)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,65 [0,37; 1,15]; 0,144	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,59 [0,30; 1,20]; 0,145	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-7,73 [-18,61; 3,15]; 0,144	
Gefühl der Sorge und Kummer ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (14,0)	11 (14,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,97 [0,50; 1,89]; 0,928	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,96 [0,44; 2,11]; 0,928	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-0,44 [-10,03; 9,15]; 0,928	
Kurzatmigkeit ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (8,3)	11 (14,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,57 [0,27; 1,22]; 0,142	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,53 [0,22; 1,25]; 0,144	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-6,22 [-15,24; 2,79]; 0,142	

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML zu Woche 8	ASSEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Gedächtnisprobleme ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (11,5)	11 (14,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,79 [0,39; 1,59]; 0,514	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,76 [0,34; 1,71]; 0,513	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-3,02 [-12,37; 6,33]; 0,514	
Appetitlosigkeit ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (8,9)	16 (21,1)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,42 [0,22; 0,82]; 0,010	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,37 [0,17; 0,80]; 0,012	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-12,14 [-22,35; -1,92]; 0,010	
Schläfrigkeit (Benommenheit) ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (15,9)	14 (18,4)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,86 [0,48; 1,57]; 0,634	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,84 [0,41; 1,72]; 0,633	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-2,49 [-12,93; 7,94]; 0,634	
Mundtrockenheit ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	9 (11,8)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,91 [0,43; 1,95]; 0,815	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,90 [0,38; 2,13]; 0,814	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-1,03 [-9,78; 7,71]; 0,815	
Gefühl von Traurigkeit ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (8,9)	12 (15,8)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,56 [0,27; 1,16]; 0,120	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,52 [0,23; 1,19]; 0,123	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-6,88 [-16,21; 2,46]; 0,120	
Erbrechen ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,5)	8 (10,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,24 [0,07; 0,78]; 0,010	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,22 [0,06; 0,76]; 0,017	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-7,98 [-15,31; -0,65]; 0,010	
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (12,7)	10 (13,2)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,96 [0,48; 1,94]; 0,920	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,96 [0,42; 2,19]; 0,920	

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML zu Woche 8	ASSEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-0,46 [-9,54; 8,61]; 0,920	
Diarrhö ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (6,4)	23 (30,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,21 [0,11; 0,42]; < 0,001	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,16 [0,07; 0,35]; < 0,001	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-23,89 [-34,91; -12,87]; < 0,001	
Geschwollene Gliedmaßen ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (6,4)	9 (11,8)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,54 [0,23; 1,27]; 0,154	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,51 [0,20; 1,30]; 0,159	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-5,47 [-13,70; 2,77]; 0,154	
Ausschlag ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (12,1)	8 (10,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,15 [0,52; 2,52]; 0,727	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,17 [0,49; 2,81]; 0,726	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	1,57 [-7,07; 10,20]; 0,727	
Muskelkater/-krämpfe ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (10,2)	8 (10,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,97 [0,43; 2,16]; 0,935	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,96 [0,39; 2,36]; 0,934	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-0,35 [-8,71; 8,01]; 0,935	
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (7,0)	4 (5,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,33 [0,44; 4,05]; 0,614	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,36 [0,42; 4,40]; 0,613	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	1,74 [-4,68; 8,15]; 0,614	
Gefühl von Unwohlsein ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (10,2)	12 (15,8)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,64 [0,32; 1,29]; 0,215	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,60 [0,27; 1,35]; 0,216	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-5,63 [-15,04; 3,79]; 0,215	
Kopfschmerzen ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (14,0)	11 (14,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,97 [0,50; 1,89]; 0,922	

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML zu Woche 8	ASSEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,96 [0,44; 2,10]; 0,922	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-0,48 [-10,06; 9,10]; 0,922	
Alltagstätigkeiten ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (11,5)	15 (19,7)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,58 [0,31; 1,09]; 0,091	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,53 [0,25; 1,11]; 0,093	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-8,27 [-18,52; 1,99]; 0,091	
Stimmung ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (9,6)	8 (10,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,91 [0,40; 2,05]; 0,818	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,90 [0,36; 2,23]; 0,818	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-0,96 [-9,24; 7,32]; 0,818	
Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (11,5)	13 (17,1)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,67 [0,35; 1,30]; 0,236	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,63 [0,29; 1,36]; 0,237	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-5,65 [-15,49; 4,19]; 0,236	
Beziehungen zu anderen Menschen ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (11,5)	6 (7,9)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,45 [0,60; 3,48]; 0,403	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,52 [0,57; 4,01]; 0,403	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	3,54 [-4,24; 11,32]; 0,403	
Gehen ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,8)	8 (10,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,03 [0,46; 2,27]; 0,947	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,03 [0,42; 2,51]; 0,947	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	0,29 [-8,14; 8,72]; 0,947	
Lebensfreude ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (11,5)	7 (9,2)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,25 [0,54; 2,86]; 0,603	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,28 [0,51; 3,20]; 0,603	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	2,26 [-5,95; 10,46]; 0,603	
Symptom Gesamtscore ^d		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,8)	10 (13,2)

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML zu Woche 8	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,29 [0,11; 0,77]; 0,009	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,26 [0,09; 0,75]; 0,013	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-9,34 [-17,51; -1,17]; 0,009	
Beeinträchtigung Gesamtscore ^d		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (7,6)	9 (11,8)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,65 [0,28; 1,47]; 0,296	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,62 [0,25; 1,53]; 0,298	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-4,20 [-12,57; 4,18]; 0,296	
MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory, CML: Chronisch myeloische Leukämie, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. b: Logistische Regression mit Behandlung als Faktor, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite)		

Zusammenfassung

Hauptanalyse

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für einige der Items des MDASI-CML:

- Übelkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,257 [0,154; 0,430]; < 0,001
- Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,413 [0,258; 0,660]; < 0,001
- Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,232 [0,116; 0,462]; < 0,001
- Diarrhö: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,203 [0,125; 0,329]; < 0,001
- Gefühl von Unwohlsein: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,530 [0,332; 0,847]; 0,008

Darüber hinaus zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Gesamtscores „Symptom“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,313 [0,167; 0,588]; < 0,001) und „Beeinträchtigung“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,557 [0,330; 0,941]; 0,029).

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der ersten Sensitivitätsanalyse (Ereigniszeitanalyse mit Jump-to-Reference Imputation) waren überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigten sich, mit Ausnahme des Items „Gefühl von Unwohlsein“, in den gleichen Items des MDASI-CML wie auch schon bei der Hauptanalyse:

- Übelkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,346 [0,210; 0,571]; < 0,001
- Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,487 [0,307; 0,772]; 0,002
- Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,277 [0,141; 0,542]; < 0,001
- Diarrhö: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,261 [0,164; 0,417]; < 0,001

Darüber hinaus zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des Gesamtscores „Symptom“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,411 [0,222; 0,761]; 0,005).

Die Ergebnisse der zweiten Sensitivitätsanalyse (Ereigniszeitanalyse mit Cross-Reference Imputation) waren ebenfalls überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigten sich, mit Ausnahme des Items „Gefühl von Unwohlsein“, in den gleichen Items des MDASI-CML wie auch schon bei der Hauptanalyse:

- Übelkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,449 [0,261; 0,773]; 0,004
- Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,585 [0,350; 0,976]; 0,040
- Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,360 [0,184; 0,707]; 0,003
- Diarrhö: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,437 [0,271; 0,703]; < 0,001

Die Ergebnisse der dritten Sensitivitätsanalyse (binäre Responderanalyse zu Woche 8) waren ebenfalls überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung des MDASI-CML zu Woche 8 zeigten sich, mit Ausnahme des Items „Gefühl von Unwohlsein“, in den gleichen Items wie auch schon bei der Hauptanalyse:

- Übelkeit: RR [95%-KI]; p-Wert: 0,37 [0,17; 0,81]; 0,010
- Appetitlosigkeit: RR [95%-KI]; p-Wert: 0,42 [0,22; 0,82]; 0,010
- Erbrechen: RR [95%-KI]; p-Wert: 0,24 [0,07; 0,78]; 0,010

- Diarrhö: RR [95%-KI]; p-Wert: 0,21 [0,11; 0,42]; < 0,001

Darüber hinaus zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des Gesamtscores „Symptom“ (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,29 [0,11; 0,77]; 0,009).

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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<u>Beschreibung der EQ-5D VAS</u> - Der EQ-5D ist ein zweiteiliges standardisiertes Instrument zur Messung des Gesundheitszustands bestehend aus dem EQ-5D-Index und der EQ-5D VAS (40). Laut G-BA wird der EQ-5D-Index lediglich als Nutzwert interpretiert und für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (41). Mit der EQ-5D VAS bewertet der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) (40). - 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 im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Asciminib als valide eingeschätzt und in die Bewertung miteinbezogen (24). <u>Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</u> - Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-19). - Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. - Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. <i>Hauptanalyse:</i> - Ereigniszeitanalyse ohne Imputation: - Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) bzw. 7 und 10 Punkten (Spruchpraxis des G-BA (12)) - 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 mit fehlendem Wert zu Studienbeginn wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Patienten ohne Werte nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> - Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Definition analog zur Hauptanalyse) mit zwei Methoden der multiplen Imputation zur Ersetzung fehlender Werte: - Jump-To-Reference-Imputation (detaillierte statistische Beschreibung siehe Abschnitt 4.2.5.4) - Cross-Reference-Imputation (detaillierte statistische Beschreibung siehe Abschnitt 4.2.5.4) - Binäre Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) bzw. 7 und 10 Punkten (Spruchpraxis des G-BA (12)) zu Woche 8. <i>Ergänzende Darstellung im separaten Anhang 4-G zu Modul 4:</i> - Die Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt werden ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
CML: Chronisch myeloische Leukämie; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; VAS: Visuelle Analogskala

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 un-verblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betrugen 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 weder 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 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	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 randomisierten Patienten	
Datenschnitt: 22.03.2023				
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	143/157 (91,1 %)	64/76 (84,2 %)	143/157 (91,1 %)	64/76 (84,2 %)
Studienbeginn	150/157 (95,5 %)	69/76 (90,8 %)	150/157 (95,5 %)	69/76 (90,8 %)
Woche 4	138/152 (90,8 %)	66/72 (91,7 %)	138/157 (87,9 %)	66/76 (86,8 %)
Woche 8	129/149 (86,6 %)	60/68 (88,2 %)	129/157 (82,2 %)	60/76 (78,9 %)
Woche 12	125/143 (87,4 %)	55/65 (84,6 %)	125/157 (79,6 %)	55/76 (72,4 %)
Woche 16	118/140 (84,3 %)	51/60 (85,0 %)	118/157 (75,2 %)	51/76 (67,1 %)
Woche 24	109/130 (83,8 %)	41/50 (82,0 %)	109/157 (69,4 %)	41/76 (53,9 %)
Woche 36	85/109 (78,0 %)	24/31 (77,4 %)	85/157 (54,1 %)	24/76 (31,6 %)
Woche 48	90/105 (85,7 %)	21/22 (95,5 %)	90/157 (57,3 %)	21/76 (27,6 %)
Woche 96	70/88 (79,5 %)	14/19 (73,7 %)	70/157 (44,6 %)	14/76 (18,4 %)
EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala, N: Anzahl der Patienten gesamt 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.				

Die Rücklaufquoten zur EQ-5D VAS bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt bei mindestens 80 % (ausgenommen Woche 36 und Woche 96 in beiden Armen). Zudem waren sie zwischen den Studienarmen gleich verteilt und zu jedem Zeitpunkt war der Unterschied zwischen den Armen kleiner als 10 Prozentpunkte.

Die Rücklaufquoten zur EQ-5D VAS bezogen auf alle randomisierten Patienten lagen bis Woche 12 bei mindestens 70 % in beiden Armen. Ab Woche 24 lagen die Rücklaufquoten bezogen auf alle randomisierten Patienten bei unter 70 % in beiden Armen. Der Unterschied zwischen den Armen betrug bis Woche 16 weniger als 15 Prozentpunkte.

Der Anteil an Patienten mit einem gültigen Wert sowohl zu Studienbeginn als auch zu einer späteren Visite lagen bis Woche 8 bei über 70 % für beide Studienarme (siehe Anhang 4-G zu Modul 4). Aufgrund dessen wurde die binäre Responderanalyse (Sensitivitätsanalyse) zu Woche 8 durchgeführt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Hauptanalyse ohne Imputation)

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
EQ-5D VAS ^c	150	71 (47,3)	8,31 [2,83; n. e.]	69	39 (56,5)	1,87 [1,05; 5,55]	0,696 [0,467; 1,037]; 0,075
EQ-5D VAS ^d	150	63 (42,0)	22,28 [5,68; n. e.]	69	35 (50,7)	2,83 [1,87; n. e.]	0,736 [0,484; 1,122]; 0,154
EQ-5D VAS ^e	150	46 (30,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	69	24 (34,8)	n. e. [3,68; n. e.]	0,768 [0,465; 1,266]; 0,300
EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht berechenbar (not estimable); VAS: Visuelle Analogskala, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten							
a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation)							
b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert.							
Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf.							
c: Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten							
d: Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten							
e: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten							

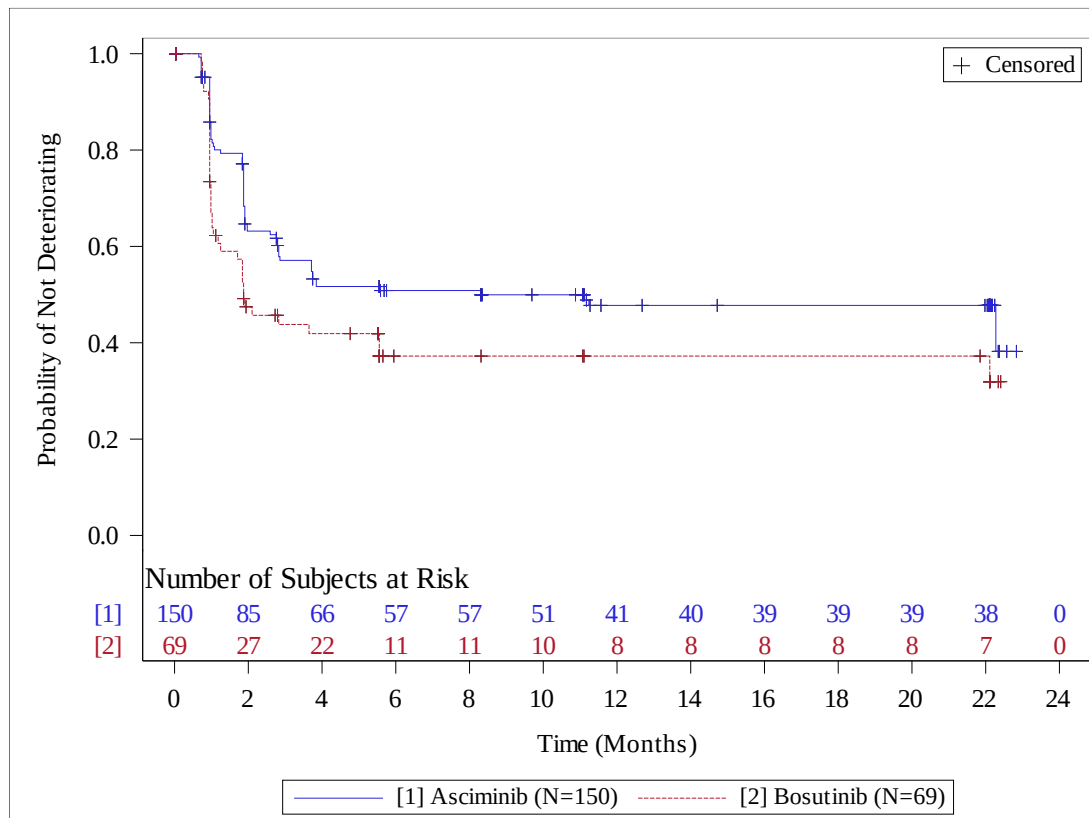


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

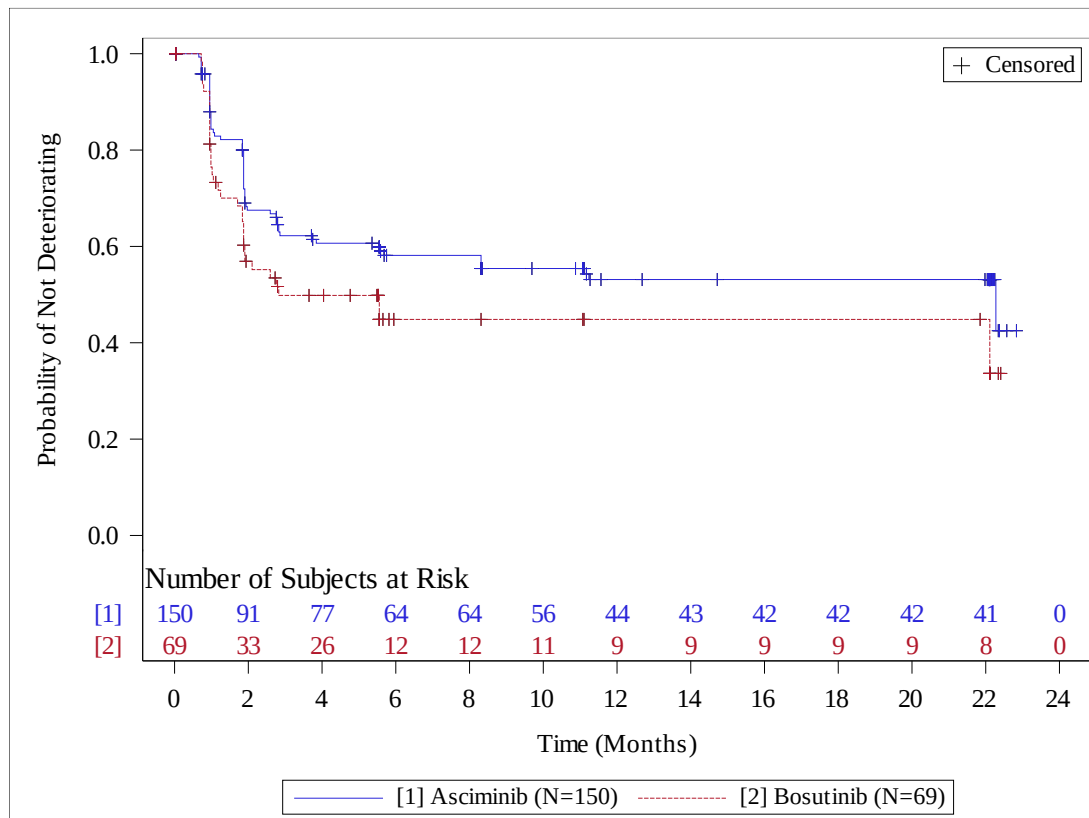


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 10 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

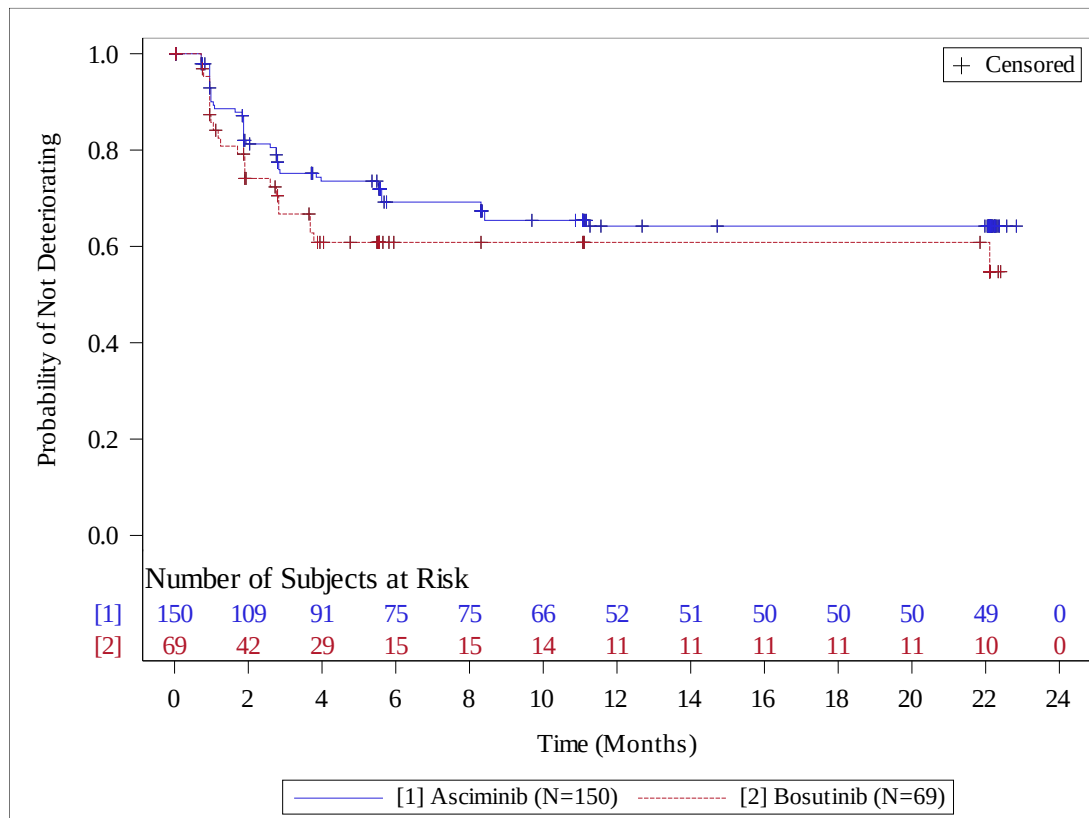


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Jump-to-Reference Imputation)

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
EQ-5D VAS ^c	150	79 (52,7)	8,34 [-6,72; 23,41]	69	41 (59,4)	1,91 [0,94; 2,87]	0,779 [0,527; 1,151]; 0,209
EQ-5D VAS ^d	150	71 (47,3)	22,31 [7,41; 37,20]	69	37 (53,6)	5,59 [-12,16; 23,33]	0,818 [0,541; 1,237]; 0,340
EQ-5D VAS ^e	150	52 (34,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	69	27 (39,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,859 [0,522; 1,413]; 0,550

EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht berechenbar (not estimable); VAS: Visuelle Analogskala, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten

a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation)

b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert.

Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf.

Falls keine Ereignisse in mindestens einem Stratum (der Stratifizierungsvariablen) eines Behandlungsarms aufgetreten sind, wurde die Firth-Korrektur angewendet, um das HR, das KI und den p-Wert zu berechnen.

Jump-to-Reference: Fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert. Für die Imputation von fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values) wurden Stichproben aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen, basierend auf dem erwarteten Mittelwert-Vektor und der Kovarianzmatrix, die aus dem Referenz-arm (Asciminib) und den Werten für jeden Teilnehmer geschätzt wurden.

c: Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten

d: Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten

e: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Cross-Reference Imputation)

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
EQ-5D VAS ^c	150	83 (55,3)	5,62 [-5,28; 16,51]	69	41 (59,4)	1,91 [0,96; 2,85]	0,818 [0,544; 1,229]; 0,333
EQ-5D VAS ^d	150	75 (50,0)	22,14 [14,02; 30,27]	69	37 (53,6)	5,59 [-12,20; 23,37]	0,867 [0,561; 1,338]; 0,518
EQ-5D VAS ^e	150	56 (37,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	69	27 (39,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,923 [0,543; 1,567]; 0,766
EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.e.: Nicht berechenbar (not estimable); VAS: Visuelle Analogskala, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. Falls keine Ereignisse in mindestens einem Stratum (der Stratifizierungsvariablen) eines Behandlungsarms aufgetreten sind, wurde die Firth-Korrektur angewendet, um das HR, das KI und den p-Wert zu berechnen. Cross-Reference: Fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert. Für die Imputation von fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values) wurden Stichproben aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen, basierend auf dem erwarteten Mittelwert-Vektor und der Kovarianzmatrix, die aus dem jeweils anderen Behandlungsarm und den Werten für jeden Teilnehmer geschätzt wurden. c: Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten d: Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten e: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten							

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Symptomatik gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Binäre Responderanalyse zu Woche 8 (Sensitivitätsanalyse)

Symptomatik gemäß EQ-5D VAS zu Woche 8	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
EQ-5D VAS ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (24,2)	23 (30,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,80 [0,52; 1,24]; 0,324	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,73 [0,40; 1,35]; 0,323	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-6,08 [-18,37; 6,22]; 0,324	
EQ-5D VAS ^d		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (21,0)	15 (19,7)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,06 [0,62; 1,83]; 0,824	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,08 [0,55; 2,14]; 0,823	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	1,26 [-9,70; 12,22]; 0,824	
EQ-5D VAS ^e		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (9,6)	6 (7,9)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,21 [0,49; 2,98]; 0,682	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,23 [0,46; 3,32]; 0,681	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	1,65 [-5,95; 9,24]; 0,682	
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, VAS: visuelle Analogskala, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegagnenen Patienten, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology		
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Logistische Regression mit Behandlung als Faktor, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
c: Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten		
d: Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten		
e: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten		

Zusammenfassung

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. die binäre Responderanalyse zu Woche 8 für die EQ-5D VAS zeigte sich bei allen drei ausgewerteten Relevanzschwellen sowohl in der Hauptanalyse als auch in den Sensitivitätsanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

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 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß PGIC

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<u>Beschreibung des PGIC</u> • 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. • Laut G-BA wurde die Validität des Endpunkts PGIC bereits in einer Vielzahl an Nutzenbewertungen gezeigt und die Validierung ist auf das Anwendungsgebiet der CML übertragbar (24). <u>Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PGIC</u> • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-19). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. <i>Hauptanalyse:</i> • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation: ○ Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung im Sinne eines Erreichens der Skalenwerte 5, 6 oder 7 ○ 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. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> • Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Definition siehe Hauptanalyse) mit zwei Methoden der multiplen Imputation zur Ersetzung fehlender Werte: ○ Jump-To-Reference-Imputation (detaillierte statistische Beschreibung siehe Abschnitt 4.2.5.4) ○ Cross-Reference-Imputation (detaillierte statistische Beschreibung siehe Abschnitt 4.2.5.4) • Binäre Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im Sinne eines Erreichens der Skalenwerte 5, 6 oder 7 zu Woche 12. <i>Ergänzende Darstellung im separaten Anhang 4-G zu Modul 4:</i> • Die Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt. • Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt werden ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PGIC: Patient Global Impression of Change

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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 betrugen 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 weder 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 Gesundheitszustand gemäß PGIC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	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 randomisierten Patienten	
Datenschnitt: 22.03.2023				
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	_b	_b	_b	_b
Studienbeginn	_b	_b	_b	_b
Woche 4	128/152 (84,2 %)	64/72 (88,9 %)	128/157 (81,5 %)	64/76 (84,2 %)
Woche 8	130/149 (87,2 %)	59/68 (86,8 %)	130/157 (82,8 %)	59/76 (77,6 %)
Woche 12	125/143 (87,4 %)	55/65 (84,6 %)	125/157 (79,6 %)	55/76 (72,4 %)
Woche 16	117/140 (83,6 %)	51/60 (85,0 %)	117/157 (74,5 %)	51/76 (67,1 %)
Woche 24	108/130 (83,1 %)	41/50 (82,0 %)	108/157 (68,8 %)	41/76 (53,9 %)
Woche 36	86/109 (78,9 %)	24/31 (77,4 %)	86/157 (54,8 %)	24/76 (31,6 %)
Woche 48	90/105 (85,7 %)	21/22 (95,5 %)	90/157 (57,3 %)	21/76 (27,6 %)
Woche 96	70/88 (79,5 %)	14/19 (73,7 %)	70/157 (44,6 %)	14/76 (18,4 %)
PGIC: Patient Global Impression of Change, N: Anzahl der Patienten gesamt Der PGIC galt als ausgefüllt, sofern keine fehlenden Werte vorlagen. a: definiert als diejenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen haben oder nicht gestorben sind b: der PGIC wurde zu Studienbeginn nicht erhoben				

Die Rücklaufquoten zum PGIC bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt bei mindestens 80 % (ausgenommen Woche 36 und Woche 96 in beiden Armen). Zudem waren sie zwischen den Studienarmen gleich verteilt und zu jedem Zeitpunkt war der Unterschied zwischen den Armen kleiner als 10 Prozentpunkte.

Die Rücklaufquoten zum PGIC bezogen auf alle randomisierten Patienten lagen bis Woche 12 bei mindestens 70 % in beiden Armen. Aufgrund dessen wurde die binäre Responderanalyse (Sensitivitätsanalyse) zu Woche 12 durchgeführt. Ab Woche 24 lagen die Rücklaufquoten bezogen auf alle randomisierten Patienten bei unter 70 % in beiden Armen. Der Unterschied zwischen den Armen betrug bis Woche 24 weniger als 15 Prozentpunkte.

Hauptanalyse

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Hauptanalyse ohne Imputation)

Gesundheitszustand gemäß PGIC	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
PGIC ^c	157	19 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	76	13 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,583 [0,286; 1,189]; 0,138
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PGIC: Patient Global Impression of Change, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und der Kovariate Behandlung. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7							

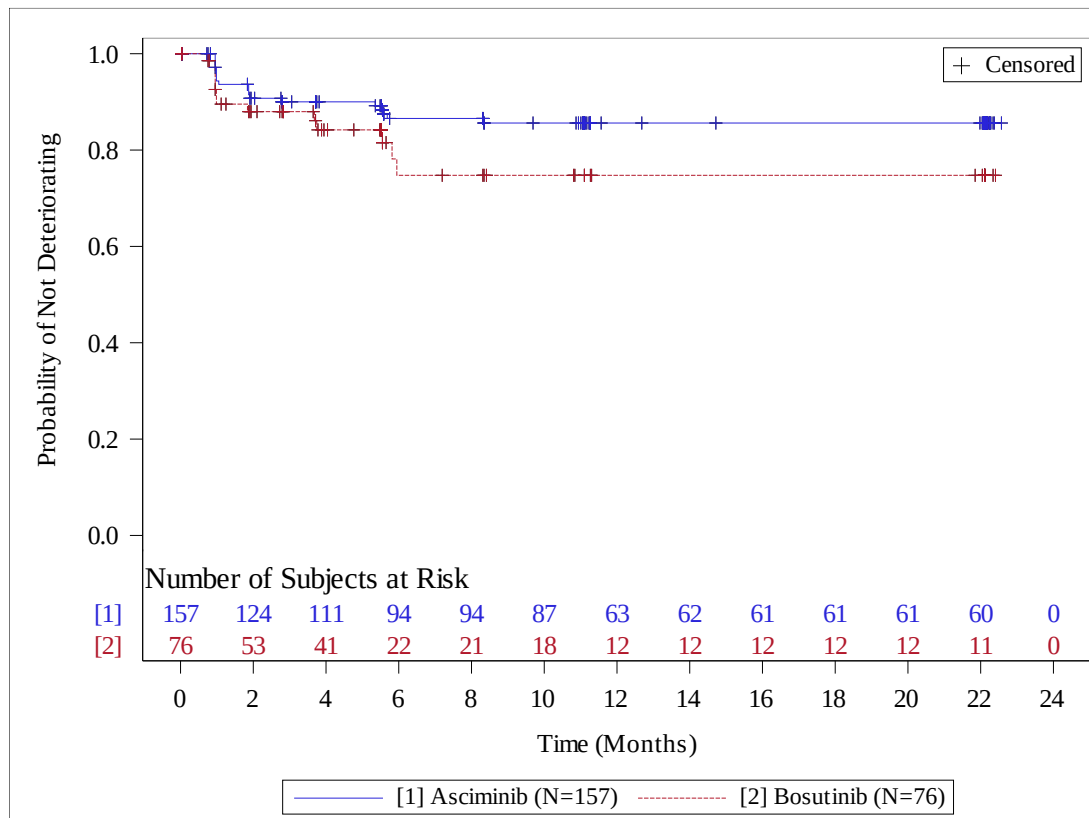


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PGIC (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7) (Datenschnitt: 22.03.2023)

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Jump-to-Reference Imputation)

Gesundheitszustand gemäß PGIC	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
PGIC ^c	157	20 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	76	14 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,668 [0,331; 1,349]; 0,260
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PGIC: Patient Global Impression of Change, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und der Kovariate Behandlung. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. Falls keine Ereignisse in mindestens einem Stratum (der Stratifizierungsvariablen) eines Behandlungsarms aufgetreten sind, wurde die Firth-Korrektur angewendet, um das HR, das KI und den p-Wert zu berechnen. Jump-to-Reference: Fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert. Für die Imputation von fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values) wurden Stichproben aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen, basierend auf dem erwarteten Mittelwert-Vektor und der Kovarianzmatrix, die aus dem Referenzarm (Asciminib) und den Werten für jeden Teilnehmer geschätzt wurden. c: Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7							

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Cross-Reference Imputation)

Gesundheitszustand gemäß PGIC	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
PGIC ^c	157	24 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	76	14 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,799 [0,387; 1,651]; 0,545
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PGIC: Patient Global Impression of Change, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und der Kovariate Behandlung. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. Falls keine Ereignisse in mindestens einem Stratum (der Stratifizierungsvariablen) eines Behandlungsarms aufgetreten sind, wurde die Firth-Korrektur angewendet, um das HR, das KI und den p-Wert zu berechnen. Cross-Reference: Fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert. Für die Imputation von fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values) wurden Stichproben aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen, basierend auf dem erwarteten Mittelwert-Vektor und der Kovarianzmatrix, die aus dem jeweils anderen Behandlungsarm und den Werten für jeden Teilnehmer geschätzt wurden. c: Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7							

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Binäre Responderanalyse zu Woche 12 (Sensitivitätsanalyse)

Symptomatik gemäß PGIC zu Woche 12	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
PGIC ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,5)	2 (2,6)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,97 [0,18; 5,15]; 0,974]	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,97 [0,17; 5,48]; 0,974]	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-0,07 [-4,41; 4,27]; 0,974	
PGIC: Patient Global Impression of Change, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology		
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Logistische Regression mit Behandlung als Faktor, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
c: Erreichen der Skalenwerte 5, 6 oder 7		

Zusammenfassung

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. die binäre Responderanalyse zu Woche 12 im Sinne eines Erreichens der Skalenwerte 5, 6 oder 7 auf der PGIC zeigte sich sowohl in der Hauptanalyse als auch in den Sensitivitätsanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

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 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<u>Beschreibung des WPAI-CML</u> • 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. • Die Subscores, welche sich auf die Arbeit beziehen, wurden nur für diejenigen Patienten ausgewertet, welche in einem Arbeitsverhältnis stehen. 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 (42). • Das Item bezüglich Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (Frage 6) adressiert laut G-BA einen patientenrelevanten Aspekt (28). Da die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten jedoch bereits im MDASI-CML abgebildet ist, wurden die Ergebnisse zu Frage 6 aus dem WPAI-CML Fragebogen in der vorherigen Nutzenbewertung zu Asciminib nicht vom G-BA berücksichtigt (28). Dieser Einschätzung des G-BA entsprechend werden die Ergebnisse des WPAI-CML in diesem Dossier ebenfalls nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen. <u>Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML</u> • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (siehe Tabelle 4-19). • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. <i>Hauptanalyse:</i> • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation: ○ Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) ○ 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 mit fehlendem Wert zu Studienbeginn wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Patienten ohne Werte nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> • Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Definition siehe Hauptanalyse) mit zwei Methoden der multiplen Imputation zur Ersetzung fehlender Werte: ○ Jump-To-Reference-Imputation (detaillierte statistische Beschreibung siehe Abschnitt 4.2.5.4) ○ Cross-Reference-Imputation (detaillierte statistische Beschreibung siehe Abschnitt 4.2.5.4)

- Binäre Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 12. <i>Ergänzende Darstellung im separaten Anhang 4-G zu Modul 4:</i> - Die Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt. - Deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt werden ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
CML: Chronisch myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 un-verblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten betrugen 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 weder 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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten für den Fragebogen WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	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 randomisierten Patienten	
Datenschnitt: 22.03.2023				
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	143/157 (91,1 %)	63/76 (82,9 %)	143/157 (91,1 %)	63/76 (82,9 %)
Studienbeginn	150/157 (95,5 %)	69/76 (90,8 %)	150/157 (95,5 %)	69/76 (90,8 %)
Woche 4	139/152 (91,4 %)	66/72 (91,7 %)	139/157 (88,5 %)	66/76 (86,8 %)
Woche 12	123/143 (86,0 %)	55/65 (84,6 %)	123/157 (78,3 %)	55/76 (72,4 %)
Woche 24	107/130 (82,3 %)	42/50 (84,0 %)	107/157 (68,2 %)	42/76 (55,3 %)
Woche 48	90/105 (85,7 %)	21/22 (95,5 %)	90/157 (57,3 %)	21/76 (27,6 %)
Woche 96	70/88 (79,5 %)	14/19 (73,7 %)	70/157 (44,6 %)	14/76 (18,4 %)
Der WPAI-CML galt als ausgefüllt, sofern mindestens eines der Items ausgefüllt wurde. Die Rücklaufquoten pro Item für alle Items des WPAI-CML können dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. a: definiert als diejenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen haben oder nicht gestorben sind				

Die Rücklaufquoten zum WPAI-CML bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt bei mindestens 80 % (ausgenommen Woche 96 in beiden Armen). Zudem waren sie zwischen den Studienarmen gleich verteilt und zu jedem Zeitpunkt war der Unterschied zwischen den Armen kleiner als 10 Prozentpunkte.

Die Rücklaufquoten zum WPAI-CML bezogen auf alle randomisierten Patienten lagen bis Woche 12 bei mindestens 70 % in beiden Armen. Ab Woche 24 lagen die Rücklaufquoten bezogen auf alle randomisierten Patienten bei unter 70 % in beiden Armen. Der Unterschied zwischen den Armen betrug bis Woche 24 weniger als 15 Prozentpunkte.

Der Anteil an Patienten mit einem gültigen Wert sowohl zu Studienbeginn als auch zu einer späteren Visite lagen bis Woche 4 bei über 70 % für beide Studienarme (siehe Anhang 4-G zu Modul 4). Da für den WPAI-CML keine Erhebung zu Woche 8 vorgesehen war, wurde für diesen Endpunkt die darauffolgende Visite zu Woche 12 als Zeitpunkt für die Responderanalyse gewählt. Hier lag der Anteil an Patienten mit einem gültigen Wert sowohl zu Studienbeginn als auch zu einer späteren Visite mit ca. 67 % nur knapp unter 70 %.

Hauptanalyse

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Hauptanalyse ohne Imputation)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^{c, d}	64	17 (26,6)	n. e. [22,08; n. e.]	21	3 (14,3)	n. e. [11,07; n. e.]	2,152 [0,618; 7,494]; 0,229
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^{c, d}	57	10 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	21	4 (19,0)	n. e. [1,05; n. e.]	1,178 [0,364; 3,816]; 0,785
Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit ^{c, d}	57	17 (29,8)	22,31 [22,08; n. e.]	21	5 (23,8)	n. e. [1,05; n. e.]	1,574 [0,557; 4,448]; 0,392
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^c	150	41 (27,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	69	16 (23,2)	n. e. [22,11; n. e.]	0,993 [0,552; 1,785]; 0,980
WPAI: Work Productivity and Activity Impairment, CML: Chronisch myeloische Leukämie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable) a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und der Kovariate Behandlung. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten d: Die Subscores, welche sich auf die Arbeit beziehen, wurden nur für diejenigen Patienten ausgewertet, welche in einem Arbeitsverhältnis standen. Aufgrund dessen ist bei den ersten drei Subscores jeweils die Anzahl der auswertbaren Patienten deutlich geringer als beim vierten Subscore.							

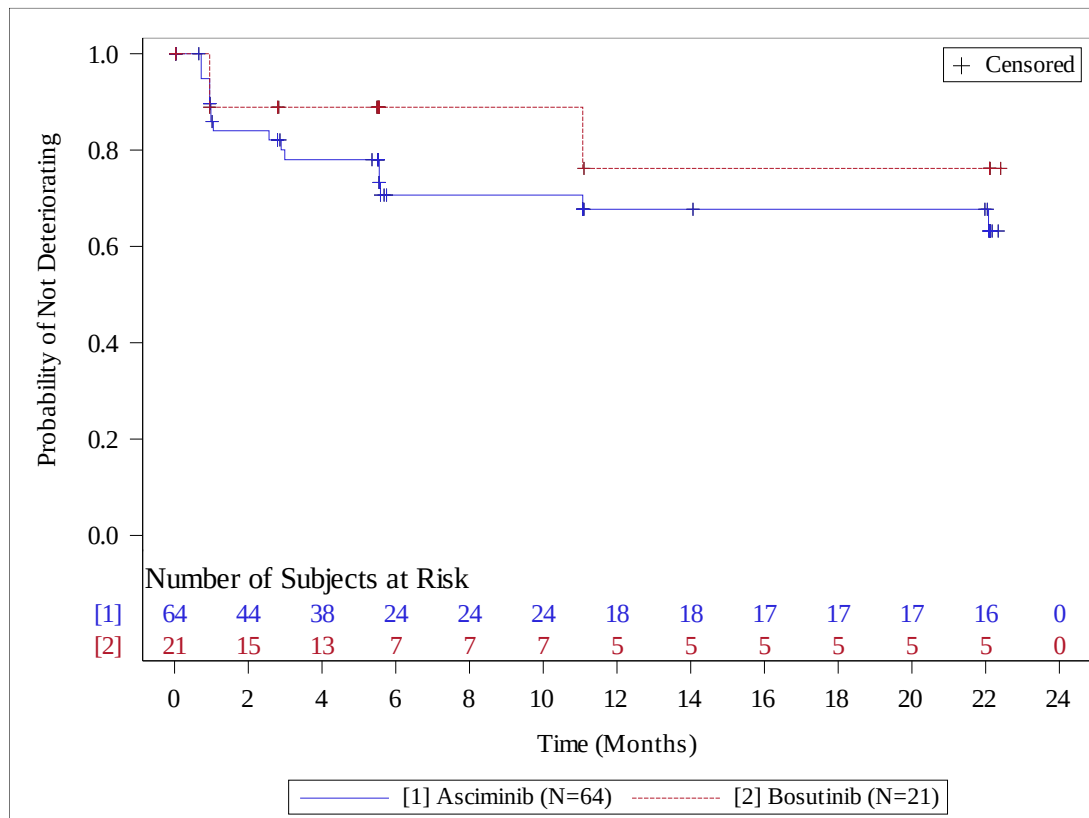


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der versäumten Arbeitszeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

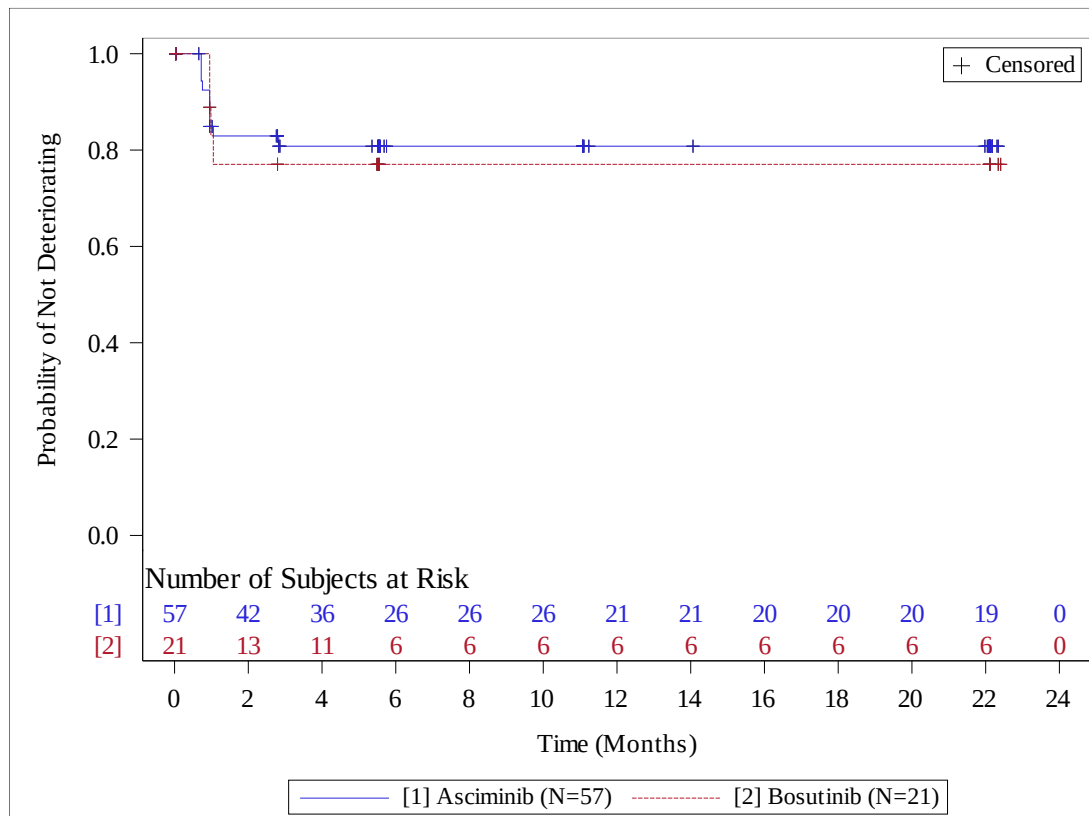


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

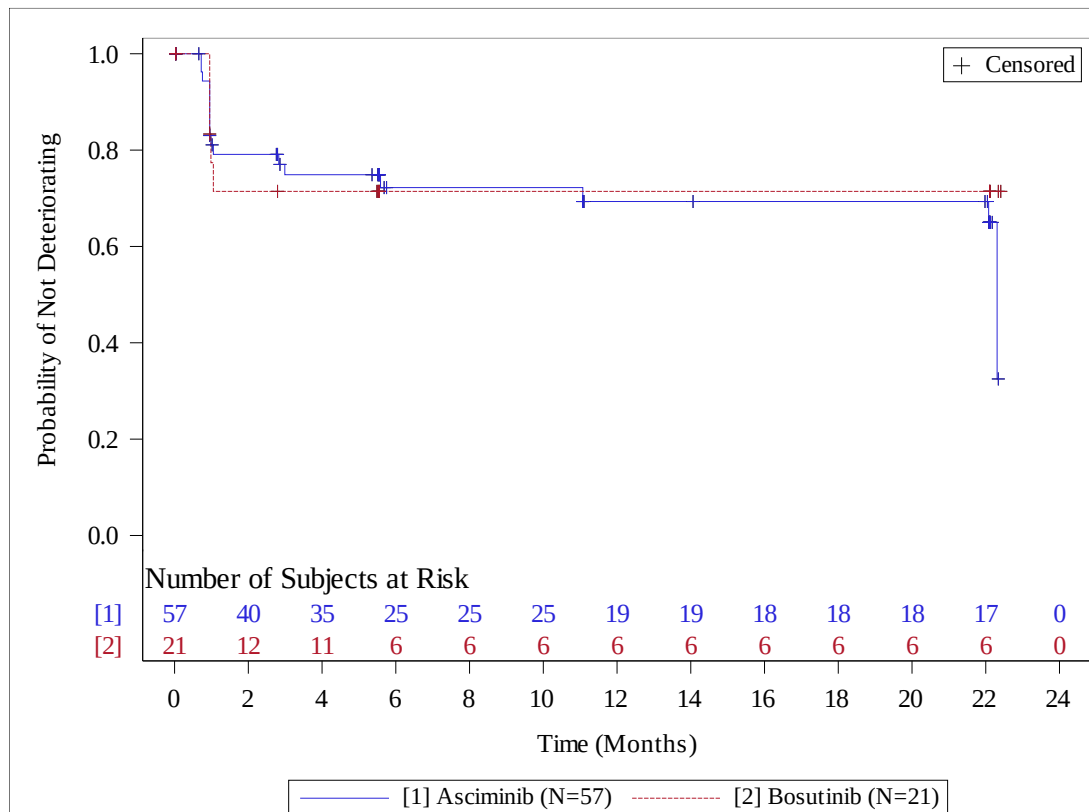


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der insgesamten Beeinträchtigung der Arbeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

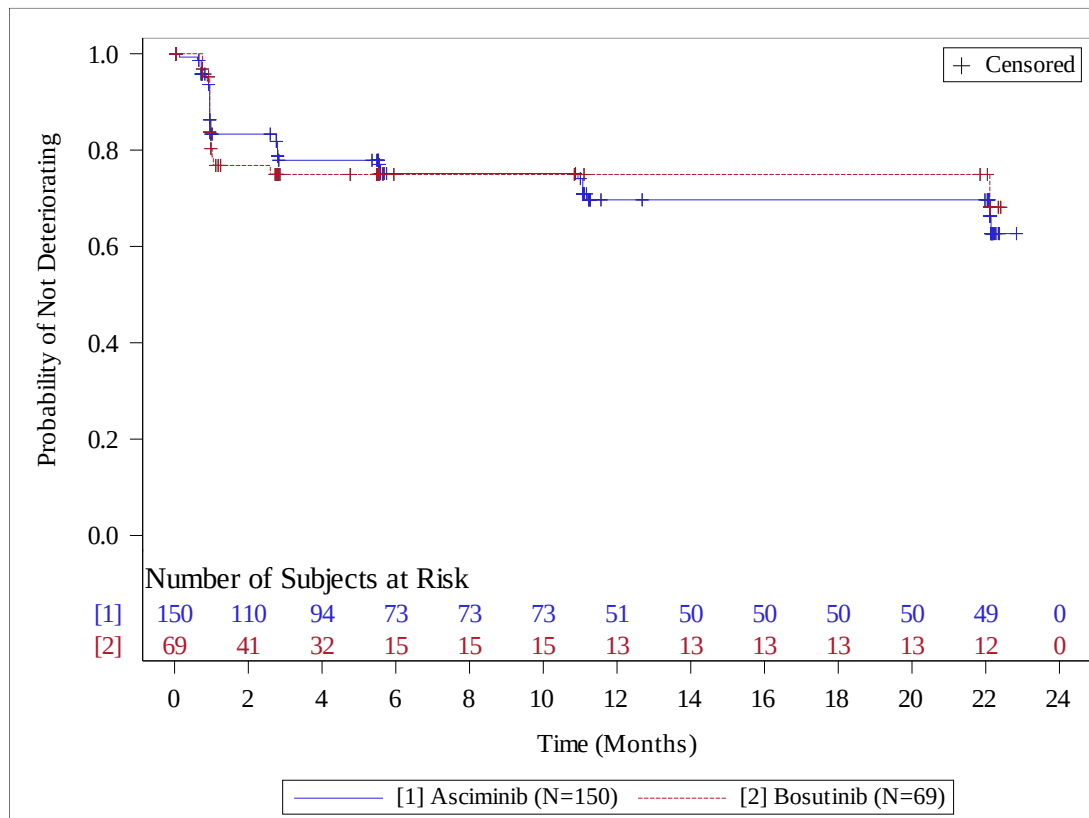


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Lebensqualität gemäß WPAI-CML - Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 15 Punkte) (Datenschnitt: 22.03.2023)

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Jump-to-Reference Imputation)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^{c, d}	64	21 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	21	4 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,969 [0,600; 6,460]; 0,264
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^{c, d}	57	12 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	21	4 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,108 [0,346; 3,552]; 0,863
Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit ^{c, d}	57	19 (33,3)	22,34 [22,28; 22,40]	21	6 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,401 [0,513; 3,825]; 0,511
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^c	150	53 (35,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	69	22 (31,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,074 [0,616; 1,872]; 0,800
WPAI: Work Productivity and Activity Impairment, CML: Chronisch myeloische Leukämie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable) a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und der Kovariate Behandlung. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. Falls keine Ereignisse in mindestens einem Stratum (der Stratifizierungsvariablen) eines Behandlungsarms aufgetreten sind, wurde die Firth-Korrektur angewendet, um das HR, das KI und den p-Wert zu berechnen. Jump-to-Reference: Fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert. Für die Imputation von fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values) wurden Stichproben aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen, basierend auf dem erwarteten Mittelwert-Vektor und der Kovarianzmatrix, die aus dem Referenz-arm (Asciminib) und den Werten für jeden Teilnehmer geschätzt wurden. c: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten d: Die Subscores, welche sich auf die Arbeit beziehen, wurden nur für diejenigen Patienten ausgewertet, welche in einem Arbeitsverhältnis standen. Aufgrund dessen ist bei den ersten drei Subscores jeweils die Anzahl der auswertbaren Patienten deutlich geringer als beim vierten Subscore.							

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse mit Cross-Reference Imputation)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^c	64	31 (48,4)	22,18 [21,97; 22,39]	21	4 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,714 [0,756; 9,740]; 0,125
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^c	57	15 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	21	5 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,288 [0,354; 4,682]; 0,700
Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit ^c	57	25 (43,9)	22,34 [22,06; 22,62]	21	6 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,833 [0,629; 5,343]; 0,267
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^c	150	56 (37,3)	22,34 [22,18; 22,50]	69	22 (31,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,129 [0,572; 2,229]; 0,727
WPAI: Work Productivity and Activity Impairment, CML: Chronisch myeloische Leukämie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable) a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und der Kovariate Behandlung. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. Falls keine Ereignisse in mindestens einem Stratum (der Stratifizierungsvariablen) eines Behandlungsarms aufgetreten sind, wurde die Firth-Korrektur angewendet, um das HR, das KI und den p-Wert zu berechnen. Cross-Reference: Fehlende intermediäre Werte (intermediate missing values) wurden durch Verwendung des Durchschnitts aus dem letzten nicht fehlenden Wert und aus dem folgenden nicht fehlenden Wert imputiert. Für die Imputation von fehlenden Werten ab einem bestimmten Zeitpunkt (trailing missing values) wurden Stichproben aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen, basierend auf dem erwarteten Mittelwert-Vektor und der Kovarianzmatrix, die aus dem jeweils anderen Behandlungsarm und den Werten für jeden Teilnehmer geschätzt wurden. c: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten d: Die Subscores, welche sich auf die Arbeit beziehen, wurden nur für diejenigen Patienten ausgewertet, welche in einem Arbeitsverhältnis standen. Aufgrund dessen ist bei den ersten drei Subscores jeweils die Anzahl der auswertbaren Patienten deutlich geringer als beim vierten Subscore.							

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Binäre Responderanalyse zu Woche 12 (Sensitivitätsanalyse)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WPAI-CML zu Woche 8	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	157	76
Anteil der versäumten Arbeitszeit ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (4,5)	2 (2,6)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,70 [0,37; 7,92]; 0,491	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,75 [0,35; 8,72]; 0,495	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	1,85 [-2,95; 6,64]; 0,491	
Anteil der Beeinträchtigung während der Arbeit ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,3)	3 (3,9)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,32 [0,06; 1,89]; 0,189	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,31 [0,05; 1,92]; 0,210	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-2,67 [-7,39; 2,05]; 0,189	
Anteil der insgesamt Beeinträchtigung der Arbeit ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (3,2)	4 (5,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,61 [0,17; 2,19]; 0,443	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,59 [0,15; 2,28]; 0,446	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-2,07 [-7,78; 3,65]; 0,443	
Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität ^c		
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (10,2)	8 (10,5)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,97 [0,43; 2,16]; 0,935	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,96 [0,39; 2,36]; 0,934	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-0,35 [-8,70; 8,00]; 0,935	
WPAI: Work Productivity and Activity Impairment, CML: Chronisch myeloische Leukämie, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, RR: Relatives Risiko, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology		
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Logistische Regression mit Behandlung als Faktor, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
c: Relevanzschwelle in Höhe von 15 Punkten		

Zusammenfassung

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. die binäre Responderanalyse zu Woche 12 für den WPAI-CML zeigte sich bei allen Items sowohl in der Hauptanalyse als auch in den

Sensitivitätsanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

4.3.1.3.10 Nebenwirkungen (UE) – RCT

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen (UE)

Studie	Operationalisierung
ASCEMBL	<u>Definition UE</u> - 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 26.0 für den Datenschnitt vom 22.03.2023) 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 - 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. War es unklar, ob ein UE alleinig durch die CML-Erkrankung hervorgerufen wurde, sollte das UE als UE bzw. SUE dokumentiert werden. - Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, sofern eines der folgenden Kriterien zutrifft: - 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 - 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 SUE.

- 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 separaten Anhang 4-G zu Modul 4 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 26.0 des MedDRA basiert. Als AESI waren folgende Ereignisse definiert:
 - Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs])
 - Herzversagen (klinische Ereignisse)
 - Ödem und Flüssigkeitsretention
 - Gastrointestinale Toxizität
 - Blutung
 - Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)
 - Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)
 - Überempfindlichkeit
 - Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems^a
 - Ischämie des Herzens^a
 - Ischämie des zentralen Nervensystems^a
 - Myelosuppression
 - 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

Auswertungen zum Endpunkt UE

- Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt UE werden dargestellt:
 - Gesamtraten UE (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.1)
 - UE jeglichen Schweregrads
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - AESI (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.2)
 - AESI jeglichen Schweregrads
 - AESI CTCAE-Grad 1 – 2
 - AESI CTCAE-Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende AESI

○ Auswertungen zu UE nach SOC/PT (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.3; ausgewertet gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1) ▪ UE jeglichen Schweregrads ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ▪ SUE ○ Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene (nur deskriptiv) • Patienten, bei denen während der Therapie kein UE aufgetreten war, wurden zu folgendem Zeitpunkt zensiert (je nachdem, was früher auftrat): ○ 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 4-19) • Für Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben, basieren die Auswertungen auf dem Switch Analysis Set (siehe Tabelle 4-19), die diesbezüglichen deskriptiven Ergebnisse werden für die Gesamtraten, AESI und UE nach SOC und PT separat in Abschnitt 4.3.1.3.10.4. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
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; Systemorganklasse; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschte Ereignisse a: aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse erfolgte vorliegend keine Aufteilung in die Komponenten „Ischämie des Herzens“ und „Ischämie des zentralen Nervensystems“.

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen (UE) 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 weder 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 Nebenwirkungen (UE) 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 UE – RCT

Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

UE jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	156	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	142 (91,0)	74 (97,4)
Zensurierung		
Abbruch der Studienmedikation	14 (9,0)	2 (2,6)
Ohne Ereignis	0	0
HR [95%-KI] ^a	0,57 [0,43; 0,76]	
p-Wert ^b	< 0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI] ^c	0,41 [0,26; 0,95]	0,08 [0,03; 0,20]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
Monat 3	0,19 [0,13; 0,25]	0,10 [0,05; 0,18]
Monat 6	0,15 [0,10; 0,21]	0,03 [0,01; 0,10]
Monat 9	0,13 [0,08; 0,18]	0,02 [0,00; 0,08]
Monat 12	0,10 [0,06; 0,16]	0,02 [0,00; 0,08]
Monat 15	0,08 [0,04; 0,13]	0,02 [0,00; 0,08]
Monat 18	0,08 [0,04; 0,13]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 21	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 24	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 27	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 30	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 33	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]

UE jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Monat 36	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 39	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 42	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 45	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 48	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 51	0,06 [0,02; 0,11]	0,00 [n.e.; n.e.]
Monat 54	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [n.e.; n.e.]

UE: unerwünschtes Ereignis, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology

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

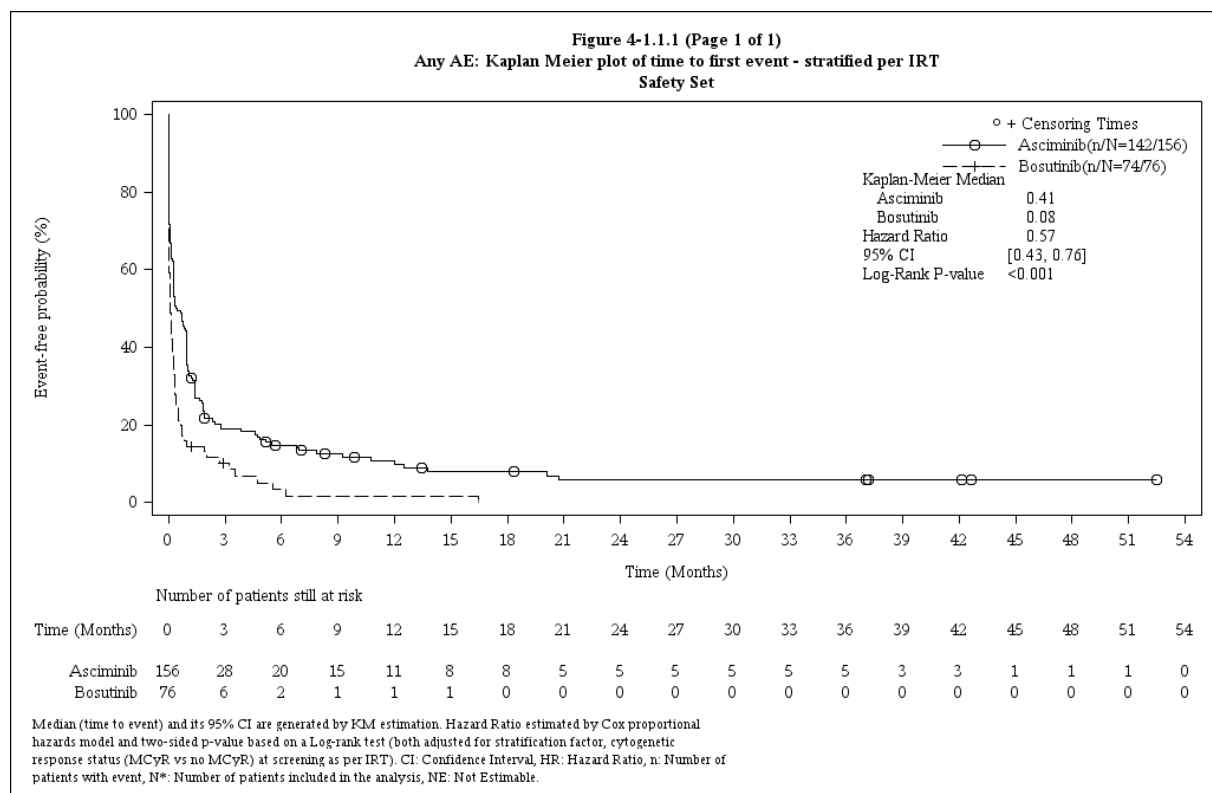


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	156	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	93 (59,6)	52 (68,4)
Zensurierung		
Abbruch der Studienmedikation	63 (40,4)	15 (19,7)
Ohne Ereignis	0	0
Behandlungswechsel	0	9 (11,8)
HR [95%-KI] ^a	0,69 [0,49; 0,98]	
p-Wert ^b	0,033	
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 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]	0,22 [0,11; 0,35]
Monat 33	0,38 [0,30; 0,46]	0,18 [0,08; 0,31]
Monat 36	0,38 [0,30; 0,46]	0,18 [0,08; 0,31]
Monat 39	0,36 [0,28; 0,44]	0,18 [0,08; 0,31]
Monat 42	0,36 [0,28; 0,44]	0,18 [0,08; 0,31]
Monat 45	0,34 [0,26; 0,43]	0,18 [0,08; 0,31]
Monat 48	0,32 [0,23; 0,41]	0,18 [0,08; 0,31]
Monat 51	0,32 [0,23; 0,41]	0,18 [0,08; 0,31]
Monat 54	0,32 [0,23; 0,41]	0,18 [0,08; 0,31]
Monat 57	0,32 [0,23; 0,41]	n.e. [n.e.; n.e.]
Monat 60	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology		
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		

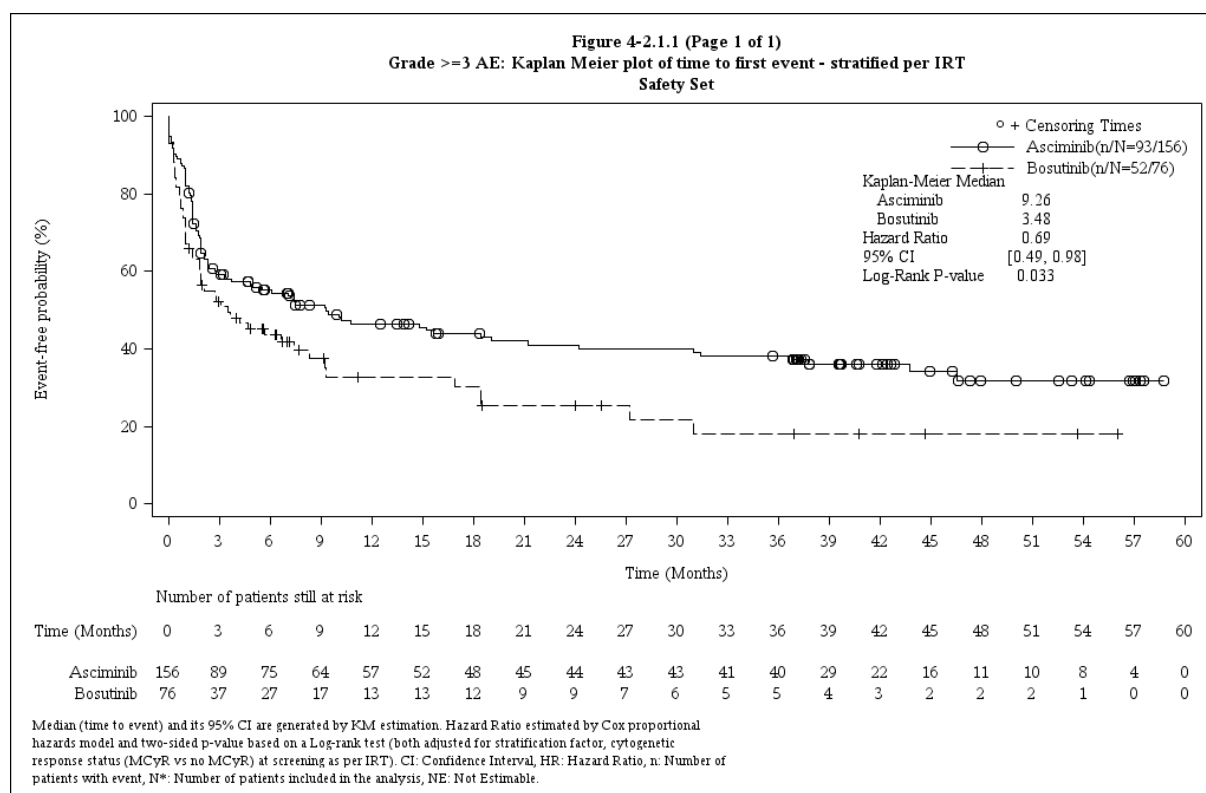


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

SUE	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	156	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	34 (21,8)	20 (26,3)
Zensierung		
Abbruch der Studienmedikation	122 (78,2)	36 (47,4)
Ohne Ereignis	0	0
Behandlungswechsel	0	20 (26,3)
HR [95%-KI] ^a	0,53 [0,30; 0,94]	
p-Wert ^b	0,027	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI] ^c	n.e. [50,10; n.e.]	n.e. [25,10; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^c		
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	0,79 [0,70; 0,85]	0,64 [0,45; 0,78]
Monat 30	0,77 [0,68; 0,83]	0,58 [0,38; 0,74]
Monat 33	0,74 [0,65; 0,82]	0,52 [0,31; 0,70]
Monat 36	0,73 [0,64; 0,81]	0,52 [0,31; 0,70]
Monat 39	0,73 [0,64; 0,81]	0,52 [0,31; 0,70]
Monat 42	0,73 [0,64; 0,81]	0,52 [0,31; 0,70]
Monat 45	0,71 [0,60; 0,79]	0,52 [0,31; 0,70]
Monat 48	0,71 [0,60; 0,79]	0,52 [0,31; 0,70]
Monat 51	0,61 [0,44; 0,74]	0,52 [0,31; 0,70]
Monat 54	0,61 [0,44; 0,74]	0,52 [0,31; 0,70]
Monat 57	0,61 [0,44; 0,74]	n.e. [n.e.; n.e.]
Monat 60	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

SUE	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology		
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		

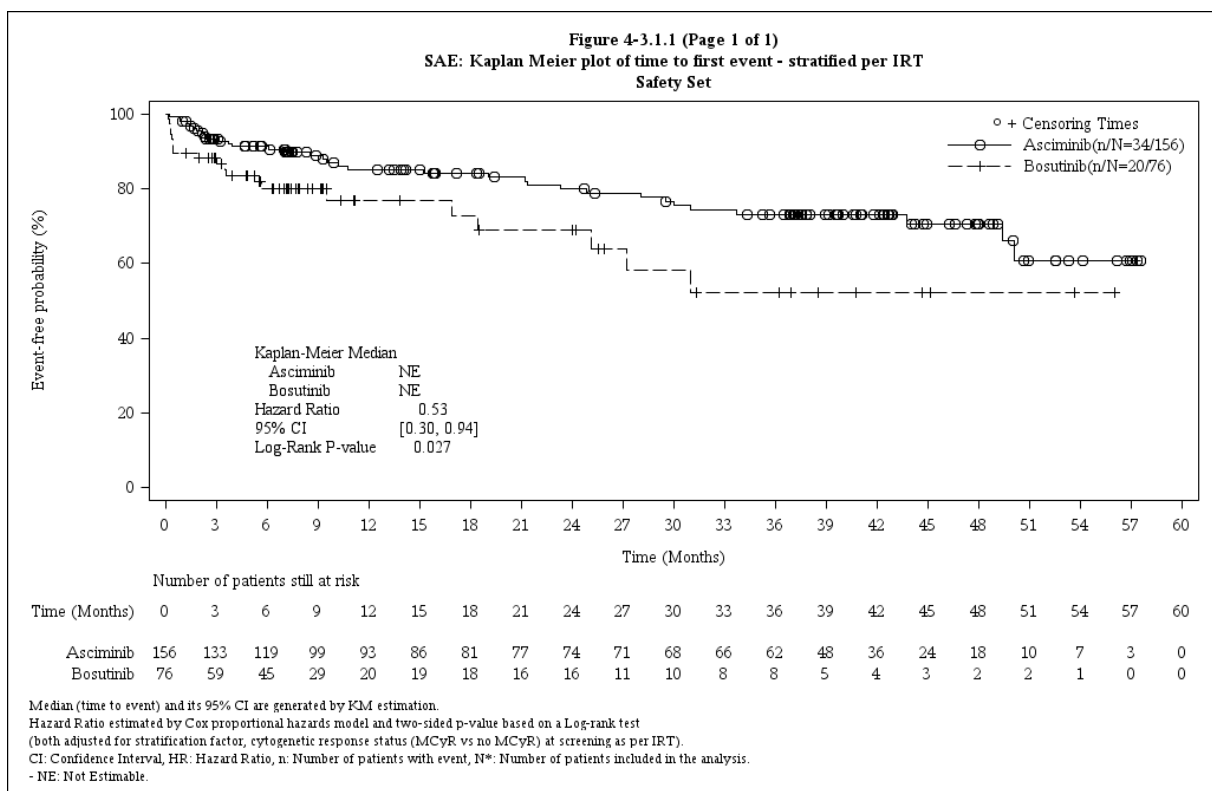


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUE (Datenschnitt: 22.03.2023) – Zeit bis zum ersten Auftreten

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

Therapieabbruch aufgrund von UE	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
N*	156	76
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	13 (8,3)	21 (27,6)
Zensierung		
Tod	4 (2,6)	1 (1,3)
Beendigung der Studienmedikation wegen anderer Gründe (nicht UE) ^a	139 (89,1)	29 (38,2)
Ohne Ereignis	0	0
Behandlungswechsel	0	25 (32,9)
HR [95%-KI] ^b	0,20 [0,10; 0,41]	
p-Wert ^c	< 0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI] ^d	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [25,10; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^e		
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]	0,66 [0,49; 0,79]
Monat 30	0,92 [0,86; 0,96]	0,62 [0,43; 0,76]
Monat 33	0,92 [0,86; 0,96]	0,57 [0,38; 0,72]
Monat 36	0,90 [0,83; 0,94]	0,52 [0,32; 0,68]
Monat 39	0,90 [0,83; 0,94]	0,52 [0,32; 0,68]
Monat 42	0,90 [0,83; 0,94]	0,52 [0,32; 0,68]
Monat 45	0,90 [0,83; 0,94]	0,52 [0,32; 0,68]
Monat 48	0,90 [0,83; 0,94]	0,52 [0,32; 0,68]
Monat 51	0,90 [0,83; 0,94]	0,52 [0,32; 0,68]
Monat 54	0,90 [0,83; 0,94]	0,52 [0,32; 0,68]
Monat 57	0,90 [0,83; 0,94]	n.e. [n.e.; n.e.]

Therapieabbruch aufgrund von UE	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Monat 60	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
UE: unerwünschtes Ereignis, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology a: Die Beendigung der Studienmedikation wegen anderer Gründe (nicht UE) umfasst u.a. die reguläre Beendigung der Behandlungsphase, fehlende Wirksamkeit, Entscheidung des Arztes/Patienten/Betreuers, Lost-To-Follow-Up, Schwangerschaft und Protokollabweichung. 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. d: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode		

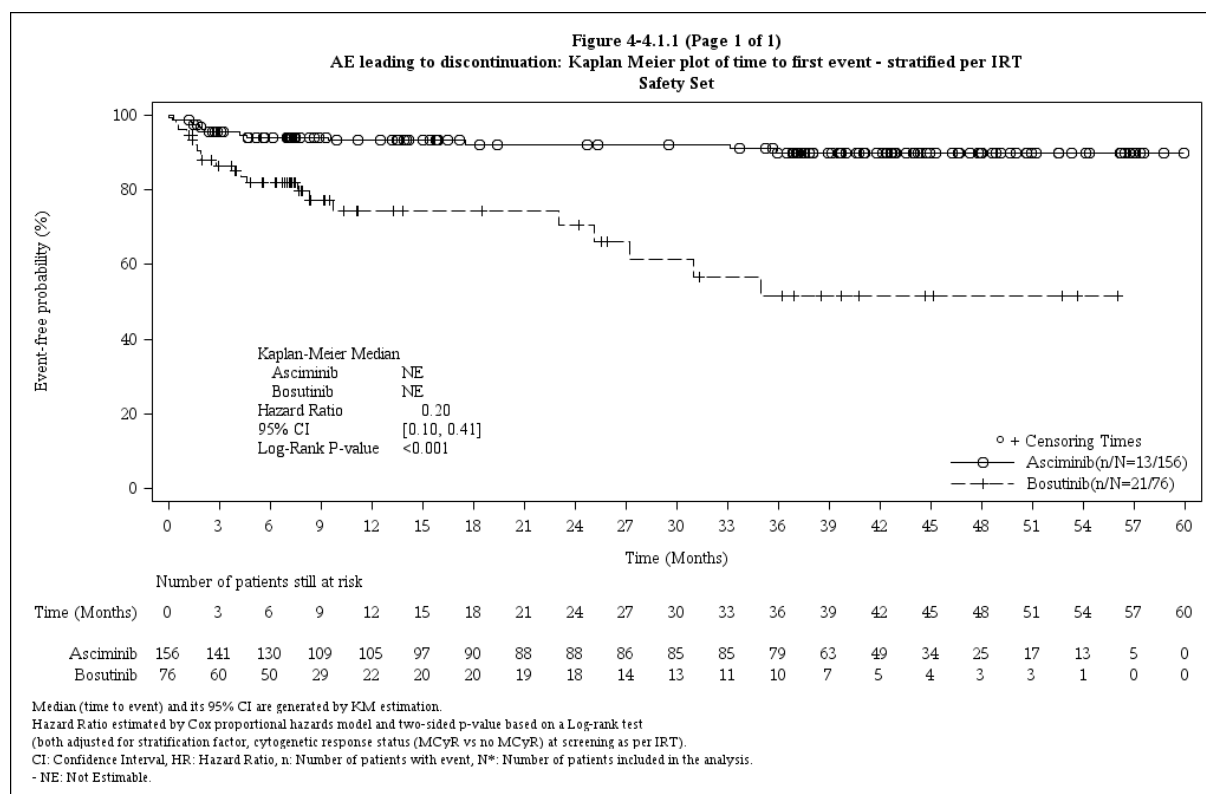


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

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

- UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten: 0,57 [0,43; 0,76]; < 0,001

- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten: 0,69 [0,49; 0,98]; 0,033
- SUE – Zeit bis zum ersten Auftreten: 0,53 [0,30; 0,94]; 0,027
- Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten: 0,20 [0,10; 0,41]; $< 0,001$

4.3.1.3.10.2 UE von besonderem Interesse (AESI) – RCT

Tabelle 4-88: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs])							
Jeglicher Schweregrad	156	8 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,92 [0,36; 23,51]; 0,292
CTCAE-Grad 1 – 2	156	6 (3,8)	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.]	0,99 [0,10; 9,73]; 0,995
Schwerwiegend	156	4 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,46 [0,16; 13,24]; 0,737
Herzversagen (klinische Ereignisse)							
Jeglicher Schweregrad	156	4 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,28 [0,14; 11,94]; 0,826
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	4 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,28 [0,14; 11,94]; 0,826
Ödem und Flüssigkeitsretention							
Jeglicher Schweregrad	156	17 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	8 (10,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,76 [0,33; 1,80]; 0,536
CTCAE-Grad 1 – 2	156	17 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	8 (10,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,76 [0,33; 1,80]; 0,536
CTCAE-Grad ≥3	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [32,62; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [32,62; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Gastrointestinale Toxizität							
Jeglicher Schweregrad	156	52 (33,3)	n.e. [n.e.; 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. [n.e.; n.e.]	76	60 (78,9)	0,23 [0,07; 0,46]	0,18 [0,12; 0,26]; < 0,001

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

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
CTCAE-Grad ≥3	156	5 (3,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	9 (11,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,20 [0,06; 0,61]; 0,002
Schwerwiegend	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,94 [0,09; 9,48]; 0,958
Blutung							
Jeglicher Schweregrad	156	20 (12,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	8 (10,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,95 [0,41; 2,17]; 0,899
CTCAE-Grad 1 – 2	156	17 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,94 [0,39; 2,29]; 0,891
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
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	19 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	25 (32,9)	n.e. [6,60; n.e.]	0,25 [0,13; 0,46]; < 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	156	19 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	22 (28,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,29 [0,15; 0,54]; < 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.]	0,43 [0,26; 0,74]; 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.]	0,50 [0,29; 0,87]; 0,012
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

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

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
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
Myelosuppression (Erythropenie)							
Jeglicher Schweregrad	156	16 (10,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,05 [0,43; 2,56]; 0,916
CTCAE-Grad 1 – 2	156	15 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	6 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,14 [0,44; 2,95]; 0,787
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.

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

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Myelosuppression (Thrombozytopenie)							
Jeglicher Schweregrad	156	46 (29,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	16 (21,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,41 [0,80; 2,49]; 0,241
CTCAE-Grad 1 – 2	156	37 (23,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	15 (19,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,15 [0,63; 2,10]; 0,649
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.
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	8 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,43 [0,30; 19,90]; 0,392
CTCAE-Grad 1 – 2	156	5 (3,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,72 [0,20; 15,21]; 0,620
CTCAE-Grad ≥3	156	5 (3,2)	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.

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

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Reproduktionstoxizität							
Jeglicher Schweregrad	156	6 (3,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,54 [0,18; 13,29]; 0,693
CTCAE-Grad 1 – 2	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,77 [0,08; 7,92]; 0,828
CTCAE-Grad ≥3	156	3 (1,9)	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.
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.

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

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
UE: unerwünschtes Ereignis, AESI: UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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.							

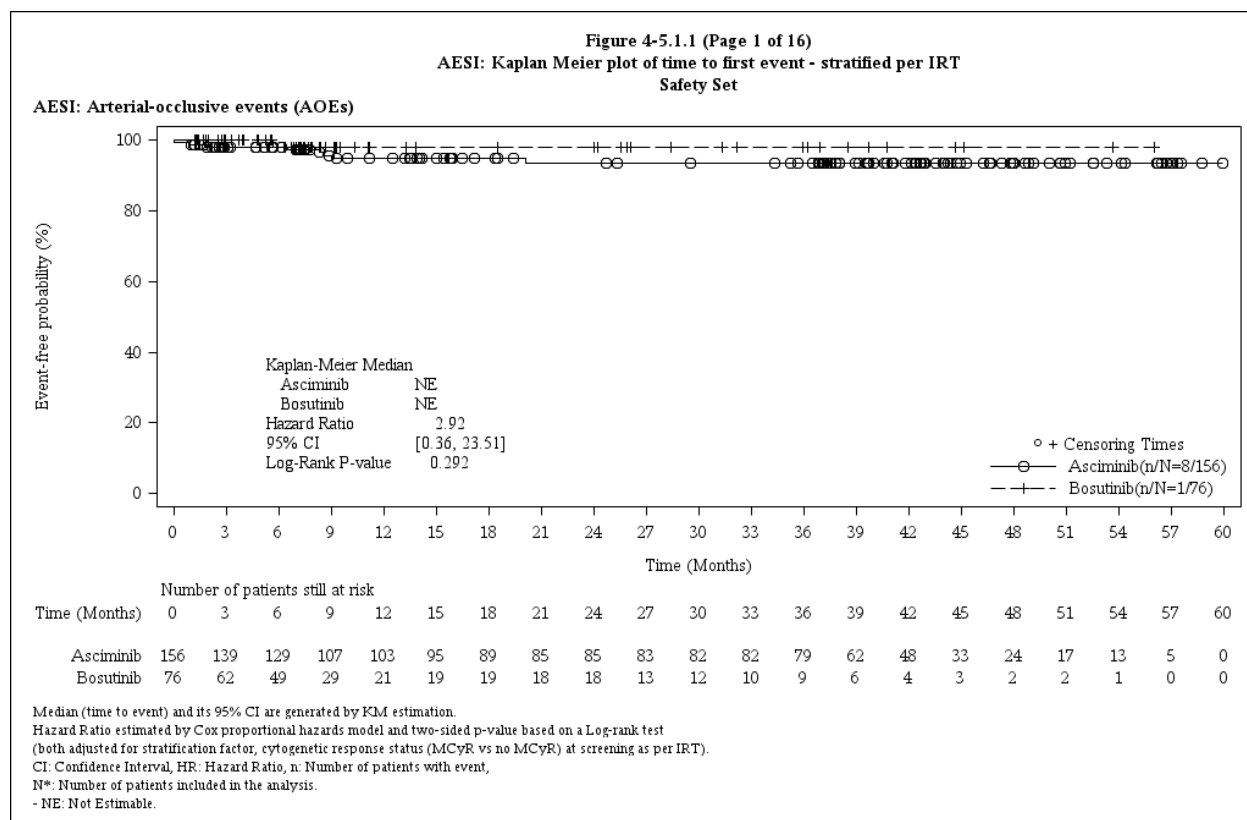


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Arterielle Gefäßverschlüsse – Zeit bis zum ersten Auftreten (arterial-occlusive events [AOEs]) (jeglicher Schweregrad) (Datenschnitt: 22.03.2023)

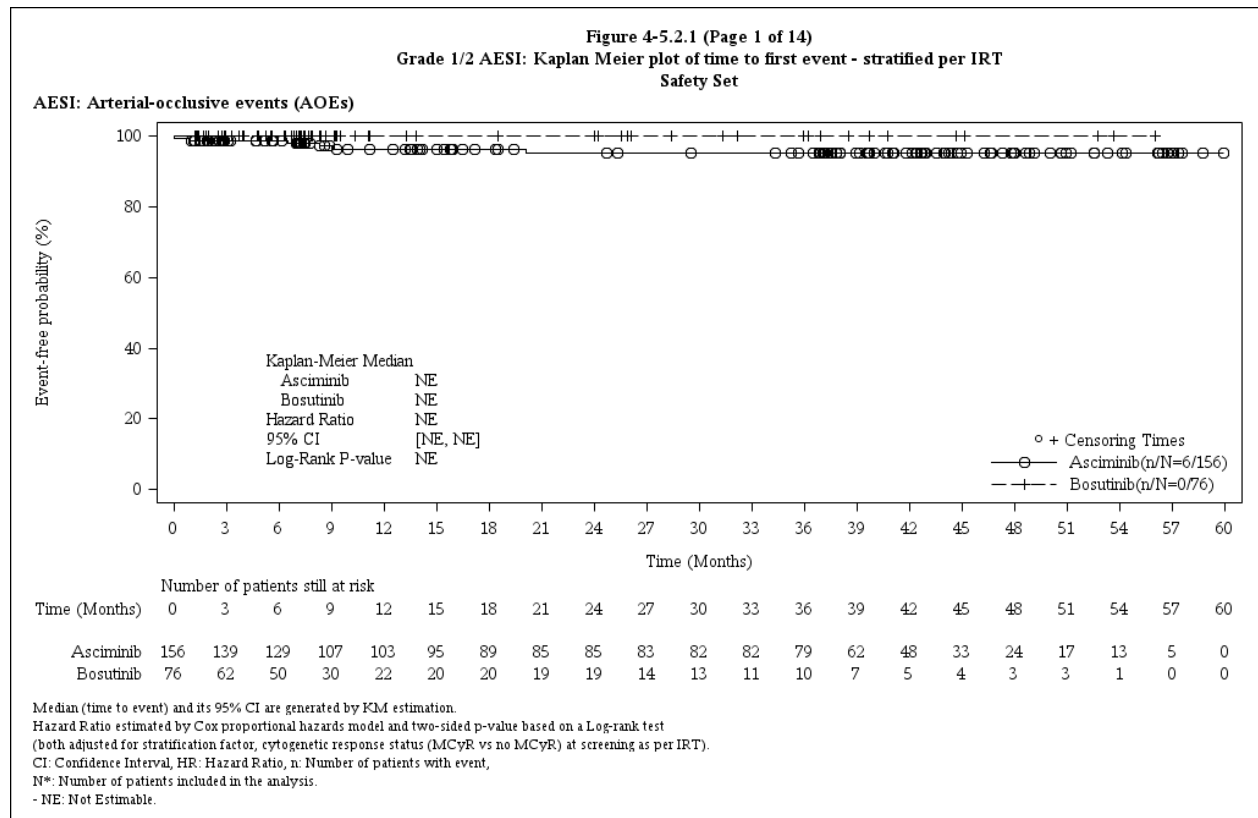


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs]) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

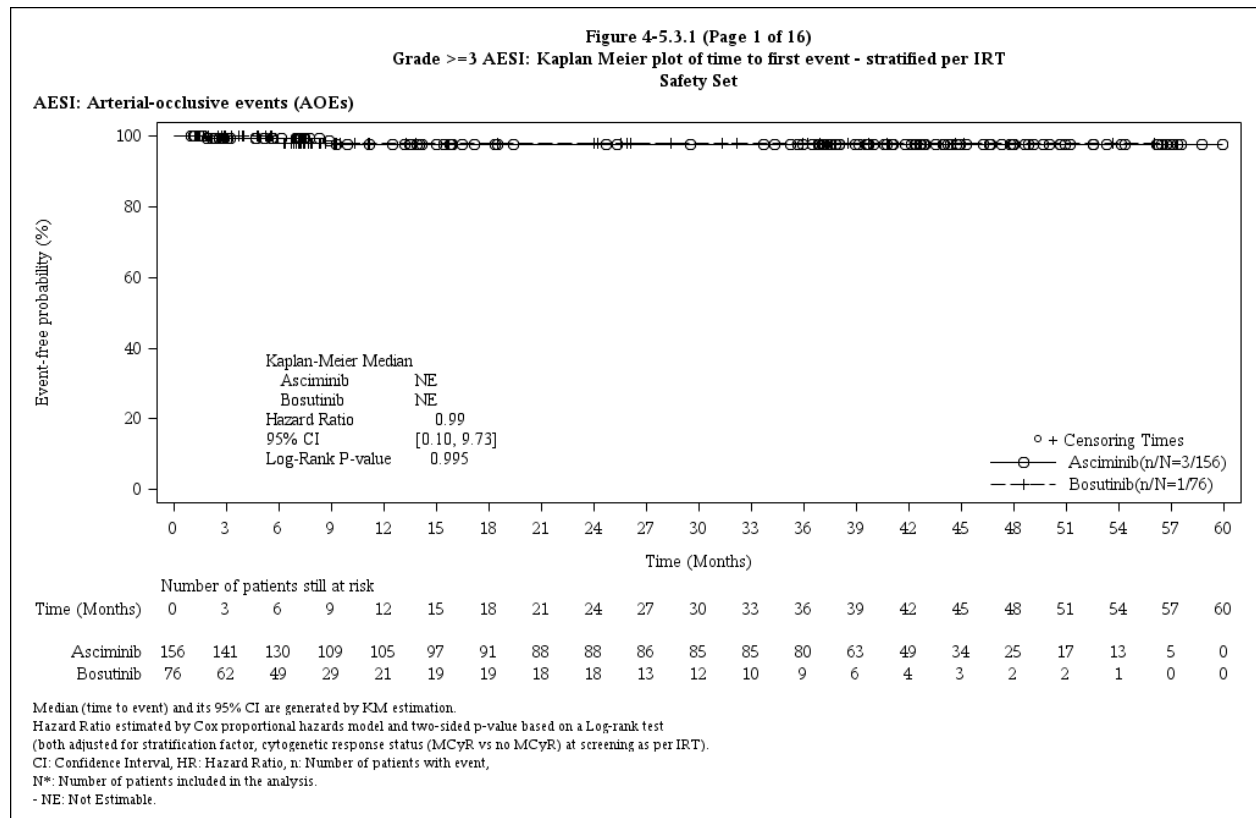


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs]) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

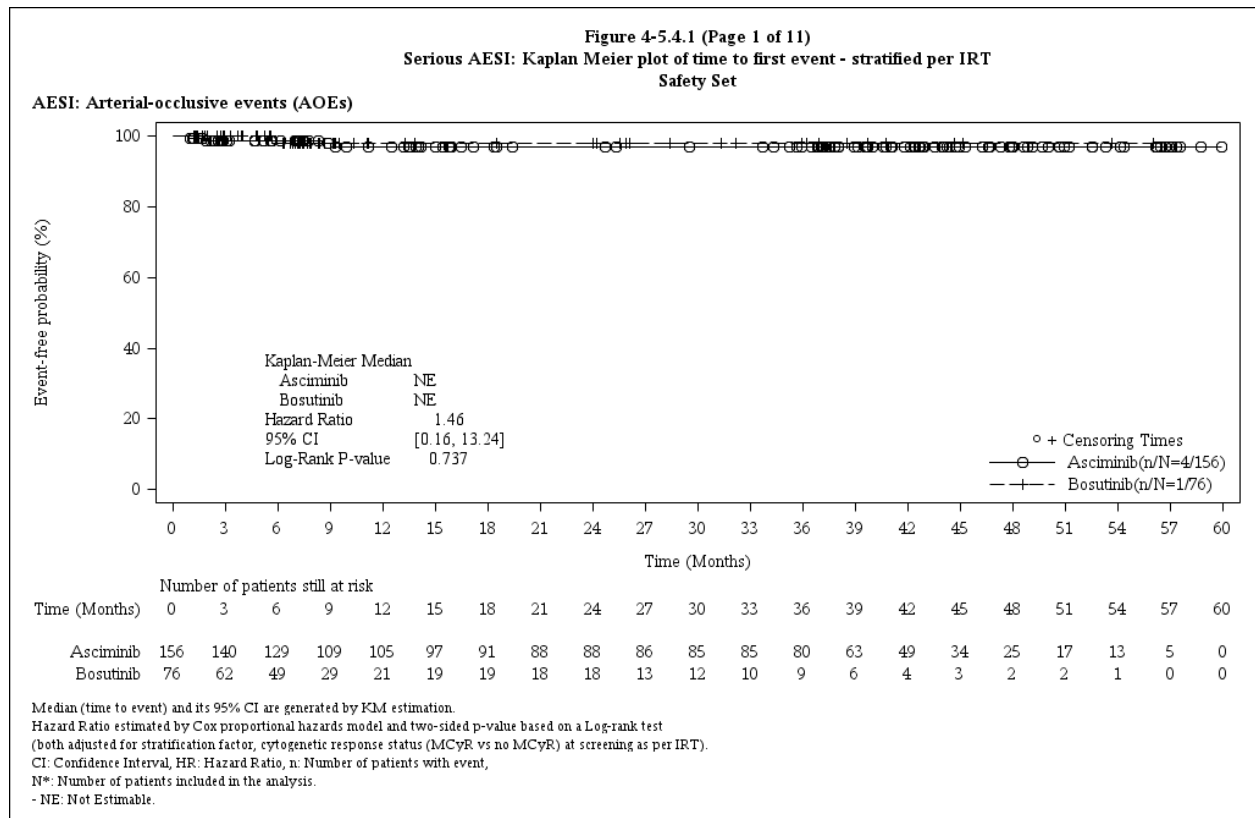


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs]) (schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

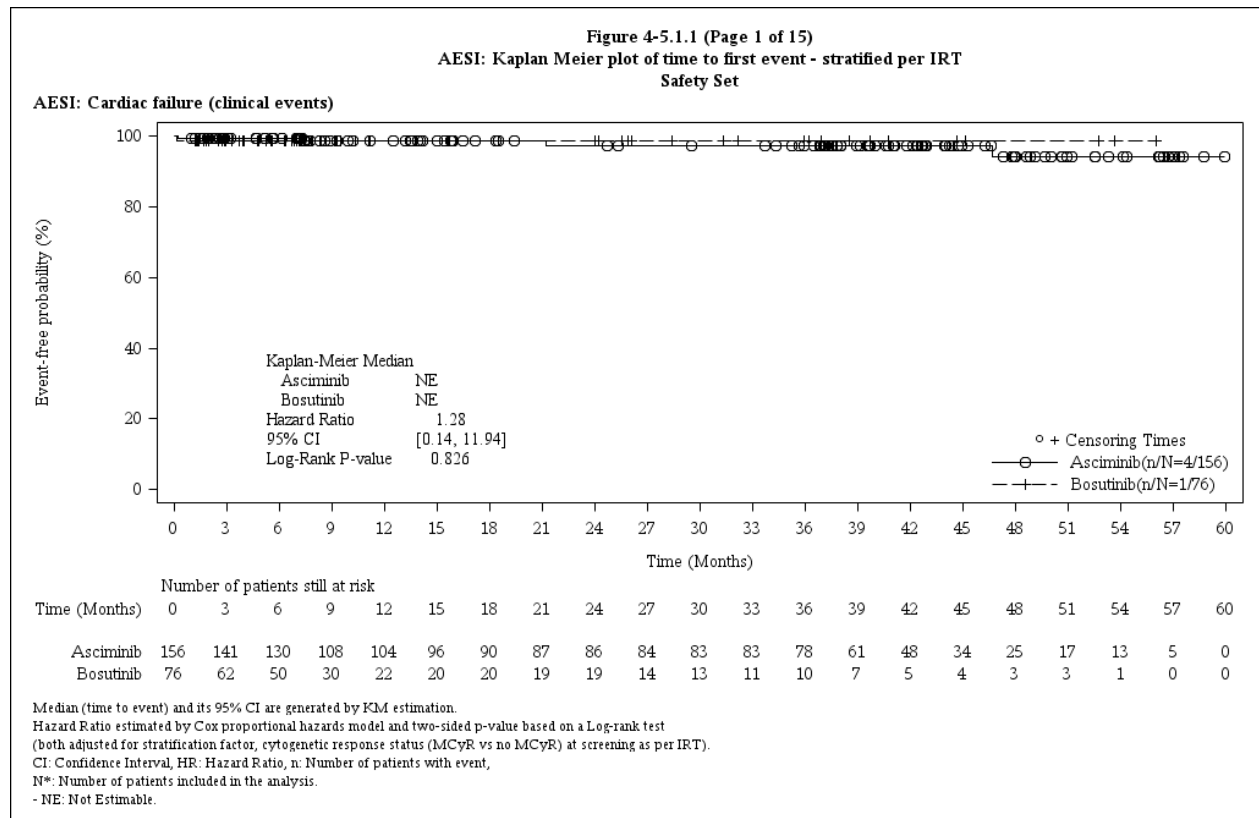


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

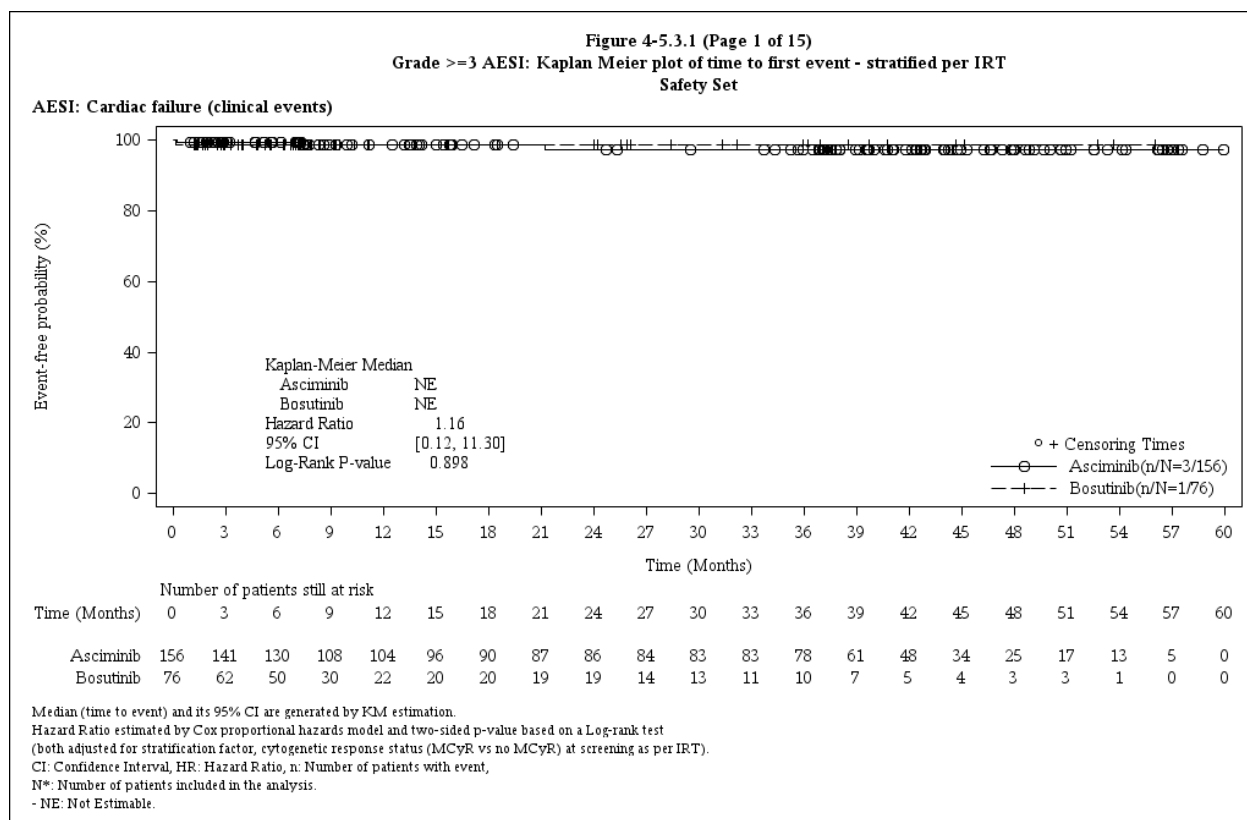


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

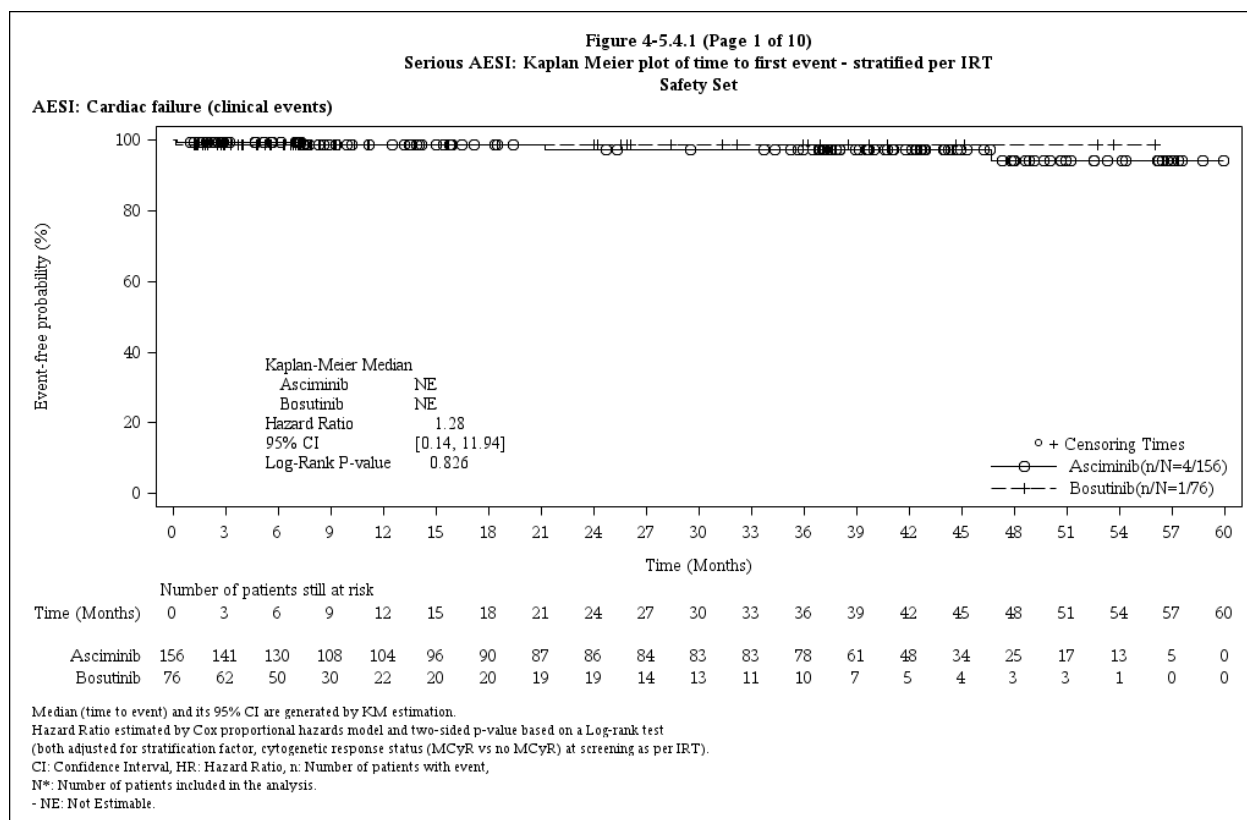


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Herzversagen (klinische Ereignisse) (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

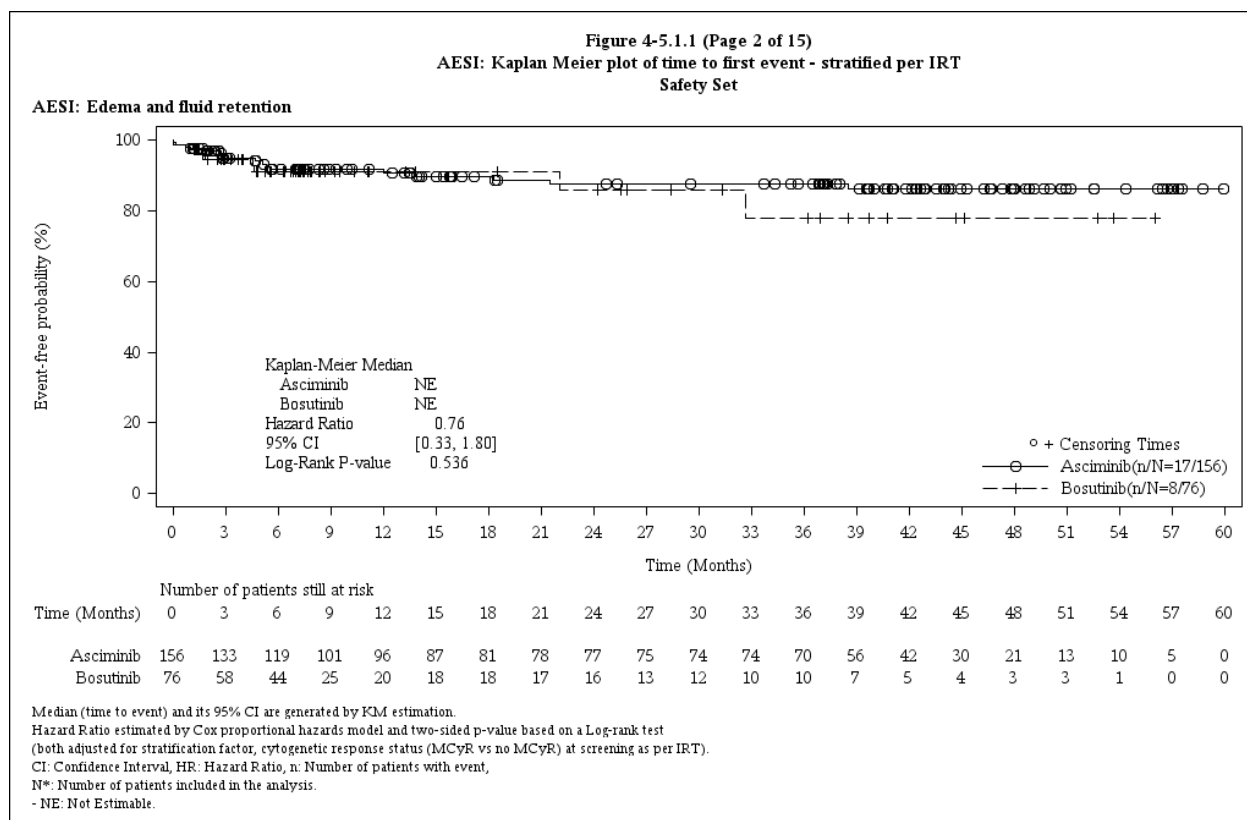


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

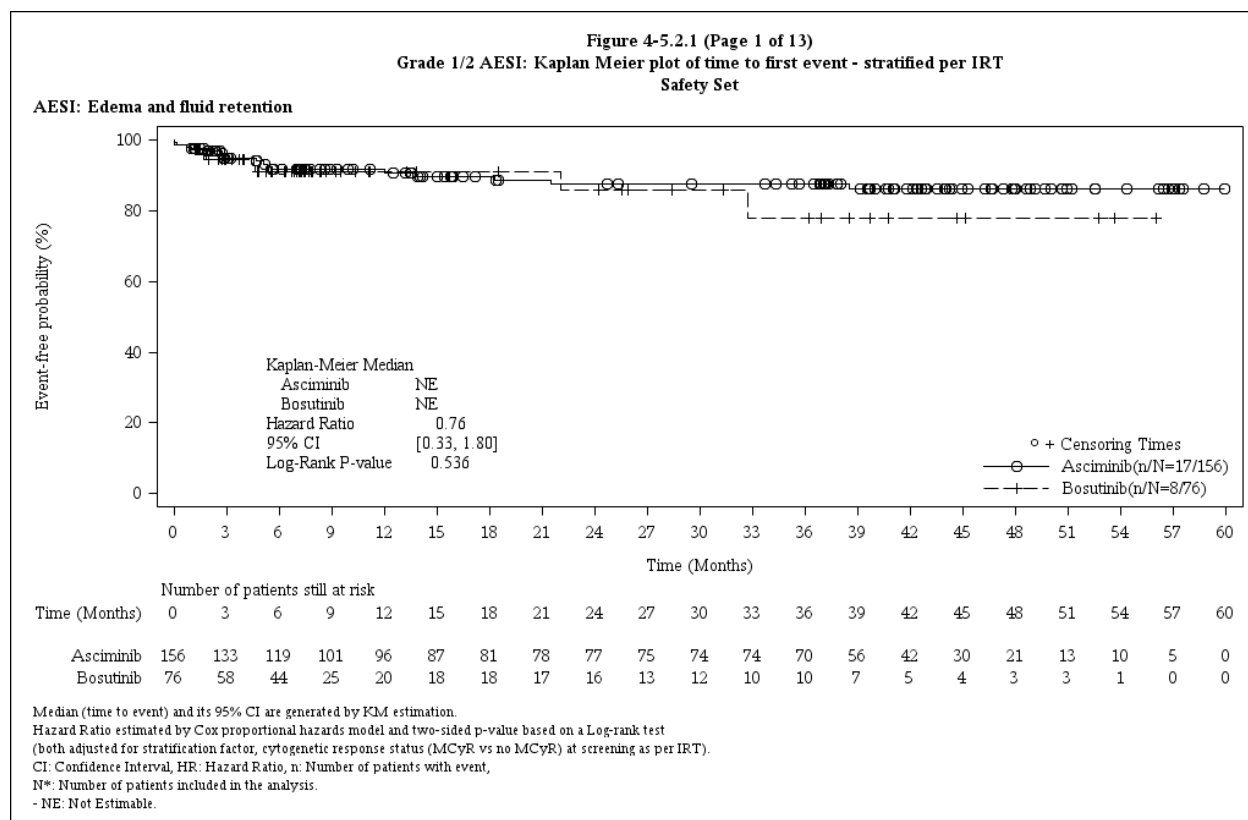


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

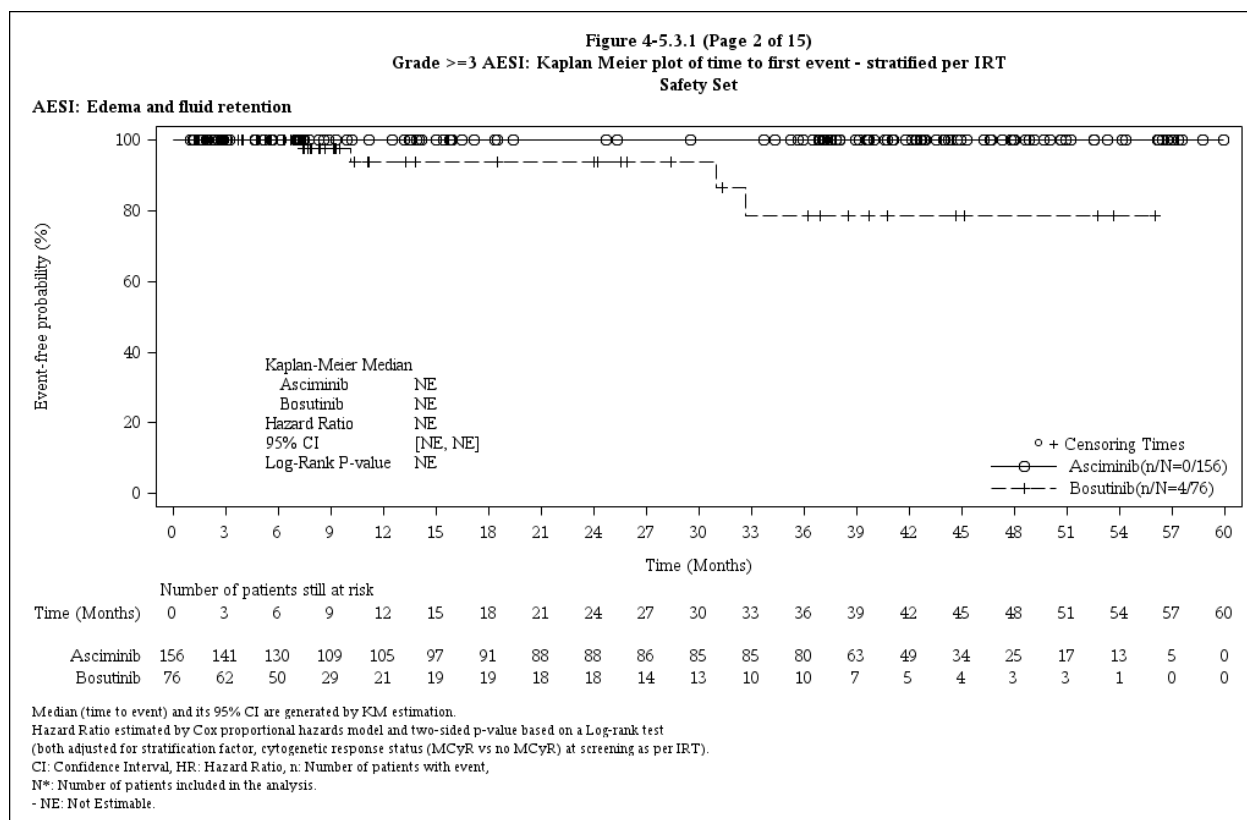


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention
 CTCAE-Grad ≥ 3 – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

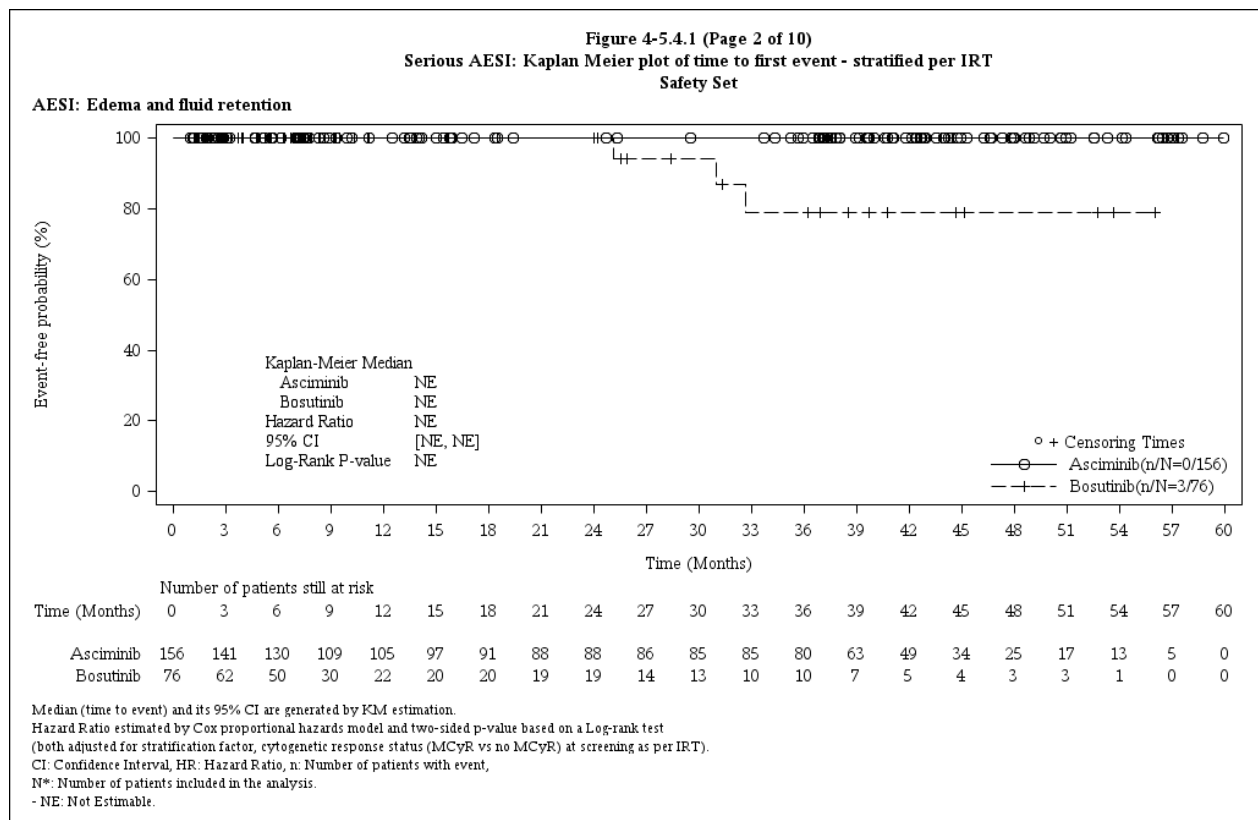


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

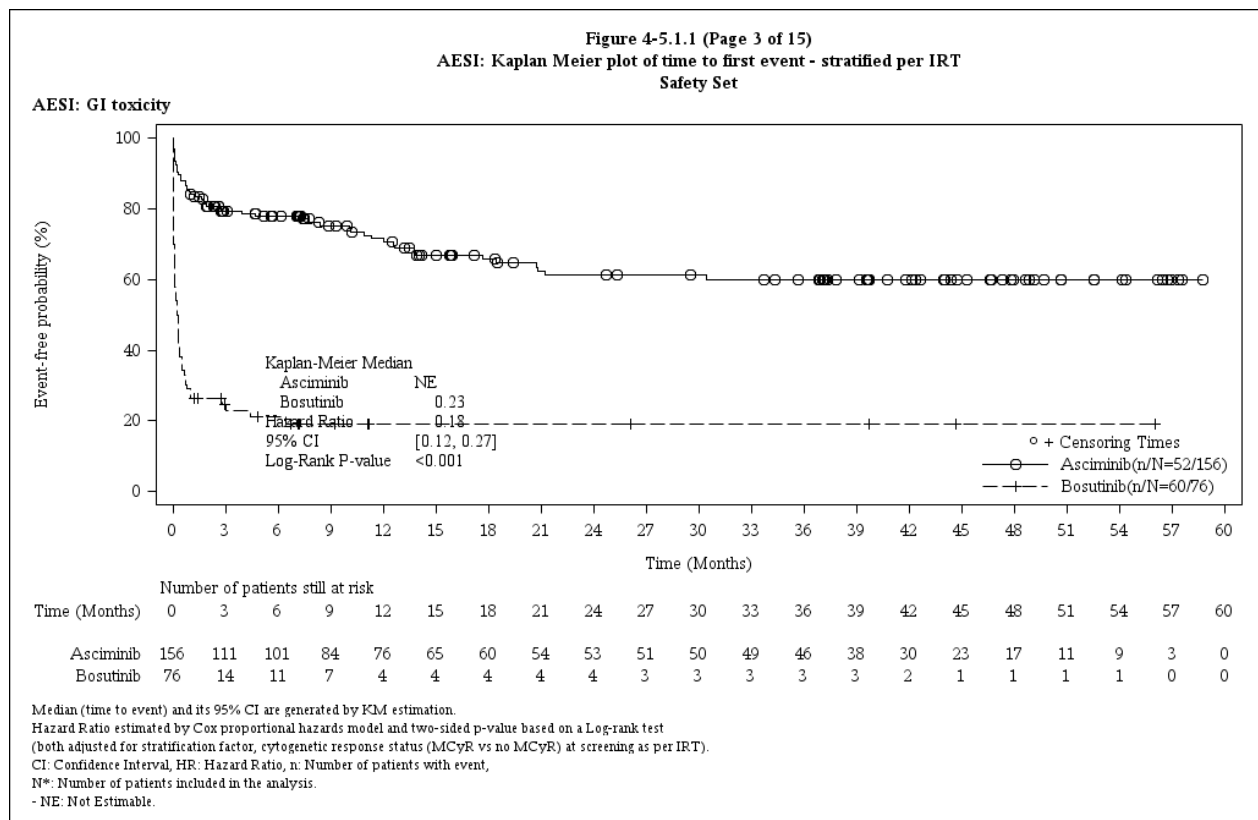


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

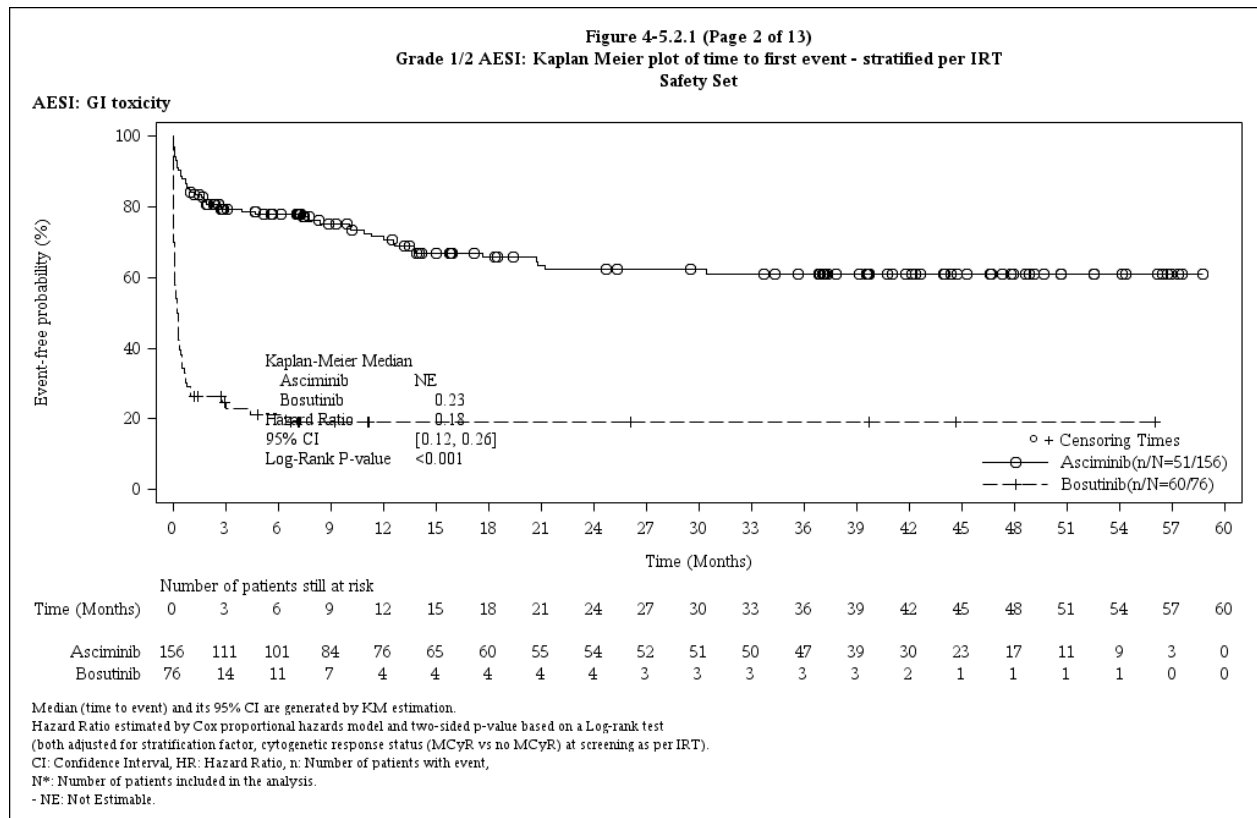


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

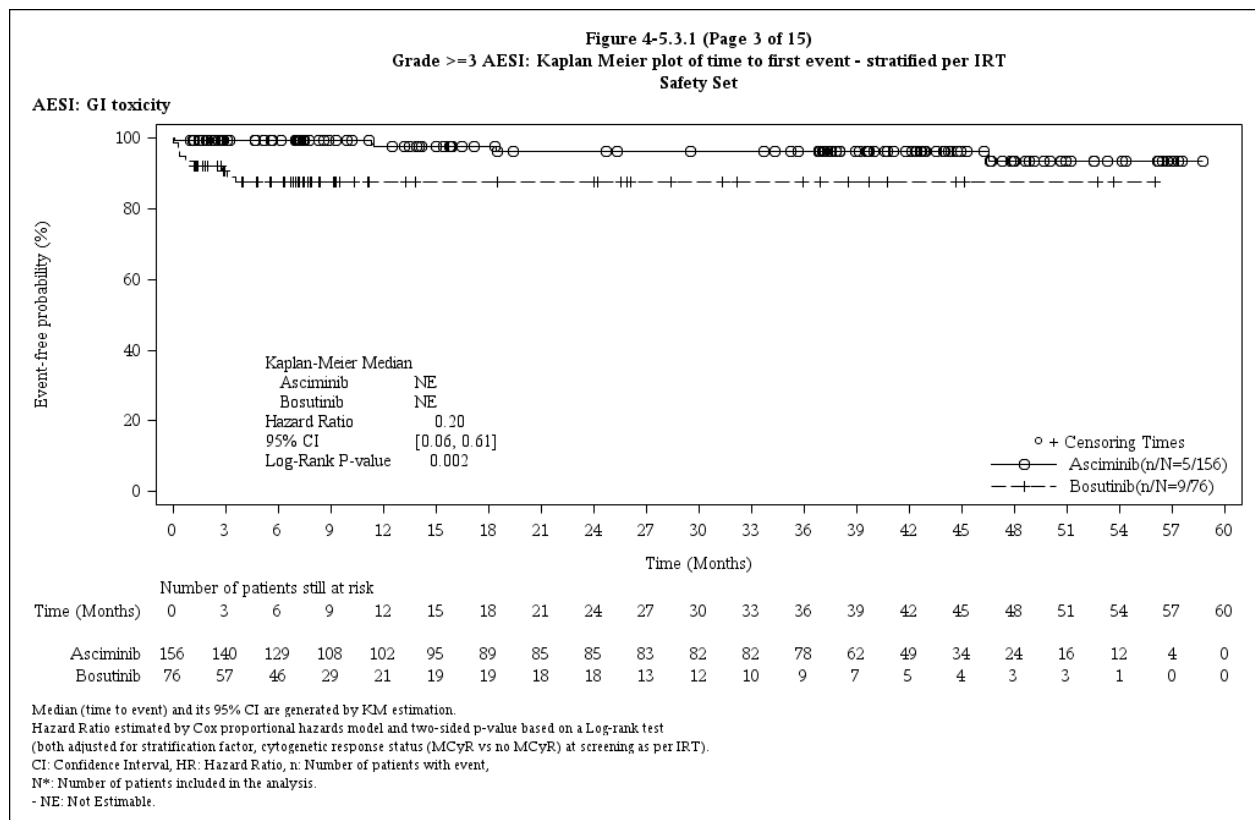


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

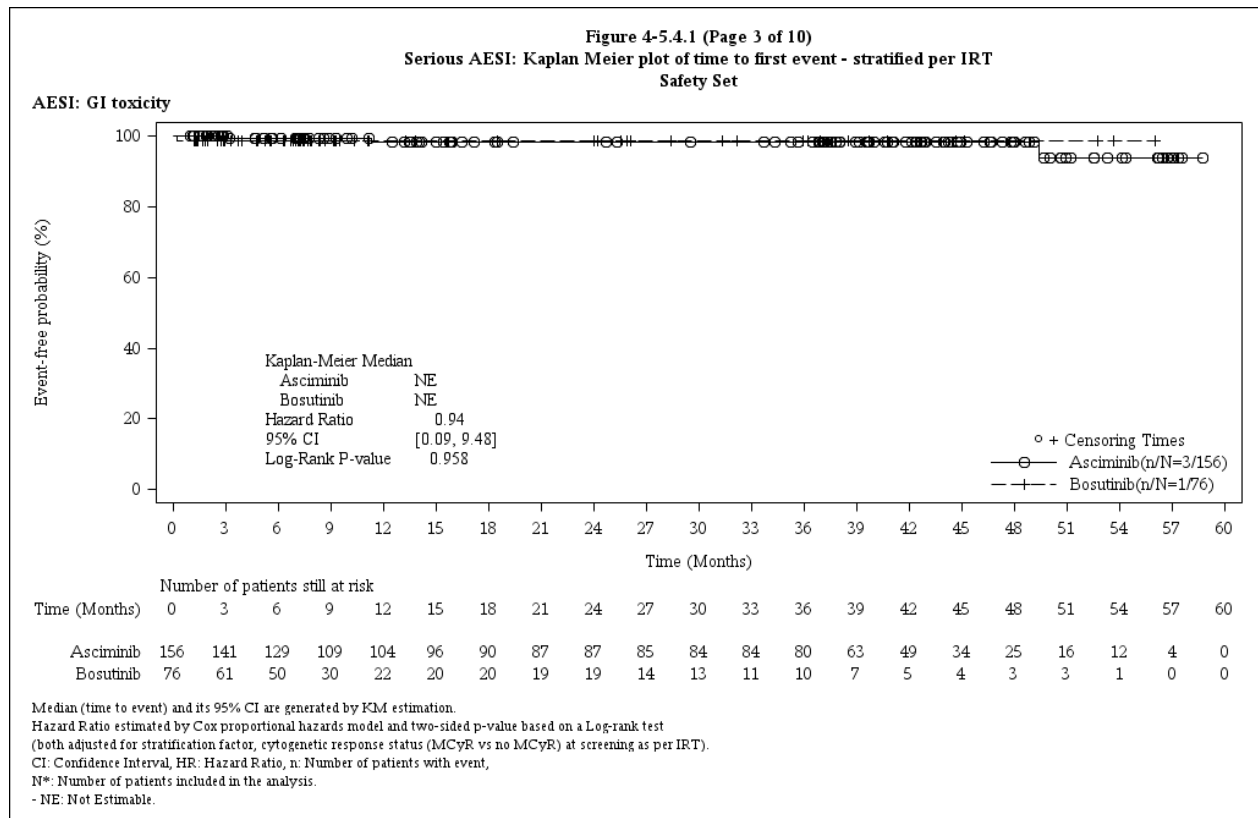


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

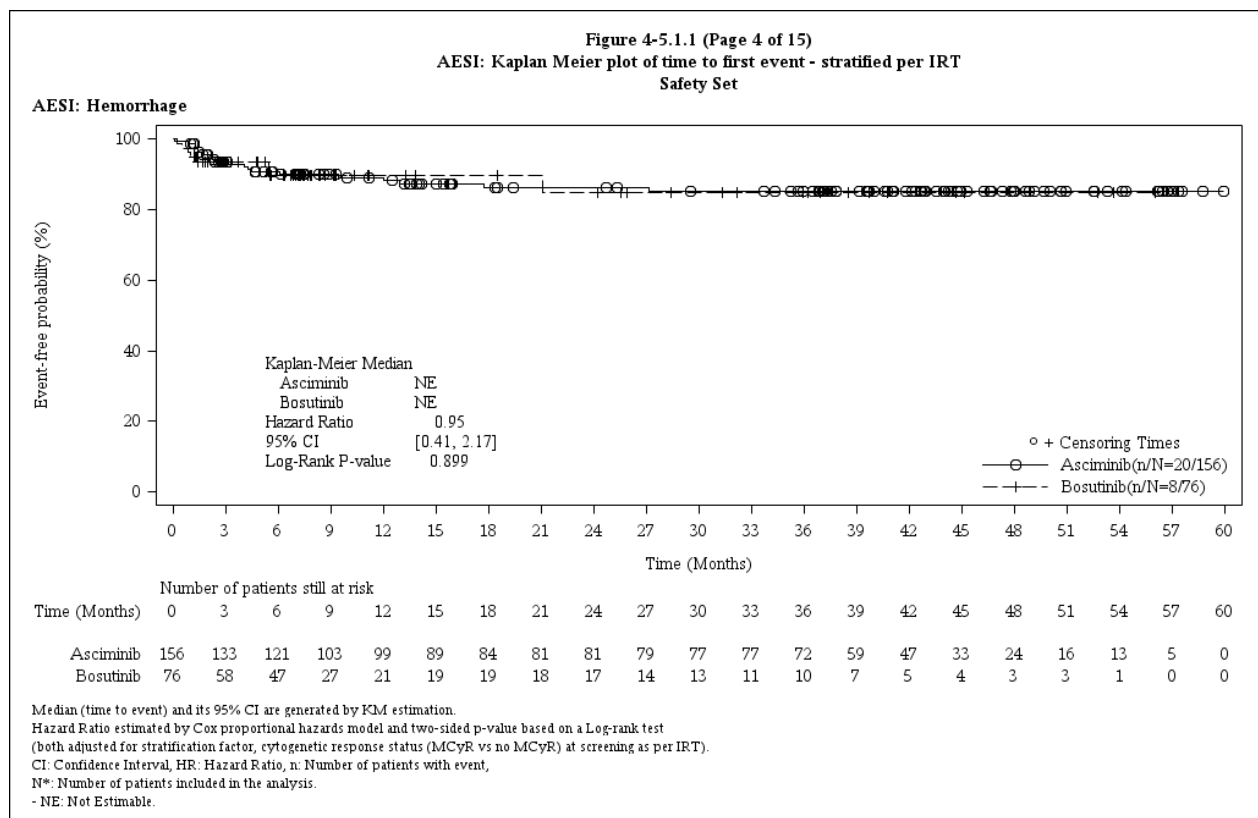


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

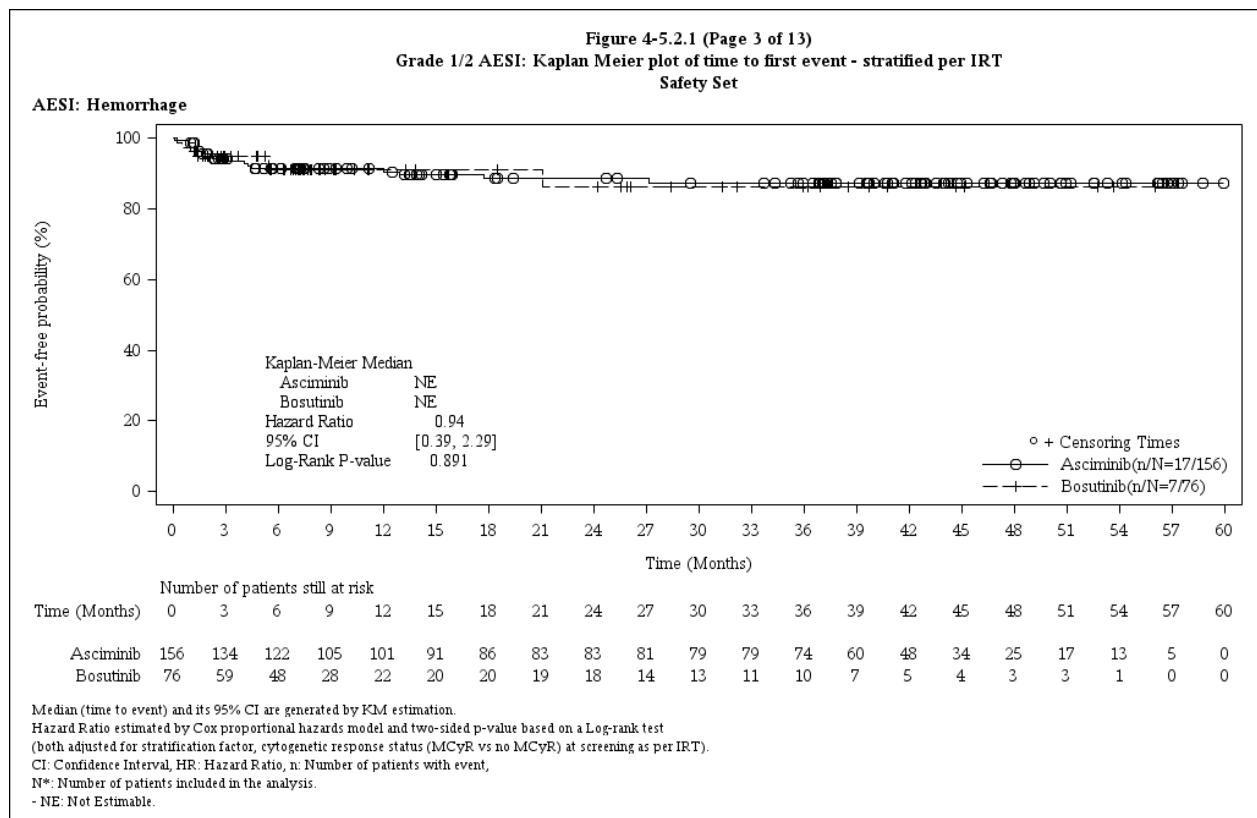


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (klinische Ereignisse) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

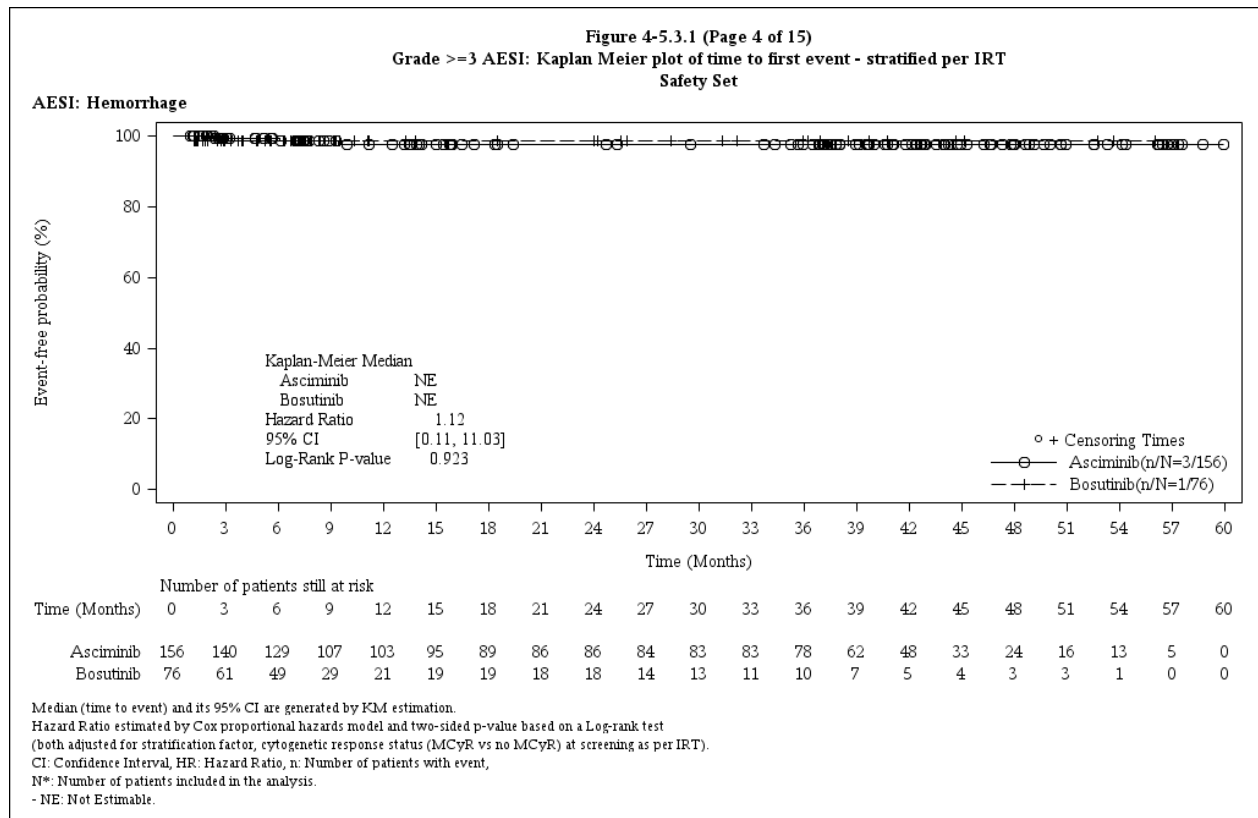


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

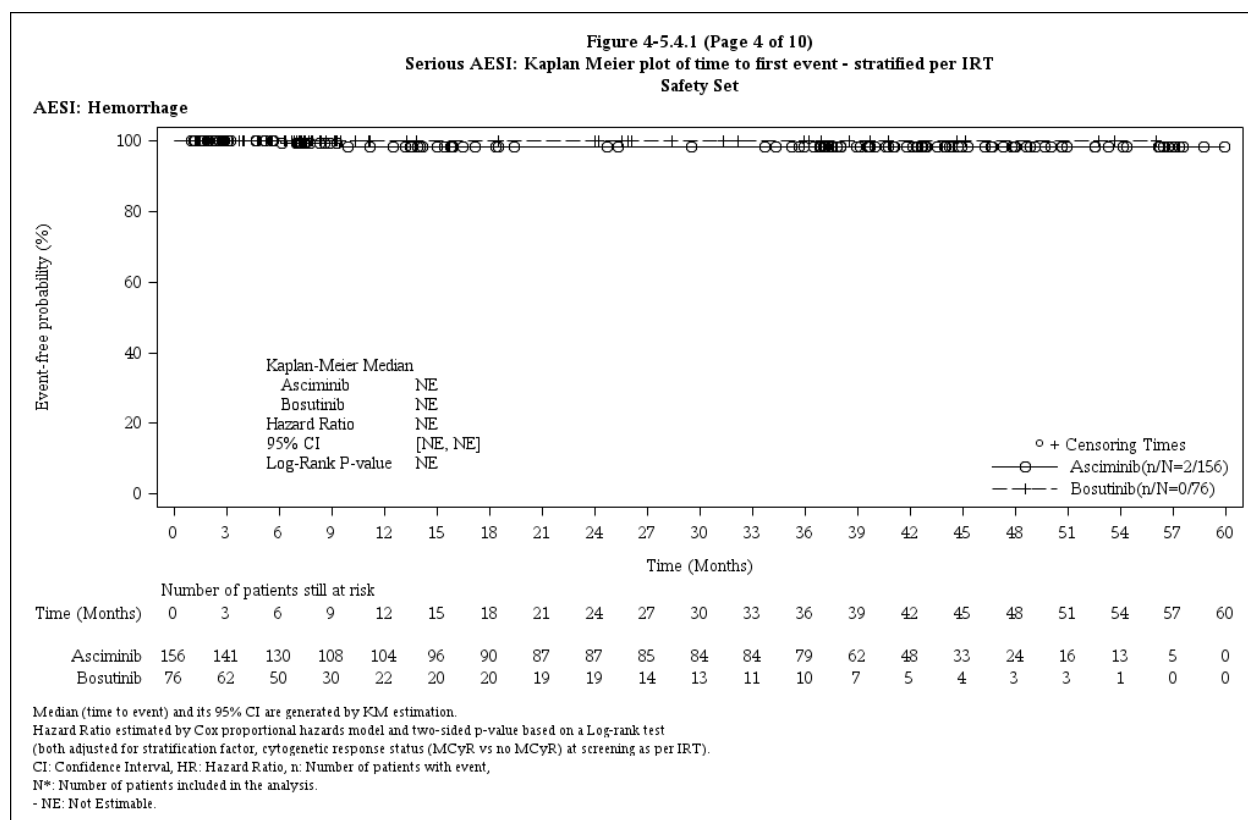


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Blutung (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

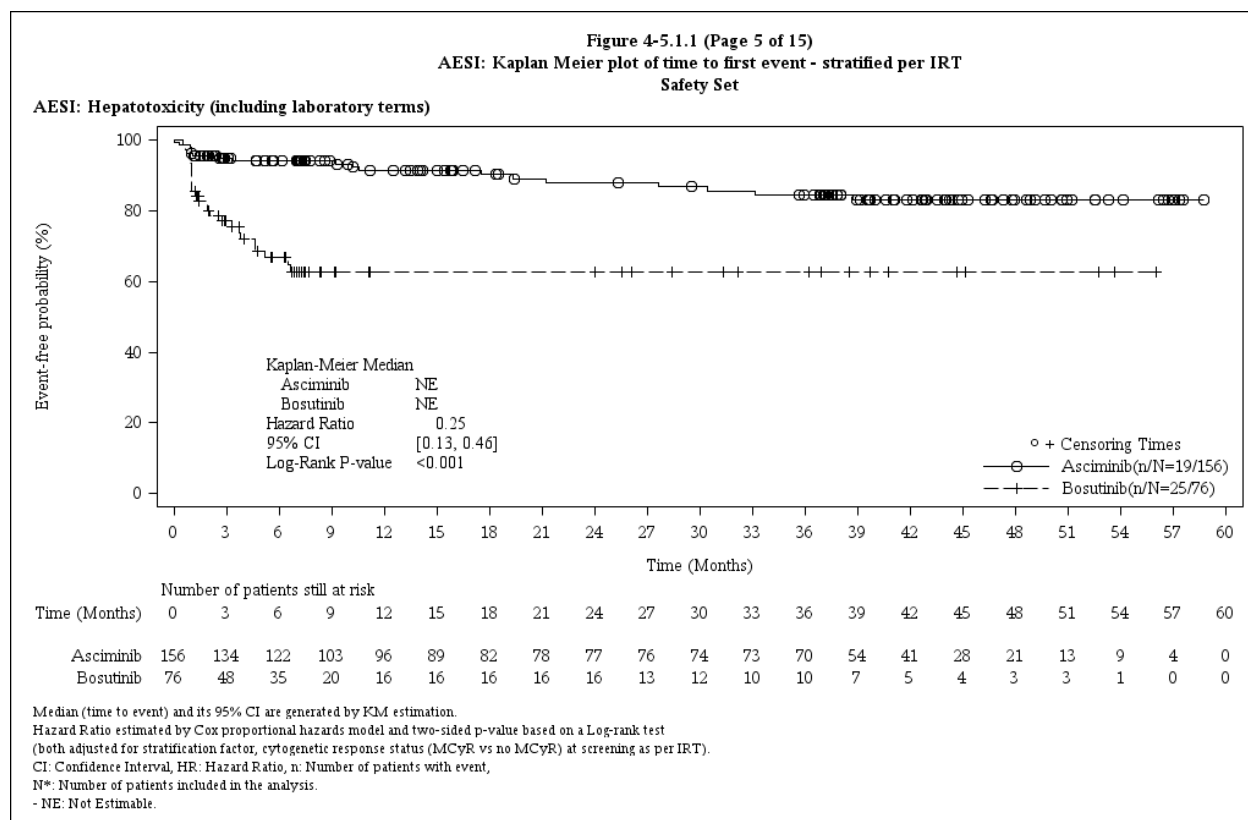


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

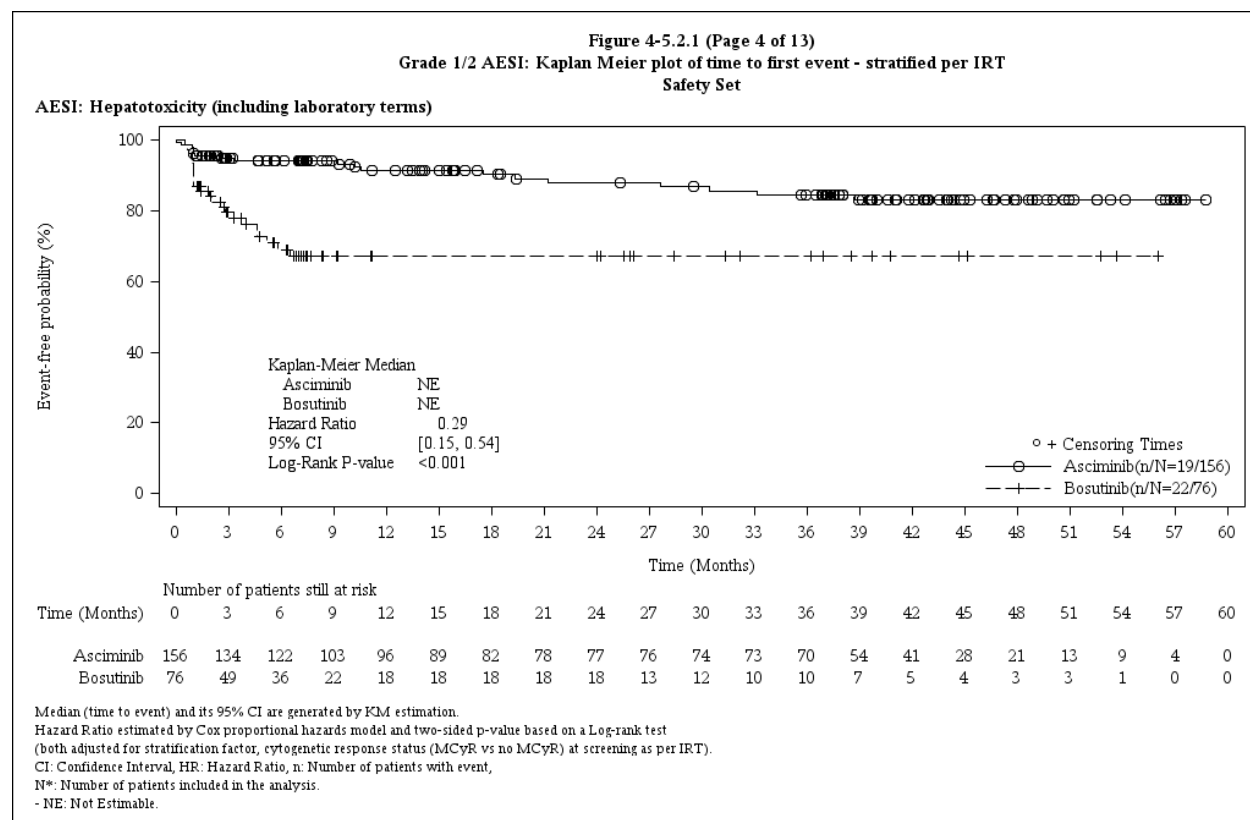


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

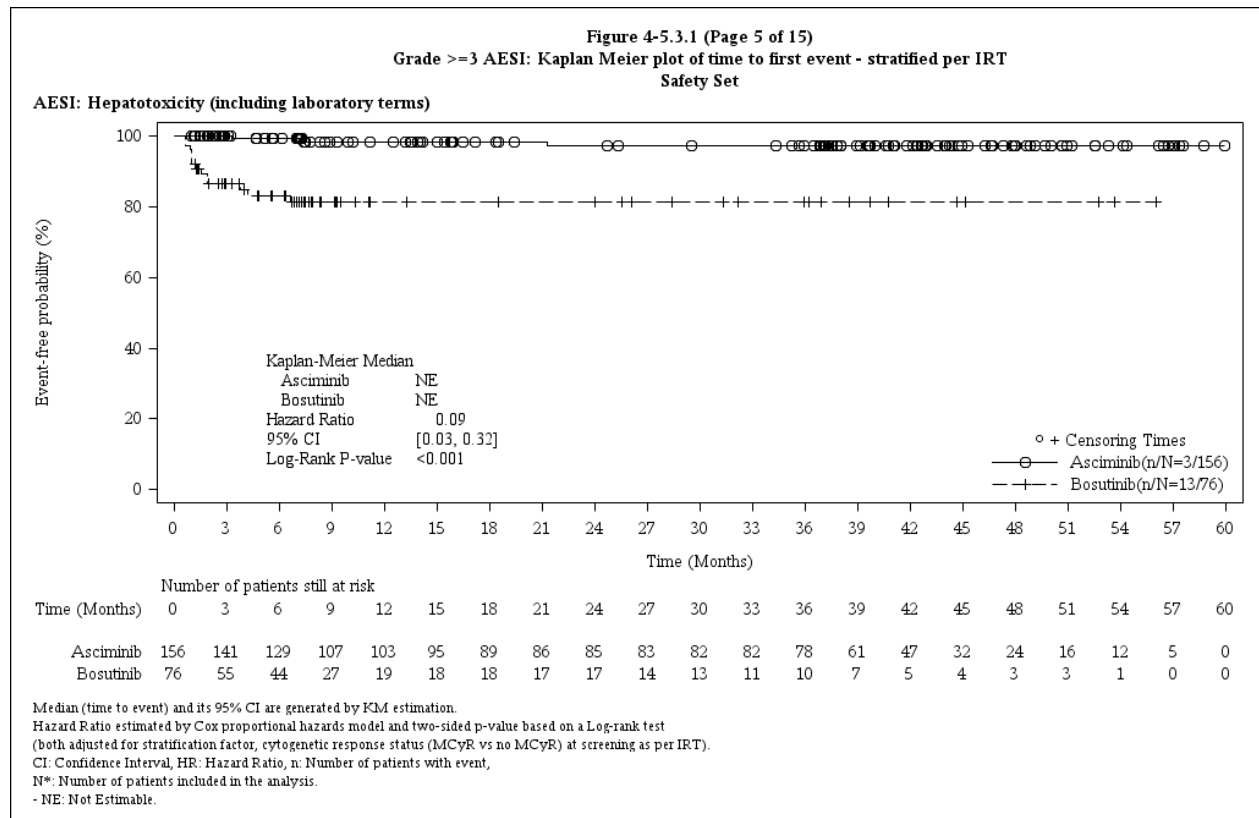


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

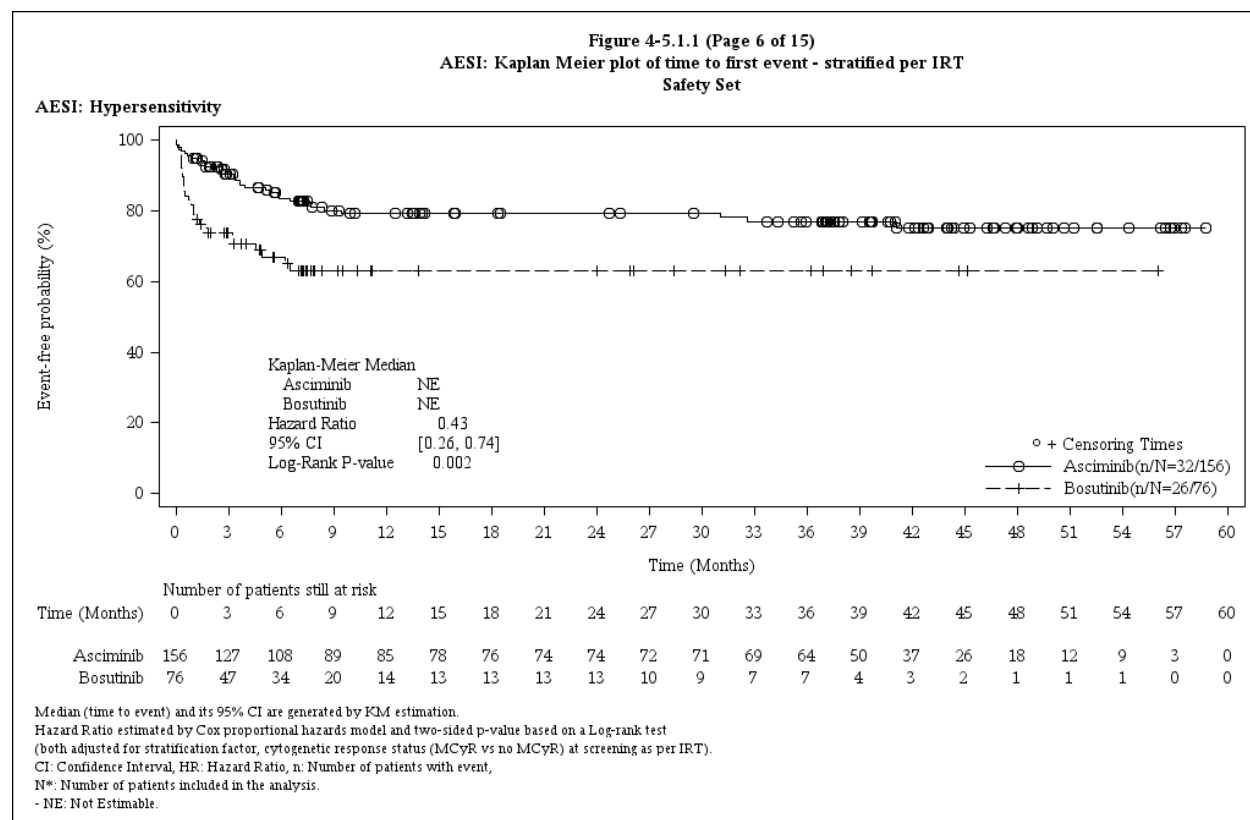


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

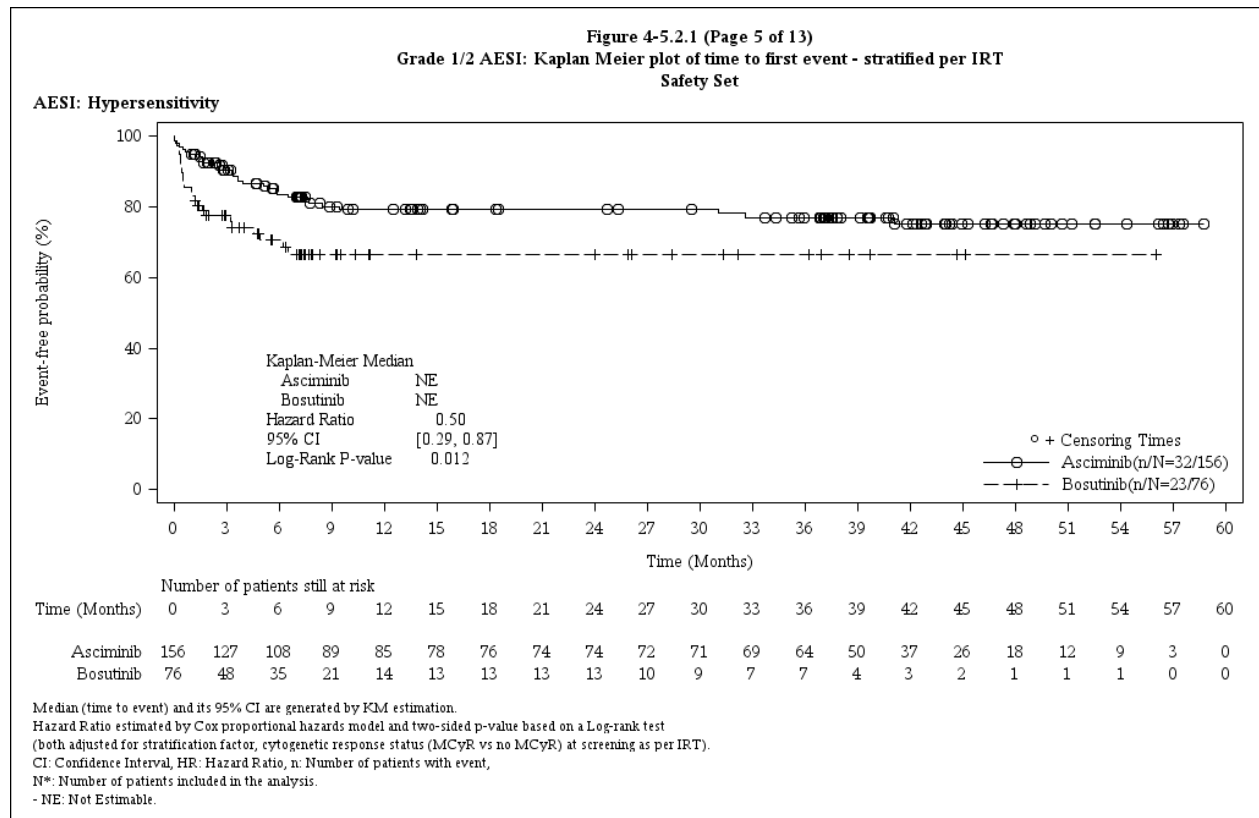


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

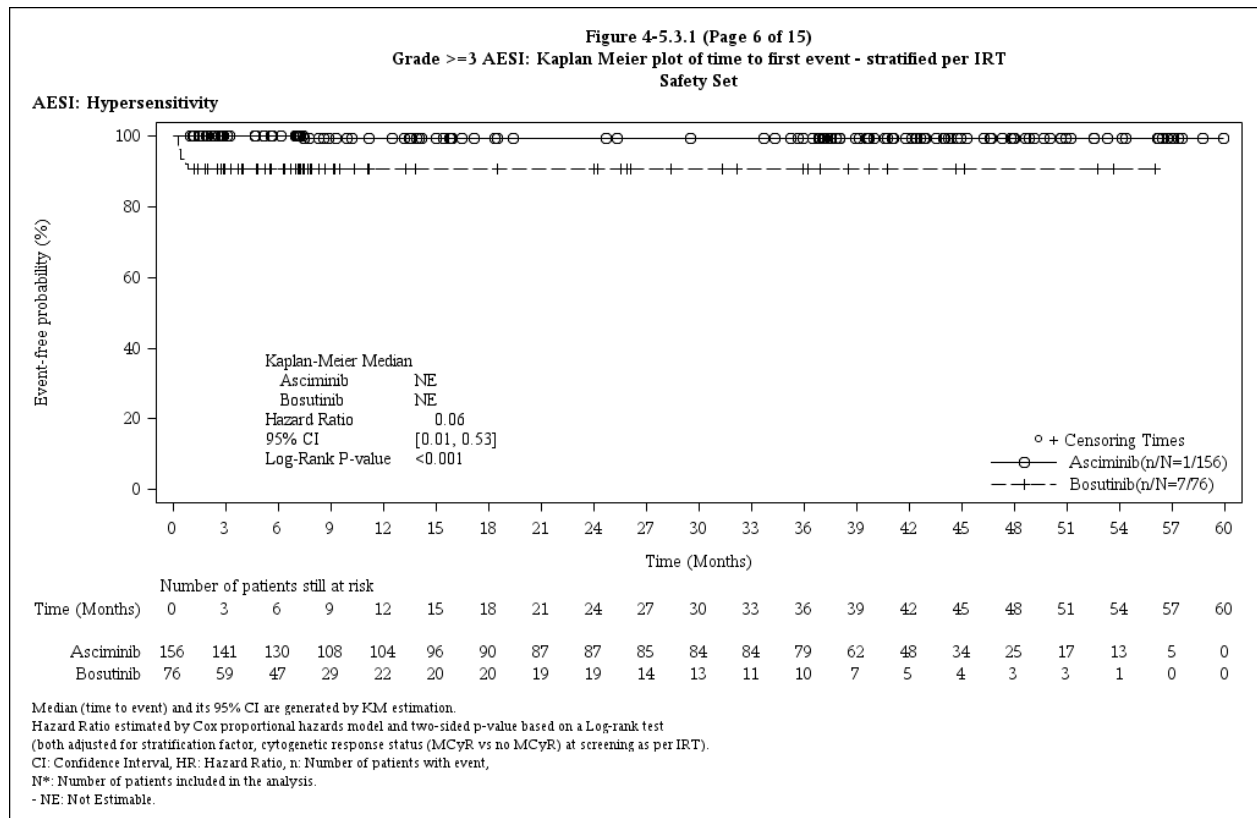


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

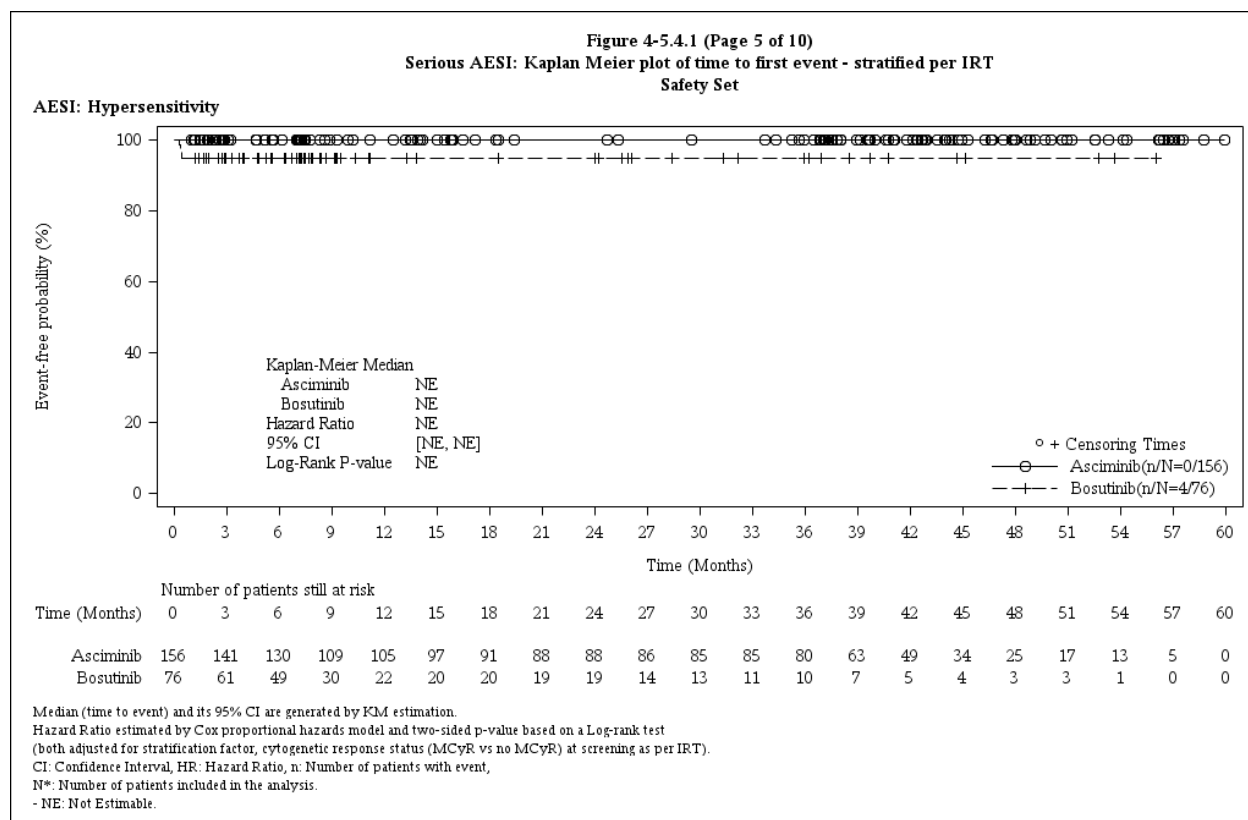


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (Schwerwiegend)
 – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

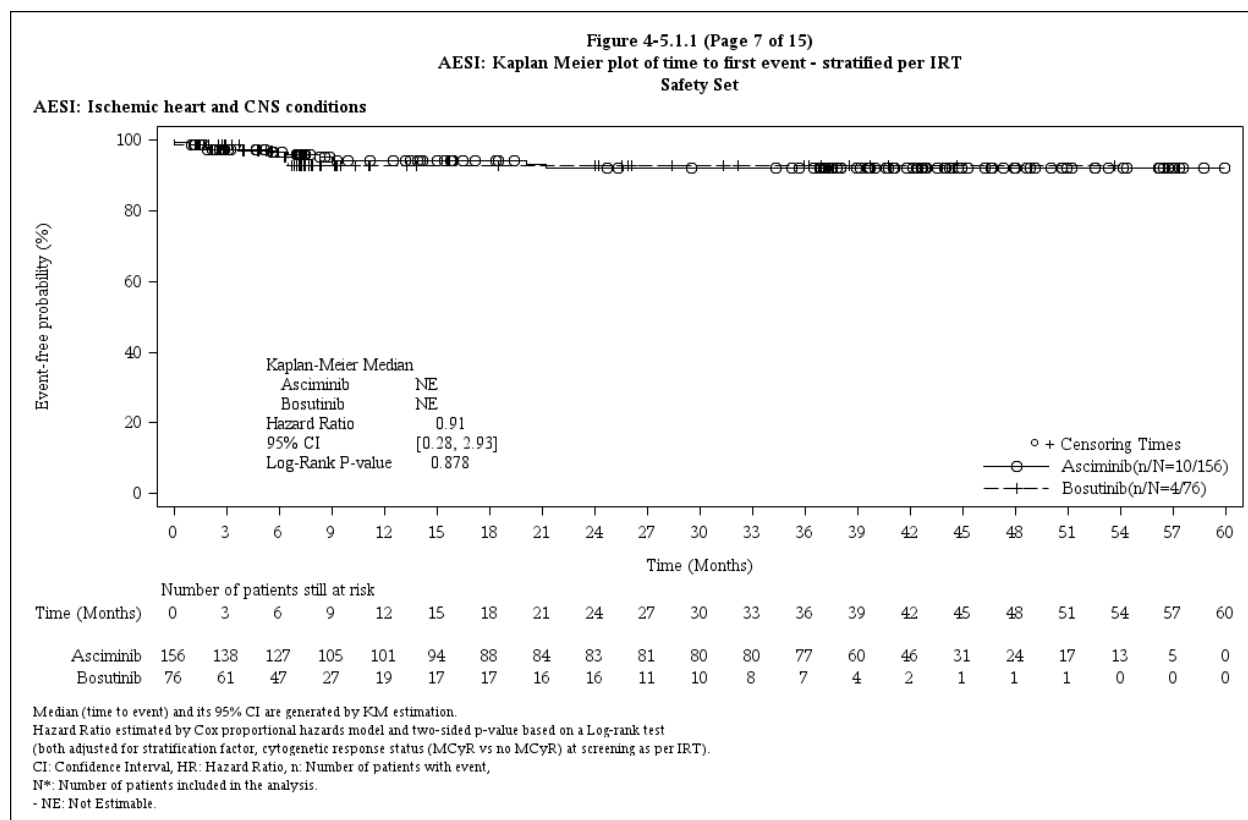


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

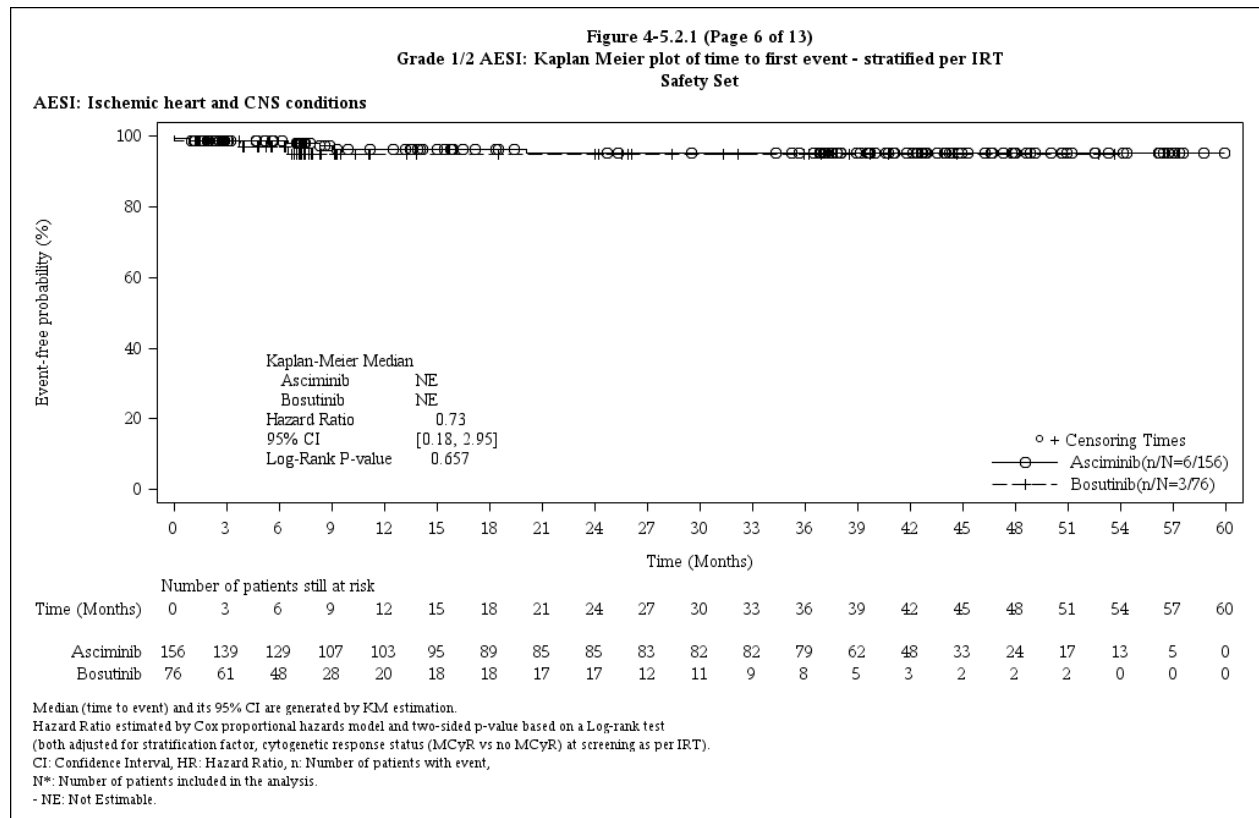


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

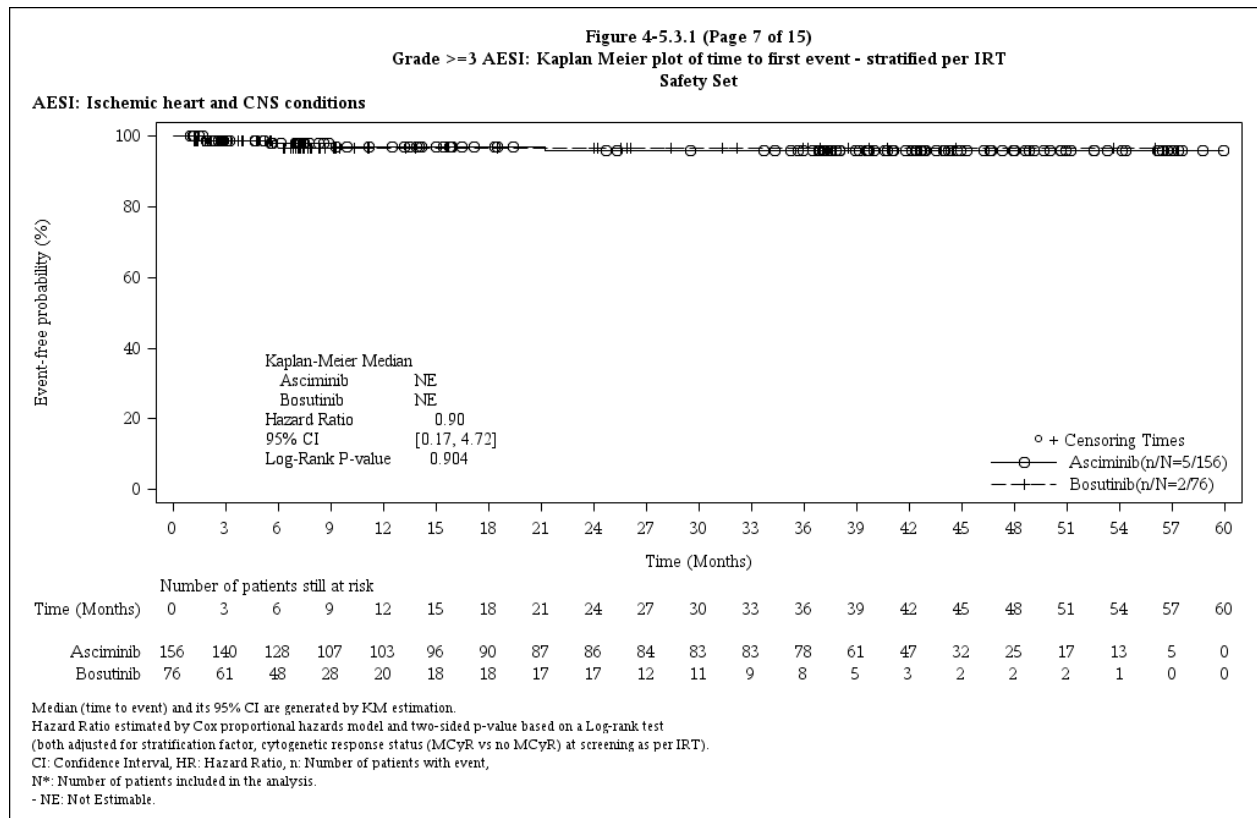


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

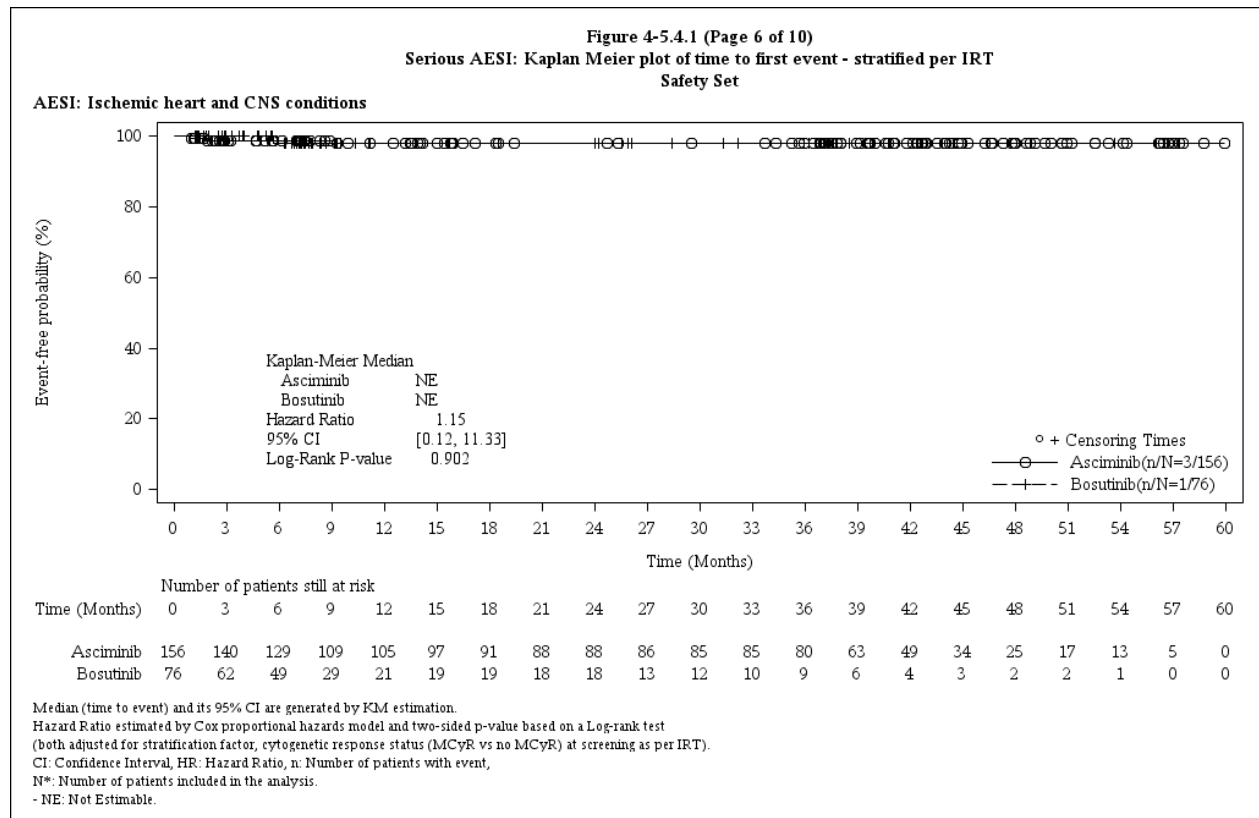


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

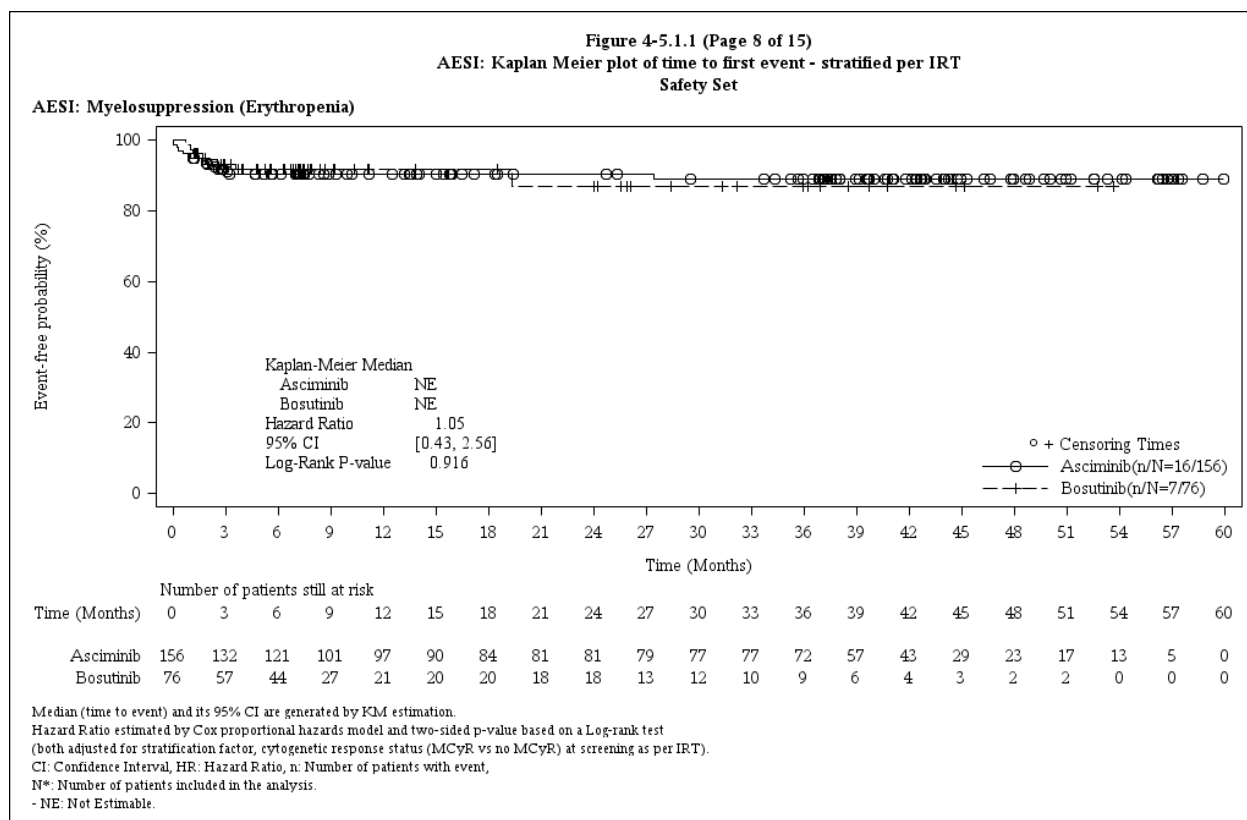


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (jegglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

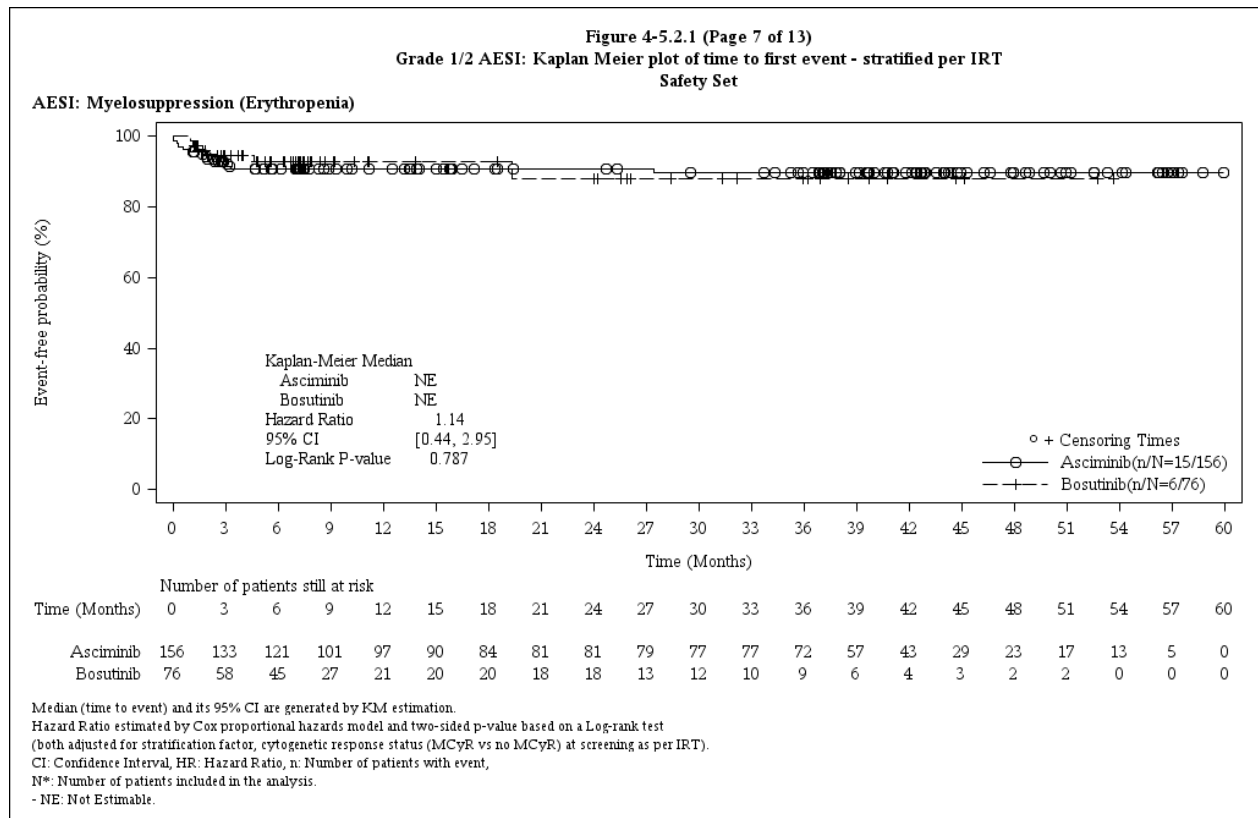


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

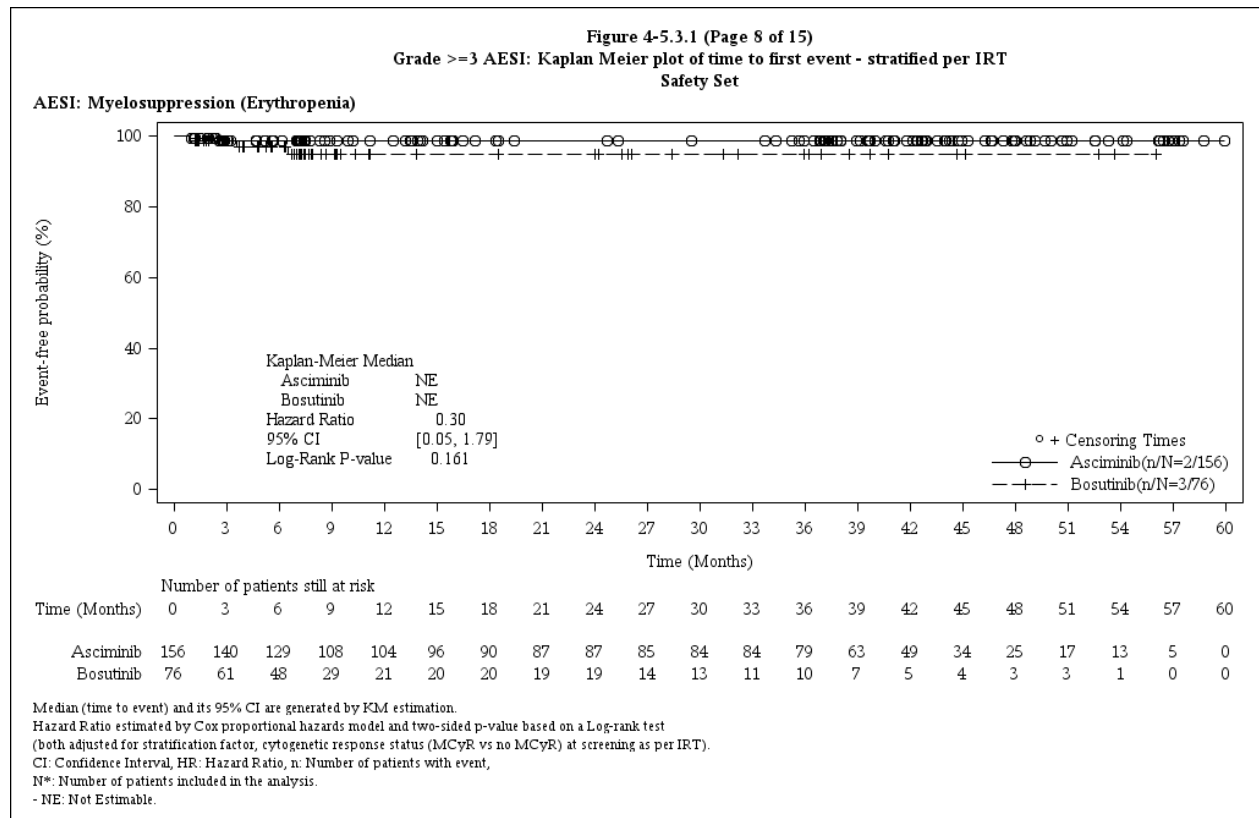


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Erythropenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

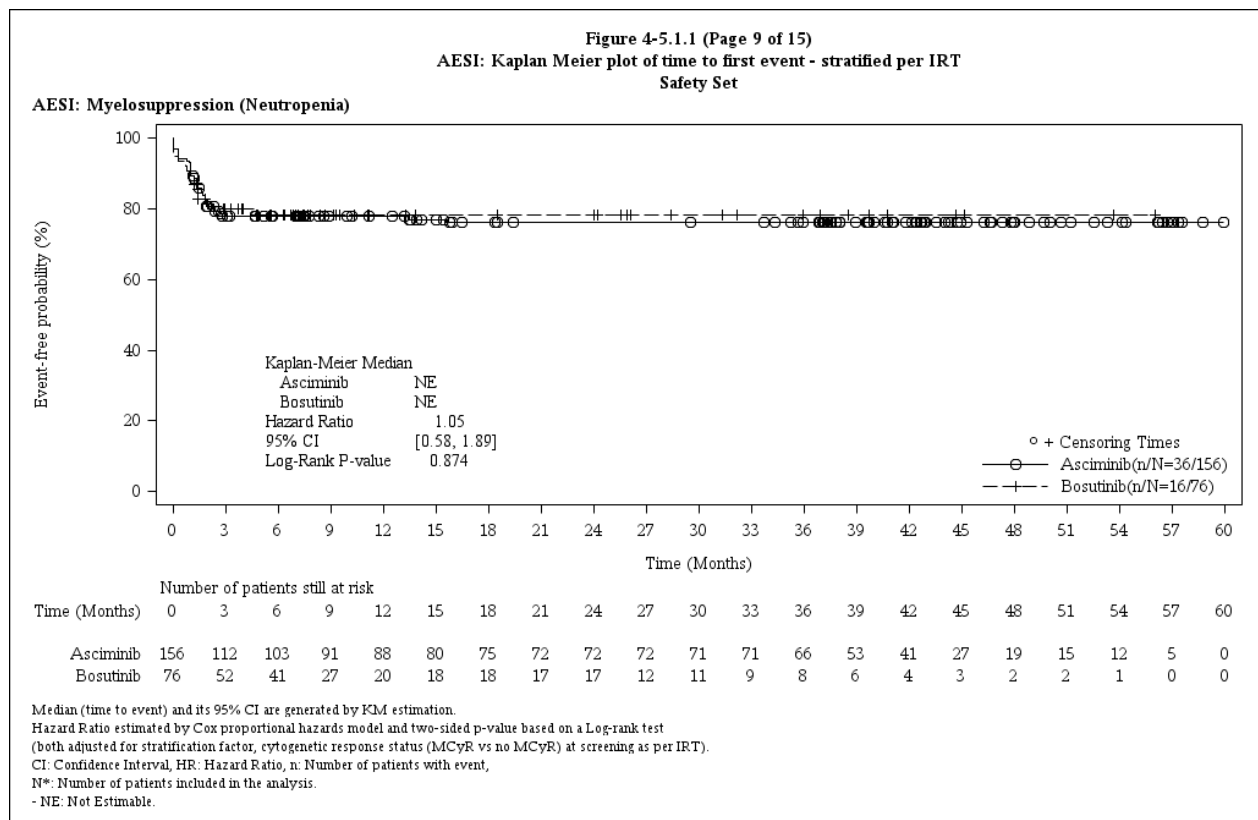


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

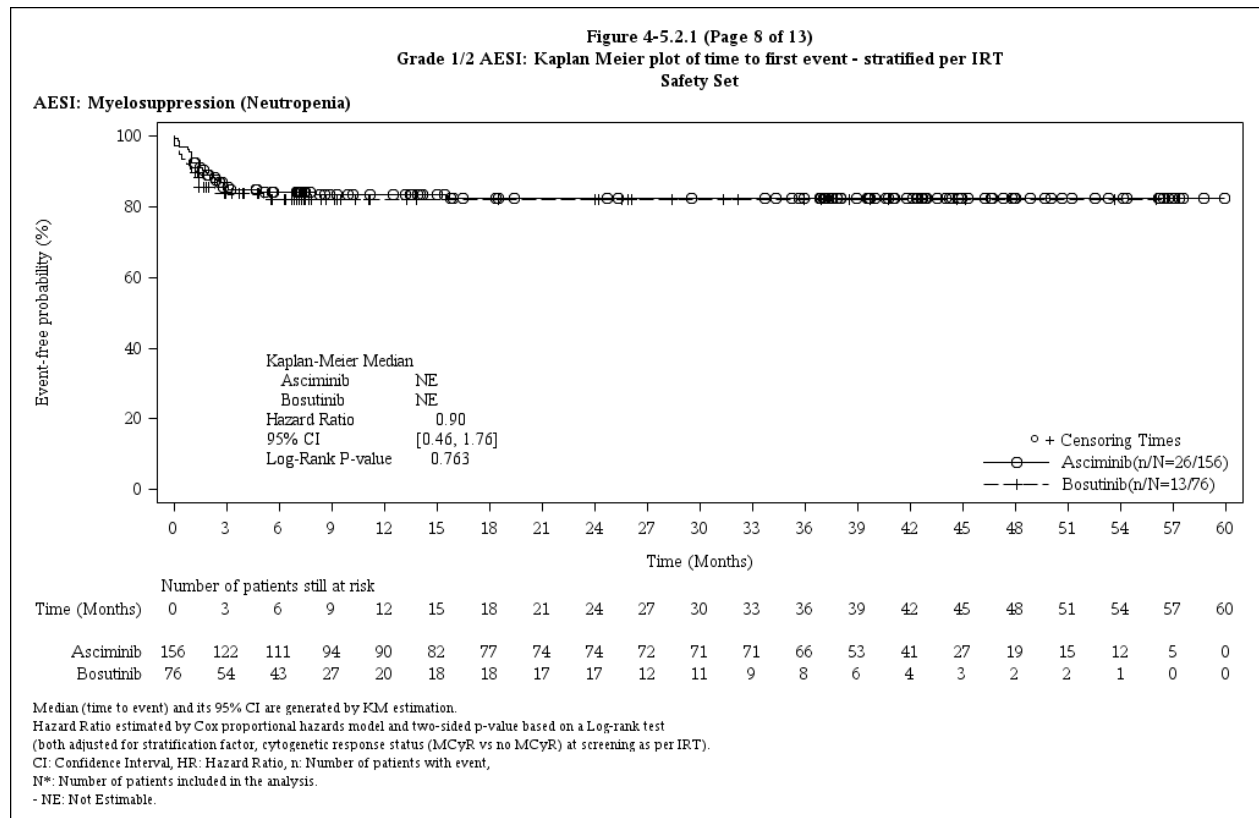


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

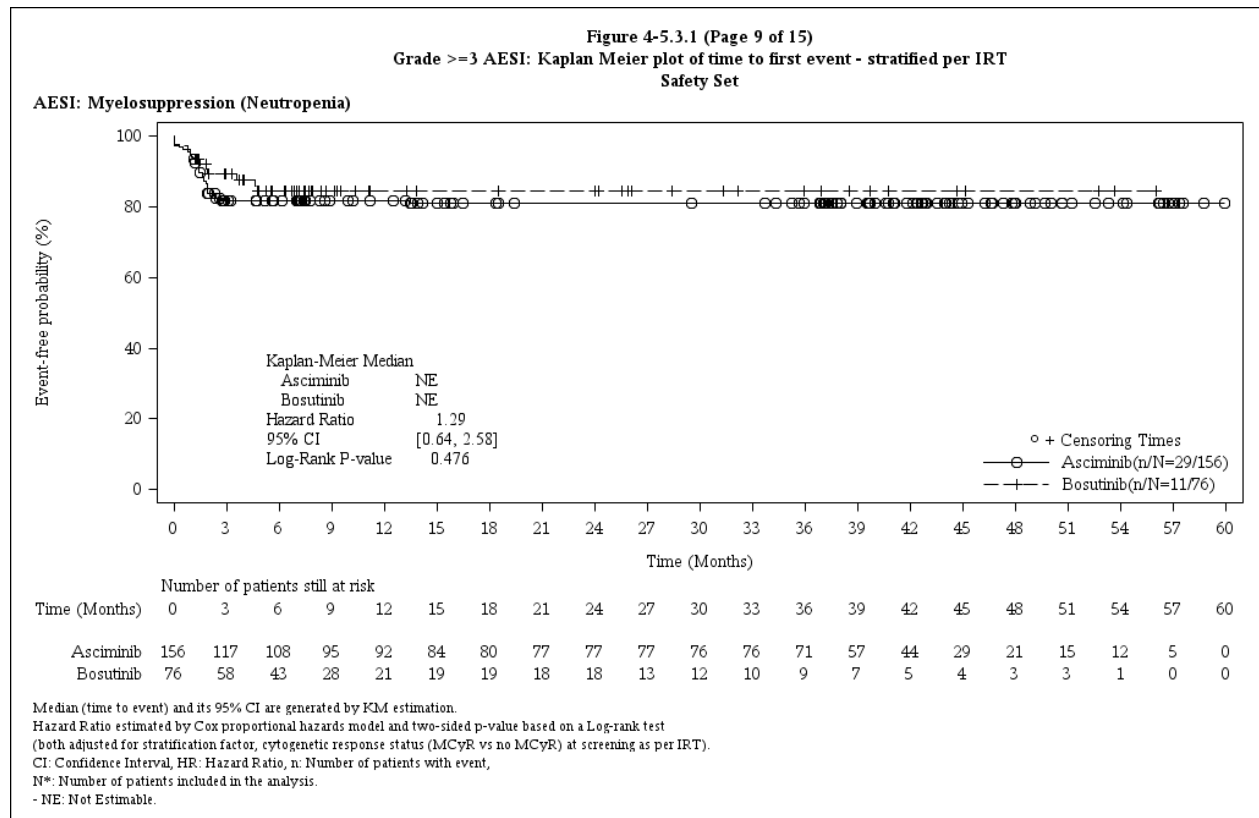


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Neutropenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

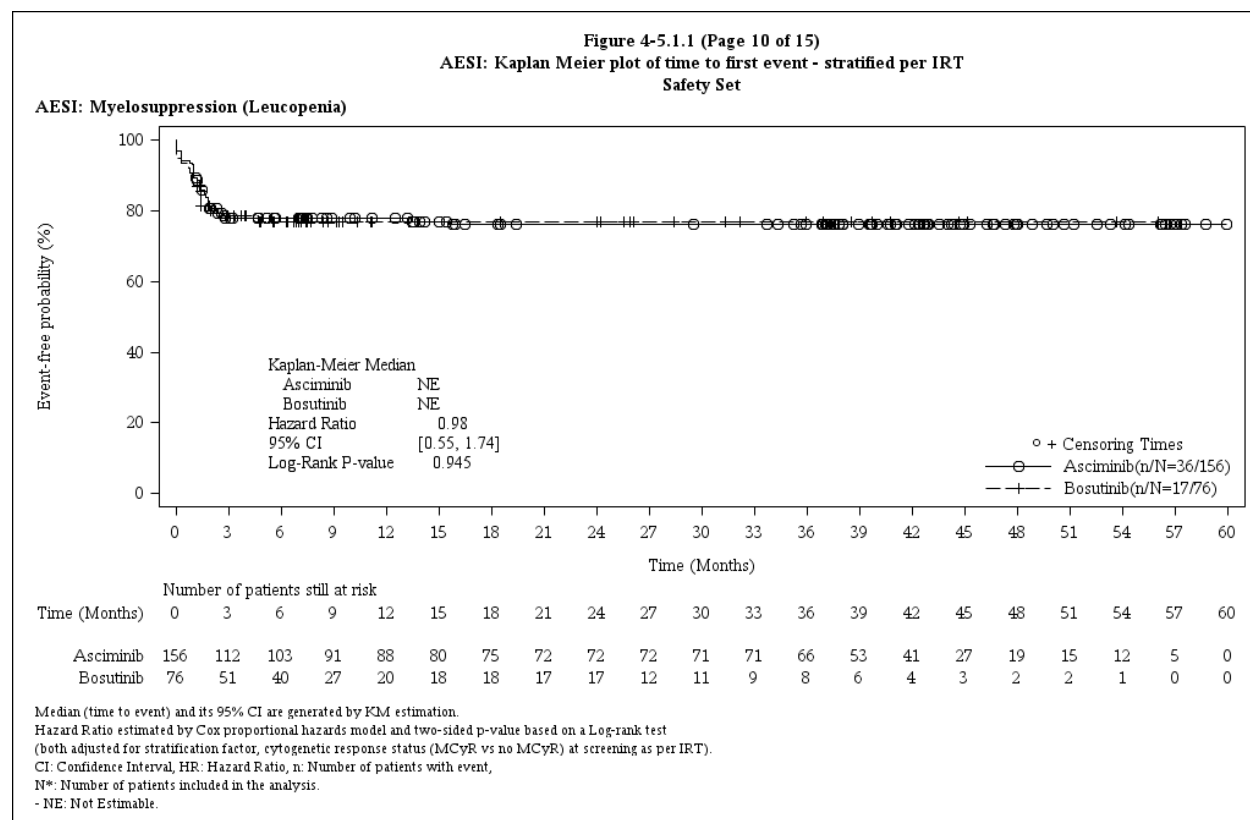


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

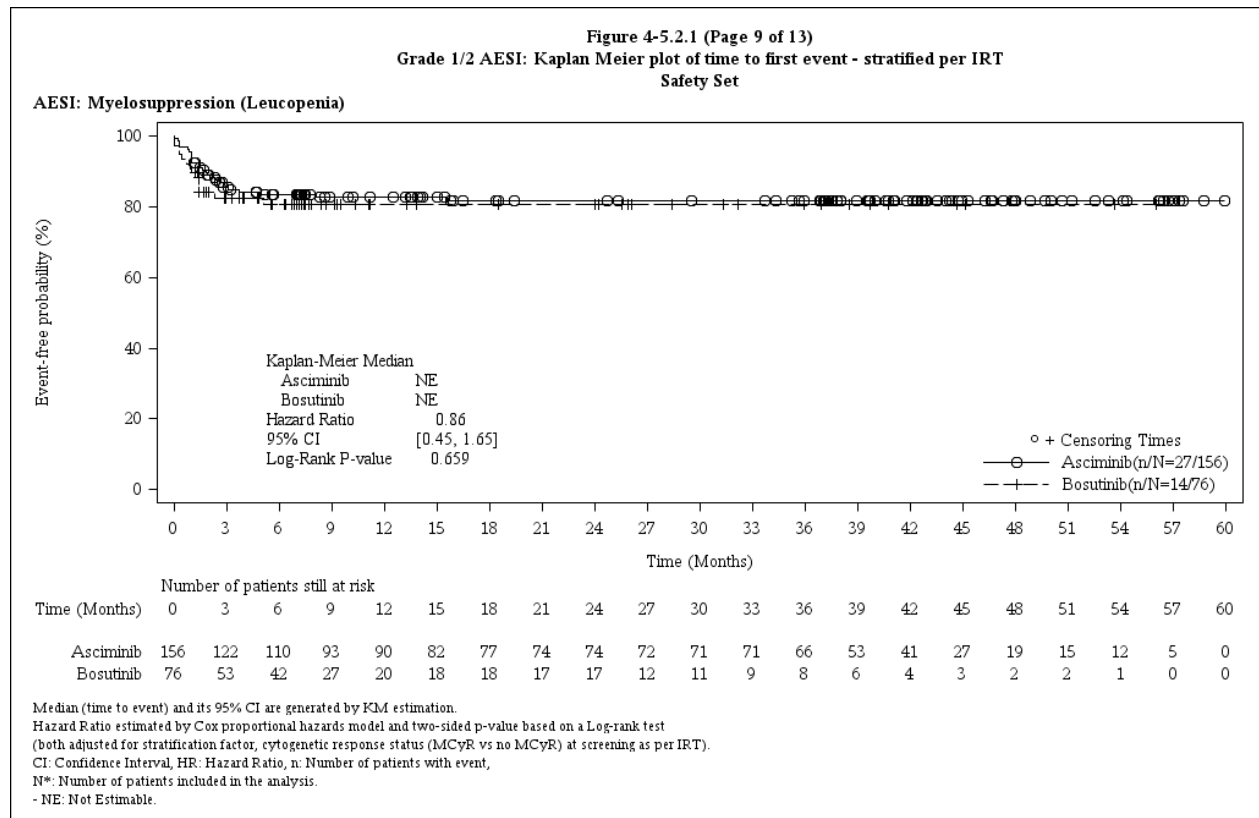


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

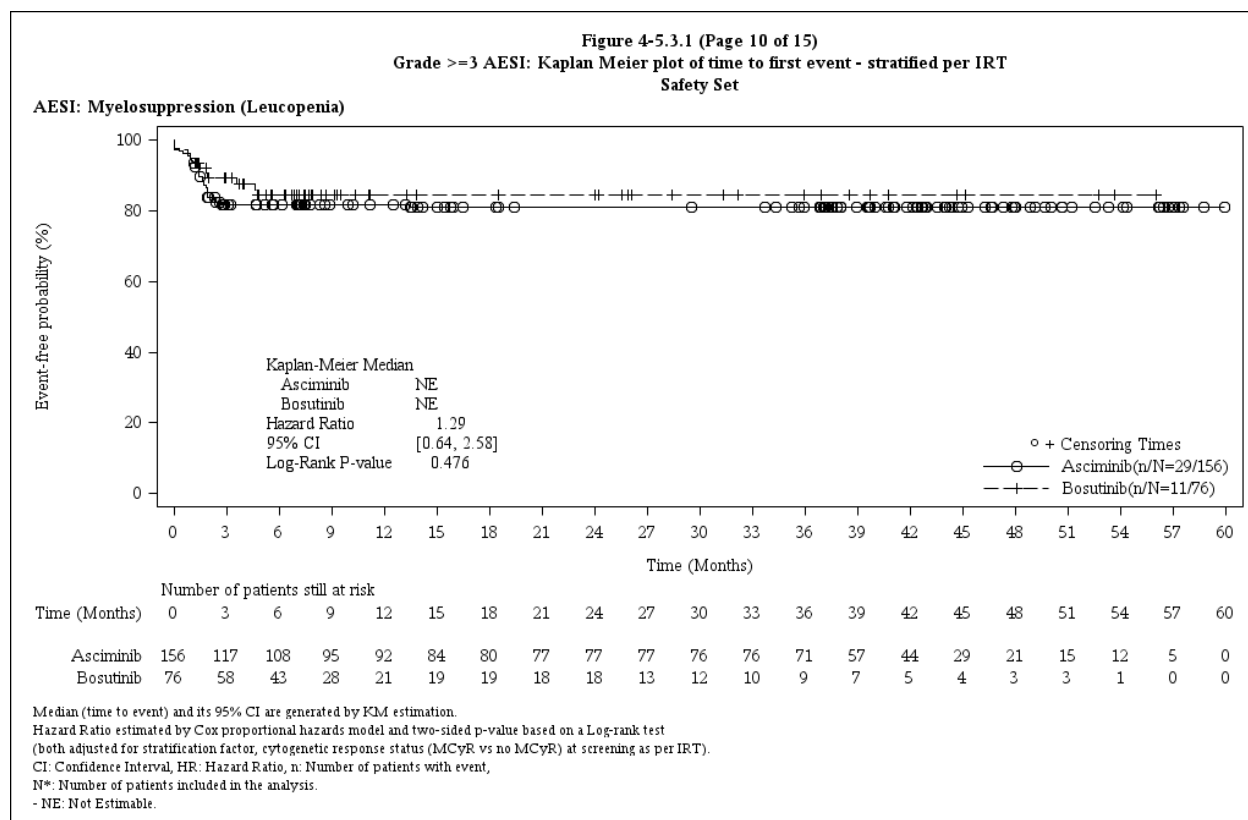


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

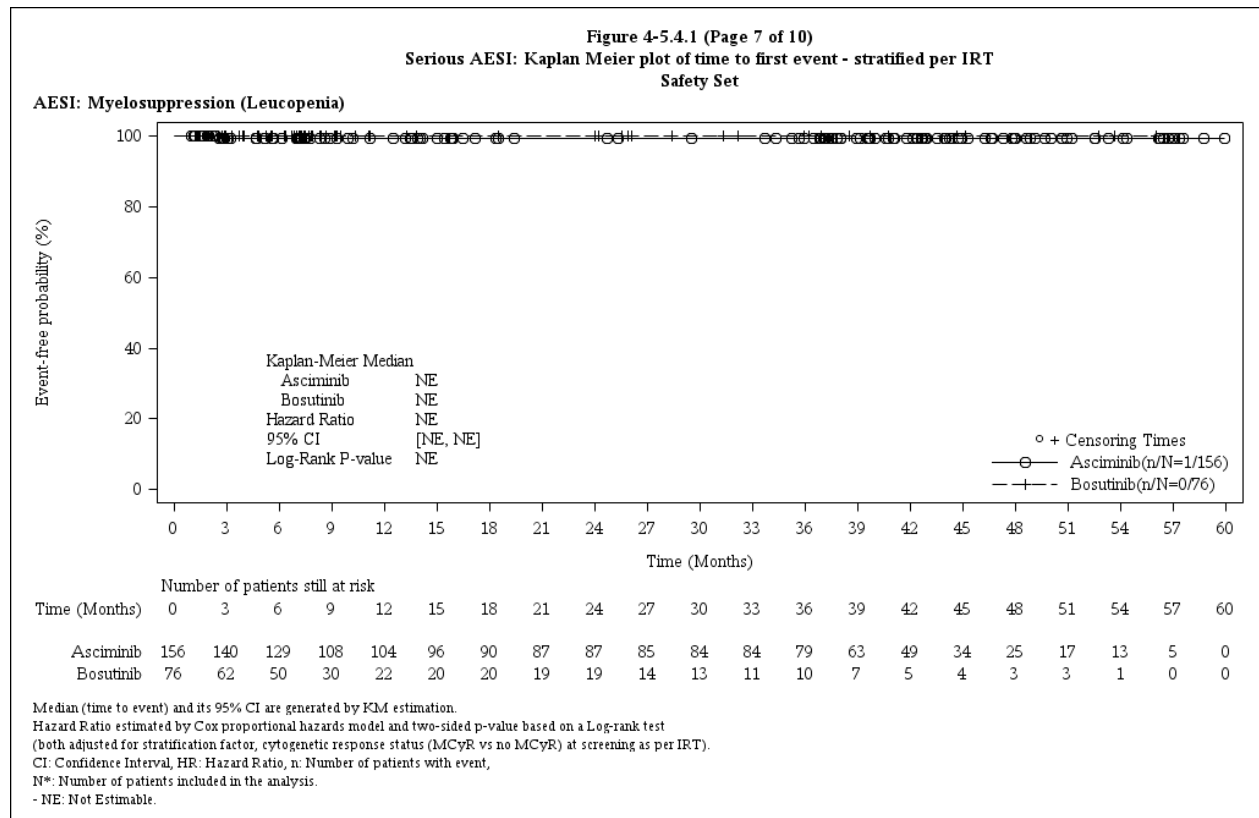


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Leukopenie) (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

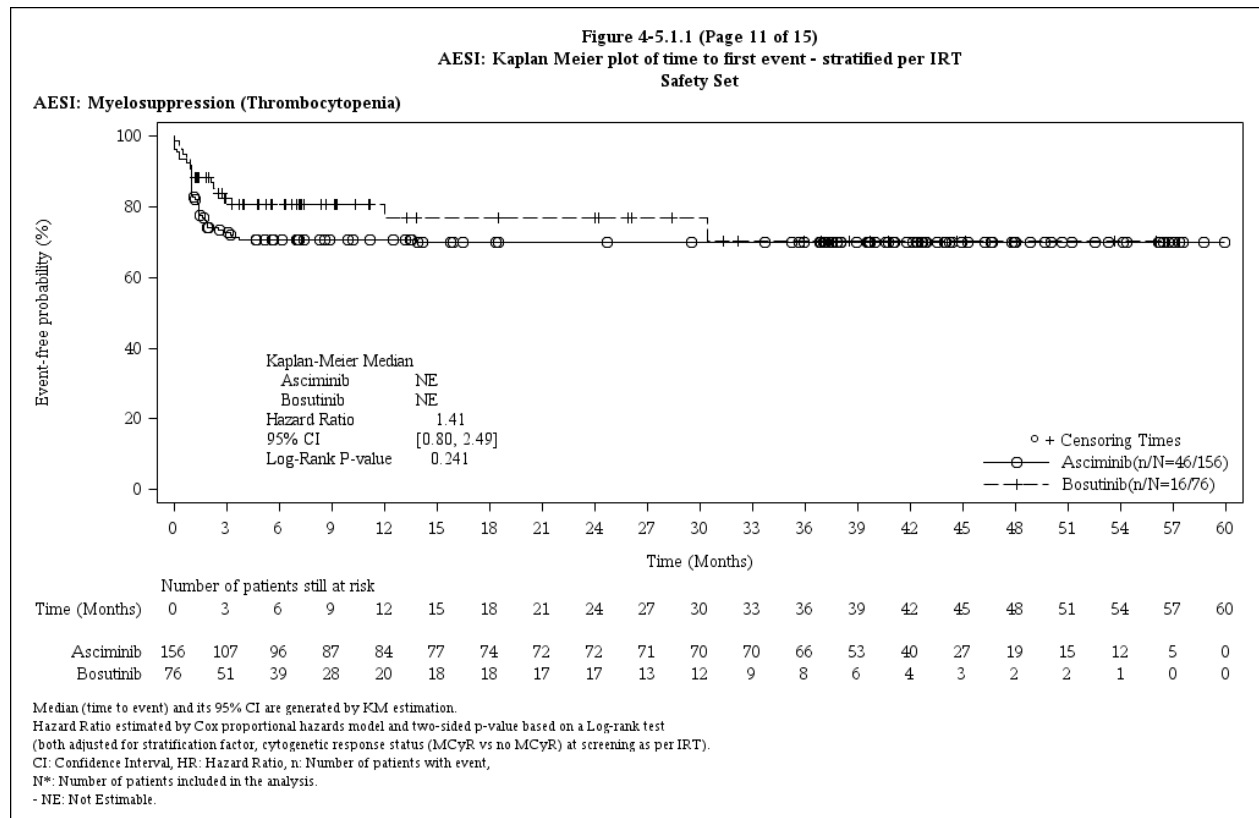


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

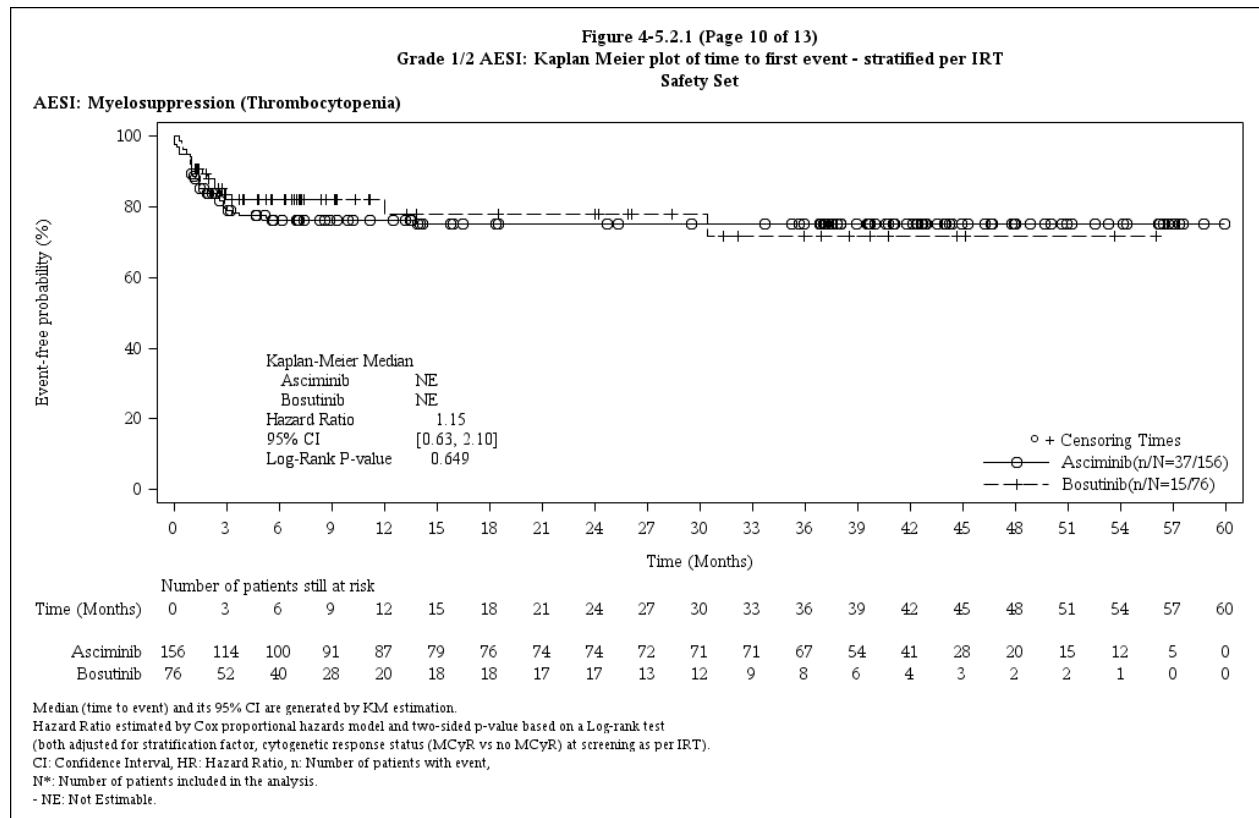


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

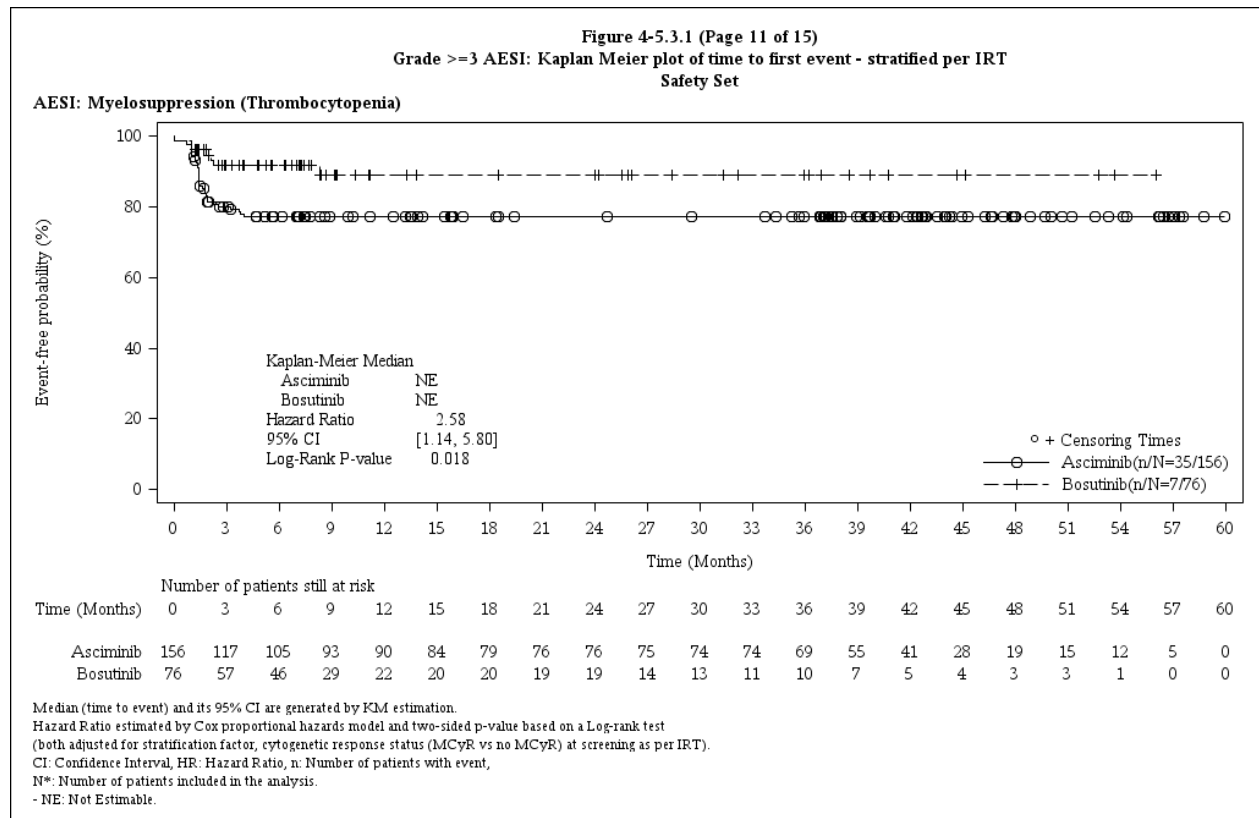


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

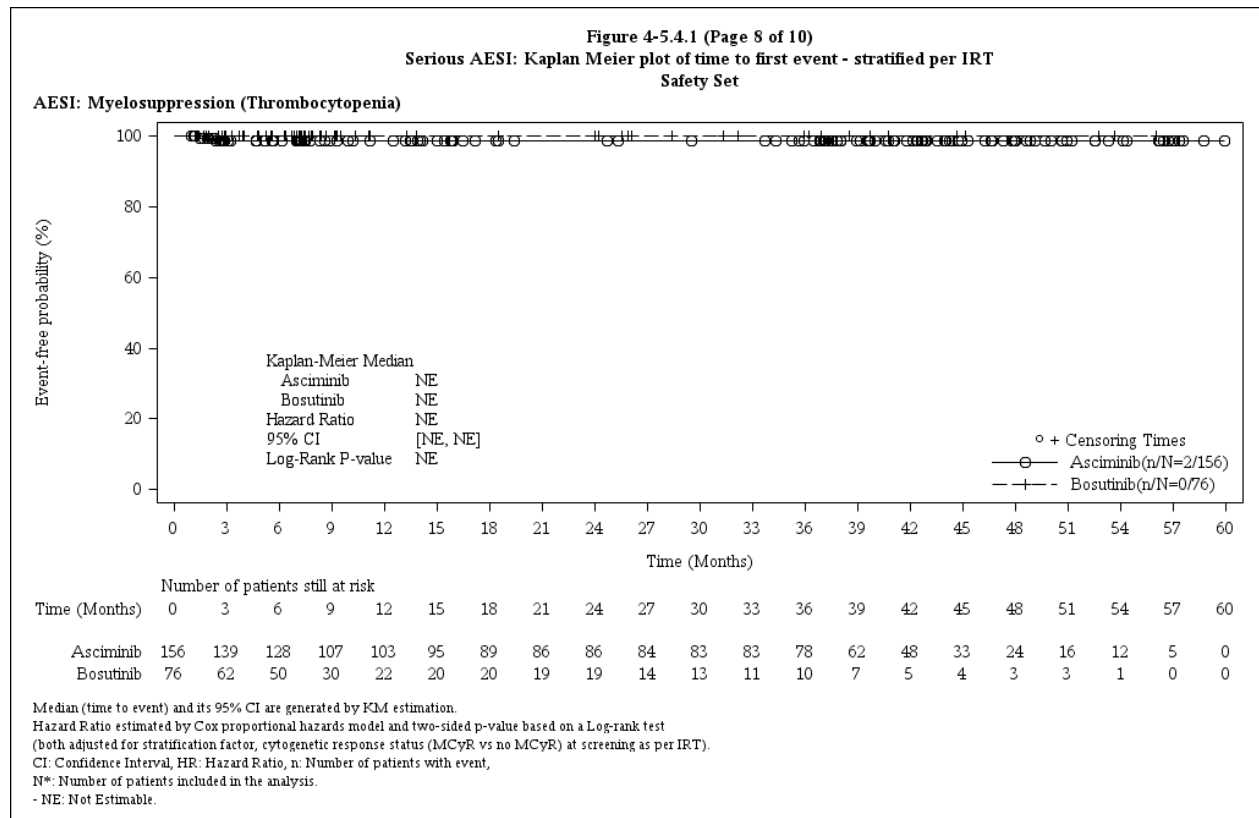


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

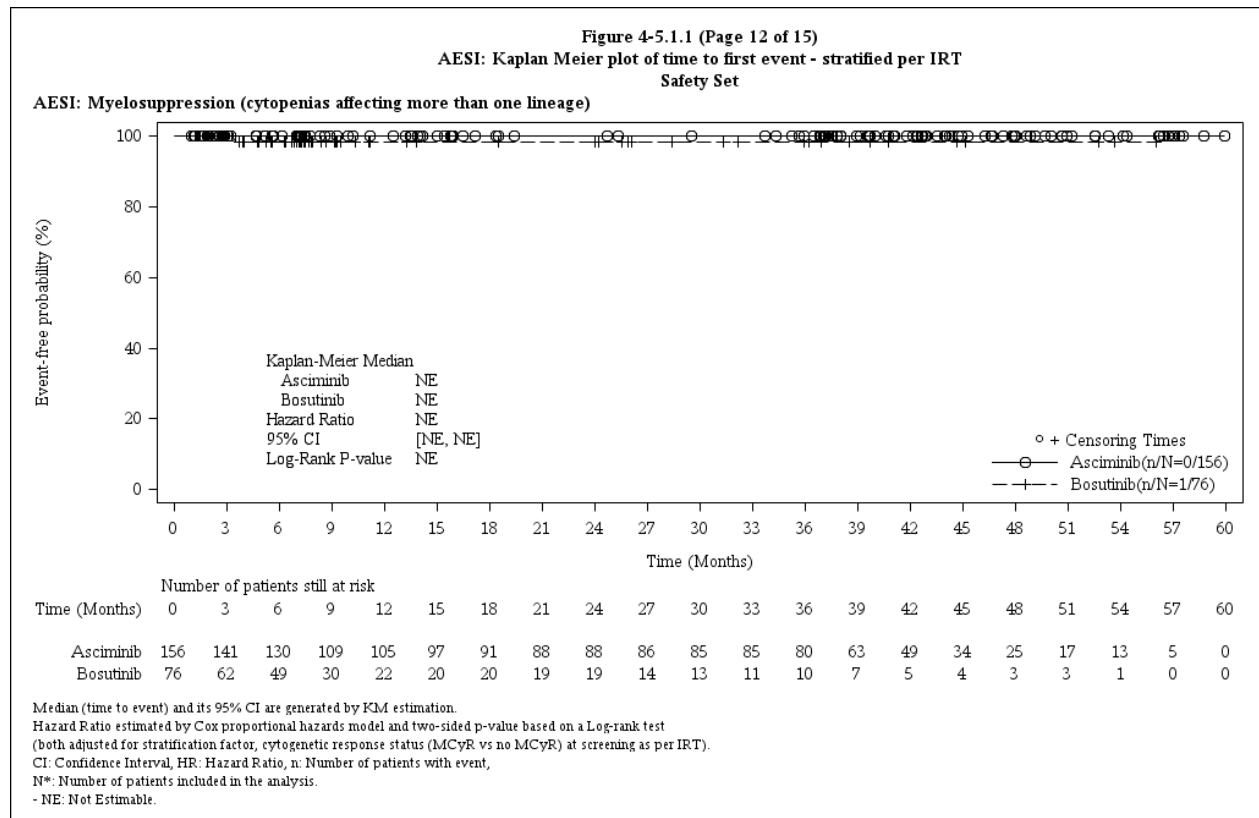


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

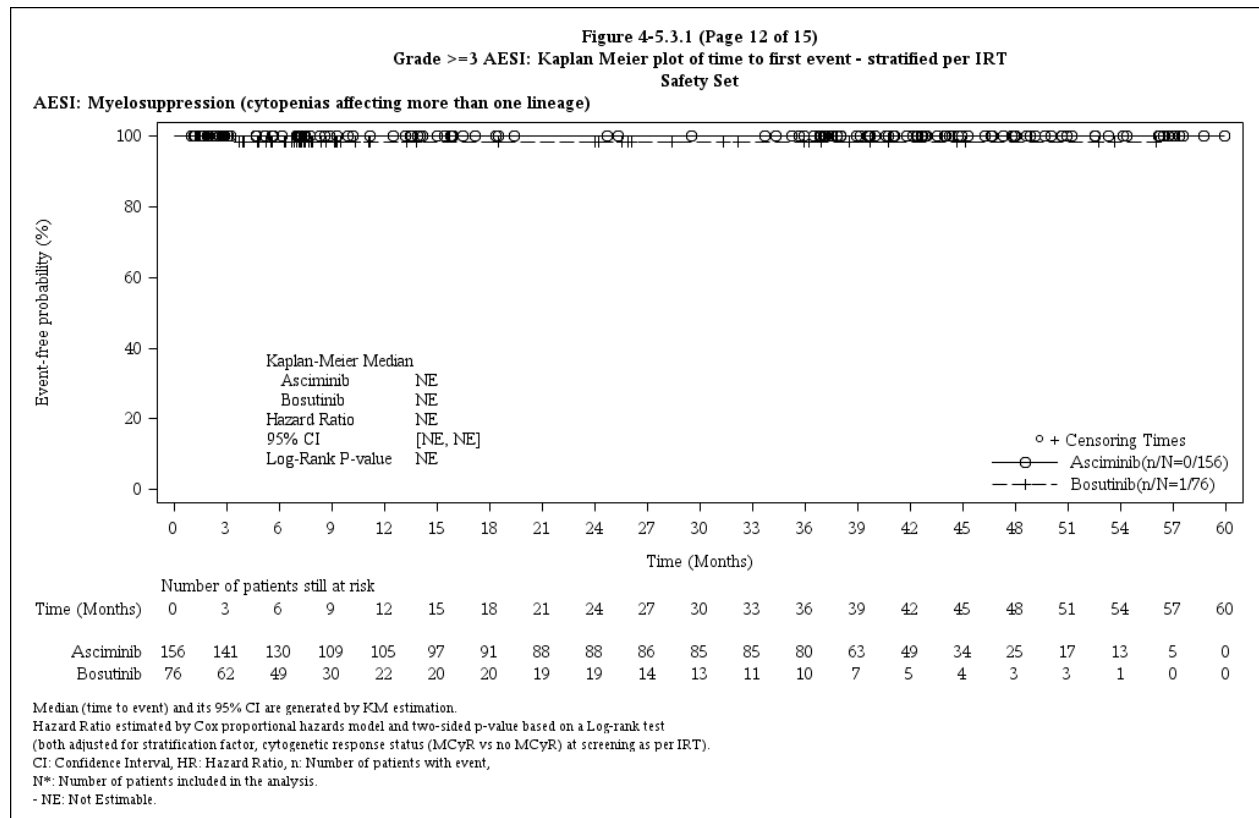


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

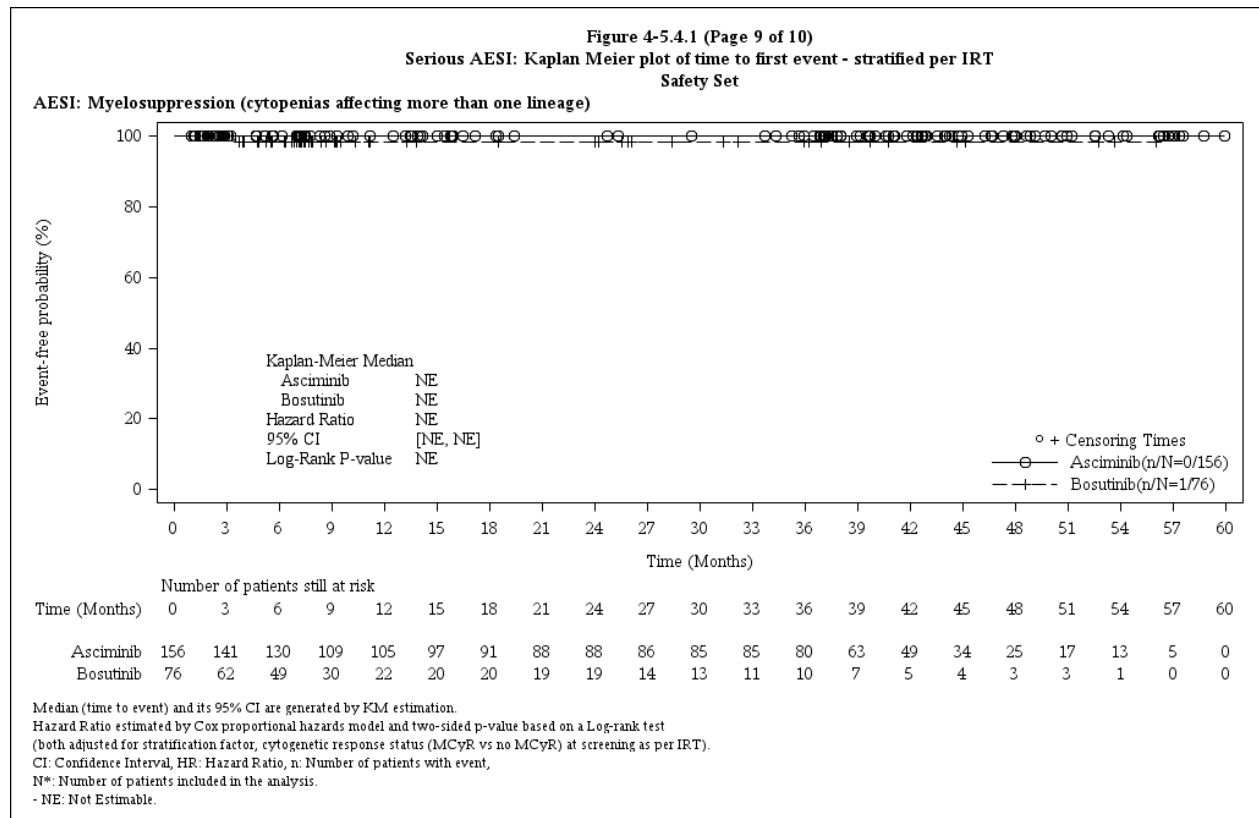


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft) (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

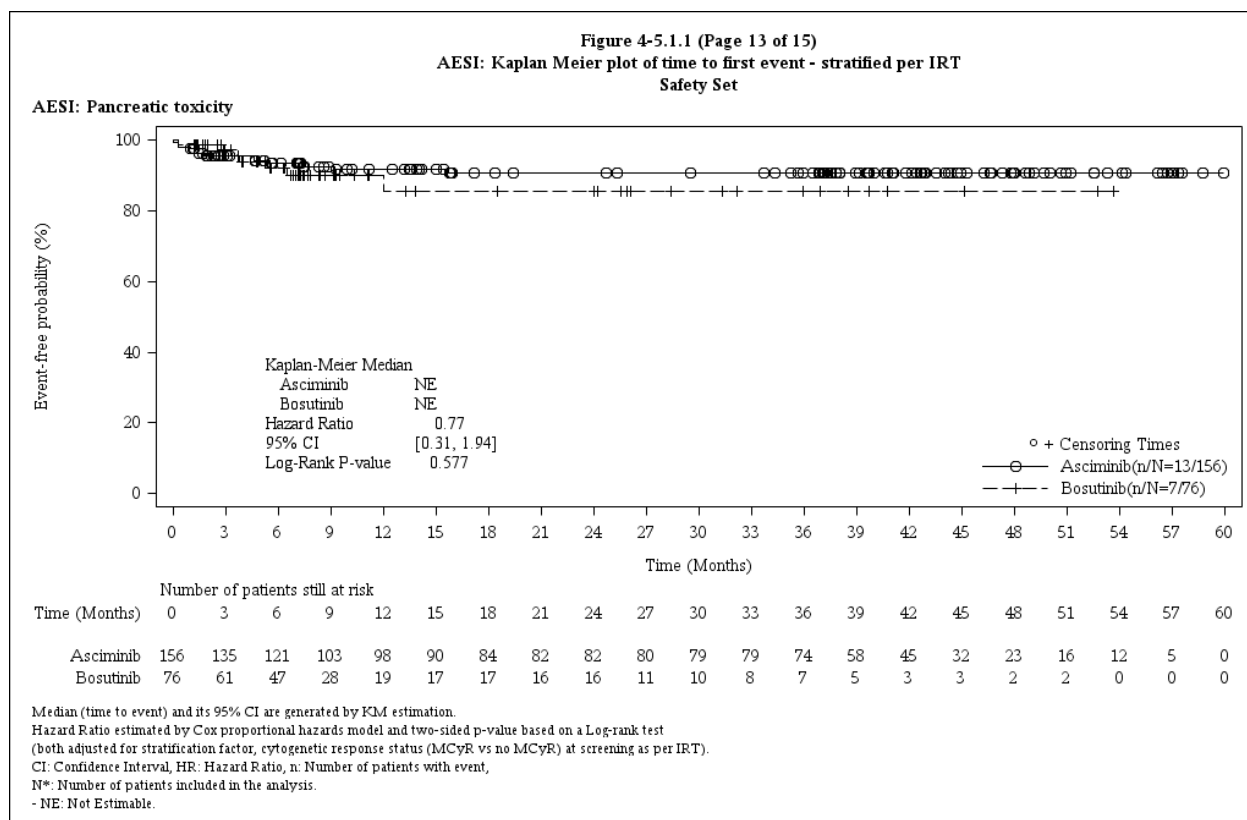


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

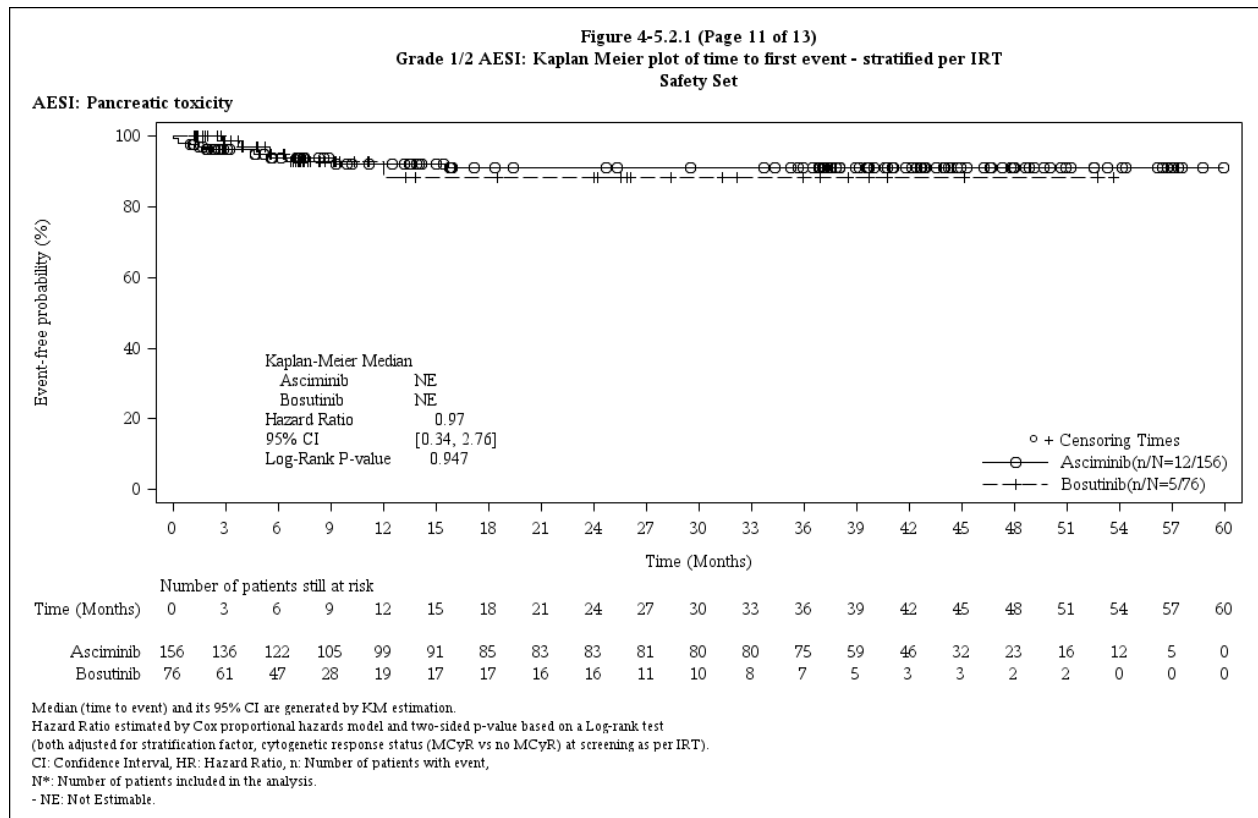


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

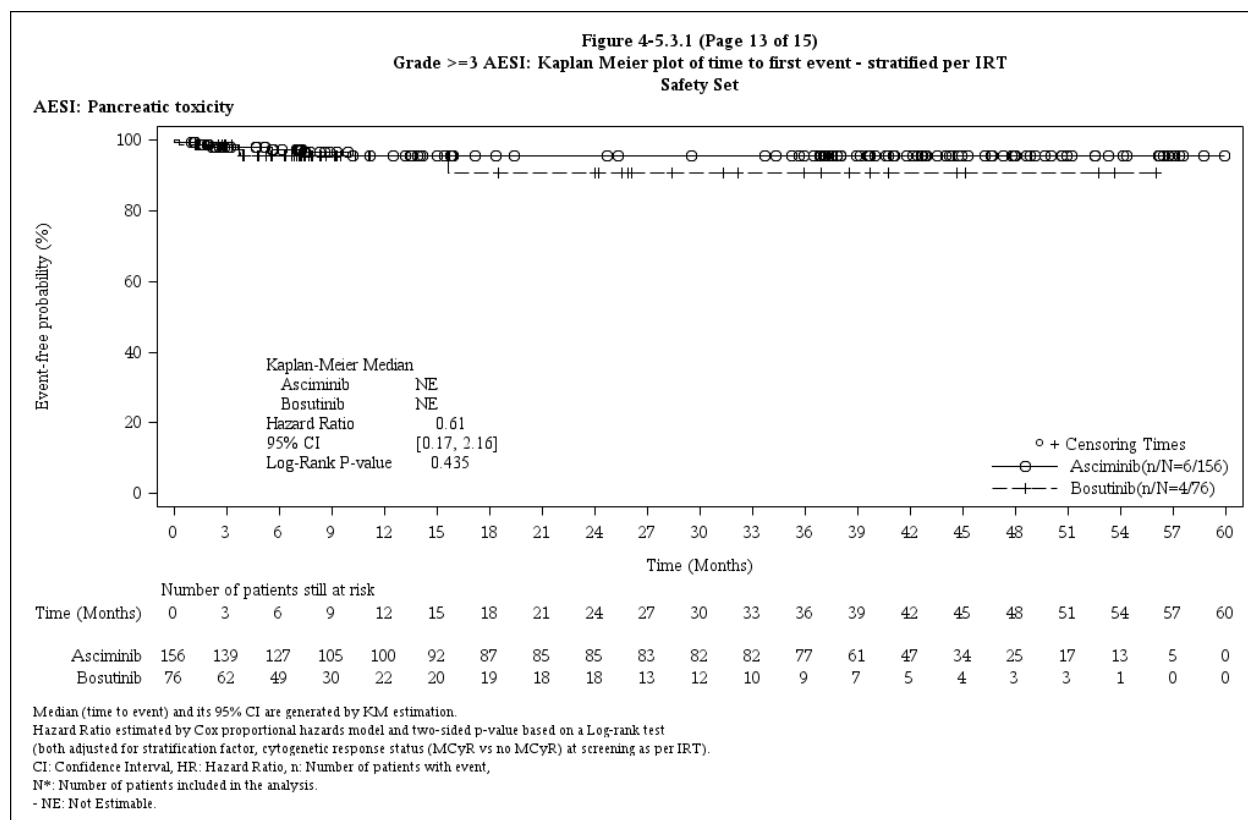


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pankreatische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

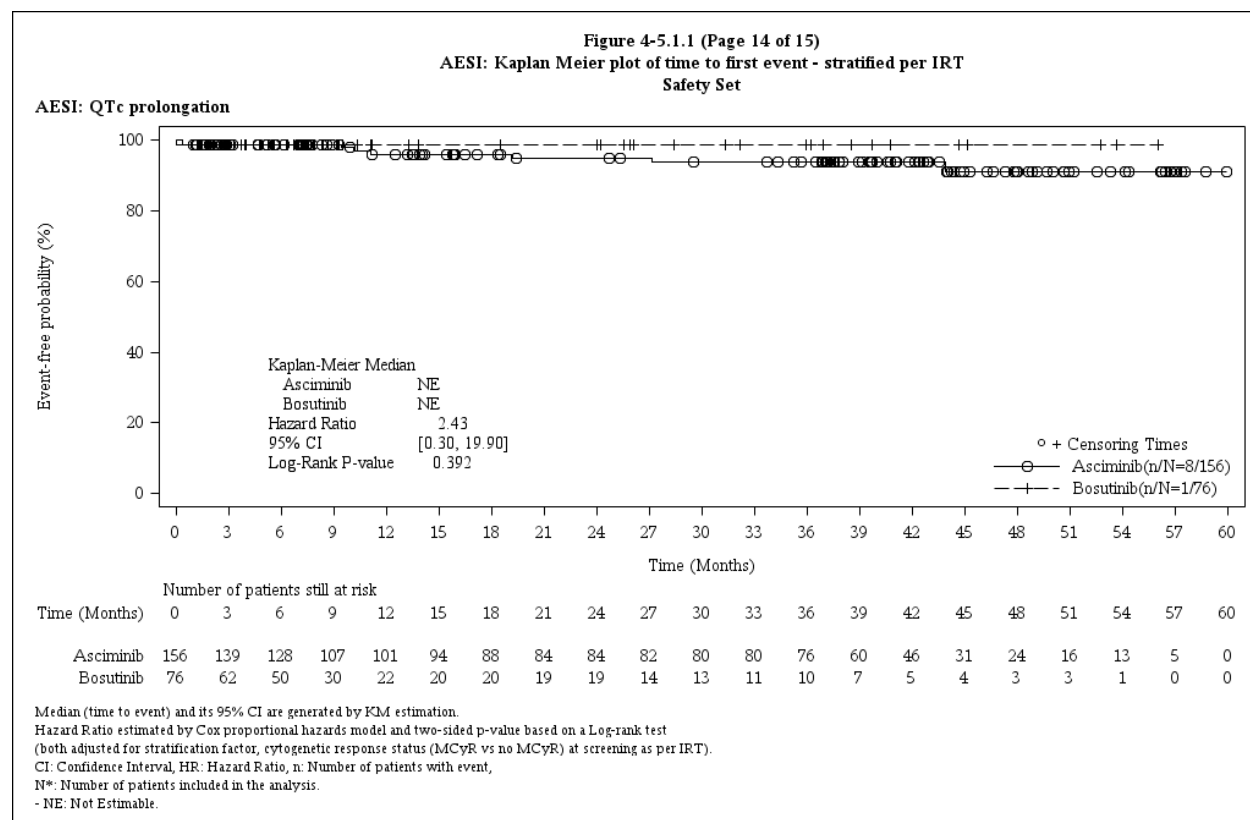


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

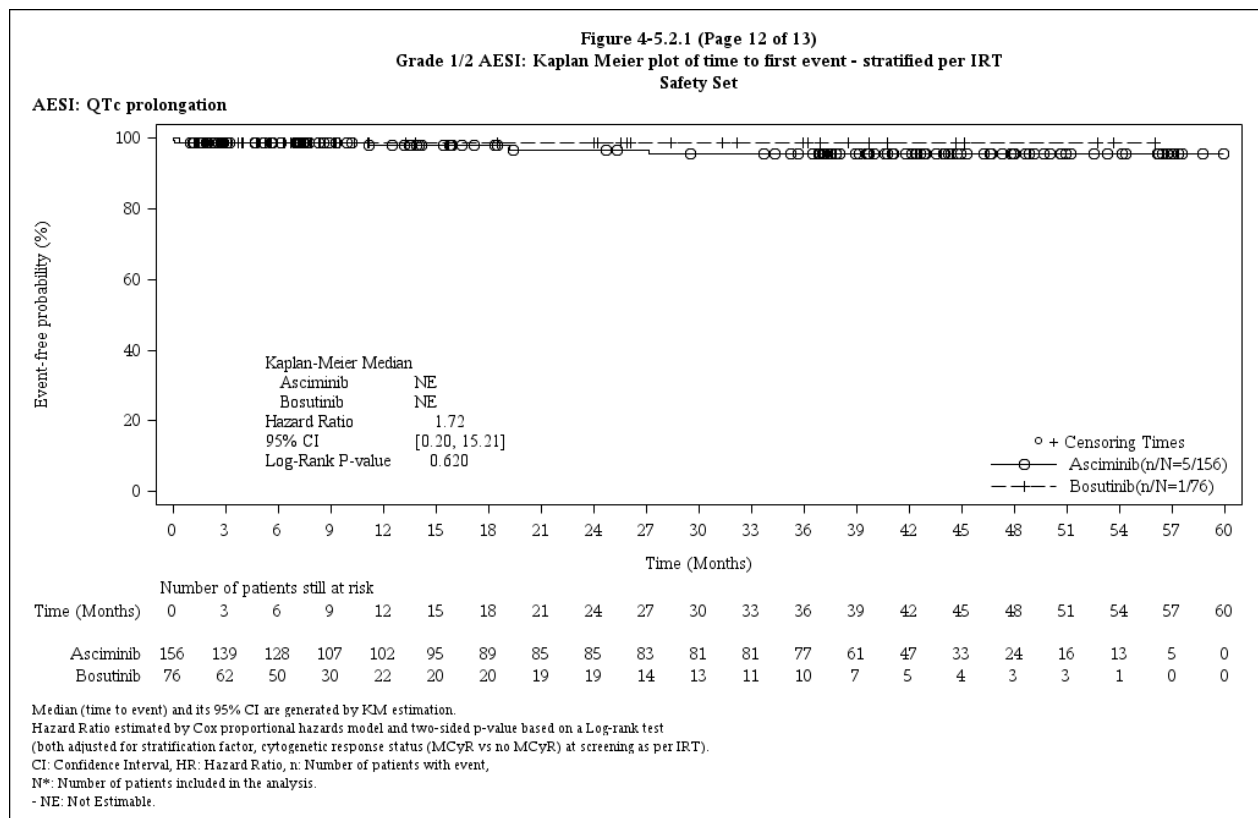


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

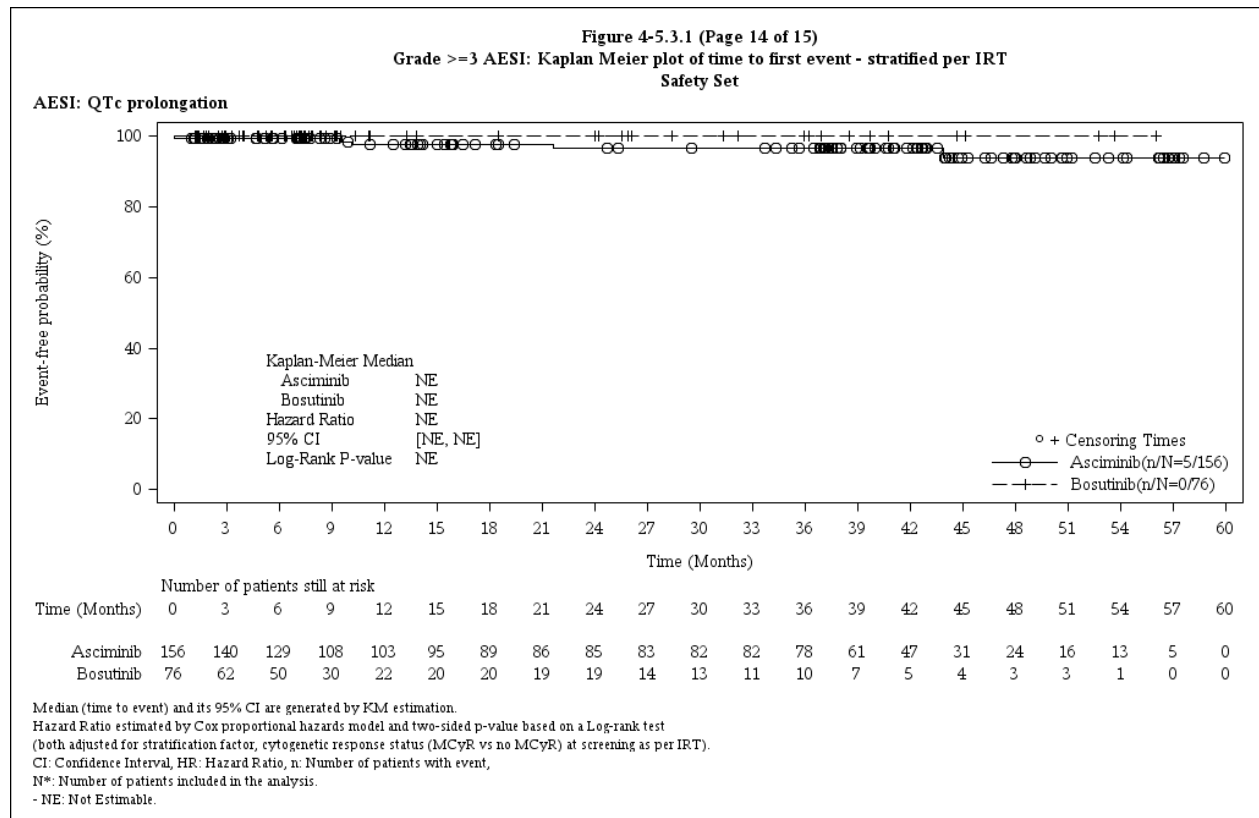


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

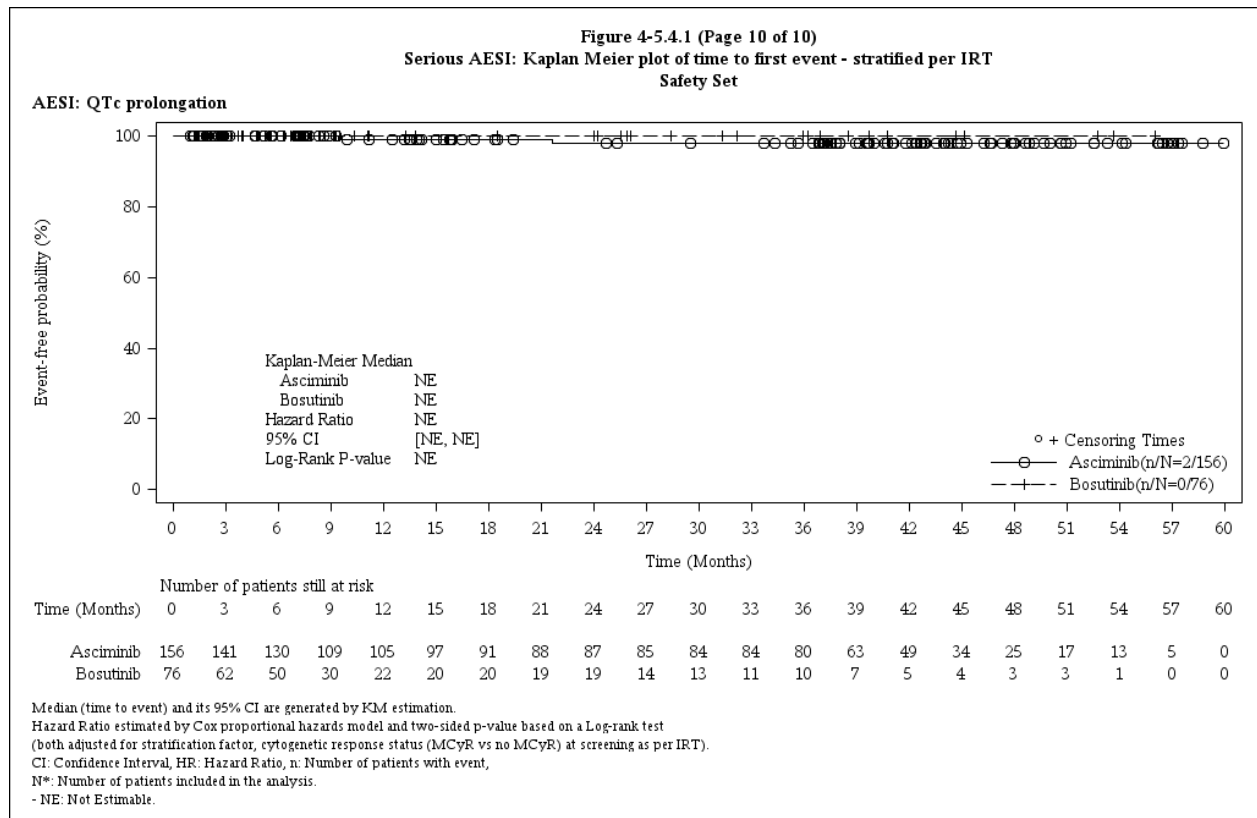


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verlängerung des QTc-Intervalls (Schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

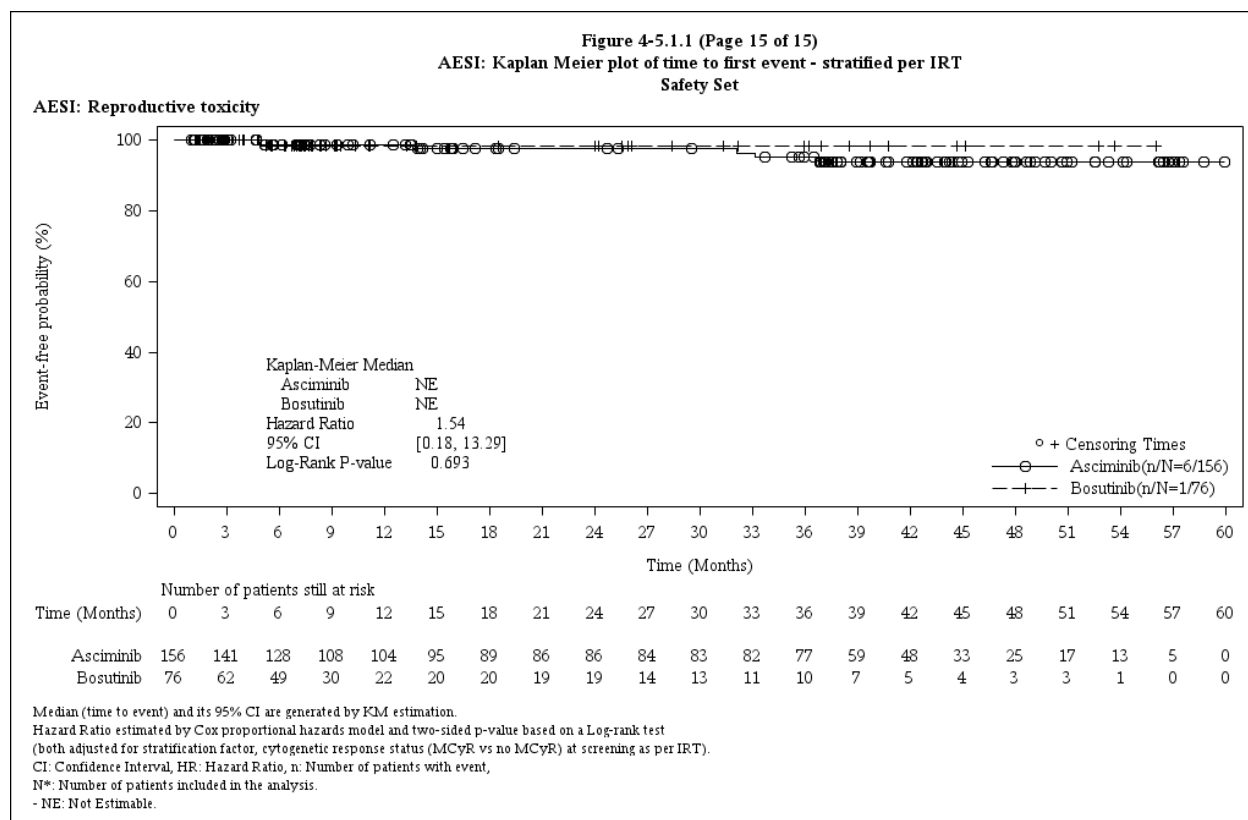


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

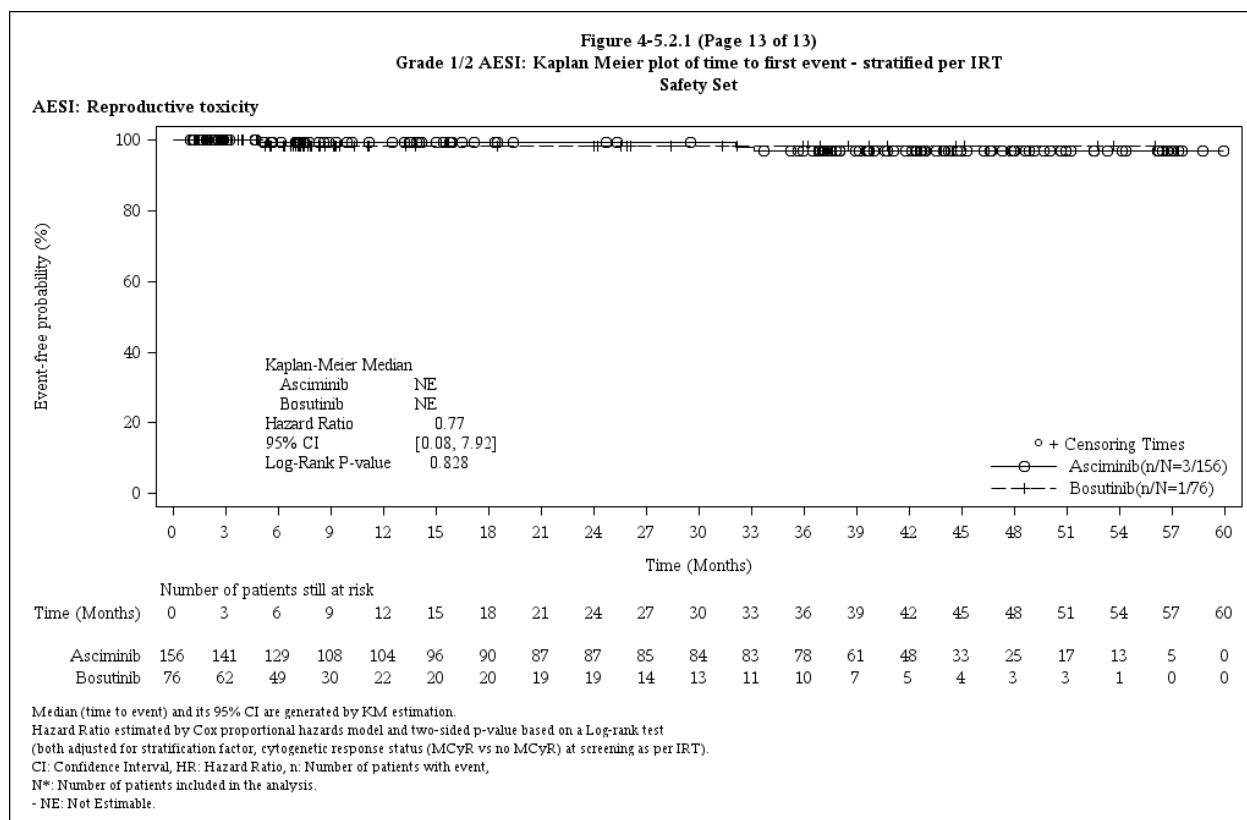


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (CTCAE-Grad 1 – 2) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

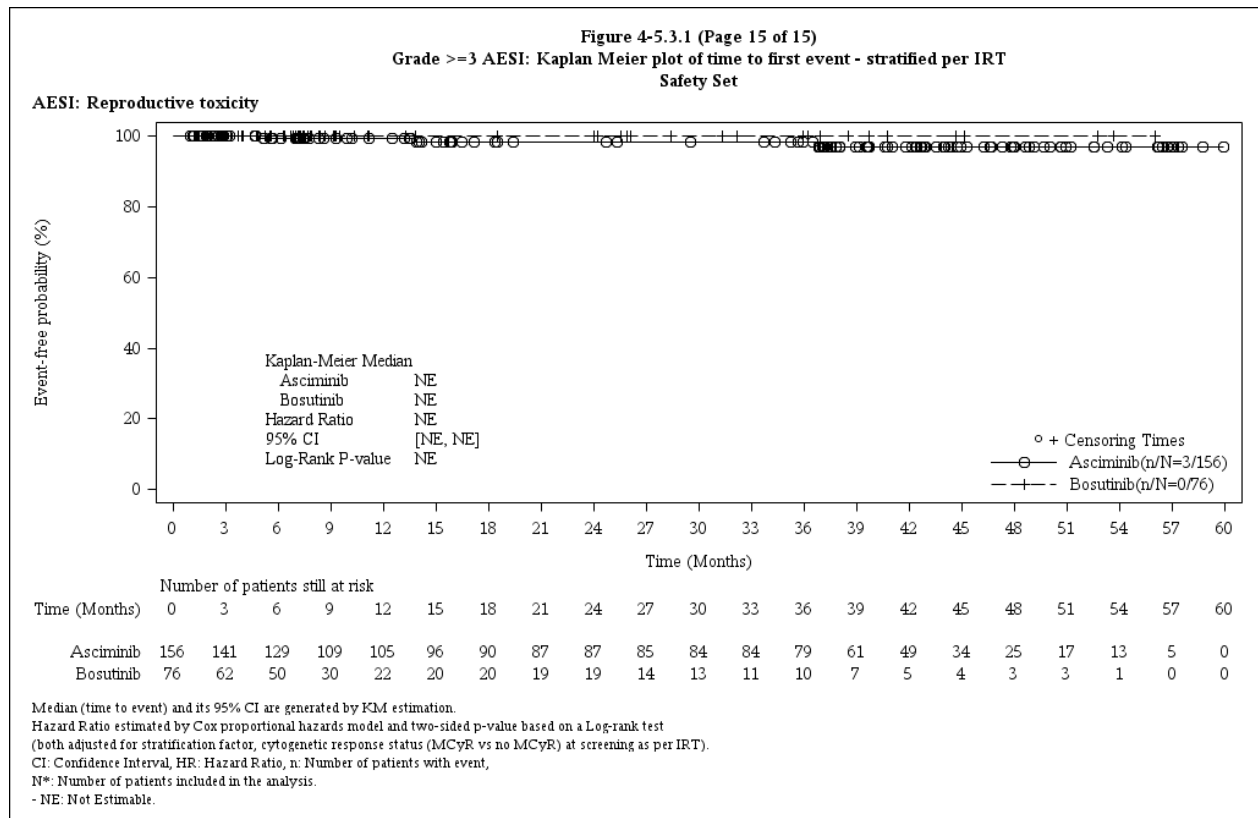


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Reproduktionstoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

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; CTCAE-Grad 1 – 2: 0,18 [0,12; 0,26]; < 0,001; CTCAE-Grad $\geq$ 3: 0,20 [0,06; 0,61]; 0,002). Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse (Asciminib: 32,7 % vs. Bosutinib: 78,9 %) war vom CTCAE-Grad 1 – 2, während schwere und schwerwiegende Ereignisse (0,94 [0,09; 9,48]; 0,958) seltener 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: 0,25 [0,13; 0,46]; < 0,001; CTCAE-Grad 1 – 2: 0,29 [0,15; 0,54]; < 0,001; CTCAE-Grad $\geq$ 3: 0,09 [0,03; 0,32]; < 0,001). Sowohl leichte (12,2 % vs. 28,9 %) als auch schwere Ereignisse (1,9 % vs. 17,1 %) traten statistisch signifikant häufiger unter Bosutinib auf.

Überempfindlichkeit

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich des AESI Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad: 0,43 [0,26; 0,74]; 0,002; CTCAE-Grad 1 – 2: 0,50 [0,29; 0,87]; 0,012; CTCAE-Grad $\geq$ 3: 0,06 [0,01; 0,53]; < 0,001). Sowohl leichte (CTCAE-Grad 1 – 2: 20,5 % vs. 30,3 %) als auch schwere Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq$ 3: 0,6 % vs. 9,2 %) traten statistisch signifikant häufiger unter Bosutinib auf. Schwerwiegende Ereignisse traten bei keinem Patienten im Asciminib-Arm und bei 4 Patienten im Bosutinib-Arm auf (HR nicht berechenbar).

Myelosuppression (Thrombozytopenie)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad $\geq$ 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 4-88).

Die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien (CTCAE-Grad $\geq$ 3) traten hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf (siehe Tabelle 4-89). Beim überwiegenden Teil der Patienten unter Asciminib traten diese Ereignisse zudem nur einmalig auf (23 [65,7 %]) bezogen auf 35 Patienten mit mindestens einem Ereignis.

Bei den unter Asciminib von mindestens einer Thrombozytopenie vom CTCAE-Grad $\geq$ 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 4-115), 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 ¹⁷.

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 im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

Tabelle 4-89: 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			
Datenschnitt: 22.03.2023			
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.			

¹⁷ Trat das Ereignis bei einem Patienten mehrmals auf, wird das Zusammenfügen der einzelnen Episoden als ein Ereignis des AESI betrachtet.

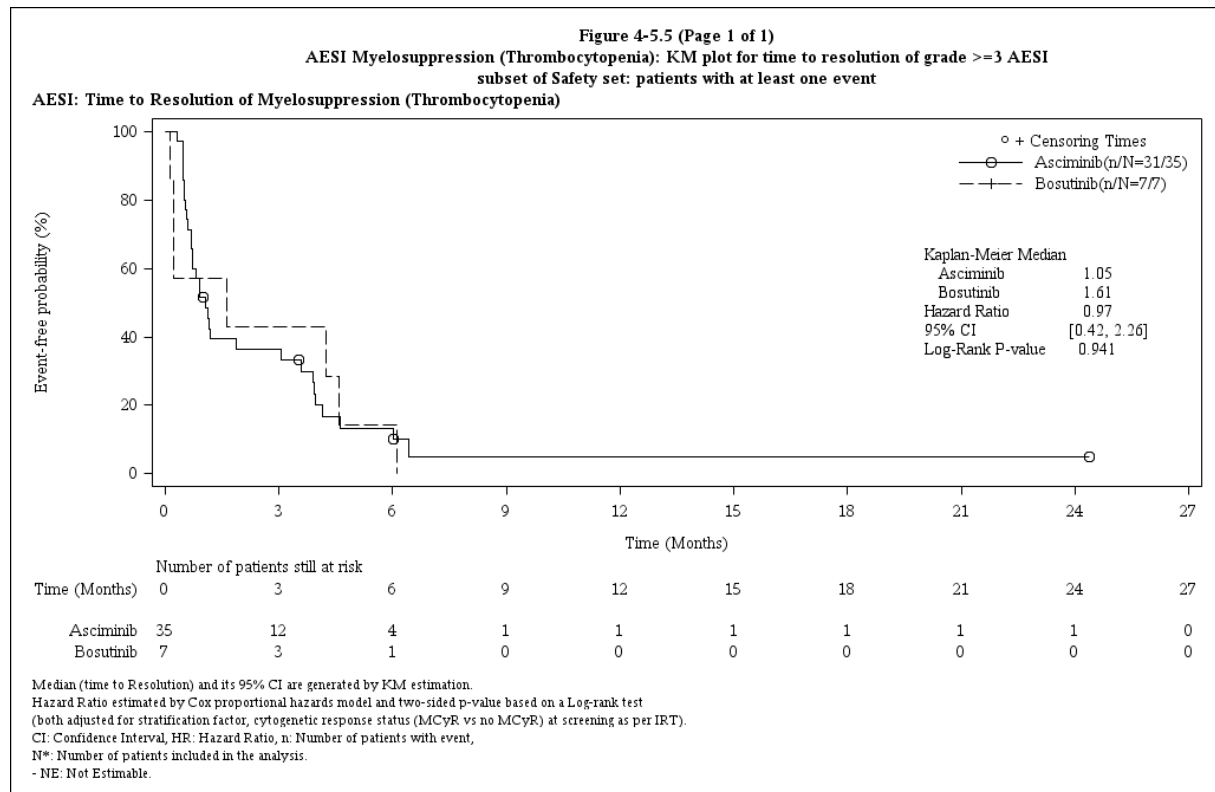


Abbildung 4-115: Reversibilität auf CTCAE-Grad ≤ 2 von Myelosuppression (Thrombozytopenie) (CTCAE-Grad ≥ 3) (Datenschnitt: 22.03.2023)

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 Studie ASCEMBL als separates AESI erfasst und traten insgesamt selten sowie in einer zwischen Asciminib und Bosutinib vergleichbaren Häufigkeit auf (siehe Tabelle 4-88). 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 19 von 20 betroffenen Patienten vollständig zurück und führten in keinem Fall zu einem Abbruch der Studie (siehe separater Anhang 4-G zu Modul 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 (83-85).

Bezüglich der ansonsten berichteten AESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (siehe Tabelle 4-88). Dies betrifft ebenso die definierten AESI Hepatotoxizität (klinische Ereignisse), Reaktivierung Hepatitis-B-Virus, Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse) und Phototoxizität, für die in keinem der beiden Studienarme Ereignisse auftraten.

4.3.1.3.10.3 UE nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-90: Ergebnisse für UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

UE nach SOC	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jeglicher Schweregrad	156	54 (34,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	24 (31,6)	n.e. [17,51; n.e.]	1,08 [0,67; 1,75]; 0,774
CTCAE-Grad ≥3	156	36 (23,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	14 (18,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,31 [0,71; 2,43]; 0,398
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Herzerkrankungen							
Jeglicher Schweregrad	156	17 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	7 (9,2)	n.e. [32,69; n.e.]	0,80 [0,33; 1,97]; 0,632
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Augenerkrankungen							
Jeglicher Schweregrad	156	16 (10,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	6 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,02 [0,40; 2,63]; 0,967
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher Schweregrad	156	69 (44,2)	35,75 [13,77; n.e.]	76	61 (80,3)	0,26 [0,07; 0,36]	0,23 [0,16; 0,33]; < 0,001
CTCAE-Grad ≥3	156	8 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	12 (15,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,22 [0,09; 0,55]; < 0,001
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jeglicher Schweregrad	156	52 (33,3)	50,17 [38,51; n.e.]	76	25 (32,9)	35,61 [15,44; n.e.]	0,73 [0,45; 1,19]; 0,206
CTCAE-Grad ≥3	156	9 (5,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	2 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,11 [0,23; 5,29]; 0,899

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

UE nach SOC	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher Schweregrad	156	76 (48,7)	20,11 [10,81; 39,52]	76	22 (28,9)	33,12 [16,89; n.e.]	1,35 [0,84; 2,19]; 0,216
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	156	9 (5,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	2 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,33 [0,28; 6,36]; 0,719
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher Schweregrad	156	30 (19,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	6 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,67 [0,69; 4,05]; 0,254
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Untersuchungen							
Jeglicher Schweregrad	156	56 (35,9)	n.e. [33,38; n.e.]	76	40 (52,6)	6,60 [2,79; 25,10]	0,51 [0,34; 0,77]; 0,001
CTCAE-Grad ≥3	156	28 (17,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	24 (31,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,26; 0,79]; 0,004
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jeglicher Schweregrad	156	32 (20,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	14 (18,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,98 [0,52; 1,83]; 0,939
CTCAE-Grad ≥3	156	11 (7,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,15 [0,36; 3,61]; 0,816
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jeglicher Schweregrad	156	56 (35,9)	n.e. [20,70; n.e.]	76	18 (23,7)	n.e. [24,87; n.e.]	1,36 [0,80; 2,31]; 0,260
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						

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

UE nach SOC	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Erkrankungen des Nervensystems							
Jeglicher Schweregrad	156	56 (35,9)	n.e. [26,84; n.e.]	76	17 (22,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,35 [0,78; 2,34]; 0,273
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Psychiatrische Erkrankungen							
Jeglicher Schweregrad	156	22 (14,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,35 [0,81; 6,83]; 0,107
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege							
Jeglicher Schweregrad	156	11 (7,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,72 [0,25; 2,09]; 0,539
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jeglicher Schweregrad	156	17 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [41,30; n.e.]	1,12 [0,40; 3,08]; 0,833
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jeglicher Schweregrad	156	36 (23,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	15 (19,7)	48,99 [22,08; n.e.]	0,90 [0,49; 1,66]; 0,736
CTCAE-Grad ≥3	156	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [32,62; n.e.]	0,04 [0,00; 0,34]; < 0,001
Schwerwiegend	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [32,62; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.

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

UE nach SOC	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jeglicher Schweregrad	156	58 (37,2)	n.e. [41,07; n.e.]	76	33 (43,4)	22,14 [4,90; n.e.]	0,72 [0,47; 1,11]; 0,134
CTCAE-Grad ≥3	156	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	8 (10,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,06 [0,01; 0,45]; < 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.
Gefäßerkrankungen							
Jeglicher Schweregrad	156	32 (20,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	6 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,04 [0,85; 4,90]; 0,104
CTCAE-Grad ≥3	156	16 (10,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,78 [0,51; 6,18]; 0,361
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
UE: unerwünschtes Ereignis, SOC: Systemorganklasse (system organ class), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology 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.							

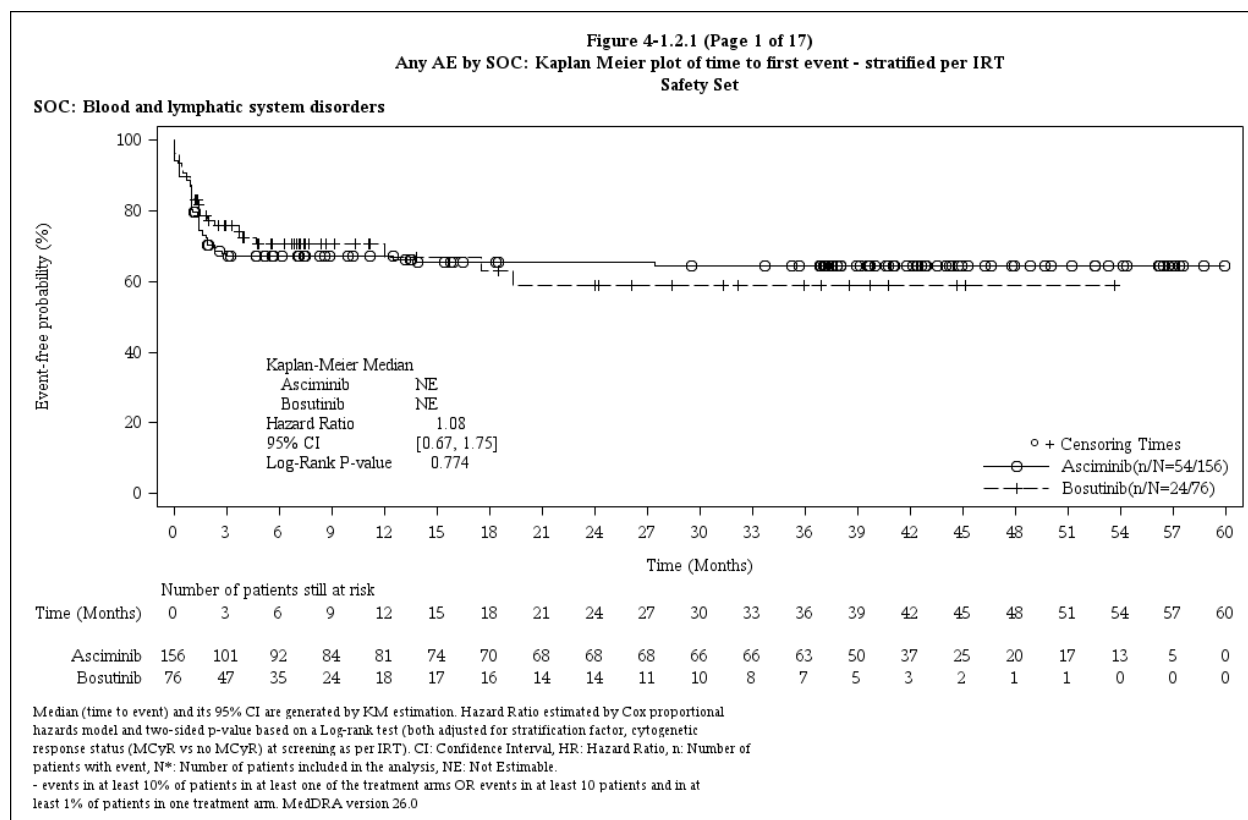


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

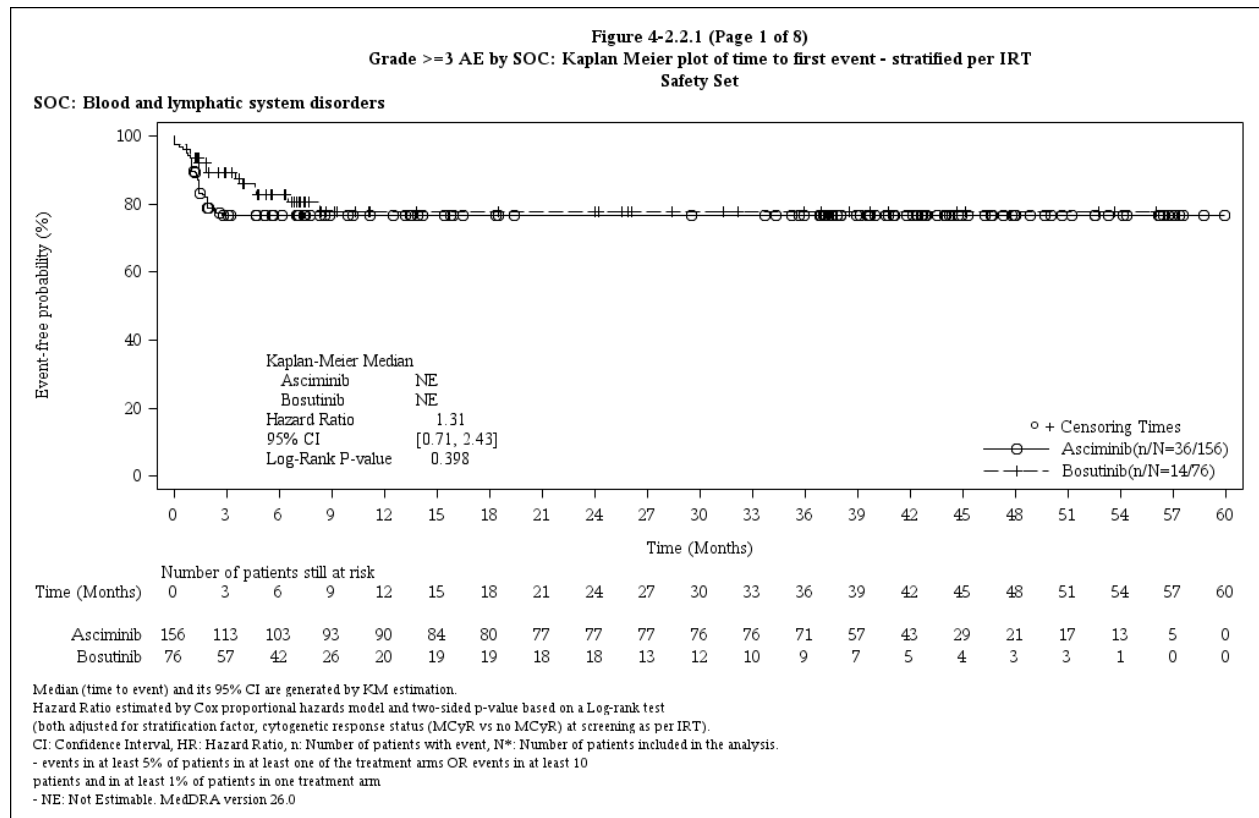


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

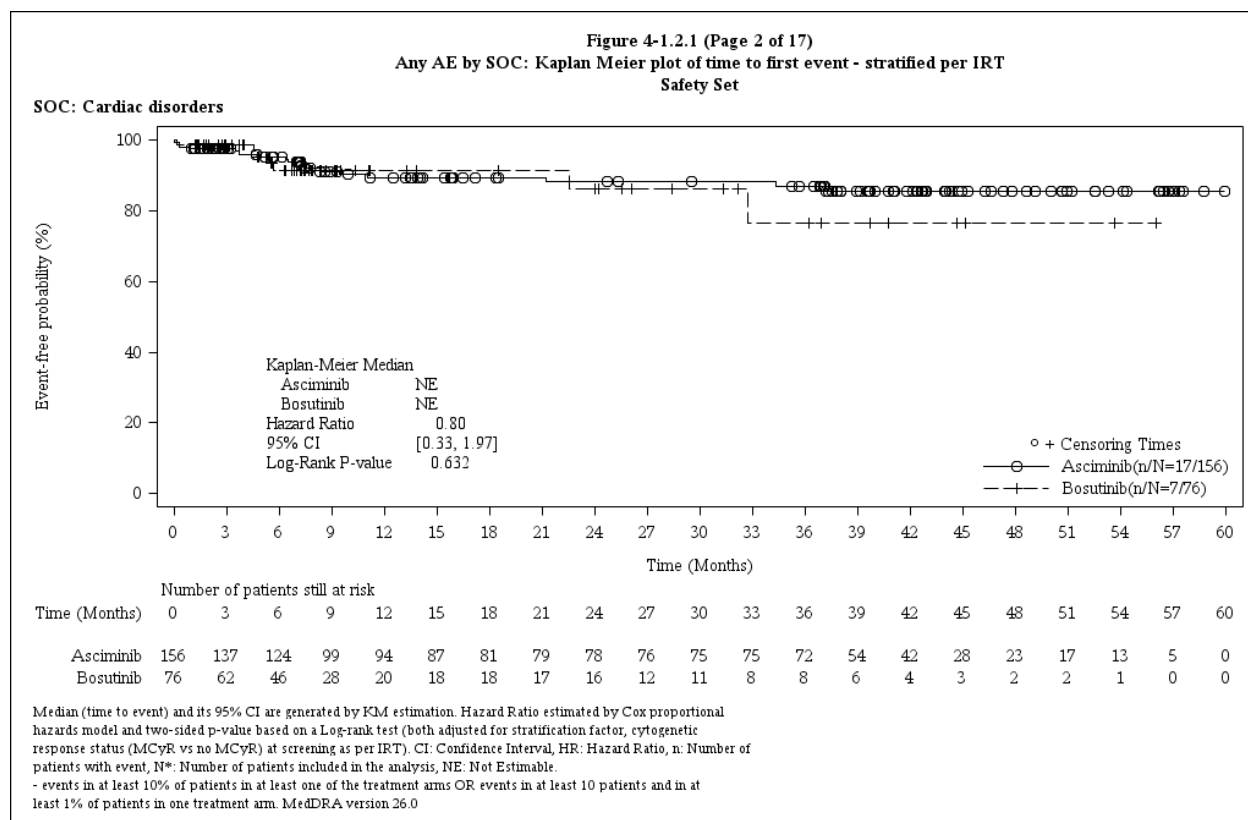


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Herzerkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

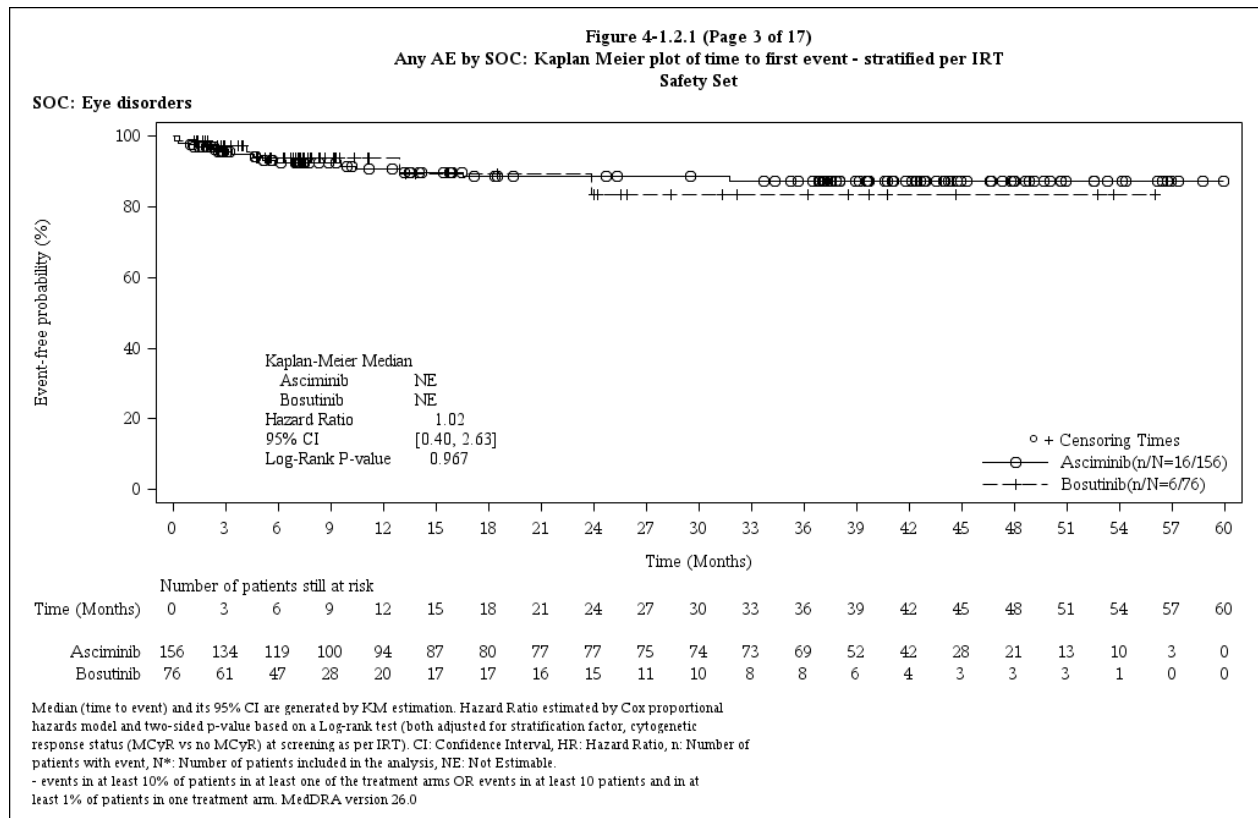


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Augenerkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

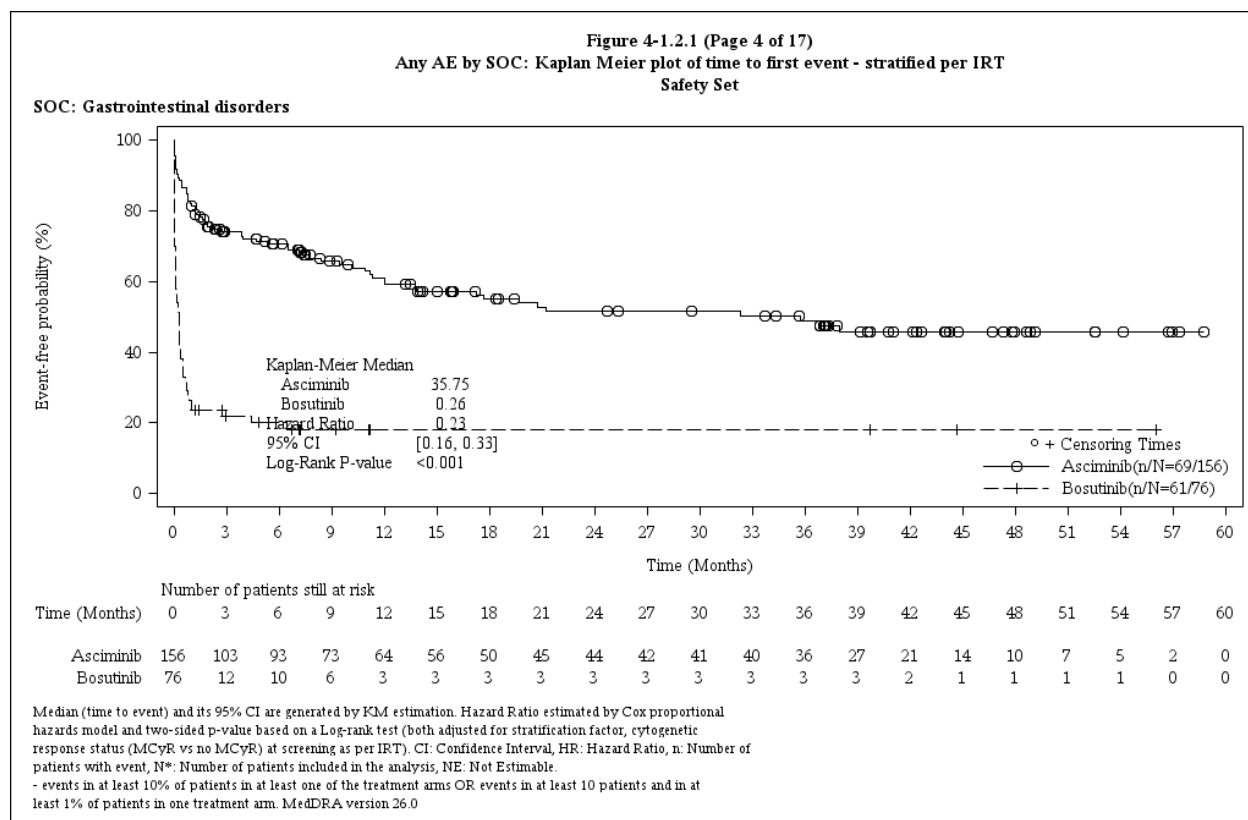


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

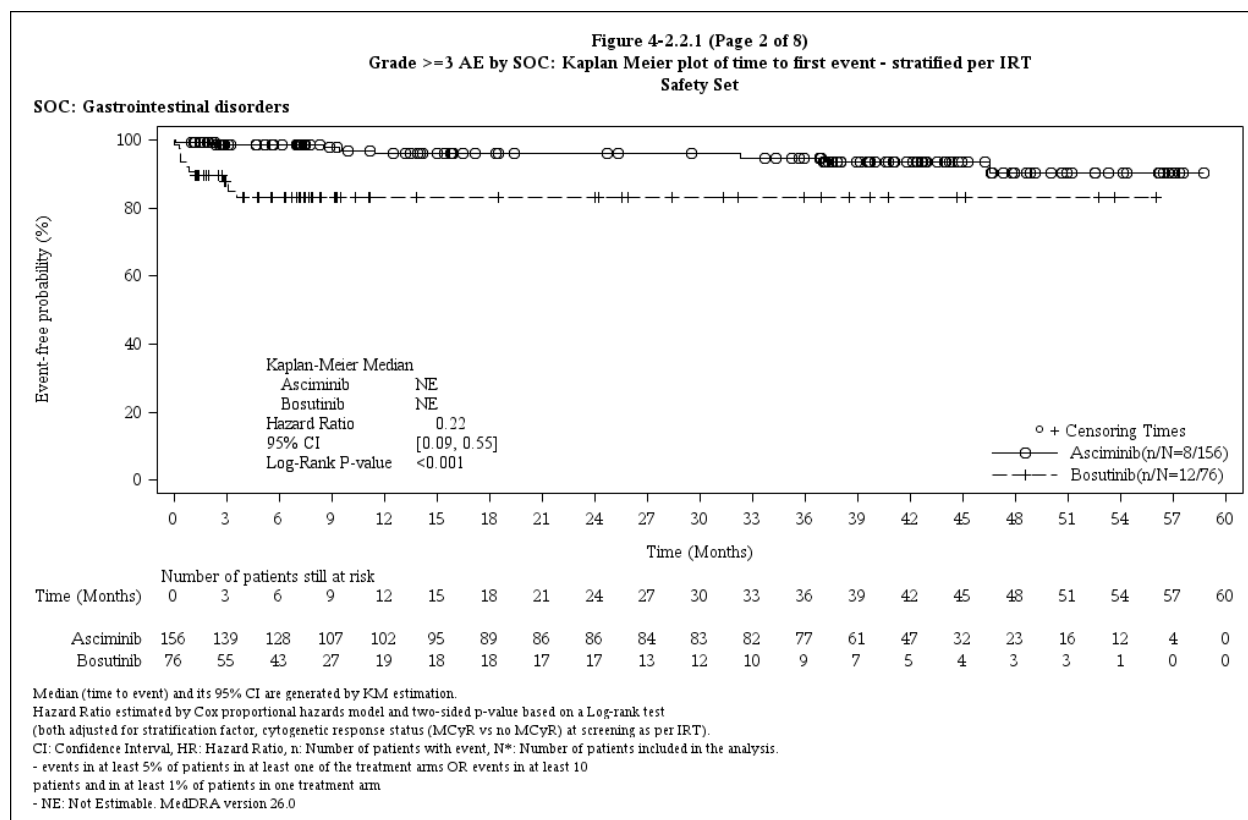


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

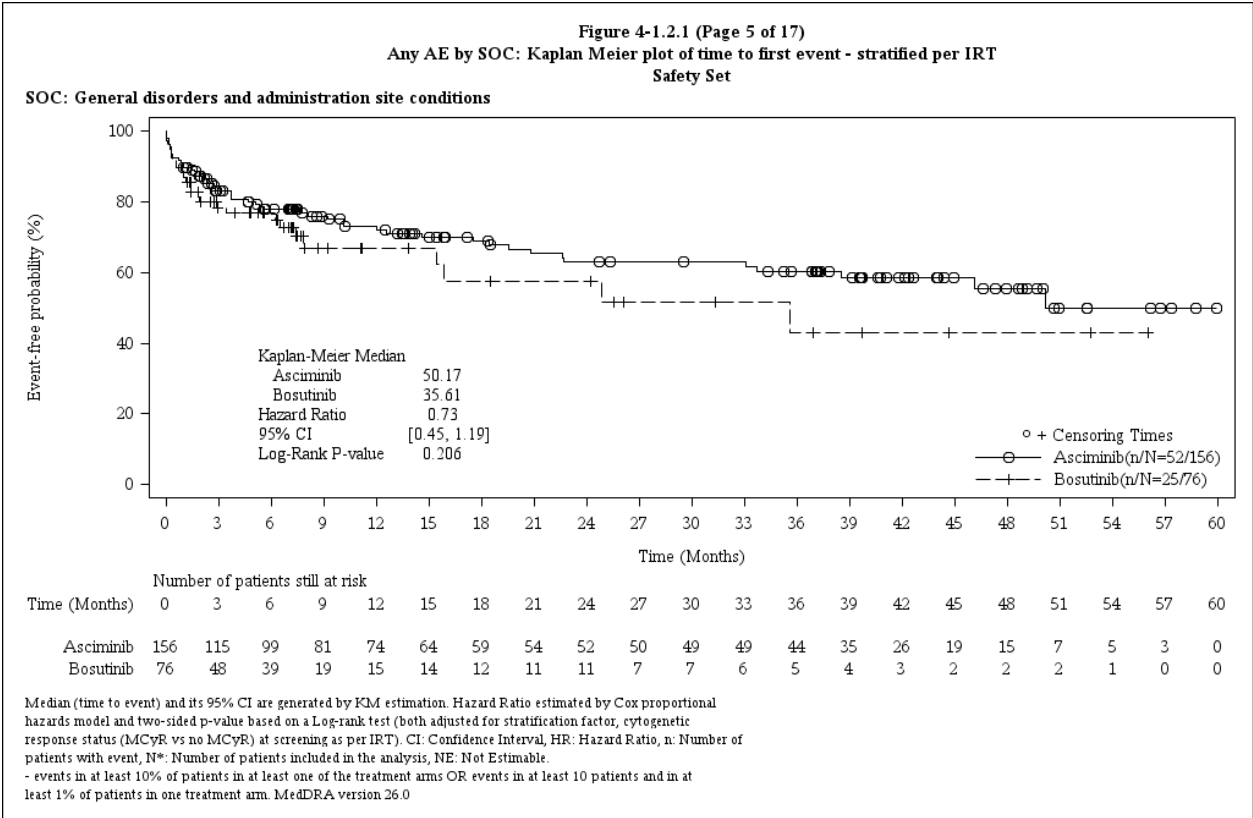


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

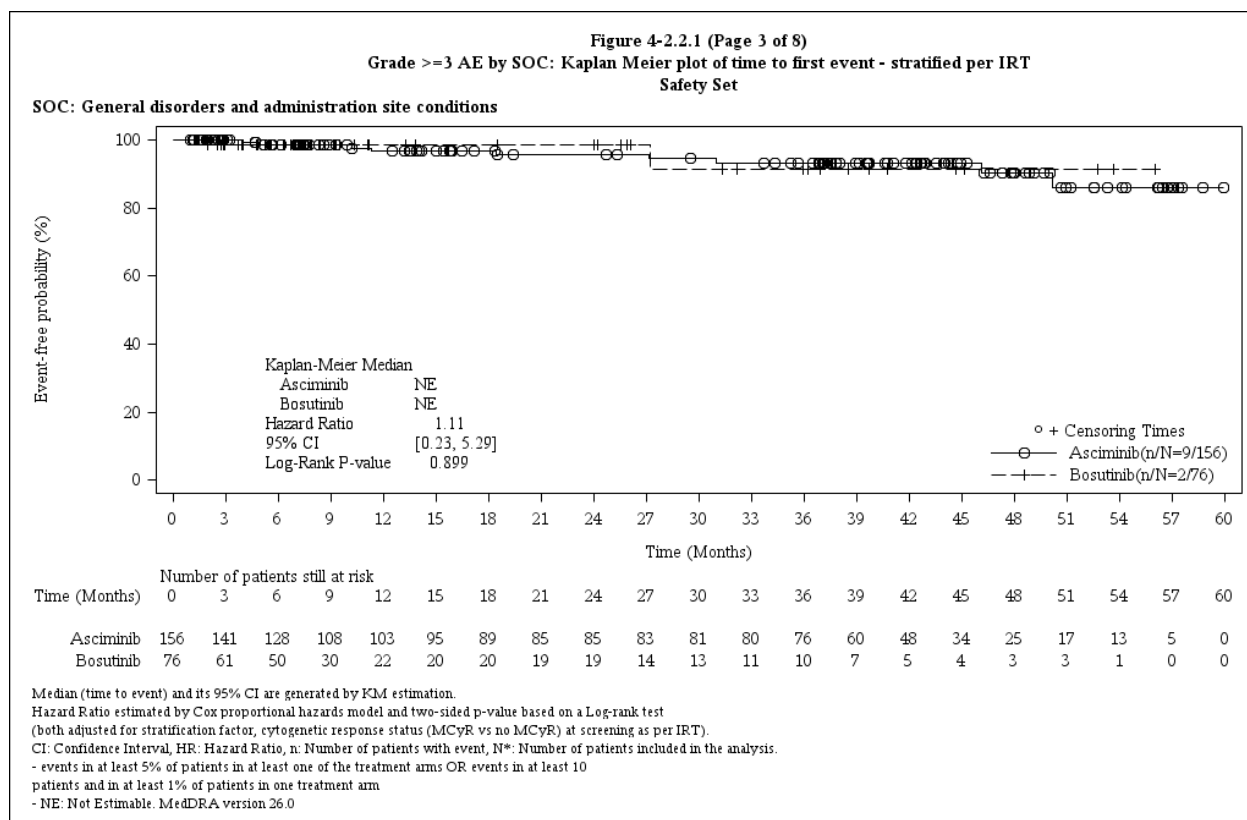


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

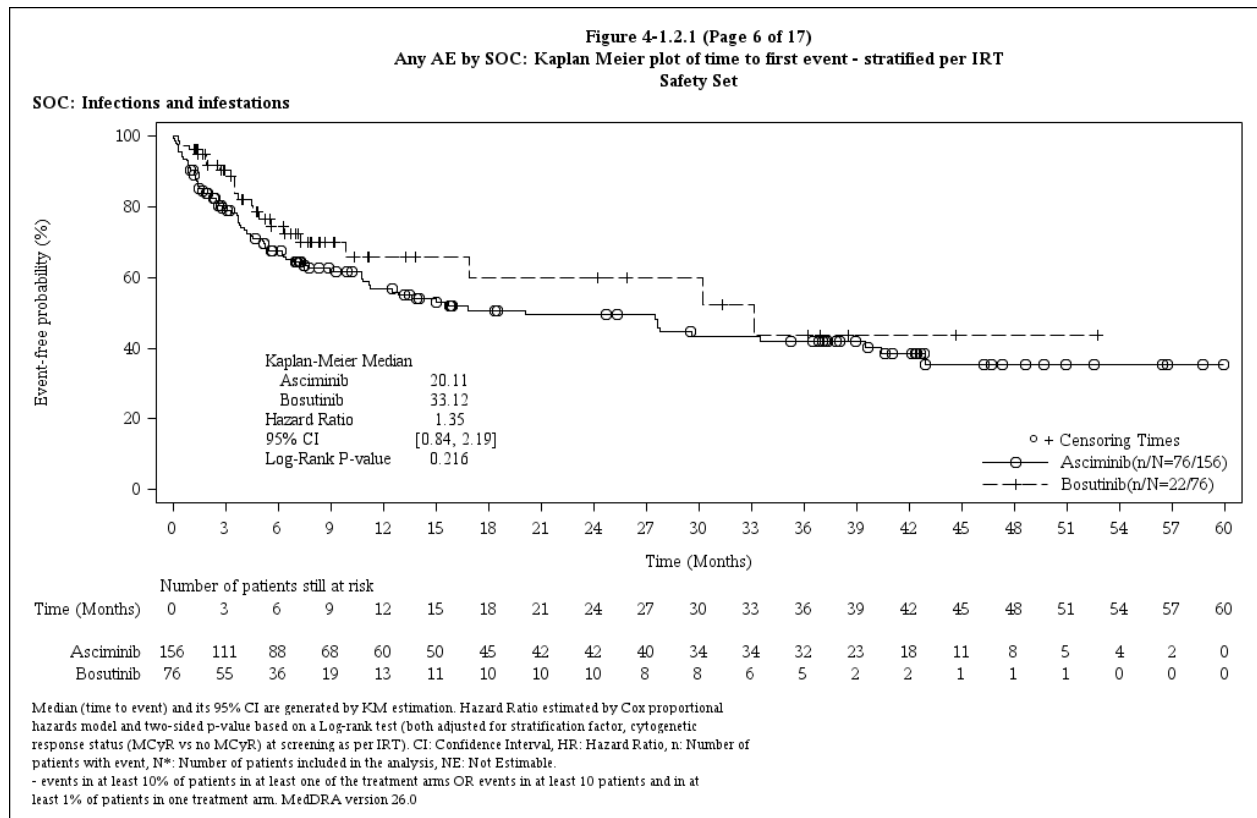


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

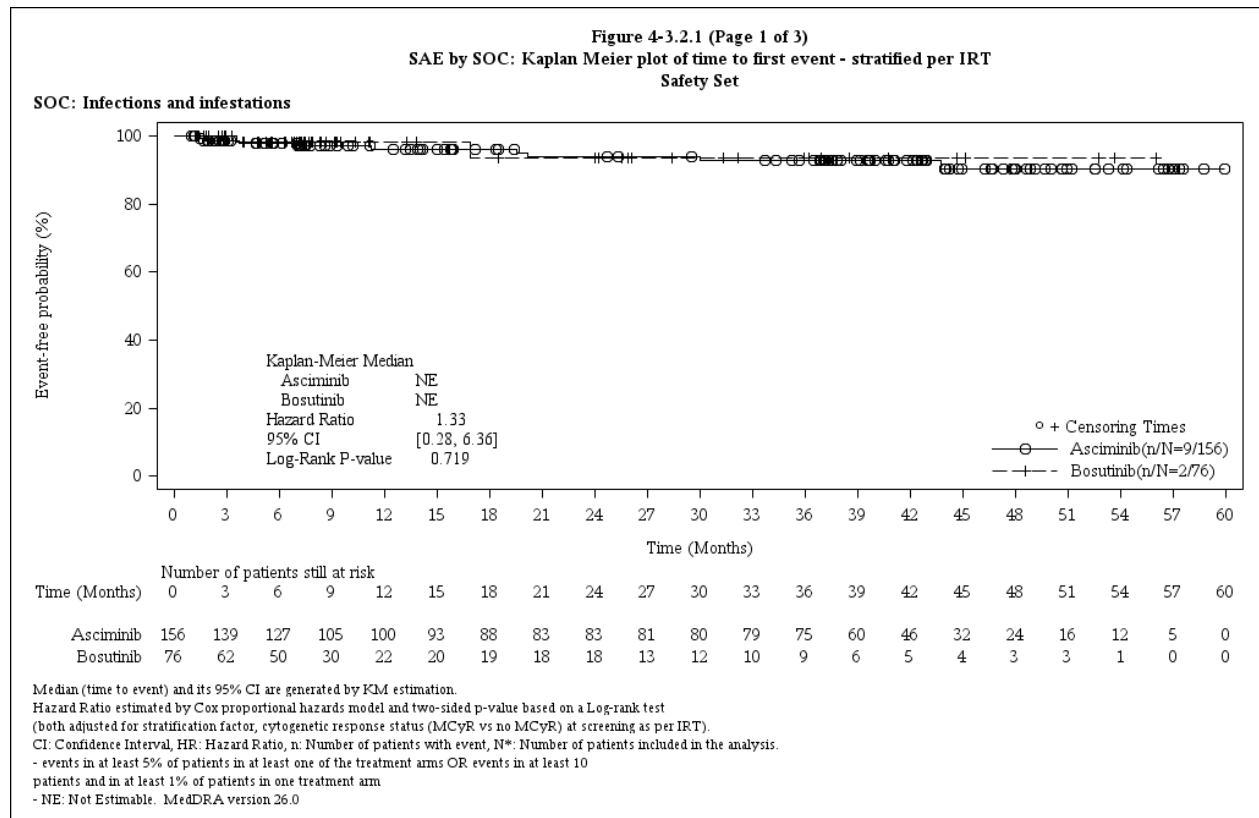


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

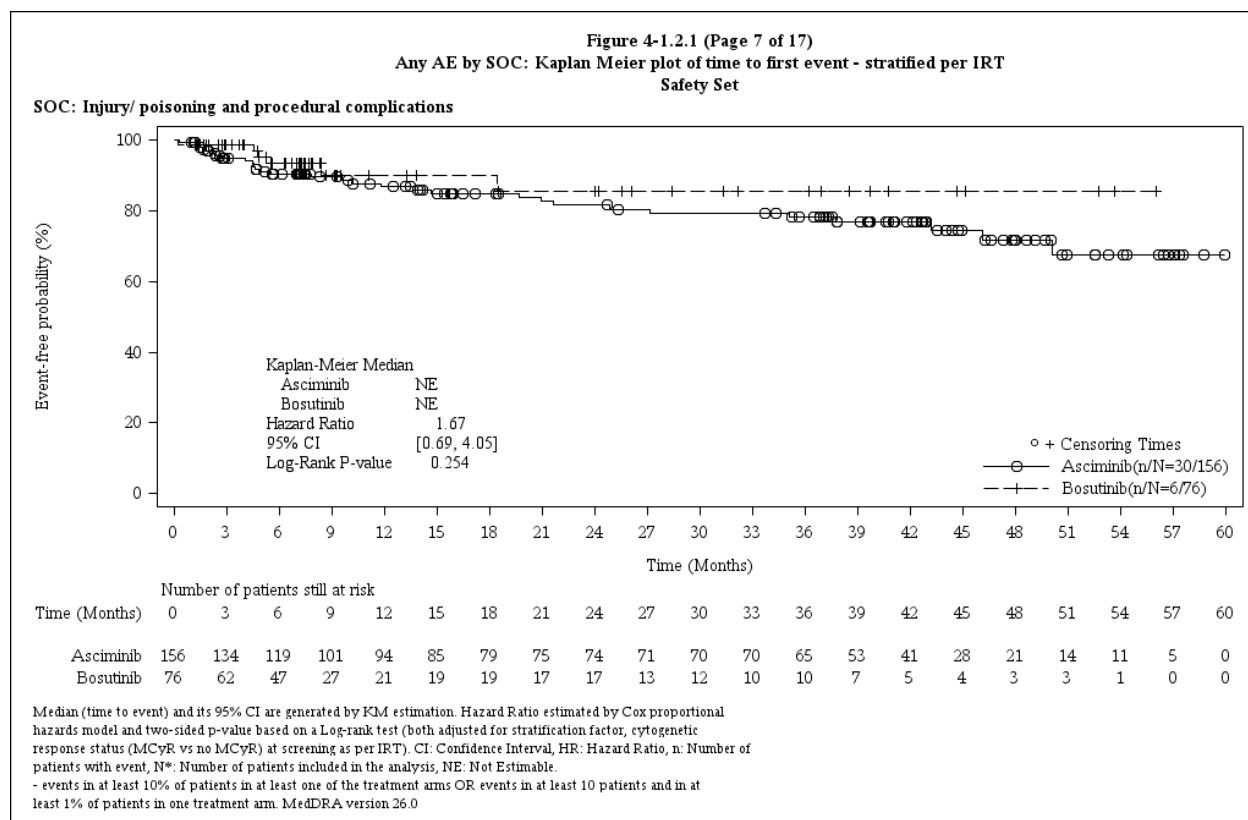


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

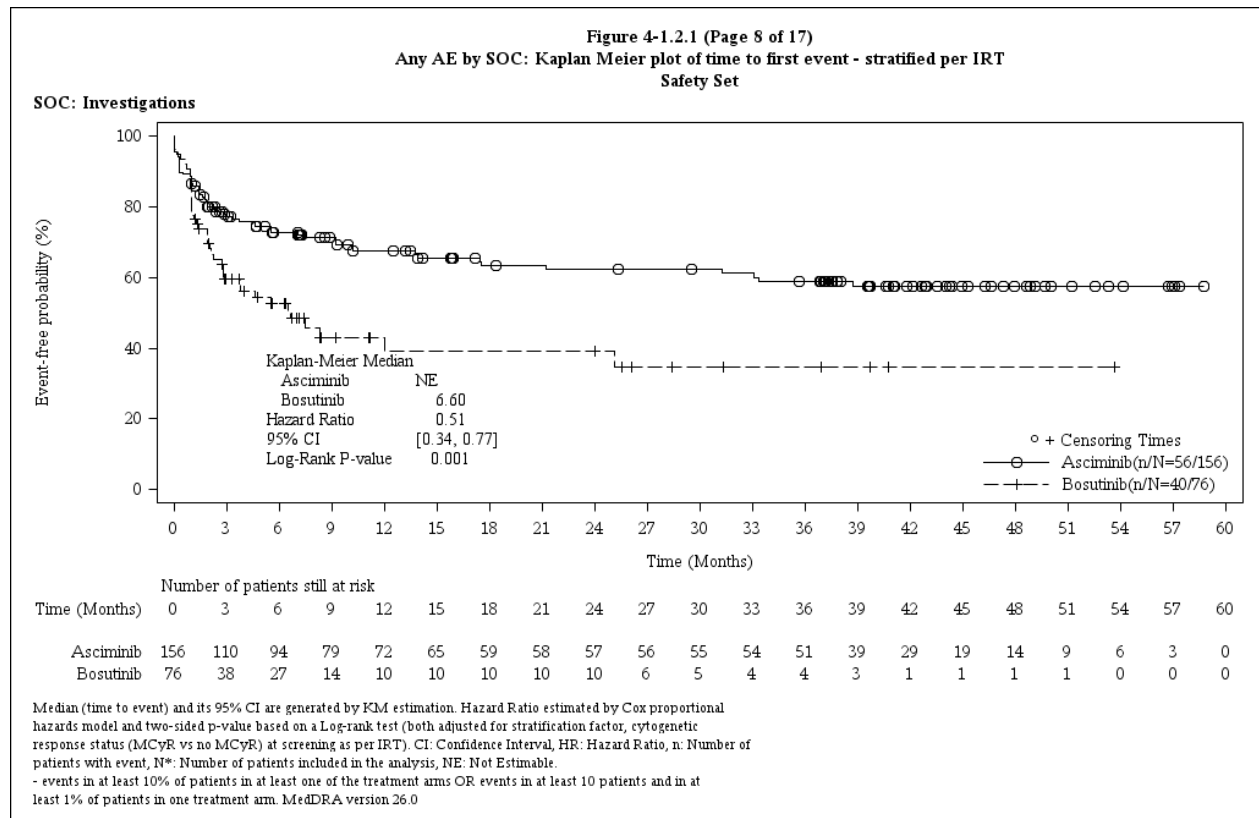


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

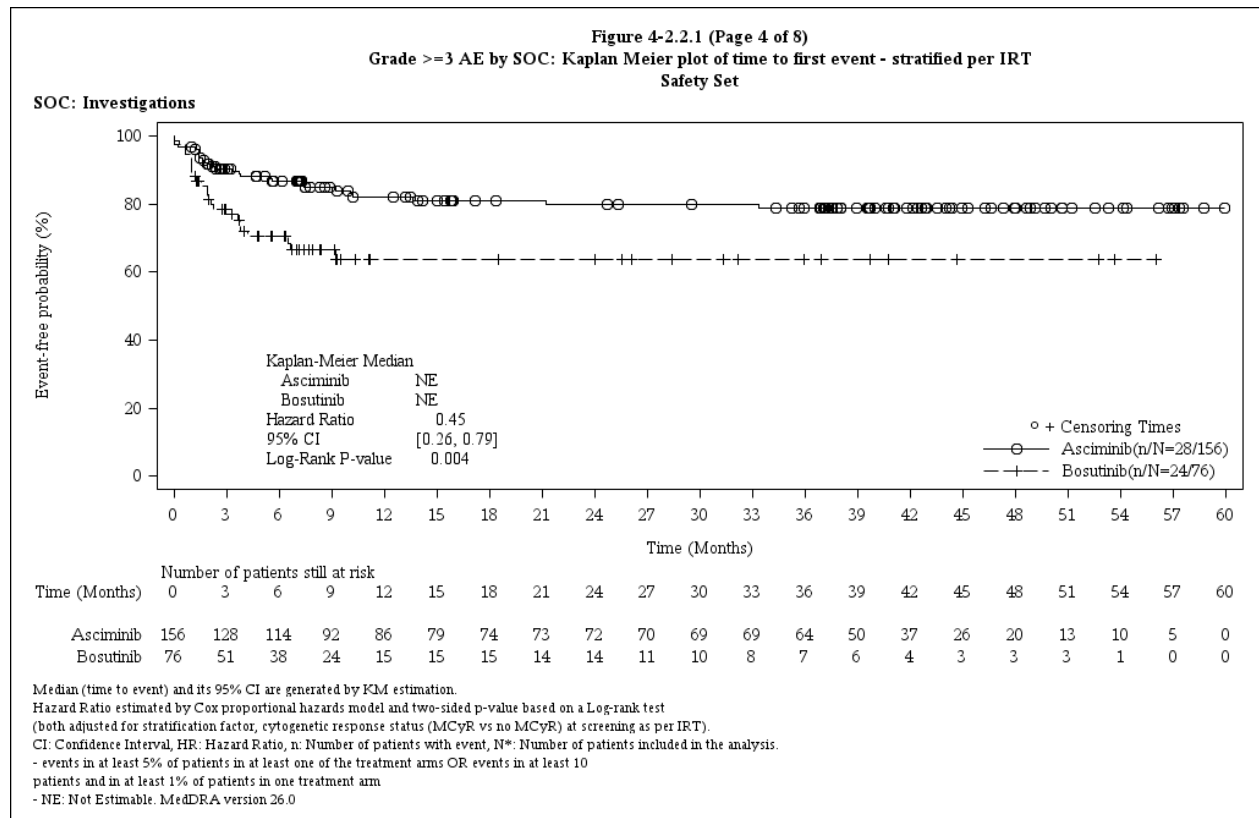


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

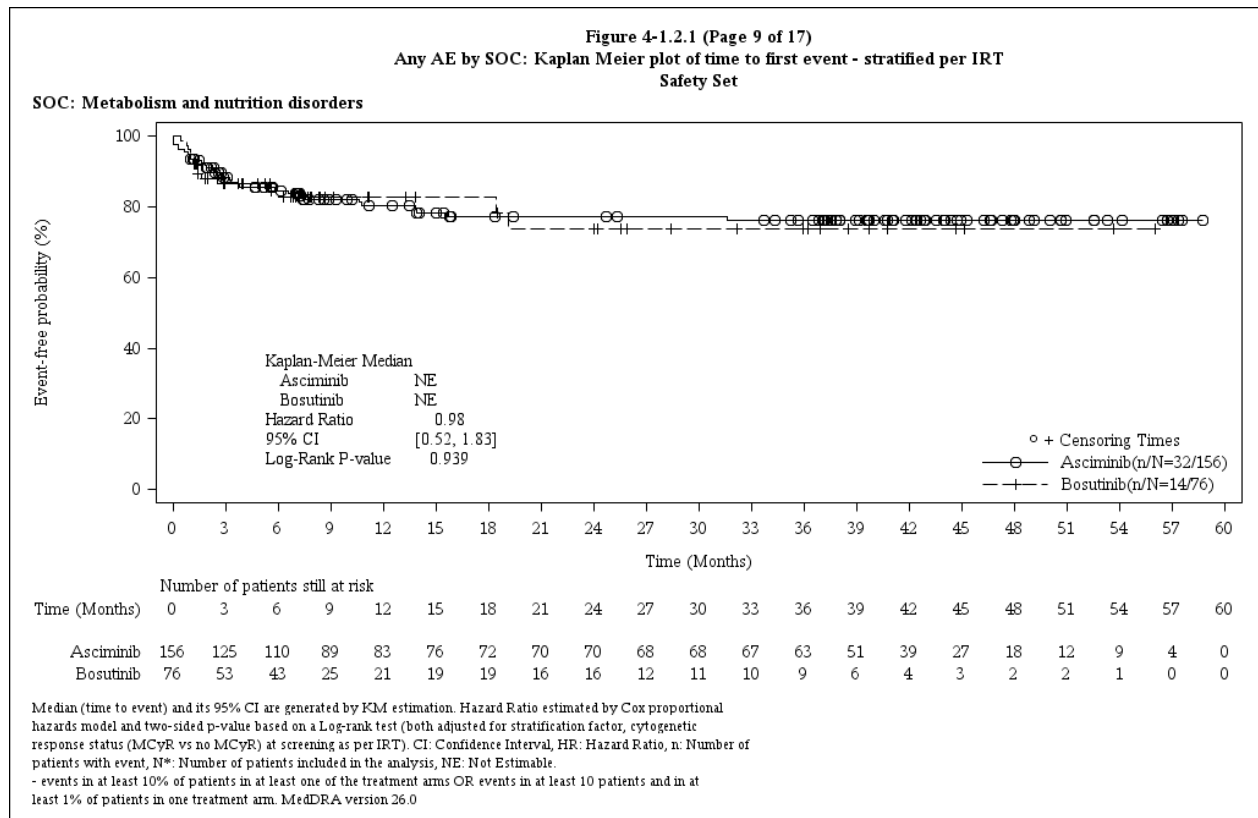


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

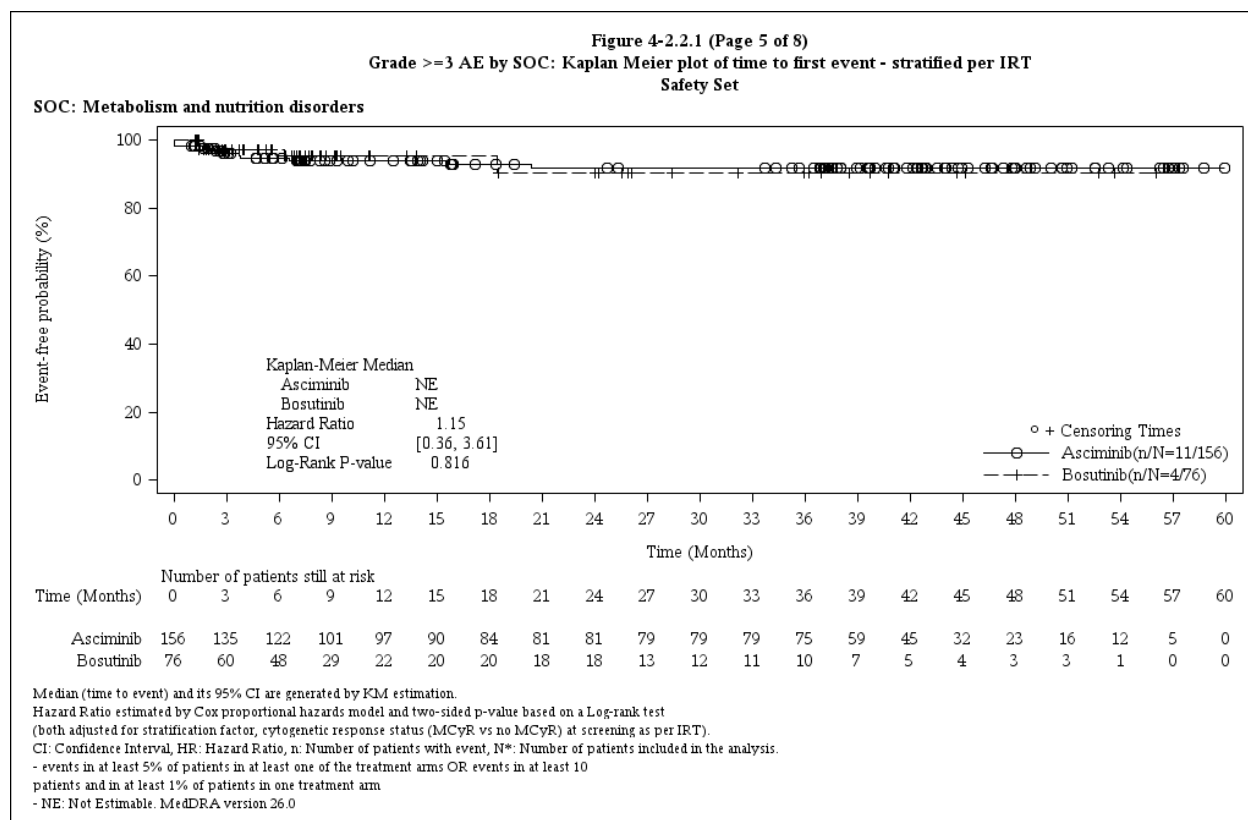


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

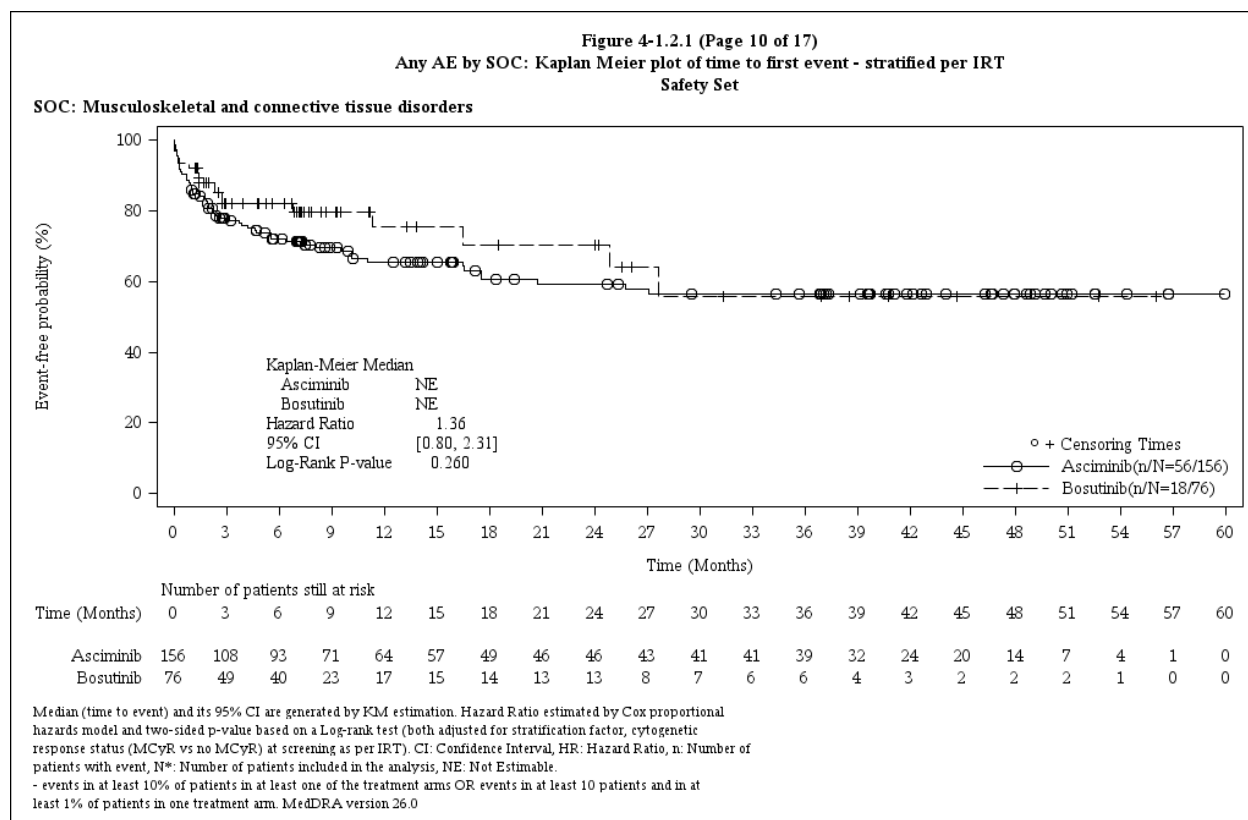


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

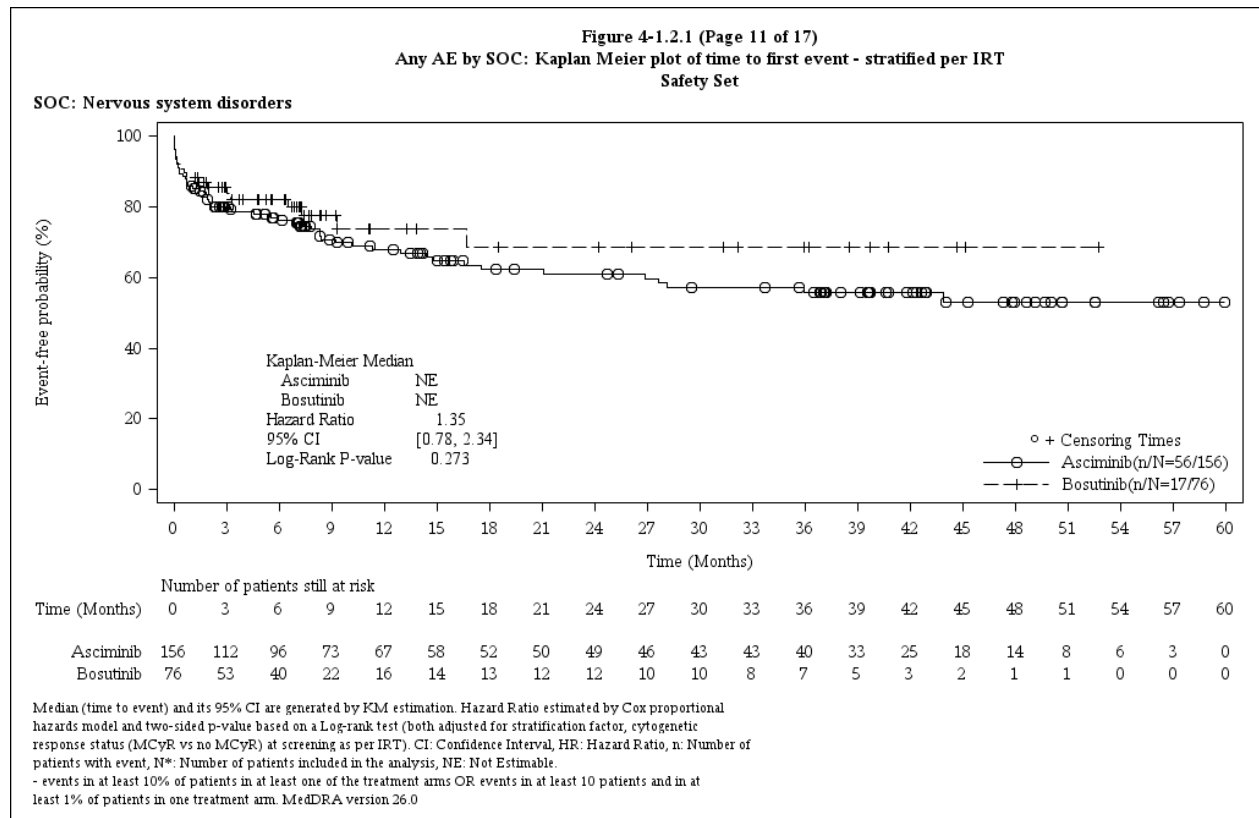


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

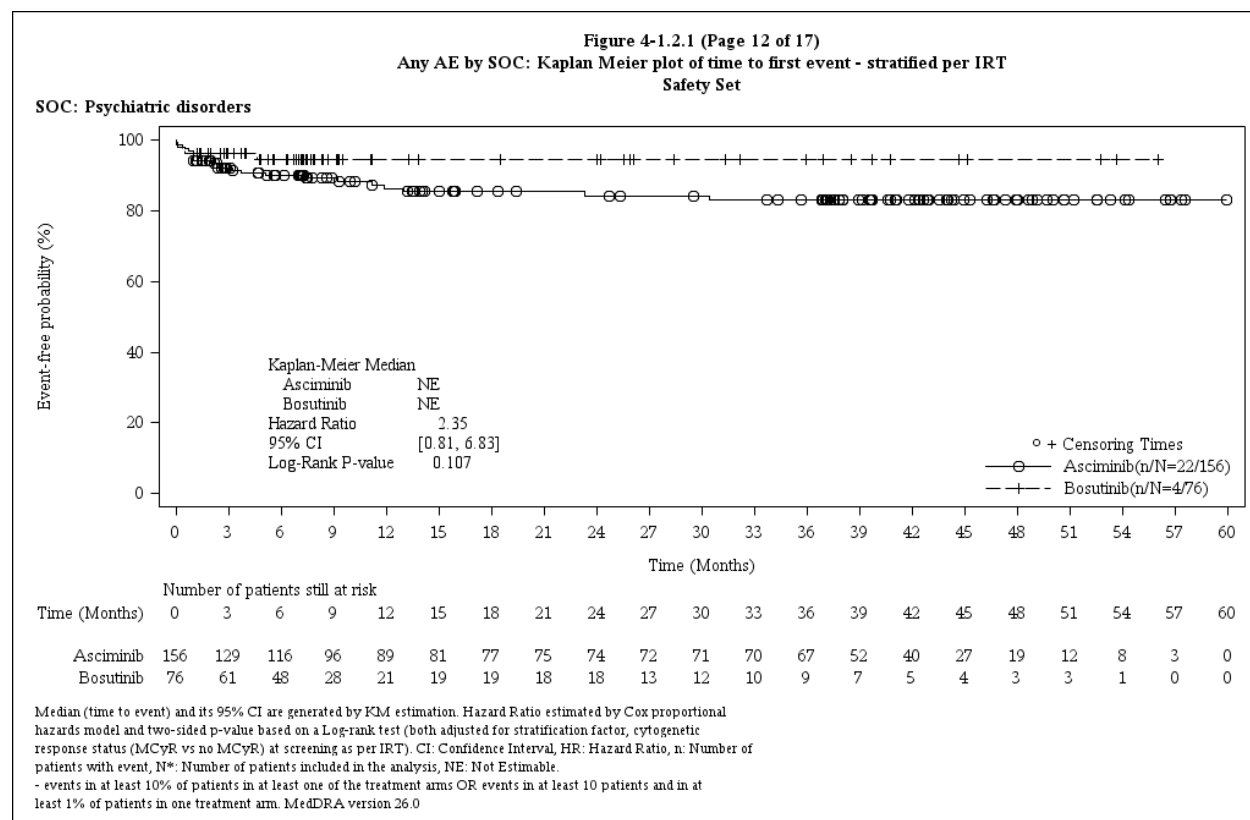


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

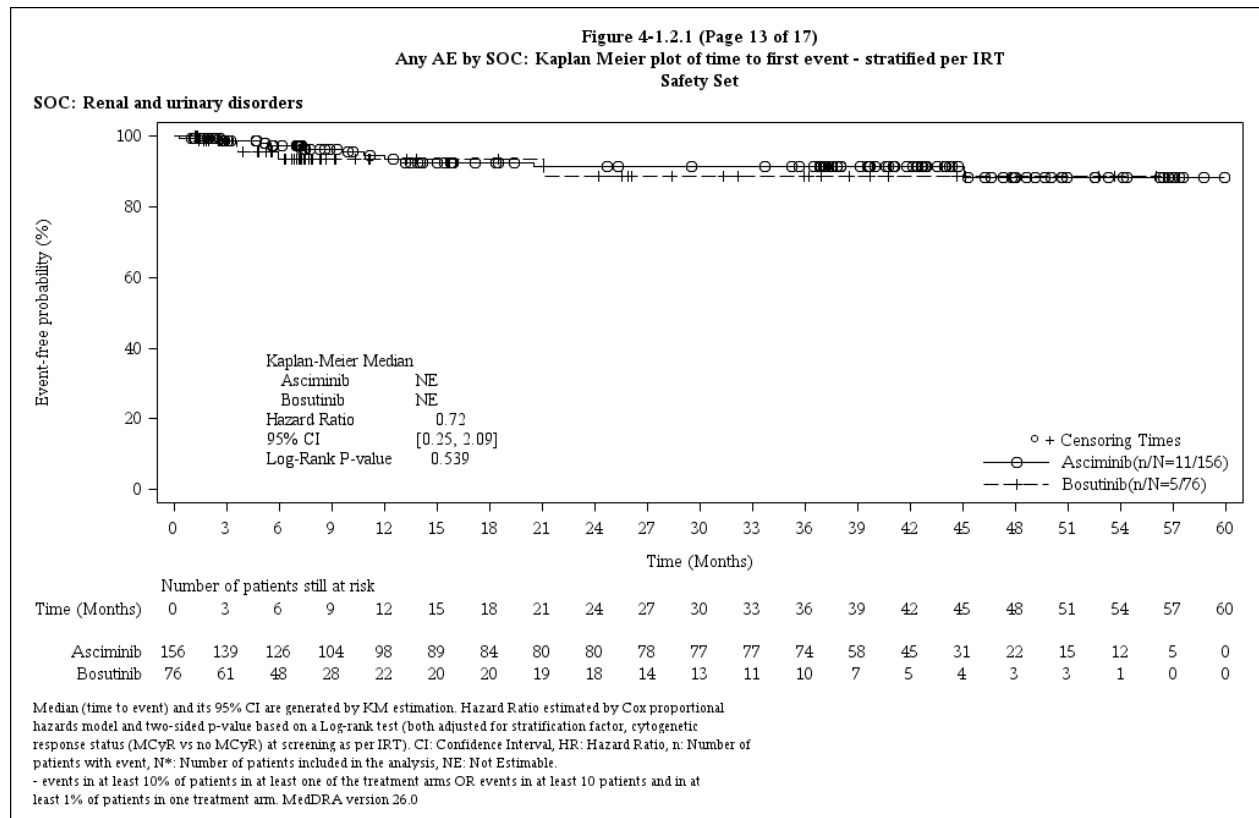


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

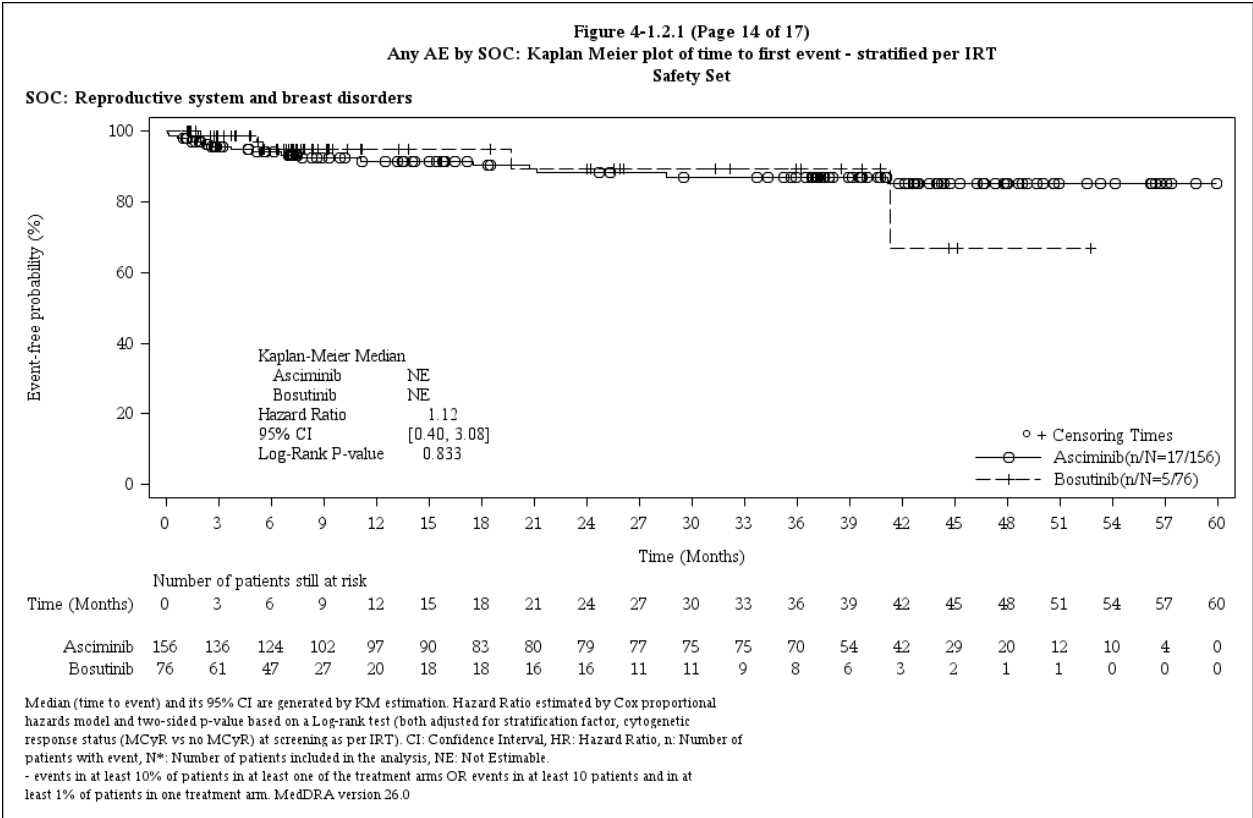


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

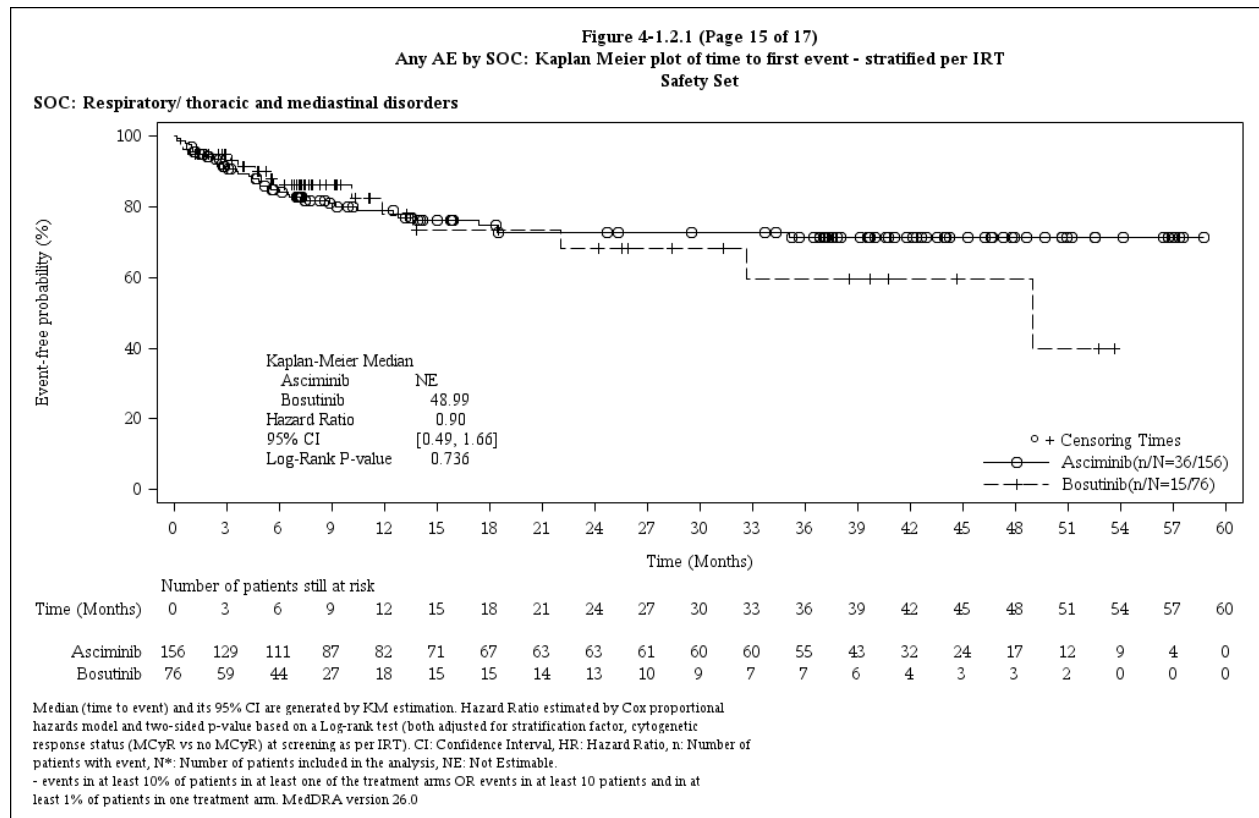


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

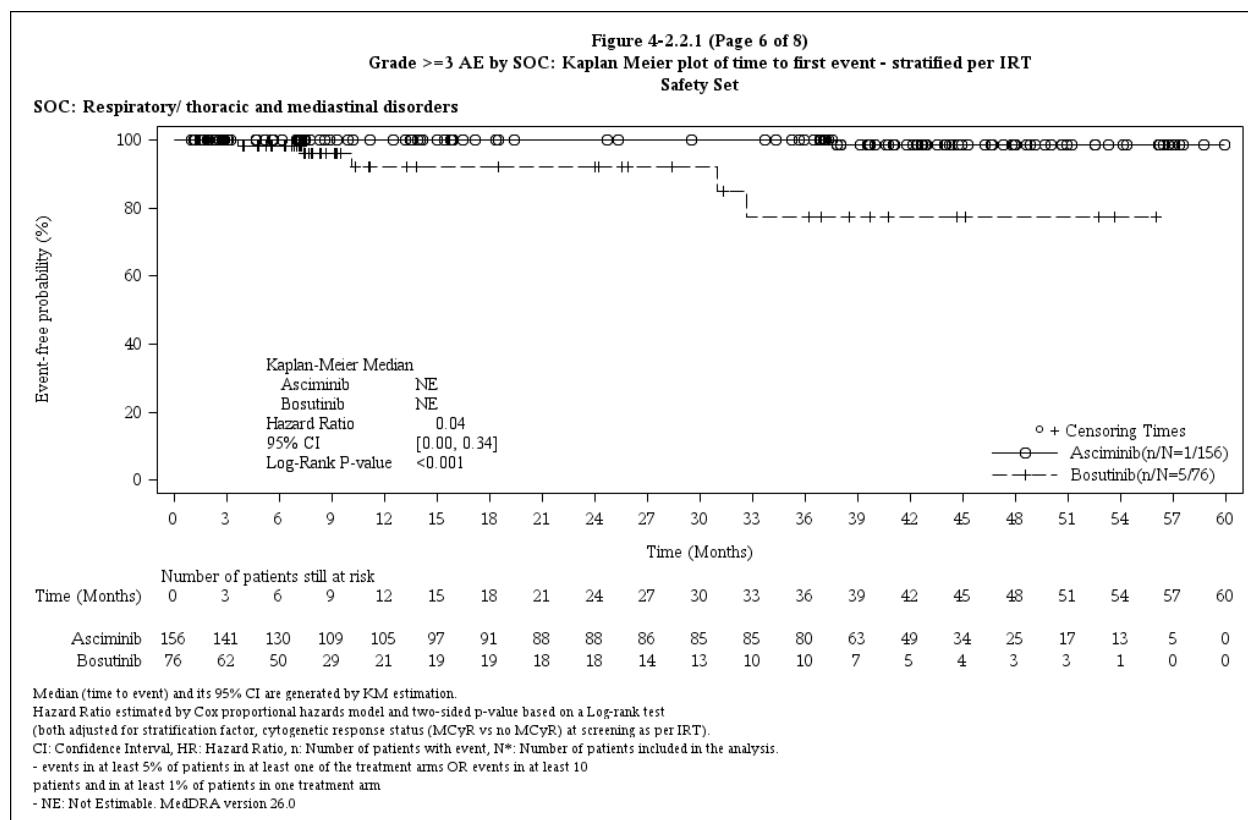


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

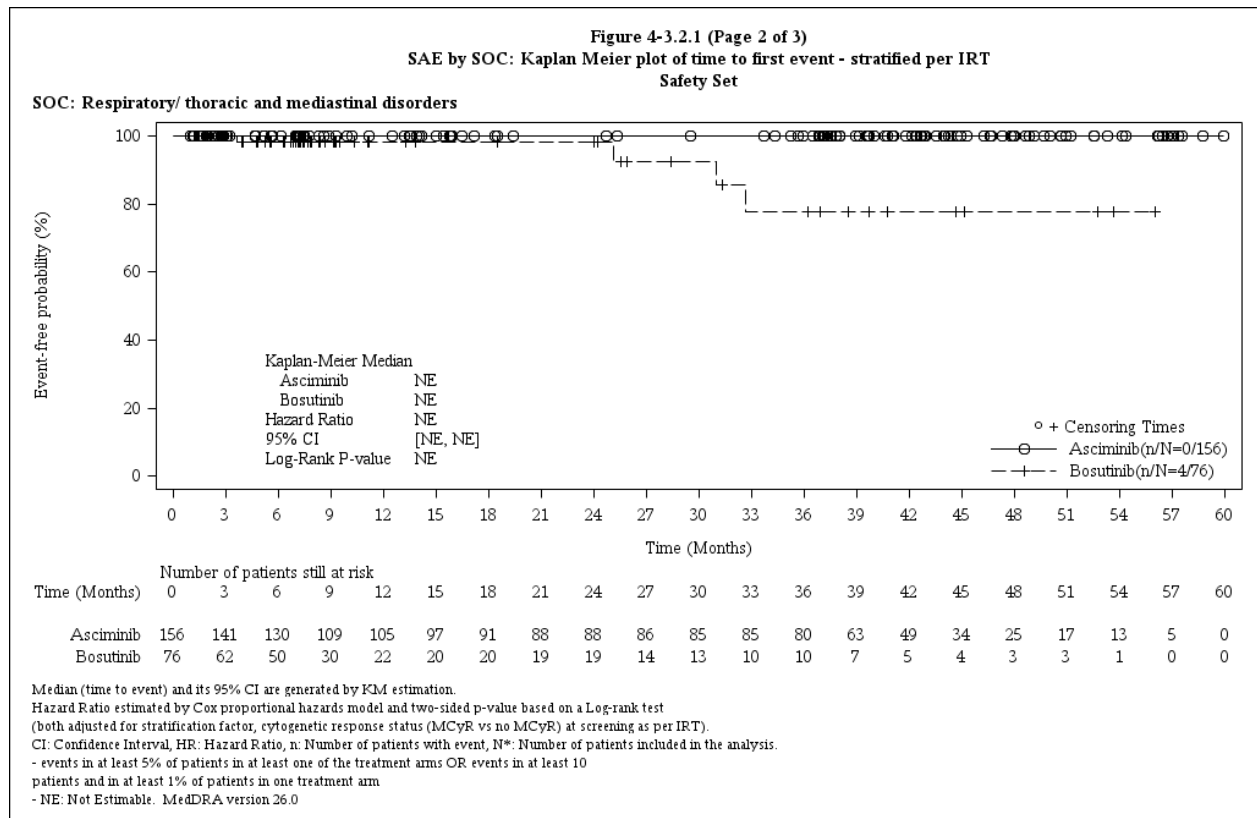


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

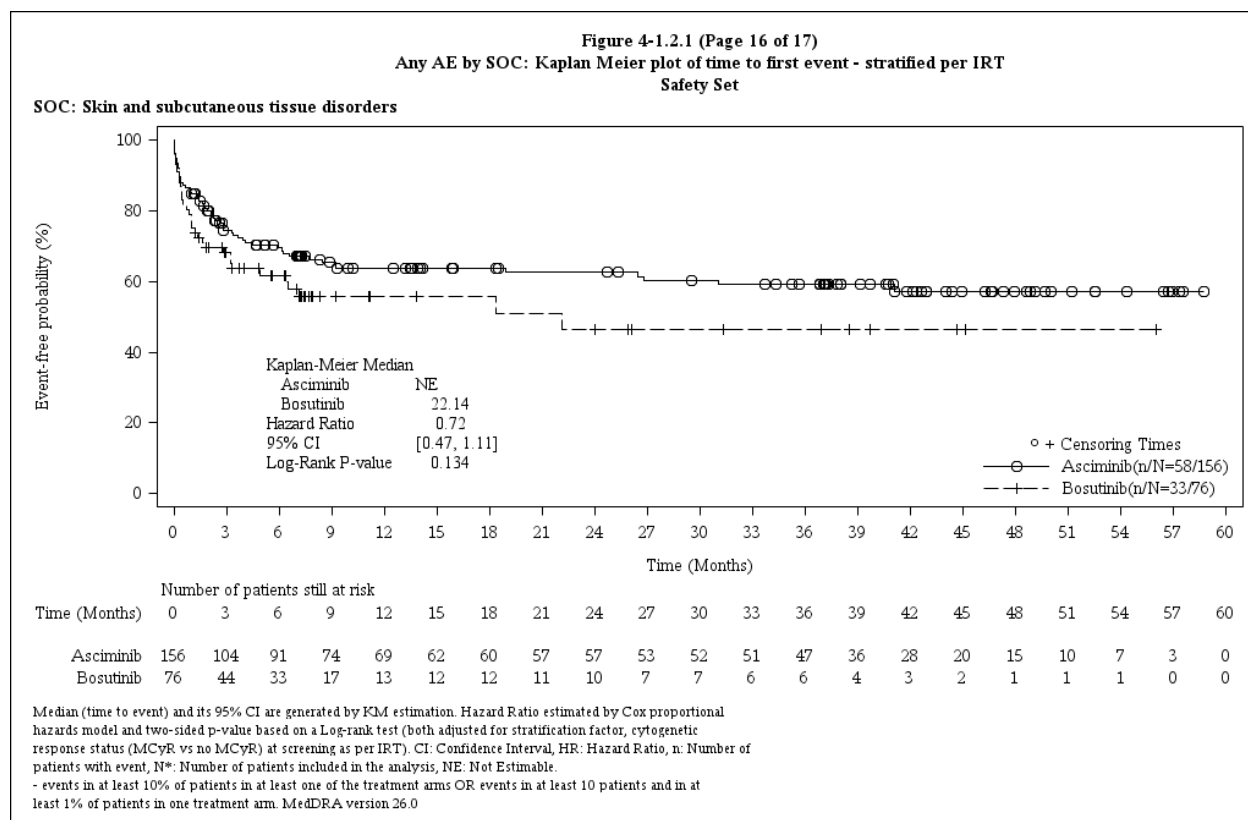


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

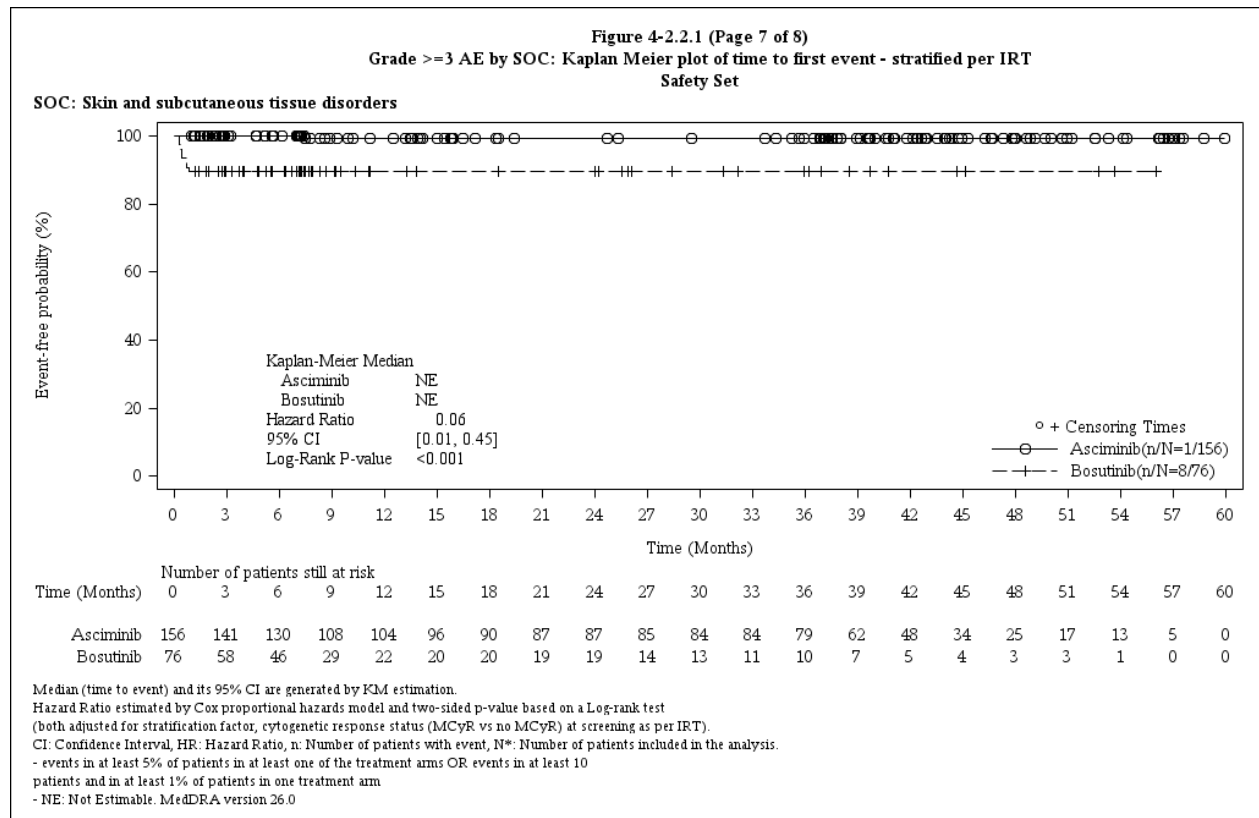


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

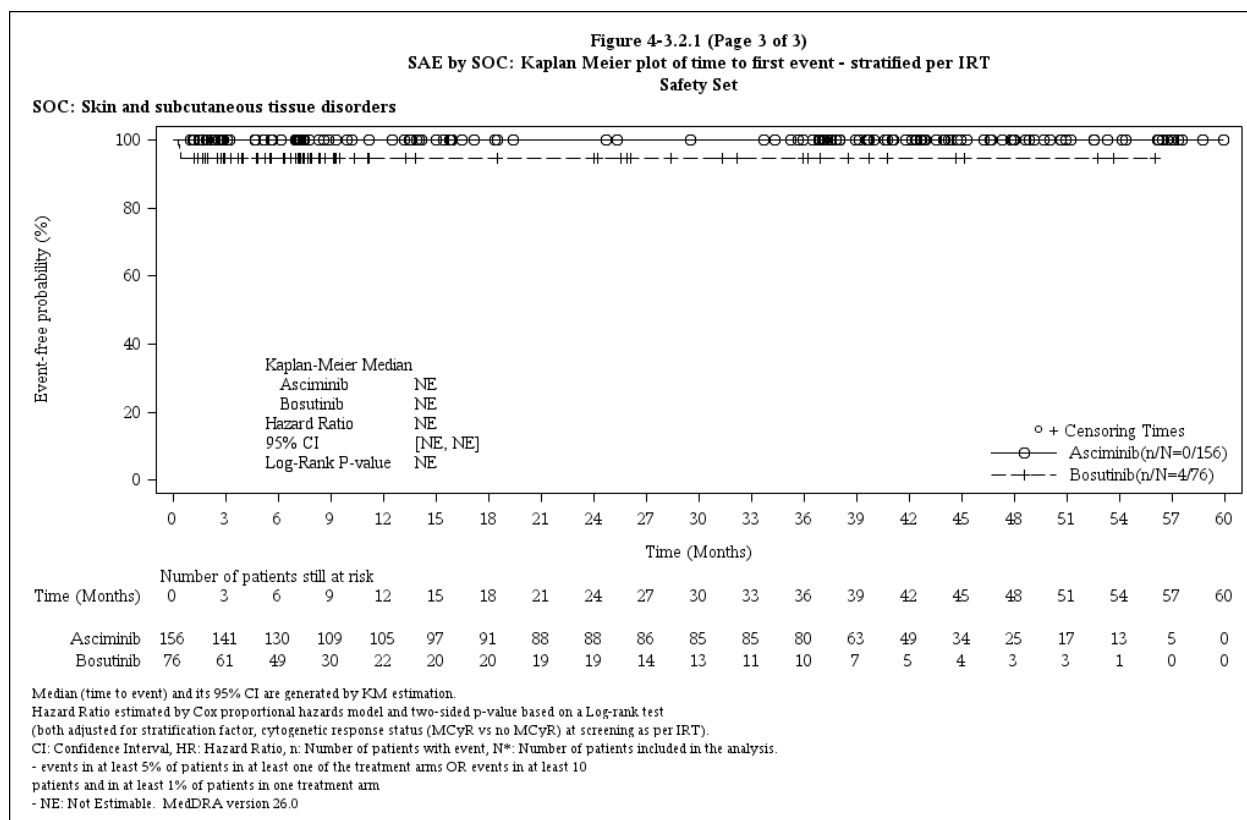


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwerwiegend) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

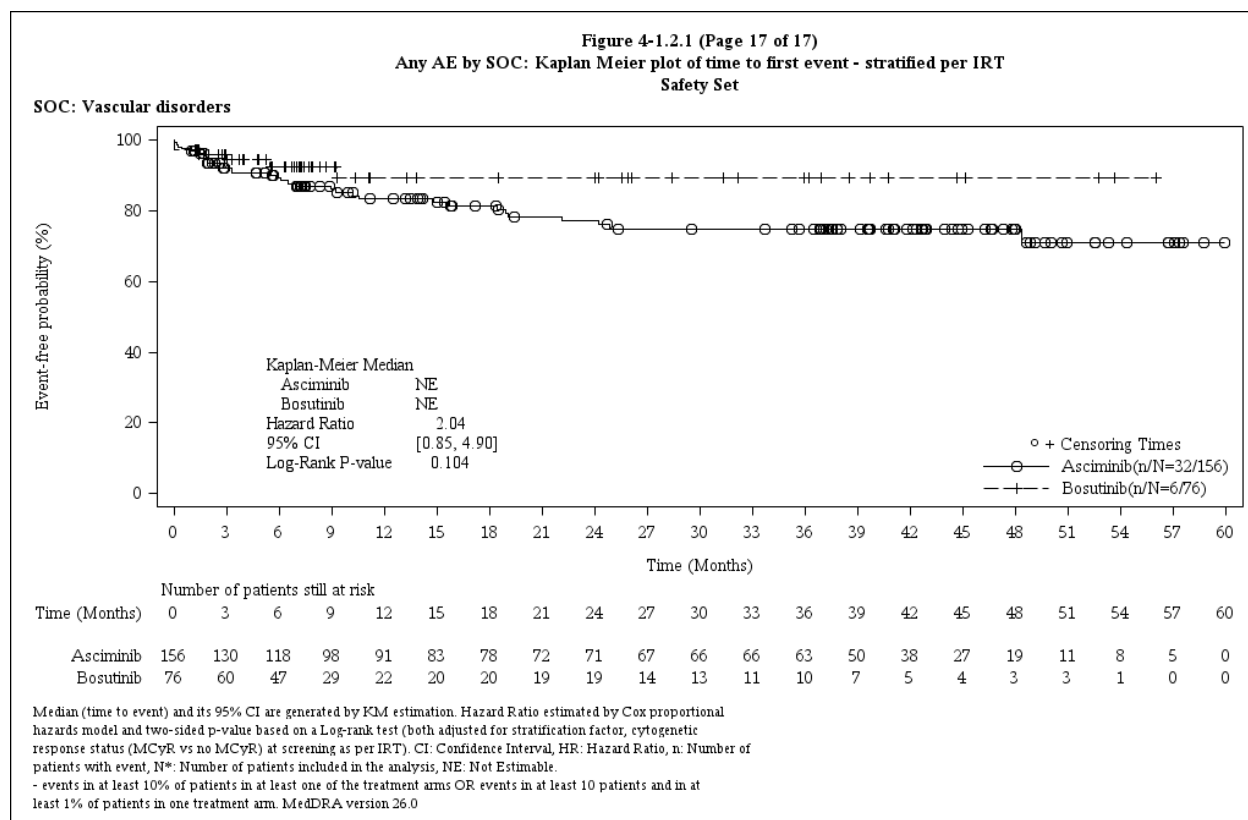


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Gefäßerkrankungen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

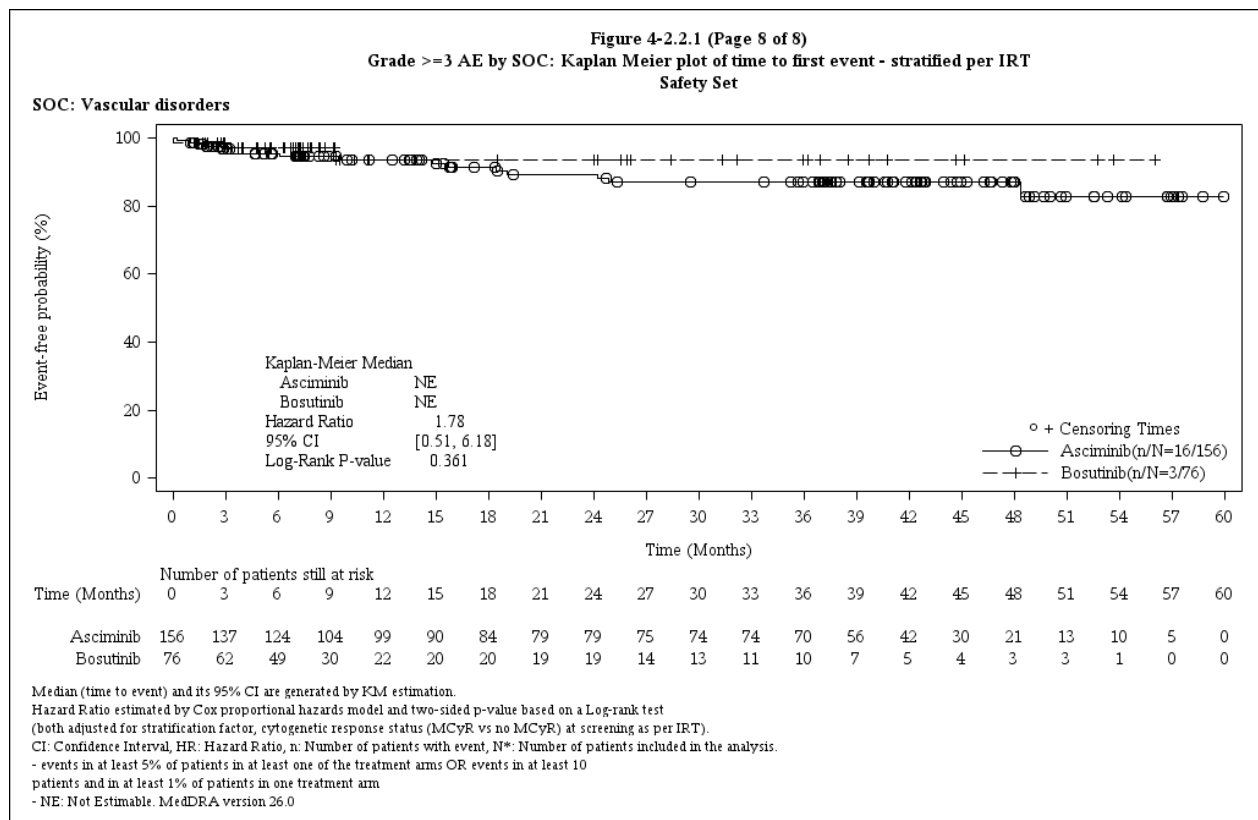


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE der SOC Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

UE nach PT	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Abdominalschmerz							
Jeglicher Schweregrad	156	14 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	12 (15,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,39 [0,18; 0,87]; 0,017
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet; da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet; da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Alaninaminotransferase erhöht							
Jeglicher Schweregrad	156	8 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	23 (30,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,11 [0,05; 0,26]; < 0,001
CTCAE-Grad ≥3	156	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	11 (14,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,04 [0,01; 0,31]; < 0,001
Schwerwiegend	Nicht berechnet; da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Anämie							
Jeglicher Schweregrad	156	16 (10,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	6 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,23 [0,48; 3,15]; 0,667
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet; da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet; da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Arthralgie							
Jeglicher Schweregrad	156	23 (14,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	2 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	4,38 [1,02; 18,71]; 0,030
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet; da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet; da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Aspartataminotransferase erhöht							
Jeglicher Schweregrad	156	9 (5,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	16 (21,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,21 [0,09; 0,47]; < 0,001
CTCAE-Grad ≥3	156	3 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,23 [0,05; 0,95]; 0,027
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						

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

UE nach PT	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Asthenie							
Jeglicher Schweregrad	156	14 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	4,63 [0,60; 35,64]; 0,106
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Rückenschmerzen							
Jeglicher Schweregrad	156	12 (7,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,47 [0,41; 5,29]; 0,549
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
COVID-19							
Jeglicher Schweregrad	156	17 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	52,96 [37,98; n.e.]	0,46 [0,17; 1,27]; 0,125
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Husten							
Jeglicher Schweregrad	156	14 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,07 [0,38; 3,00]; 0,891
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Diarrhö							
Jeglicher Schweregrad	156	20 (12,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	55 (72,4)	0,28 [0,10; 0,72]	0,09 [0,05; 0,15]; < 0,001
CTCAE-Grad ≥3	156	0	n.e. [n.e.; n.e.]	76	8 (10,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						

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

UE nach PT	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Schwindelgefühl							
Jeglicher Schweregrad	156	14 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	2 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,65 [0,60; 11,77]; 0,183
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Dyspepsie							
Jeglicher Schweregrad	156	11 (7,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,46 [0,40; 5,26]; 0,564
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Ermüdung							
Jeglicher Schweregrad	156	24 (15,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	8 (10,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,09 [0,48; 2,46]; 0,833
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Kopfschmerzen							
Jeglicher Schweregrad	156	30 (19,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	12 (15,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,99 [0,50; 1,95]; 0,987
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Hypertonie							
Jeglicher Schweregrad	156	23 (14,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,13 [0,73; 6,20]; 0,156
CTCAE-Grad ≥3	156	12 (7,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,37 [0,38; 4,96]; 0,625
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						

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

UE nach PT	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Schlaflosigkeit							
Jeglicher Schweregrad	156	11 (7,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	1 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	4,60 [0,59; 35,82]; 0,110
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Myalgie							
Jeglicher Schweregrad	156	10 (6,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,37 [0,37; 5,04]; 0,634
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Nasopharyngitis							
Jeglicher Schweregrad	156	18 (11,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	3 (3,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,36 [0,69; 8,05]; 0,157
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Übelkeit							
Jeglicher Schweregrad	156	18 (11,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	35 (46,1)	n.e. [1,35; n.e.]	0,16 [0,09; 0,29]; < 0,001
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Lipase erhöht							
Jeglicher Schweregrad	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
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	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						

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

UE nach PT	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Neutropenie							
Jeglicher Schweregrad	156	30 (19,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	13 (17,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,07 [0,56; 2,06]; 0,836
CTCAE-Grad ≥3	156	24 (15,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	9 (11,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,31 [0,61; 2,82]; 0,492
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Ödem peripher							
Jeglicher Schweregrad	156	12 (7,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	2 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,34 [0,52; 10,56]; 0,255
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schmerz in einer Extremität							
Jeglicher Schweregrad	156	15 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,18 [0,42; 3,28]; 0,750
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Thrombozytenzahl vermindert							
Jeglicher Schweregrad	156	11 (7,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,00 [0,34; 2,88]; 0,993
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Ausschlag							
Jeglicher Schweregrad	156	15 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	18 (23,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,29 [0,14; 0,58]; < 0,001
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						

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

UE nach PT	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Thrombozytopenie							
Jeglicher Schweregrad	156	36 (23,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	11 (14,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,59 [0,81; 3,12]; 0,179
CTCAE-Grad ≥3	156	28 (17,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	5 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,79 [1,08; 7,23]; 0,027
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Infektion der oberen Atemwege							
Jeglicher Schweregrad	156	14 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	4 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,20 [0,39; 3,72]; 0,749
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Erbrechen							
Jeglicher Schweregrad	156	12 (7,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	76	20 (26,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,22 [0,11; 0,46]; < 0,001
CTCAE-Grad ≥3	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
Schwerwiegend	Nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).						
UE: unerwünschtes Ereignis, PT: Preferred Term, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), IRT: Interactive Response Technology							
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.							

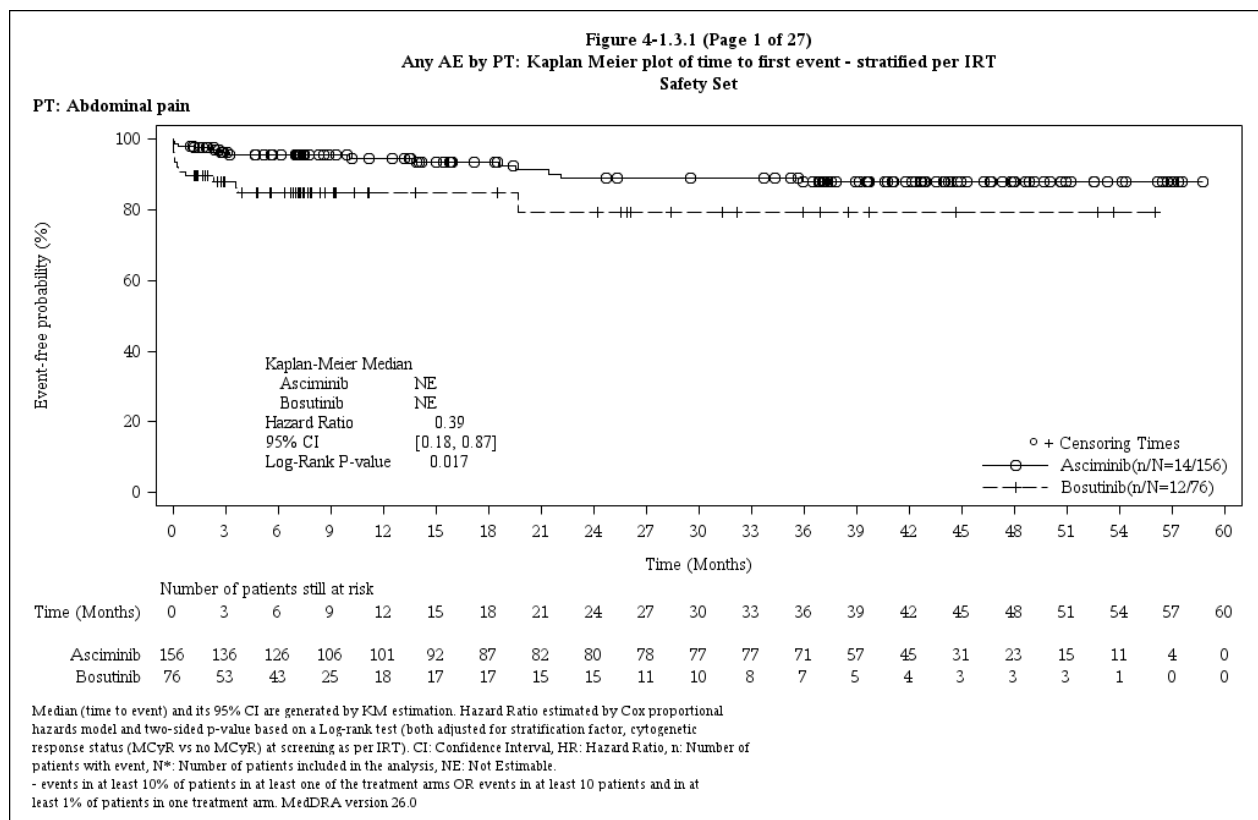


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Abdominalschmerz (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

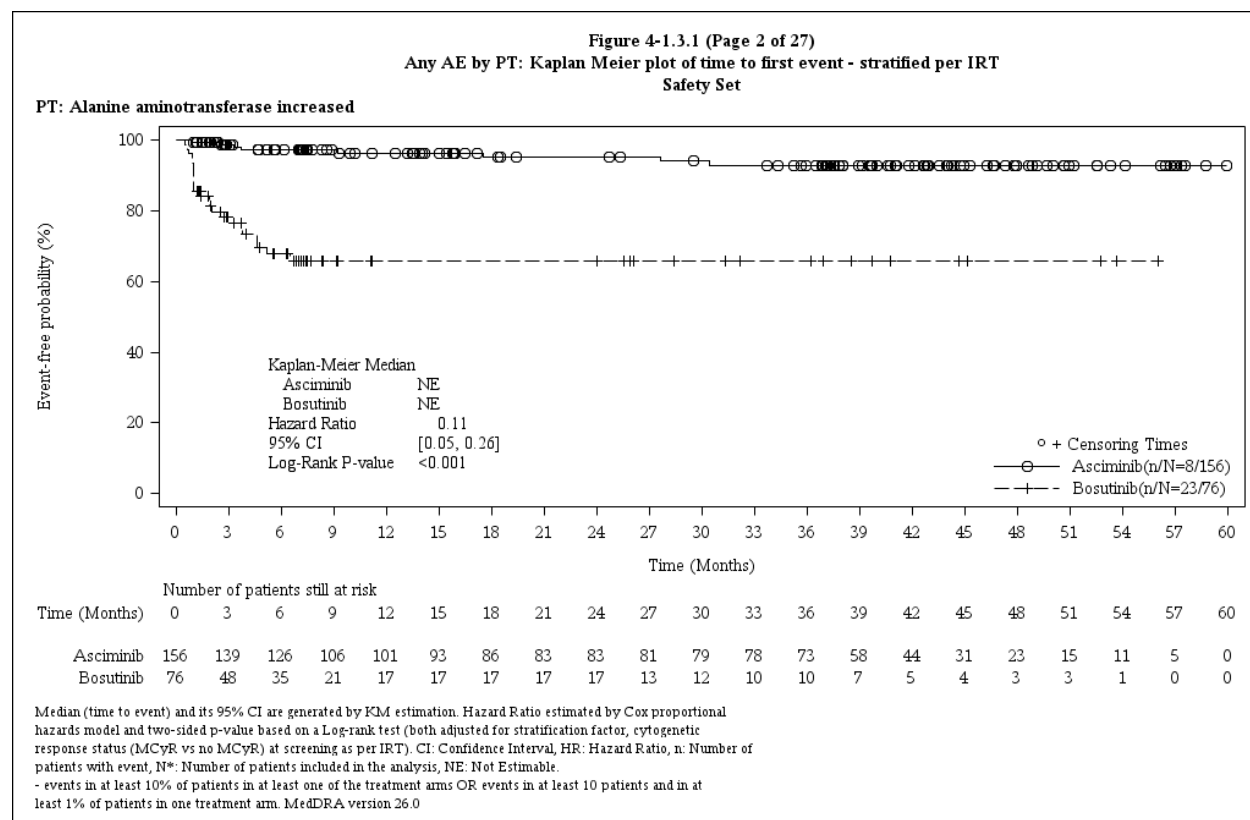


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Alaninaminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

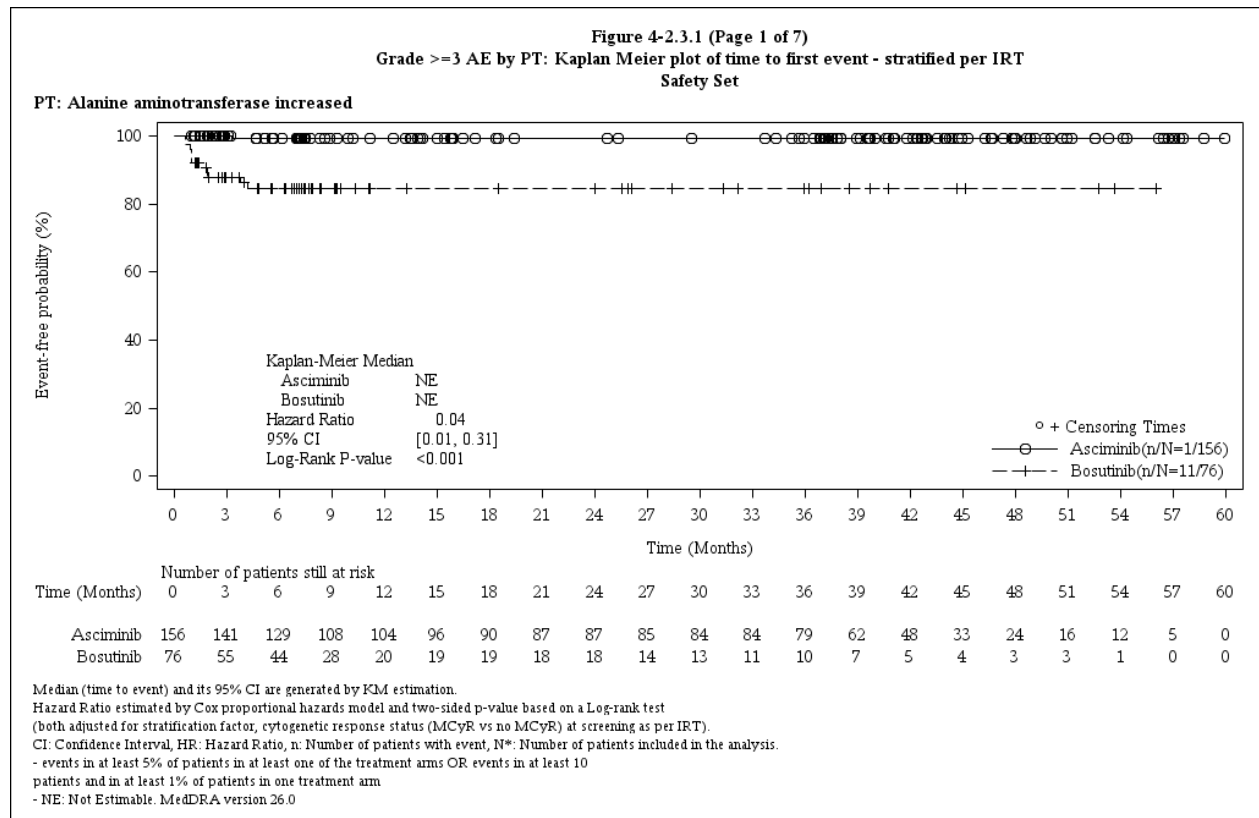


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

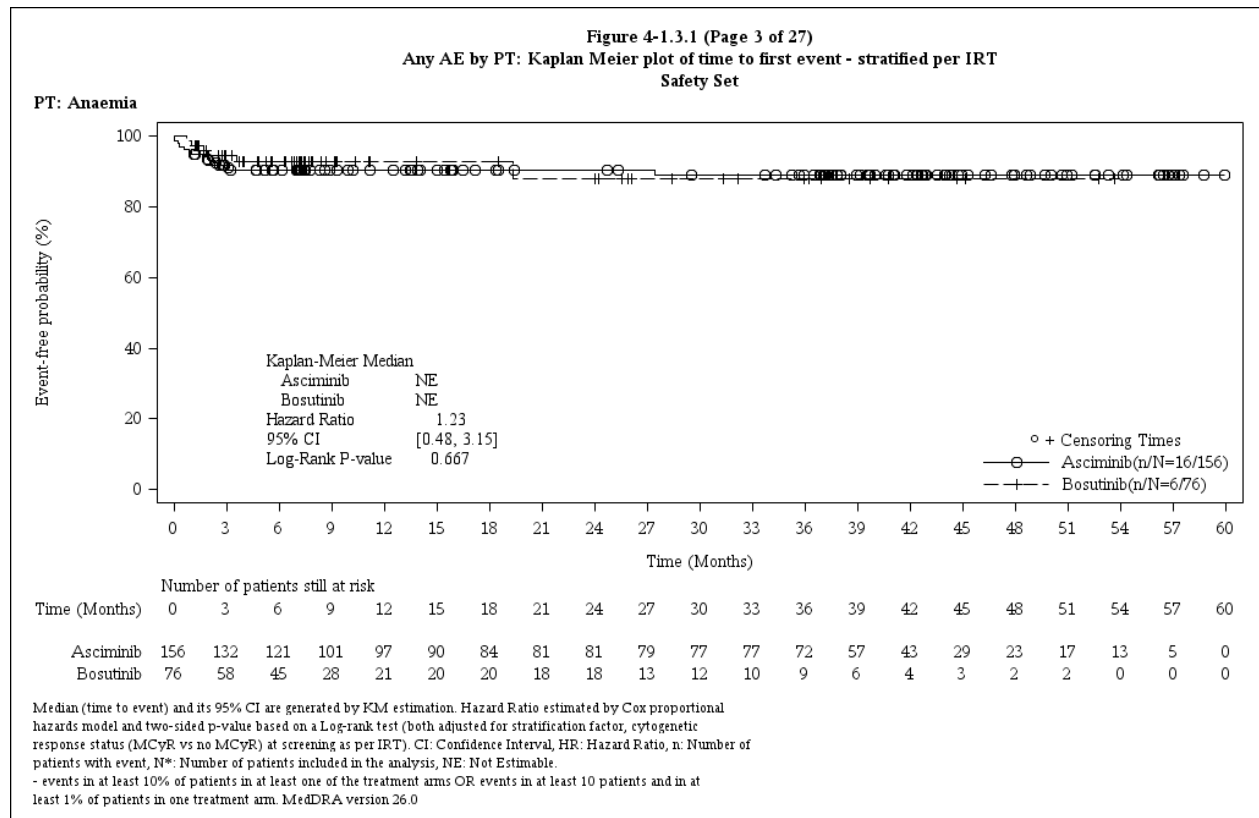


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Anämie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

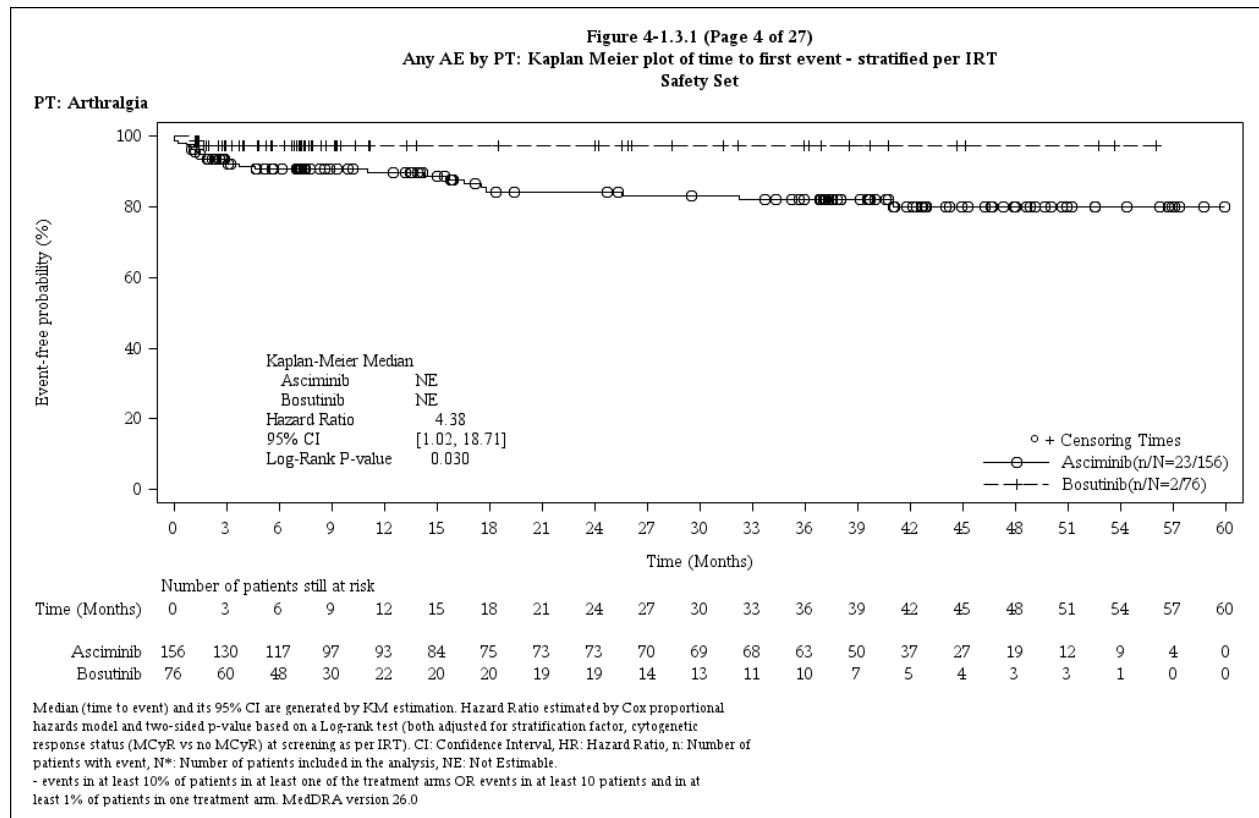


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Arthralgie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

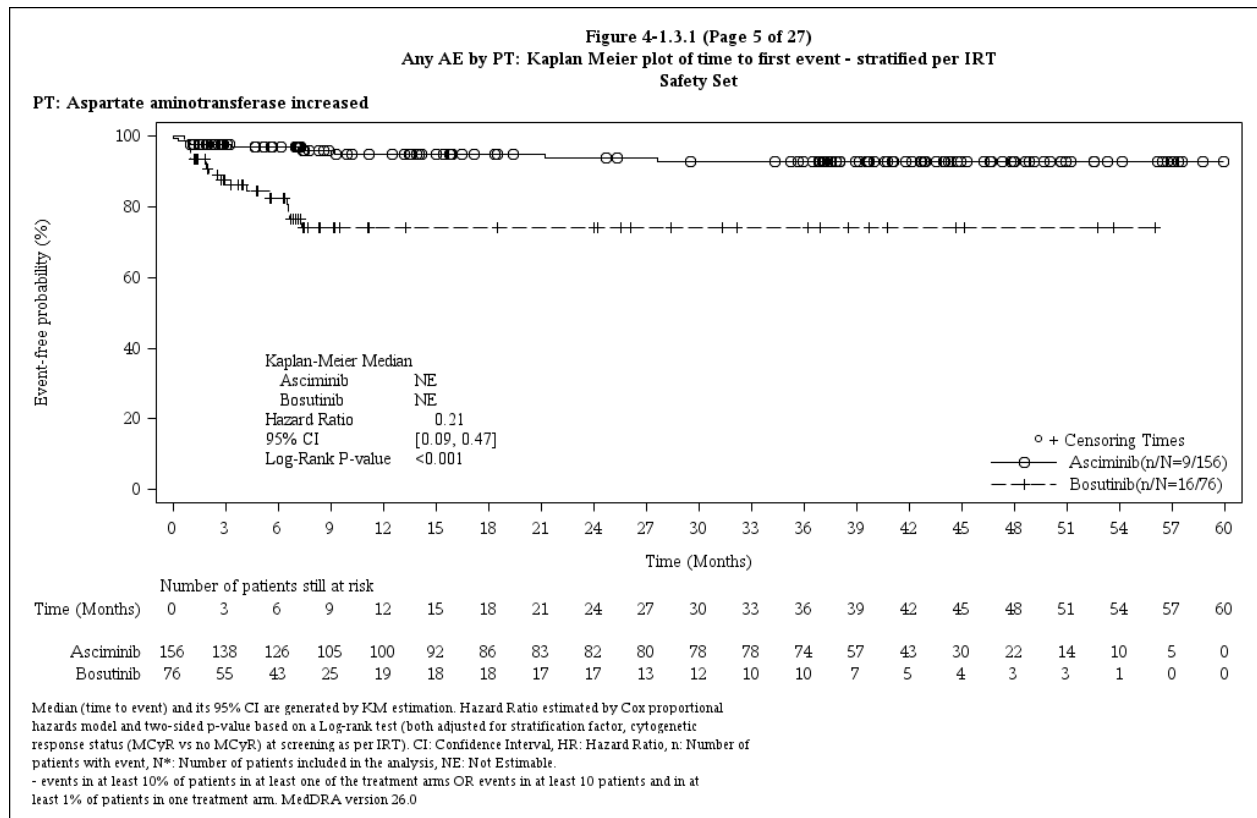


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Aspartataminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

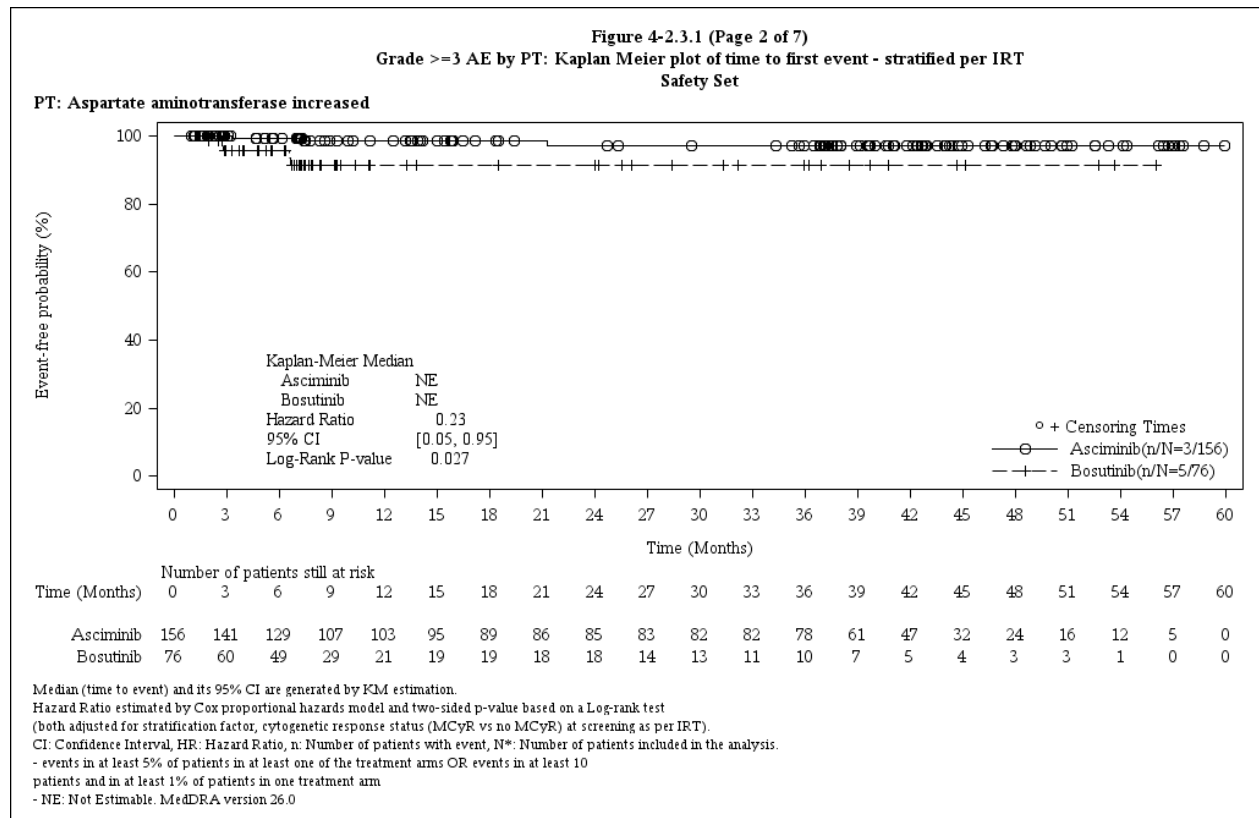


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Aspartataminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

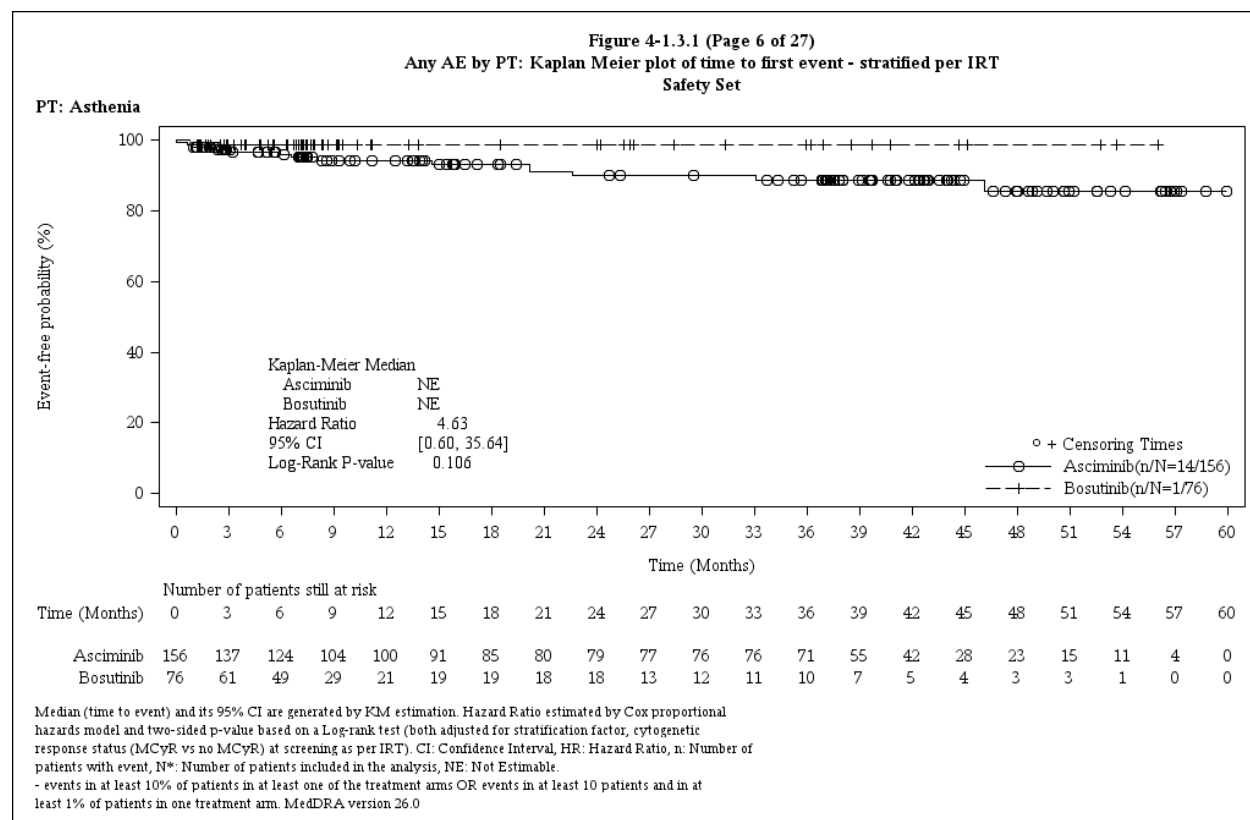


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Asthenie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

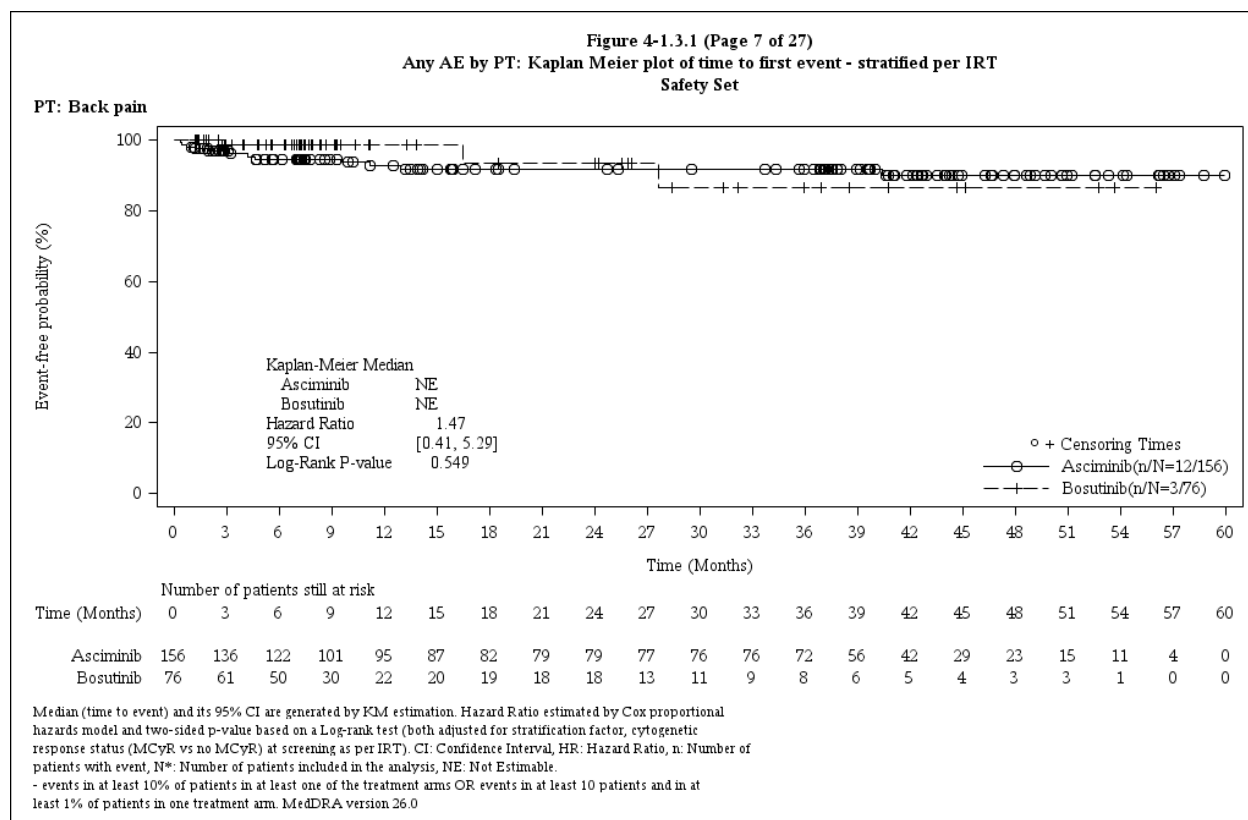


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Rückenschmerzen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

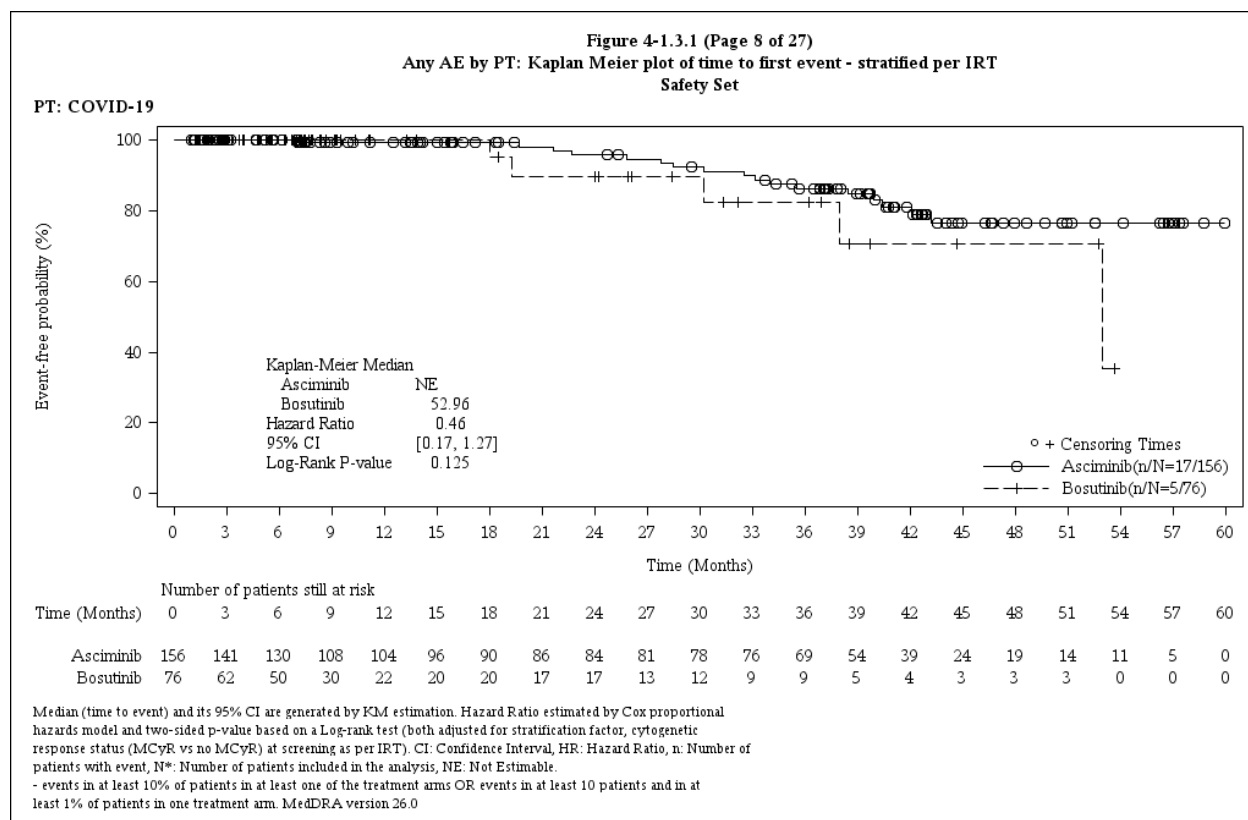


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT COVID-19 (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

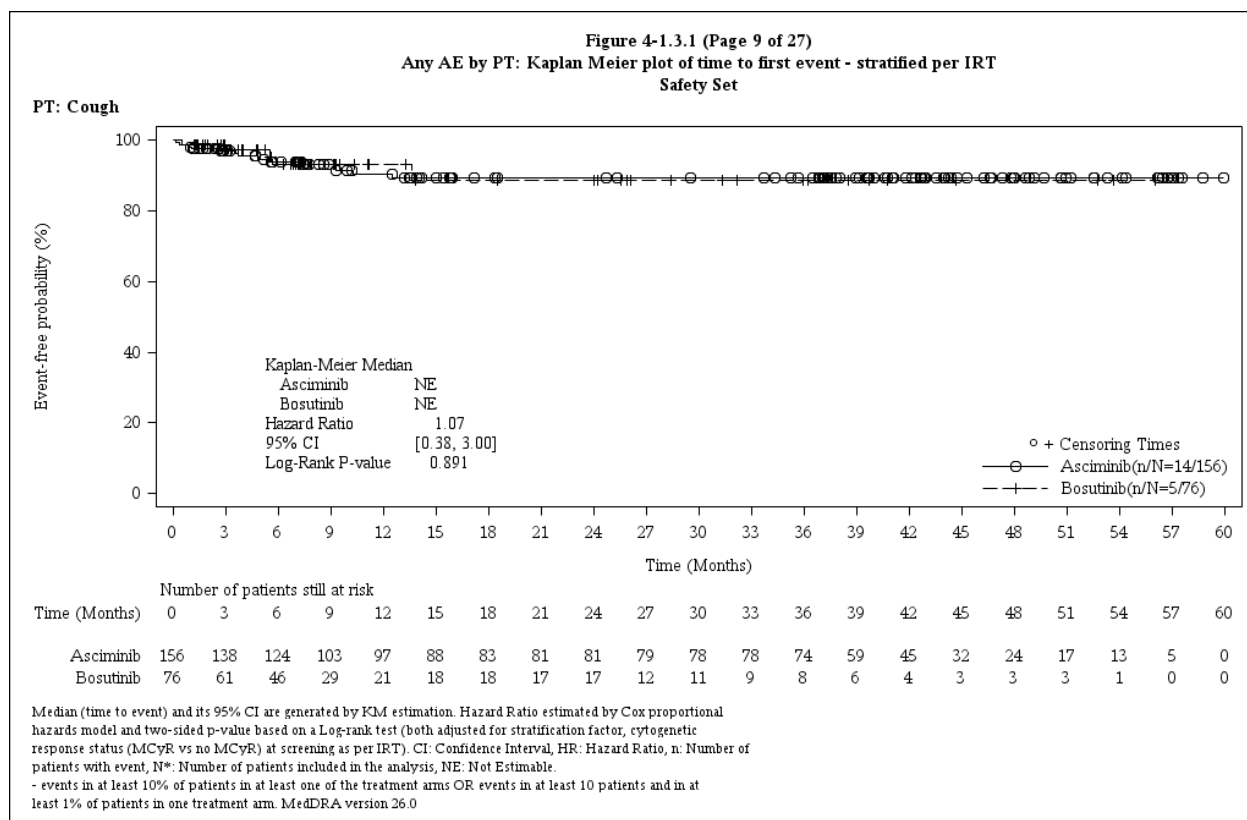


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Husten (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

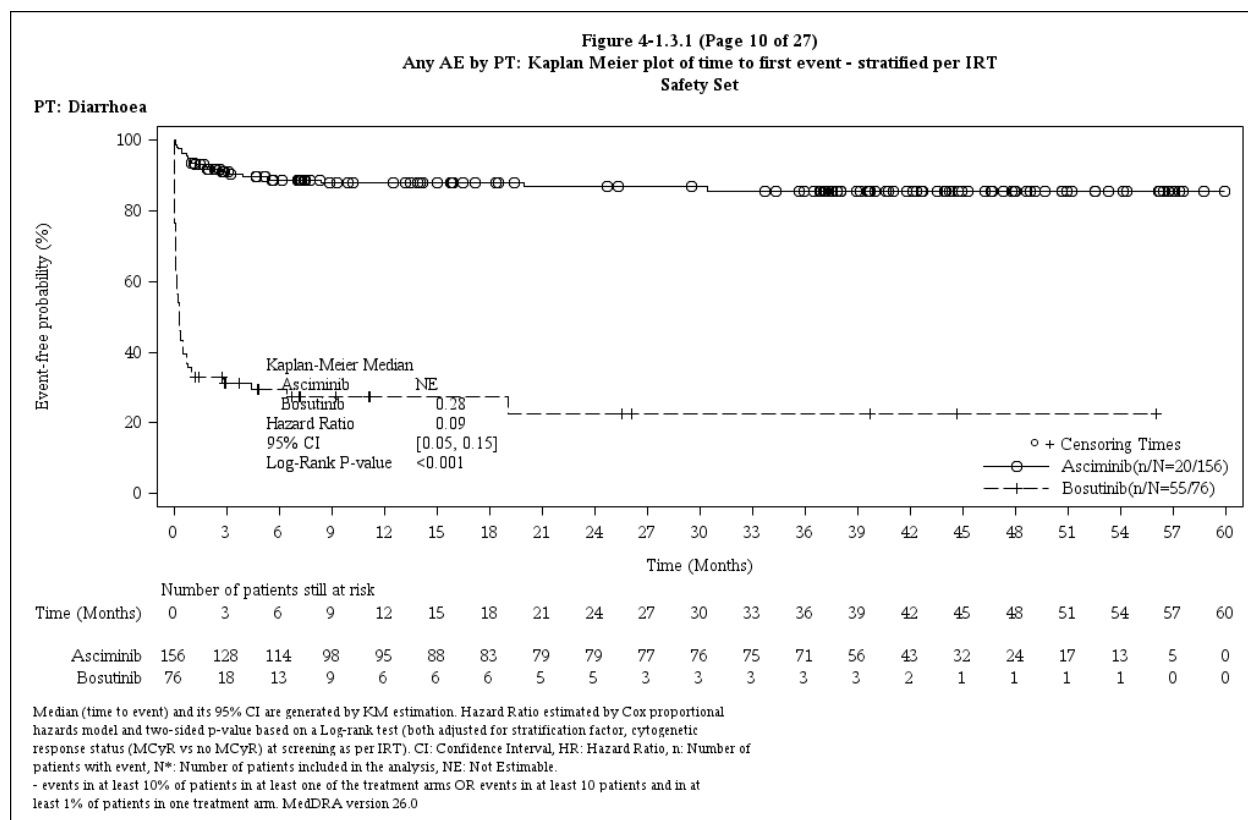


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Diarrhö (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

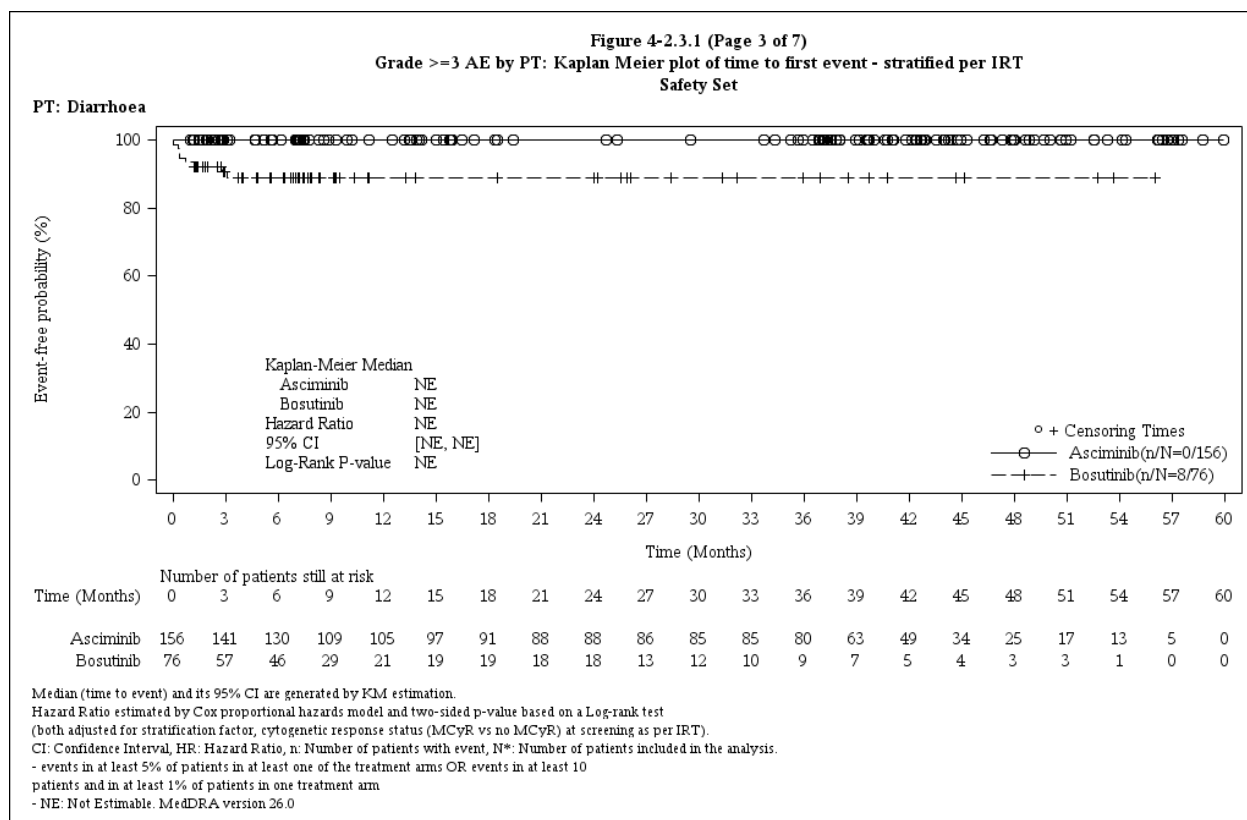


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

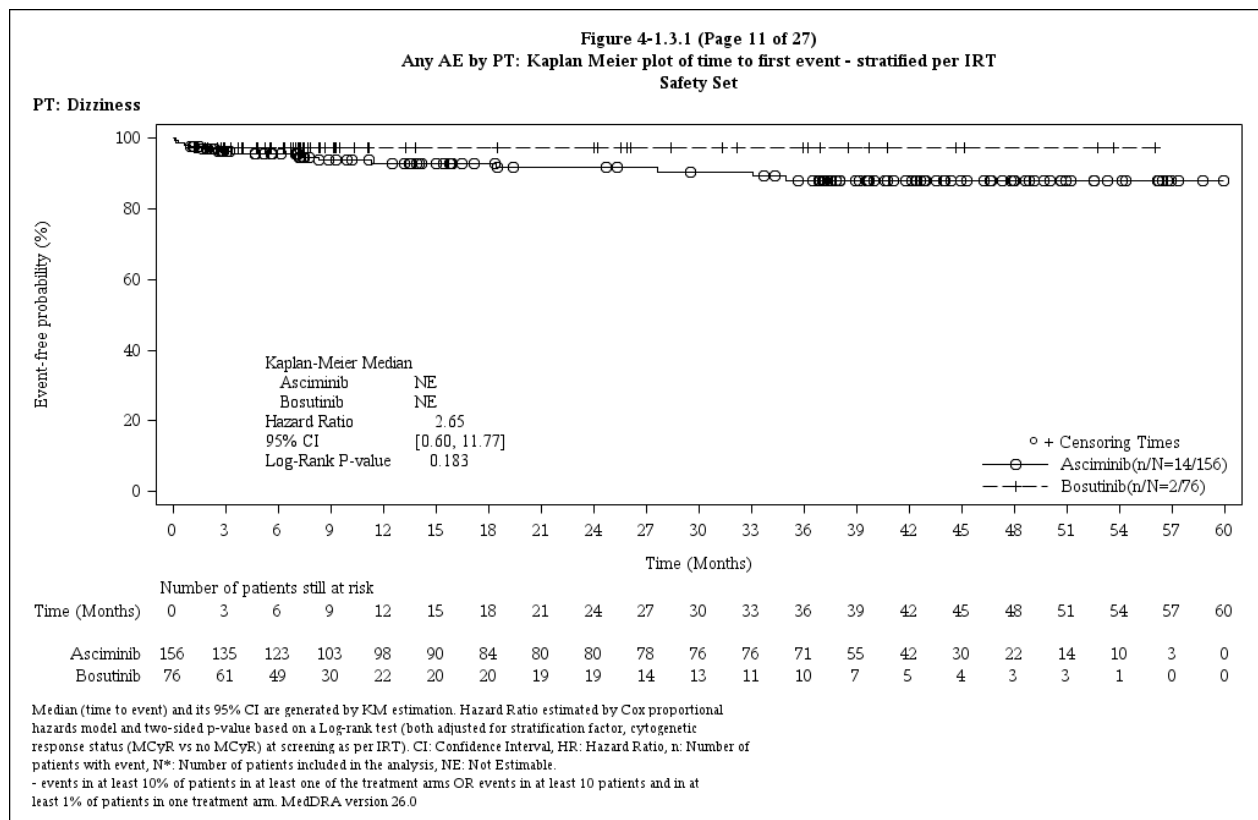


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Schwindelgefühl (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

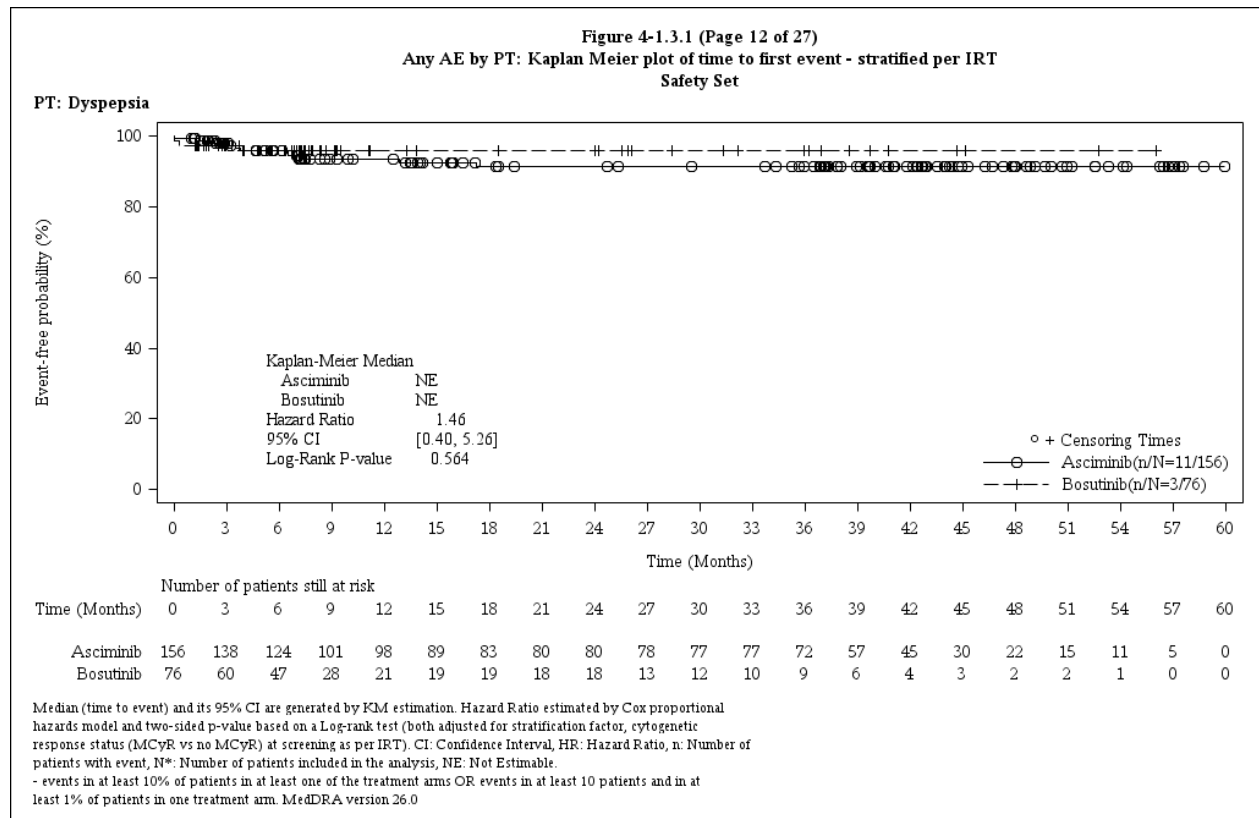


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Dyspepsie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

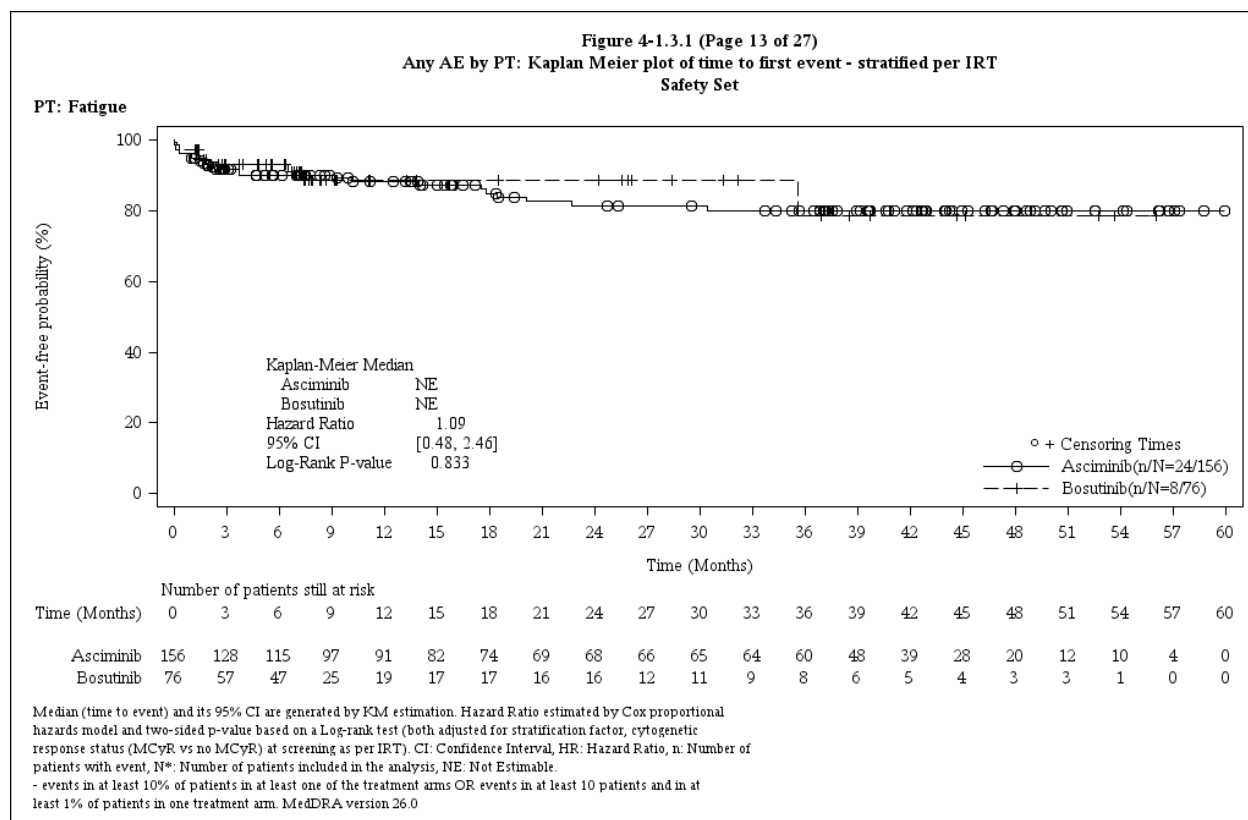


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Ermüdung (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

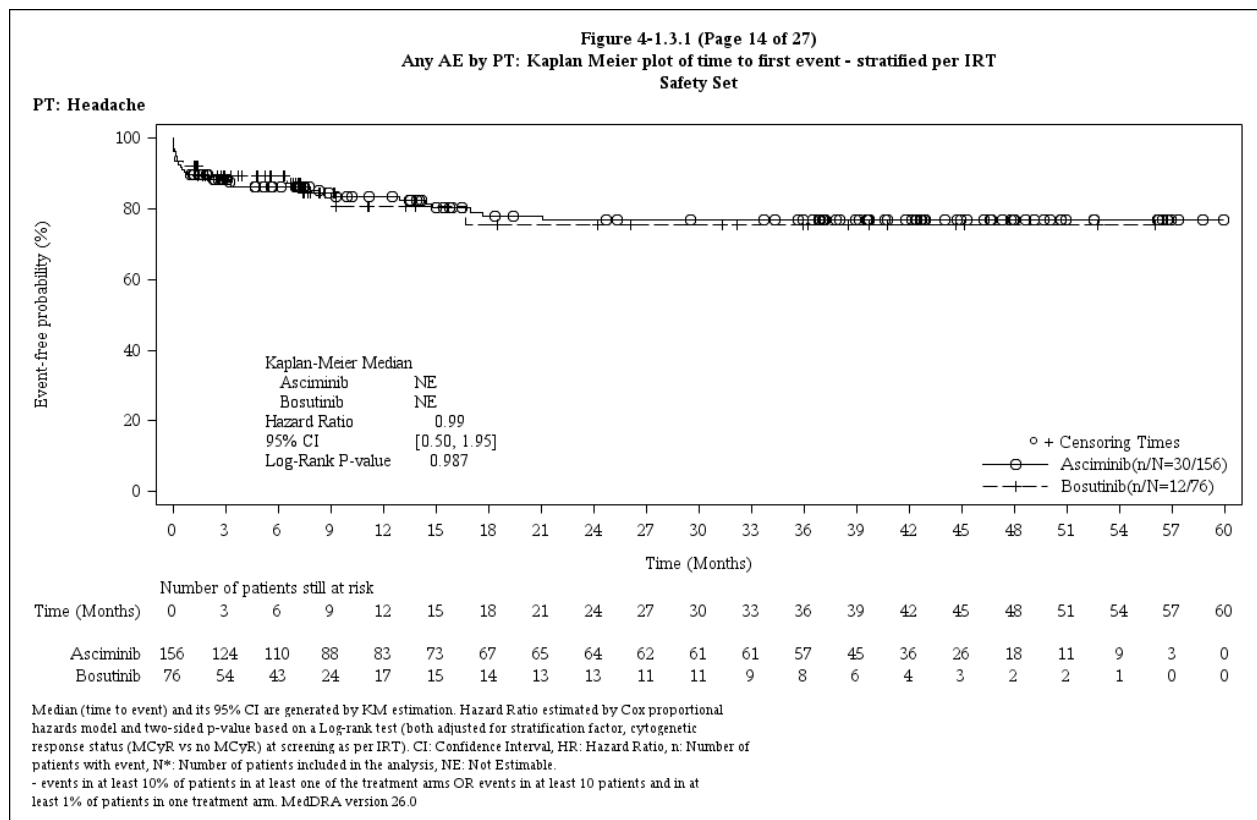


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Kopfschmerzen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

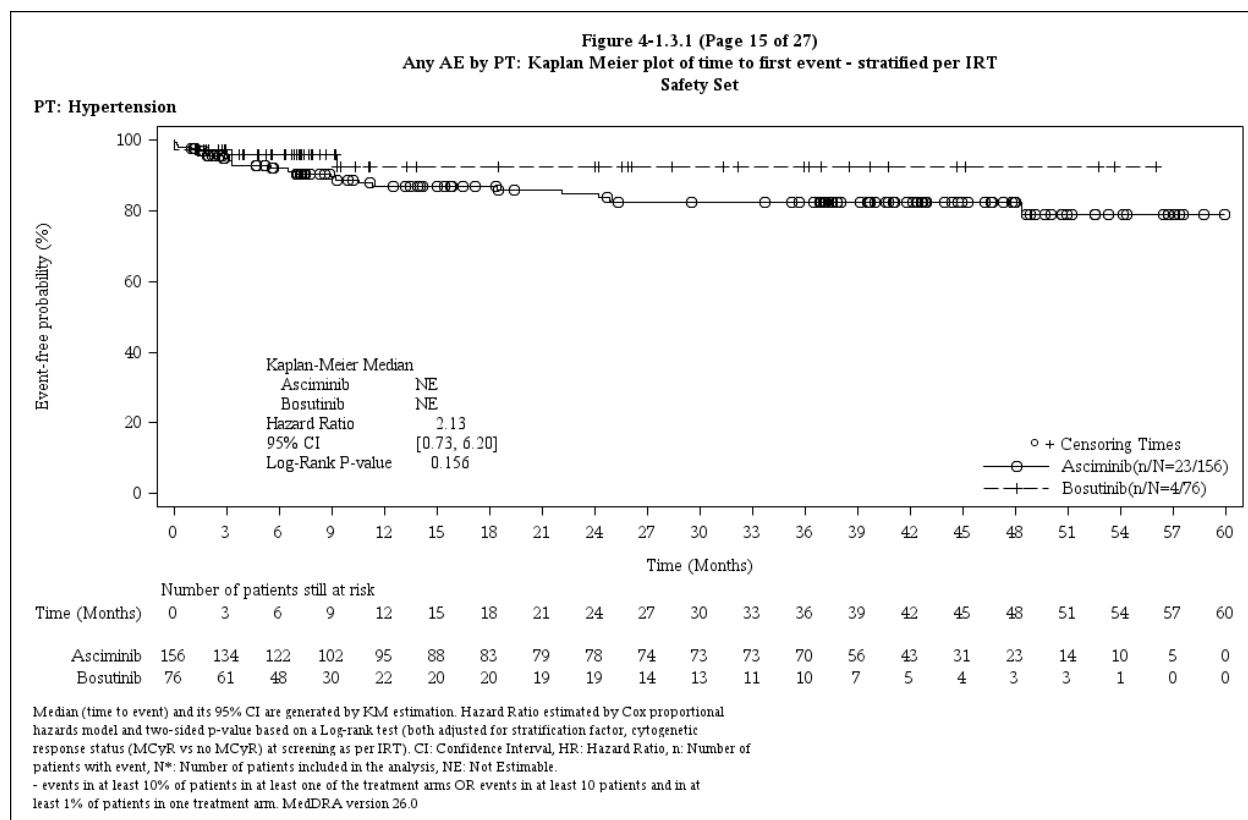


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Hypertonie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

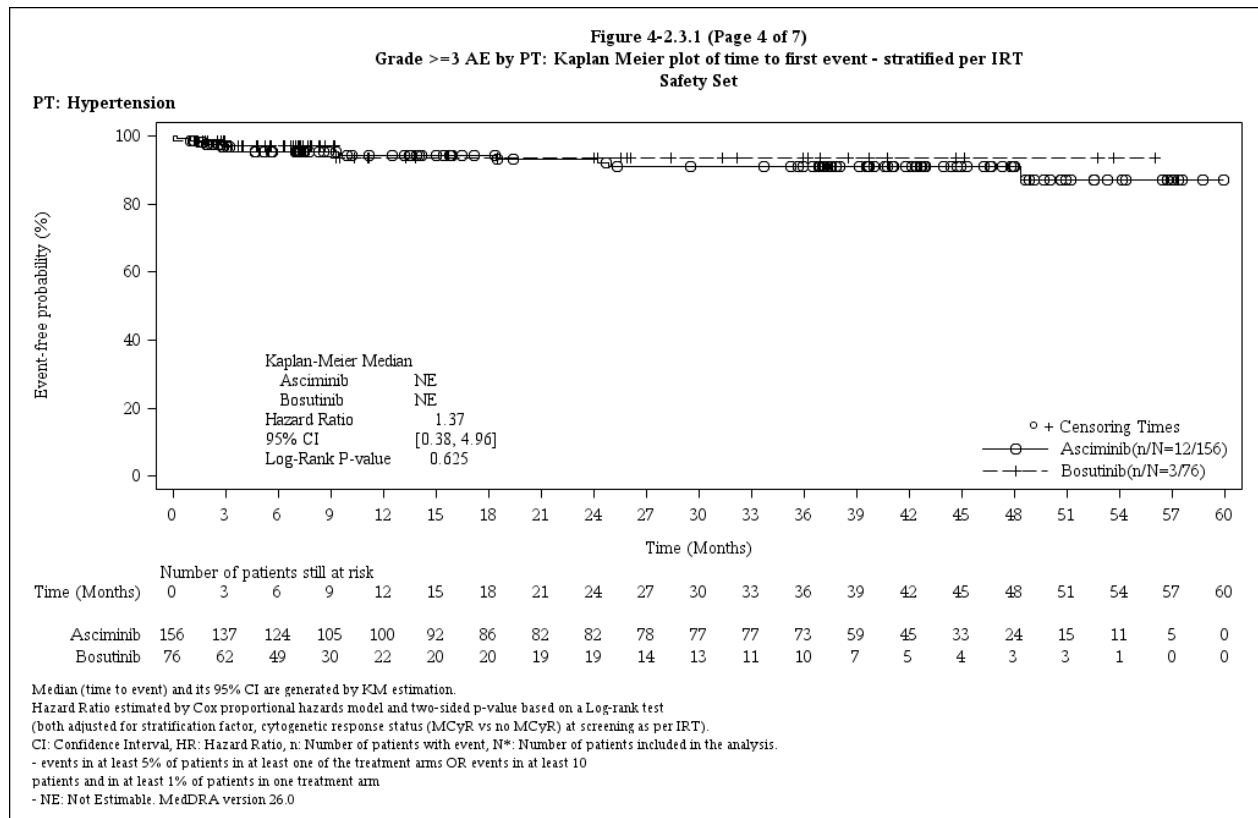


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Hypertonie (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

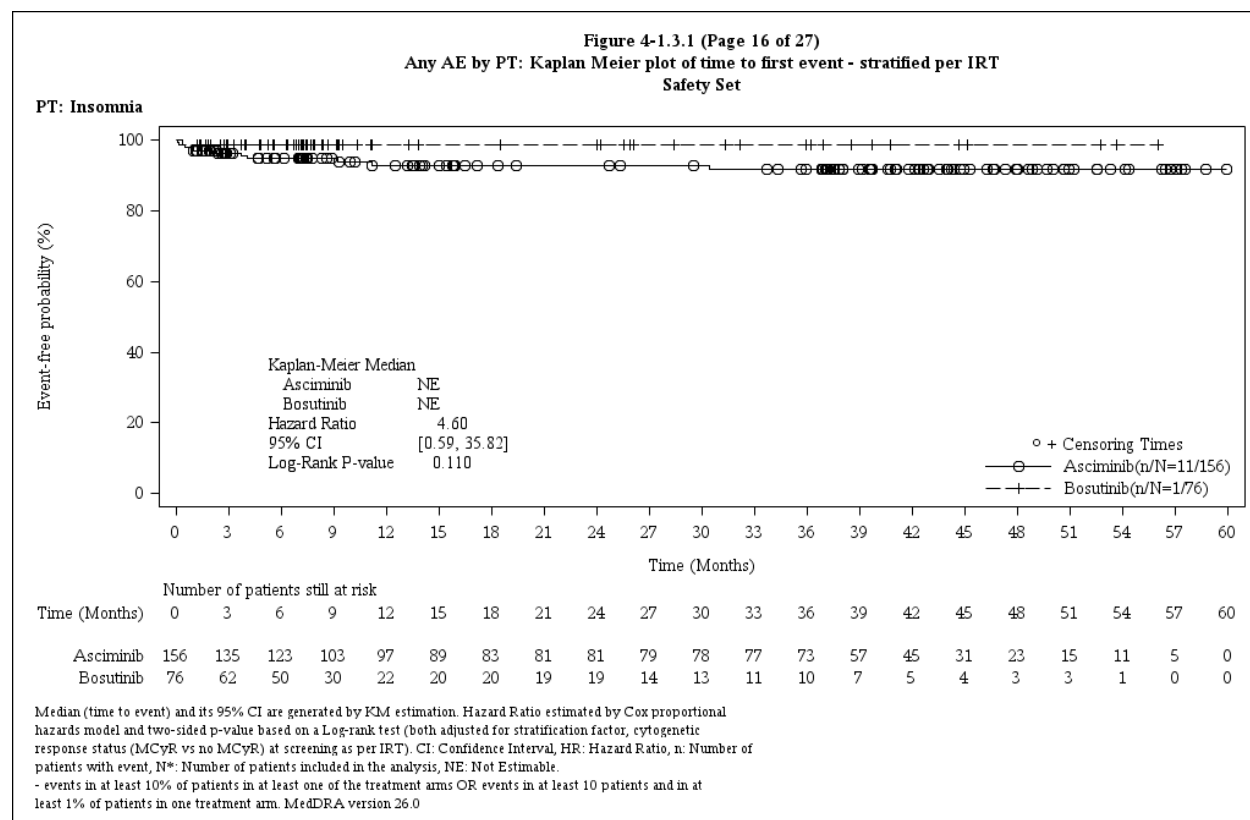


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Schlaflosigkeit (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

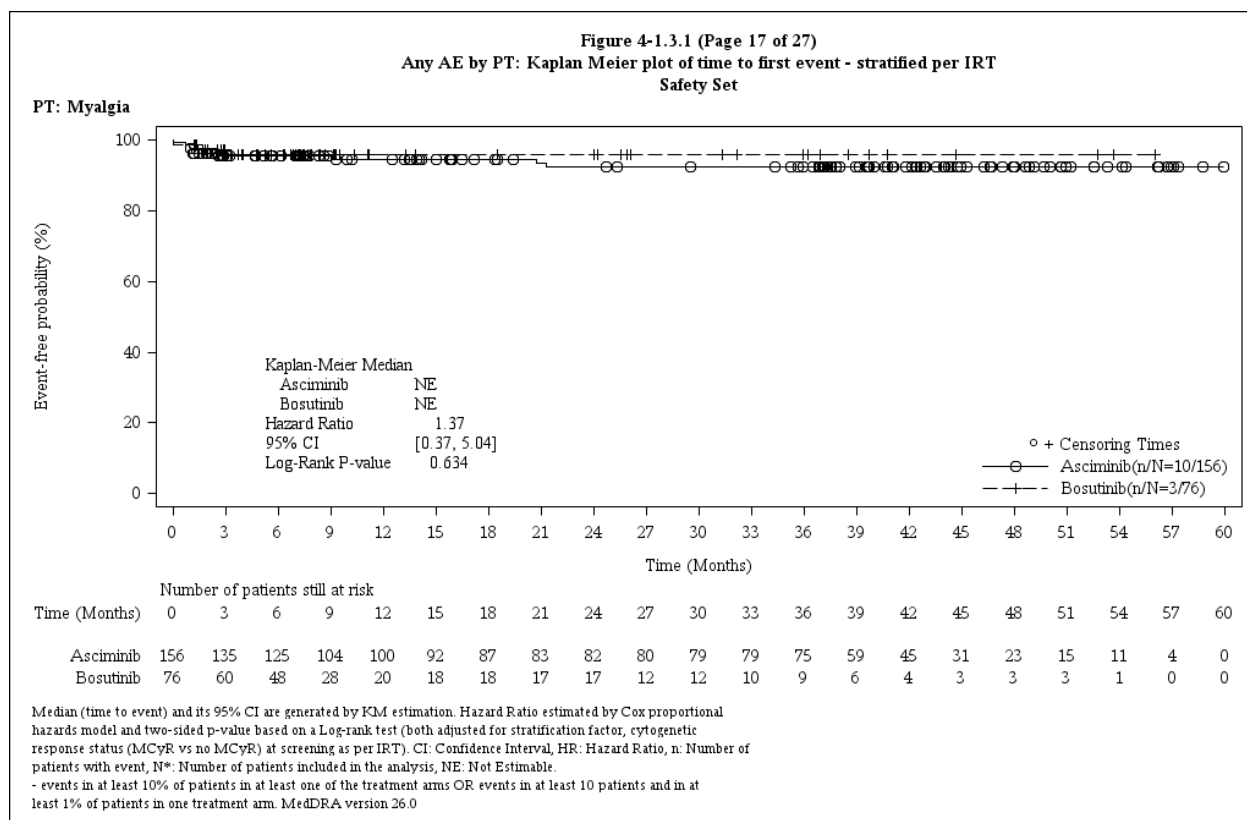


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Myalgie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

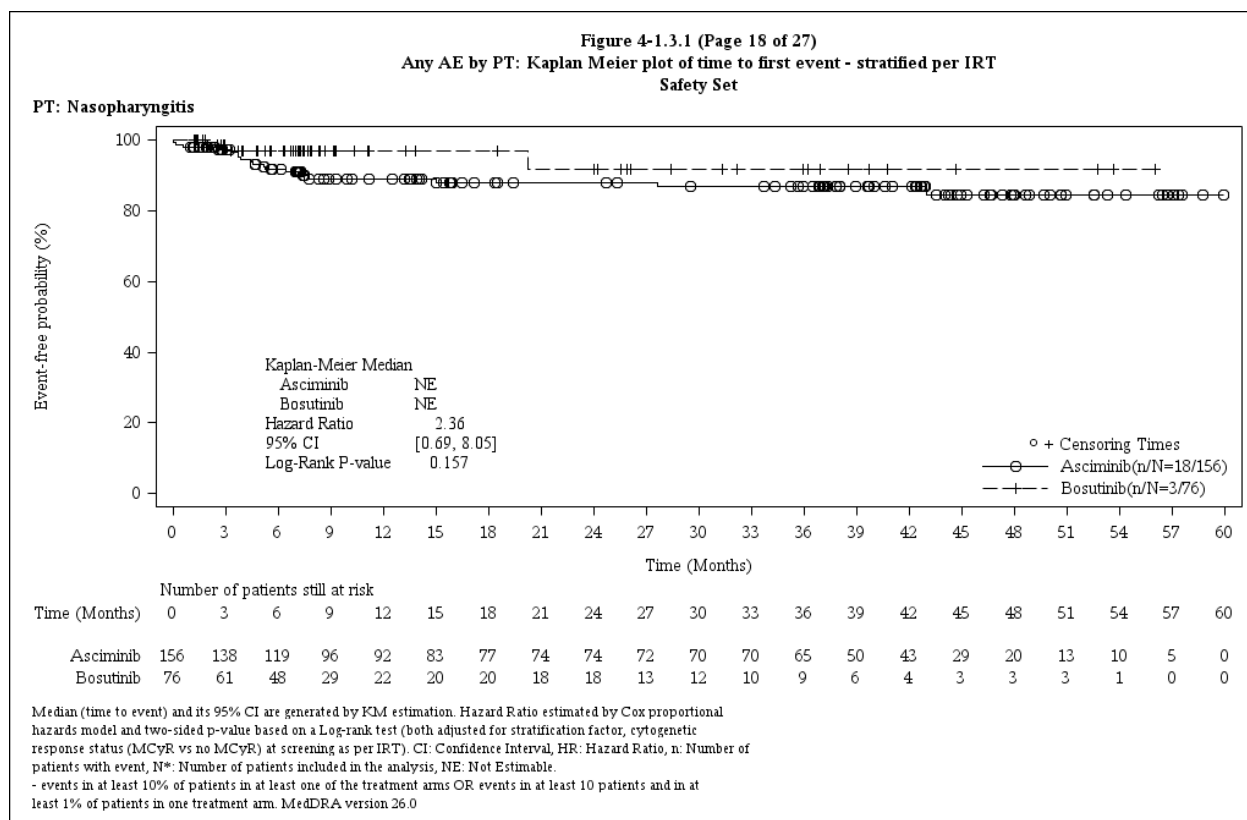


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Nasopharyngitis (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

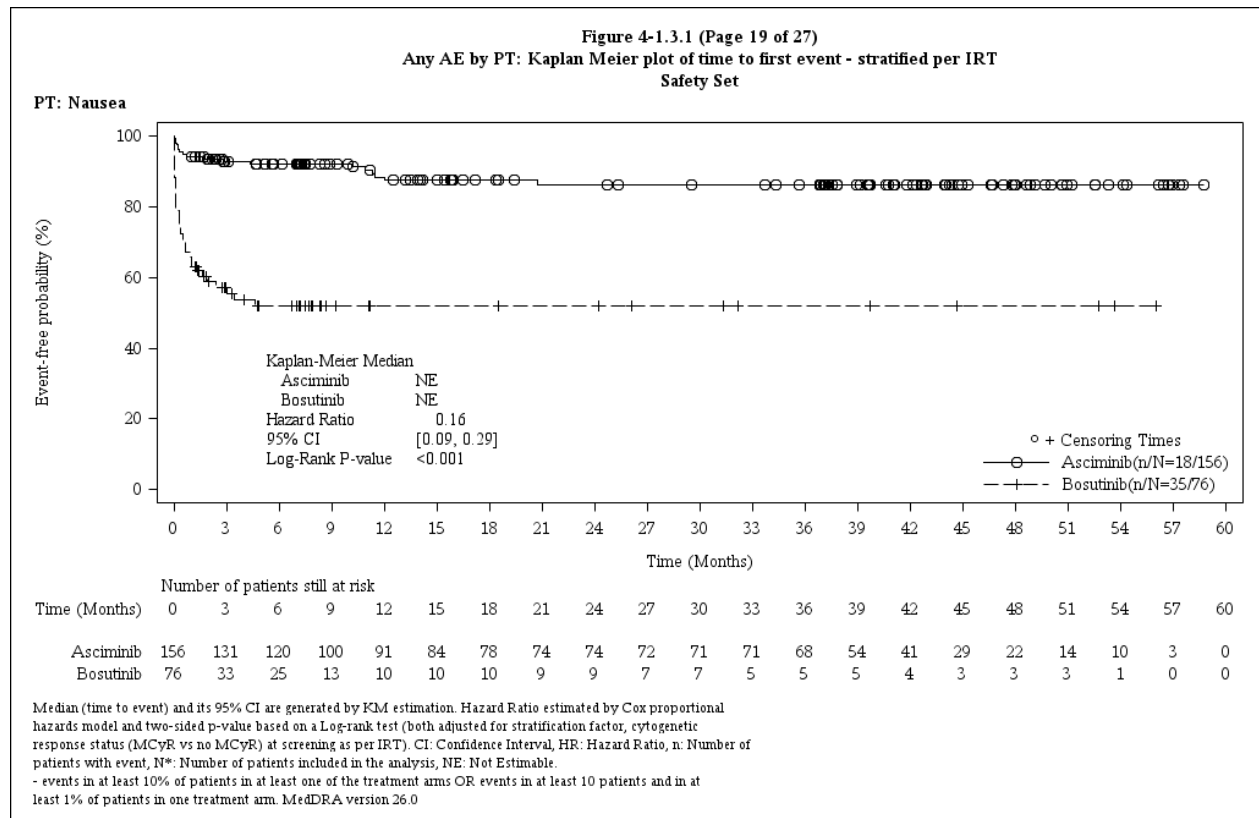


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Übelkeit (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

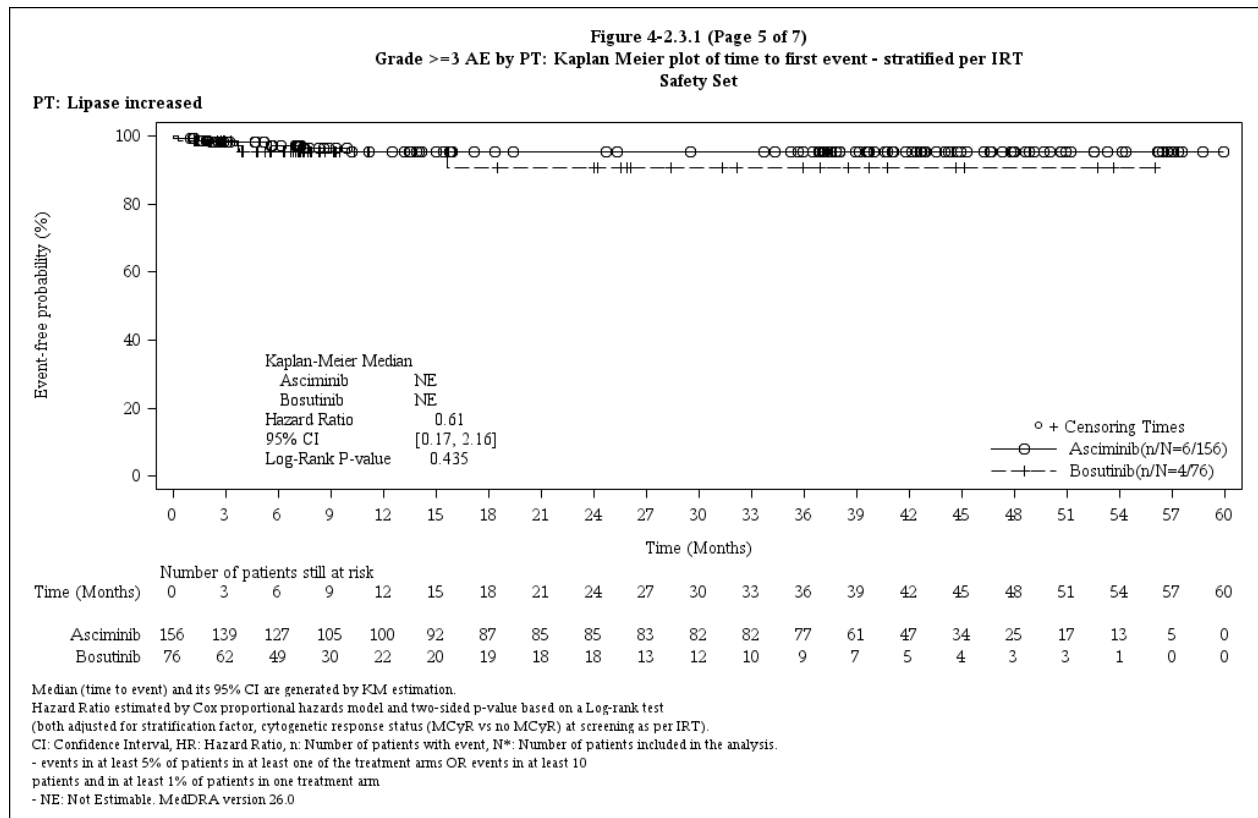


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

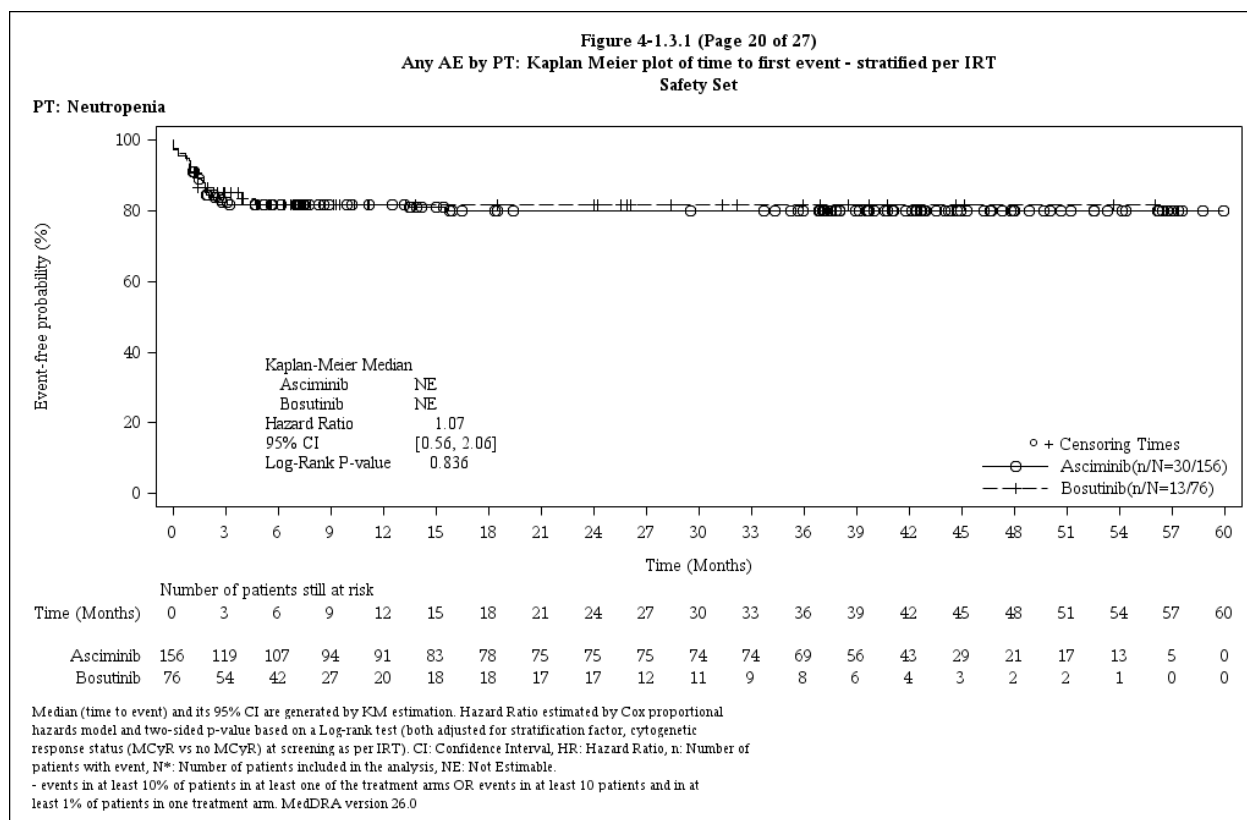


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Neutropenie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

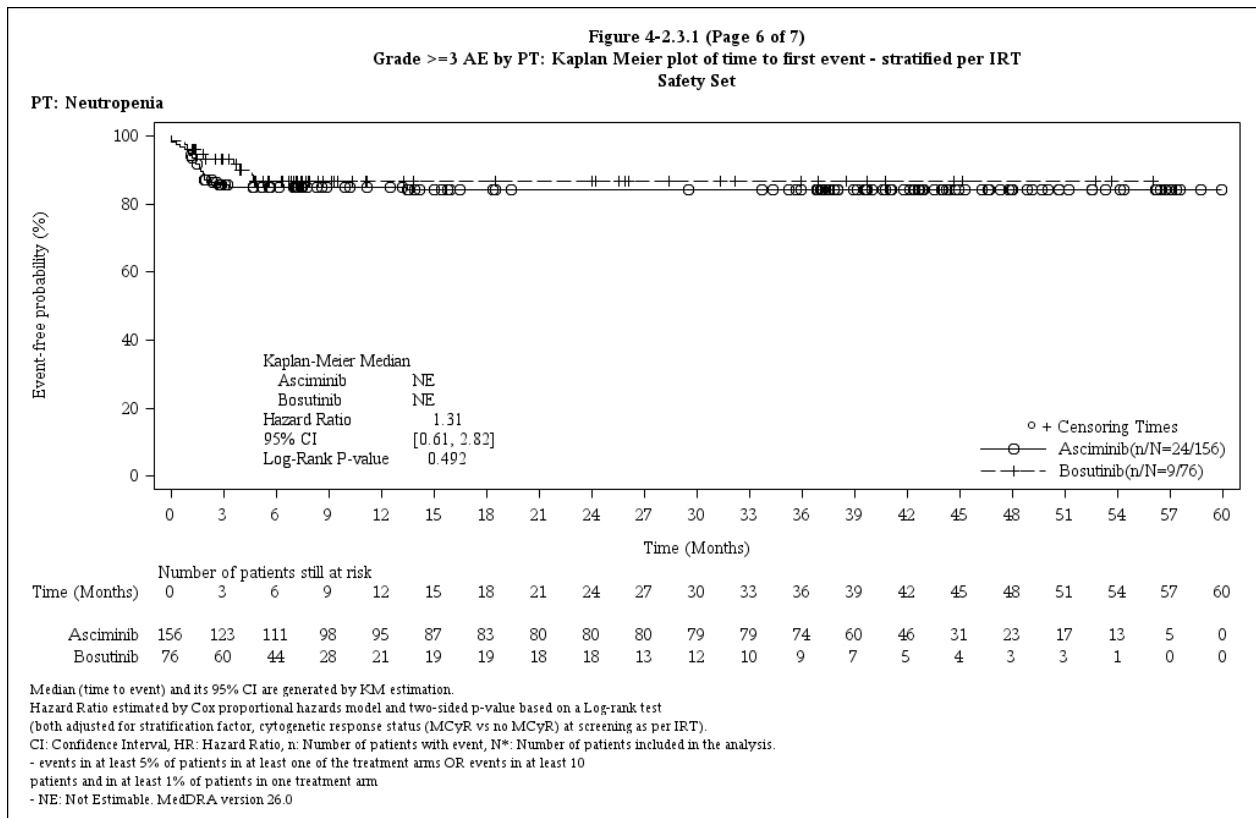


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

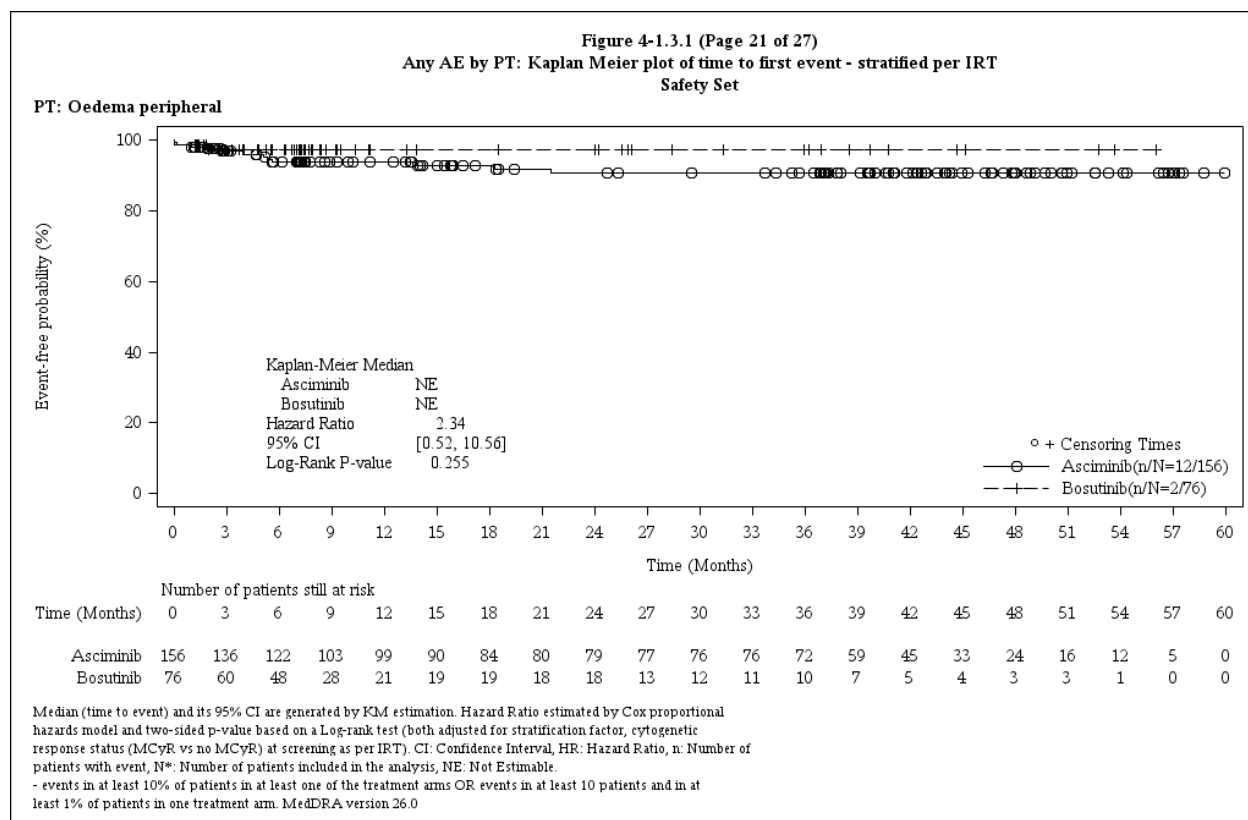


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Ödem peripher (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

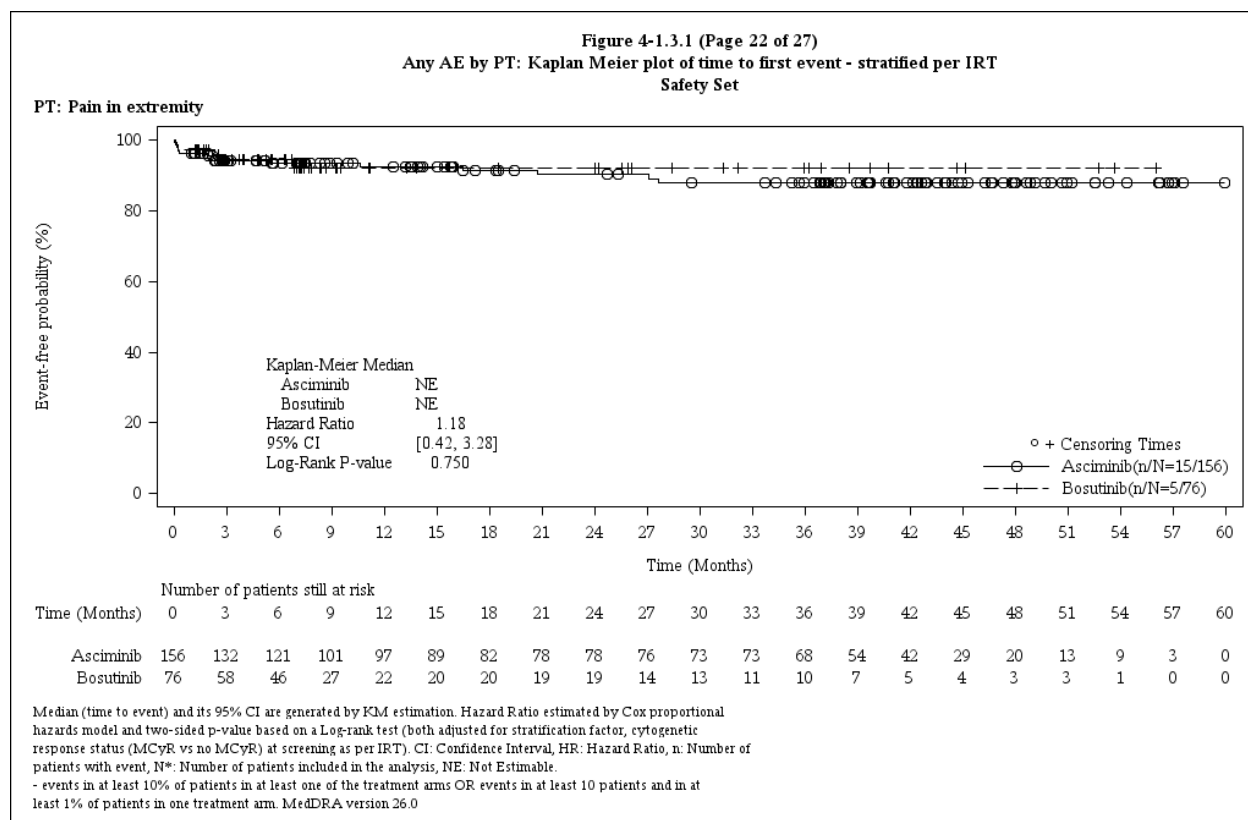


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Schmerz in einer Extremität (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

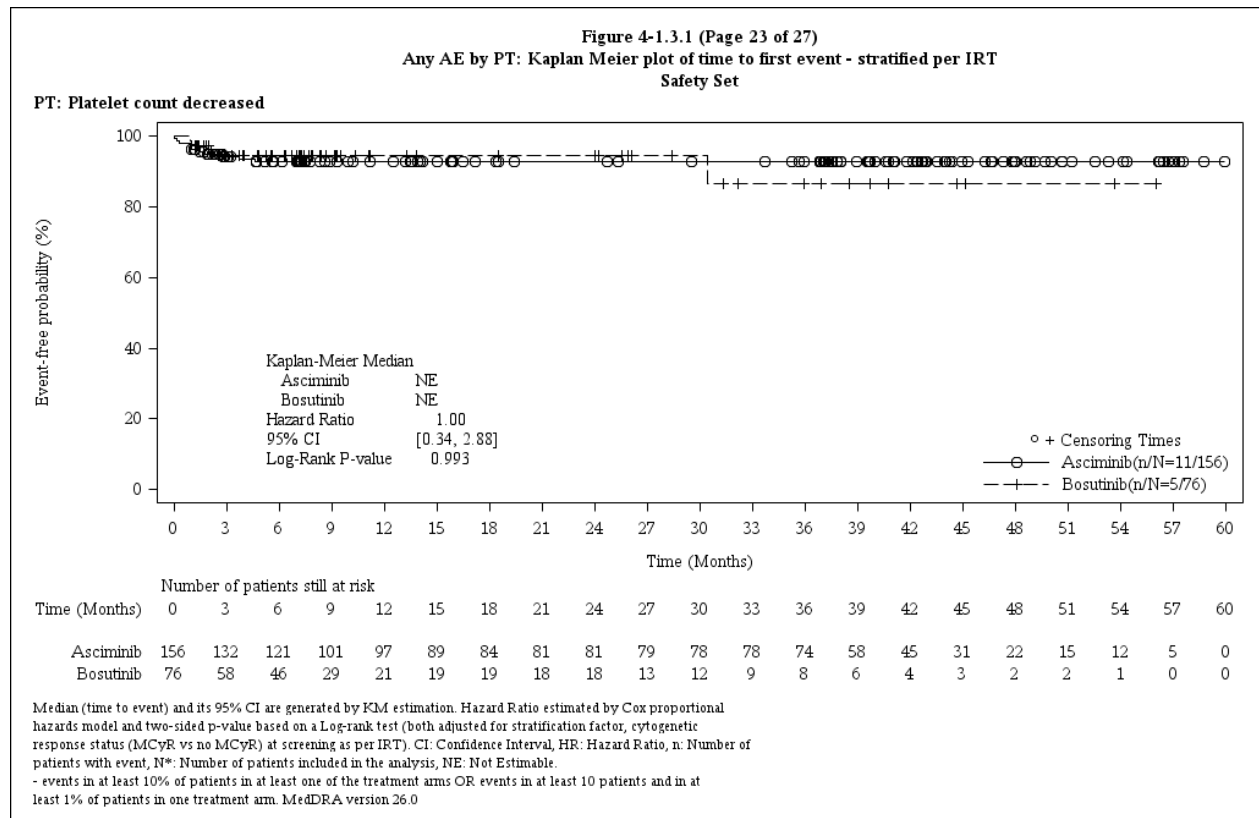


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Thrombozytenzahl vermindert (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

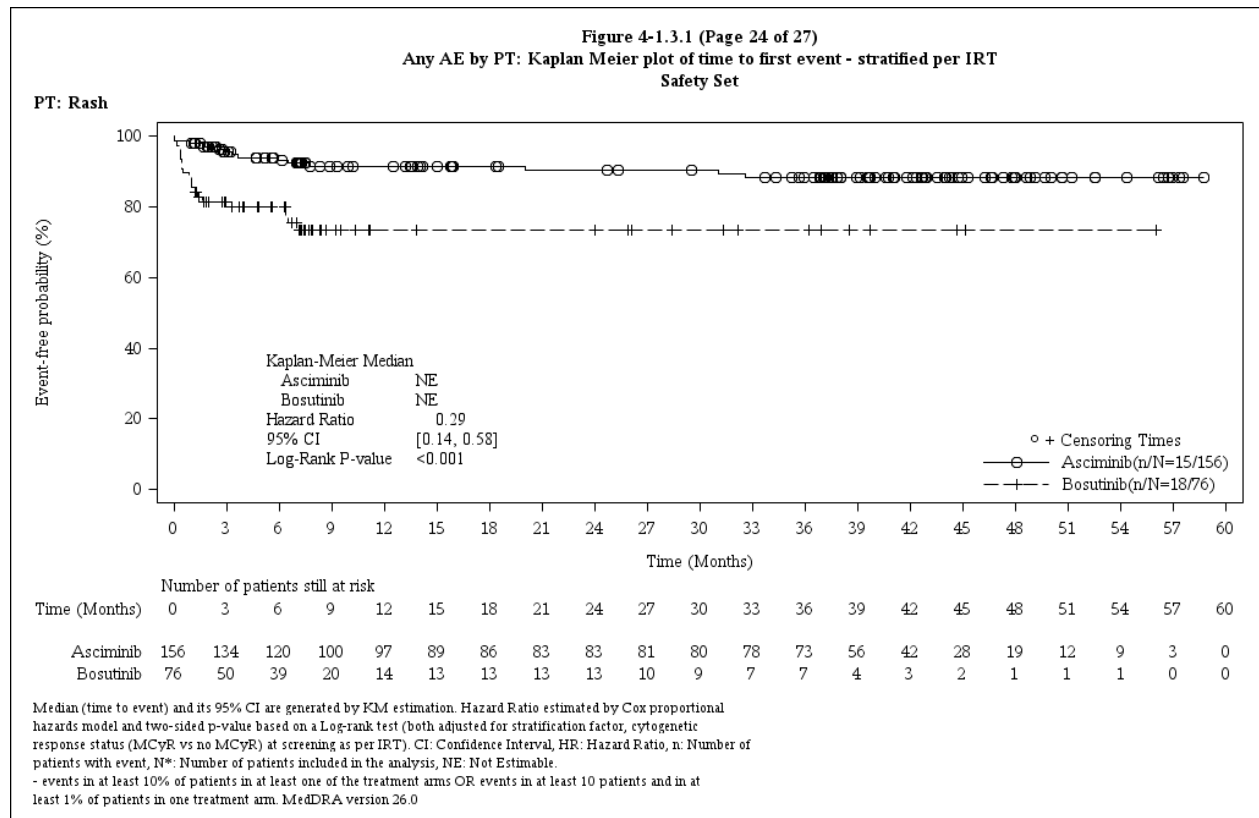


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Ausschlag (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

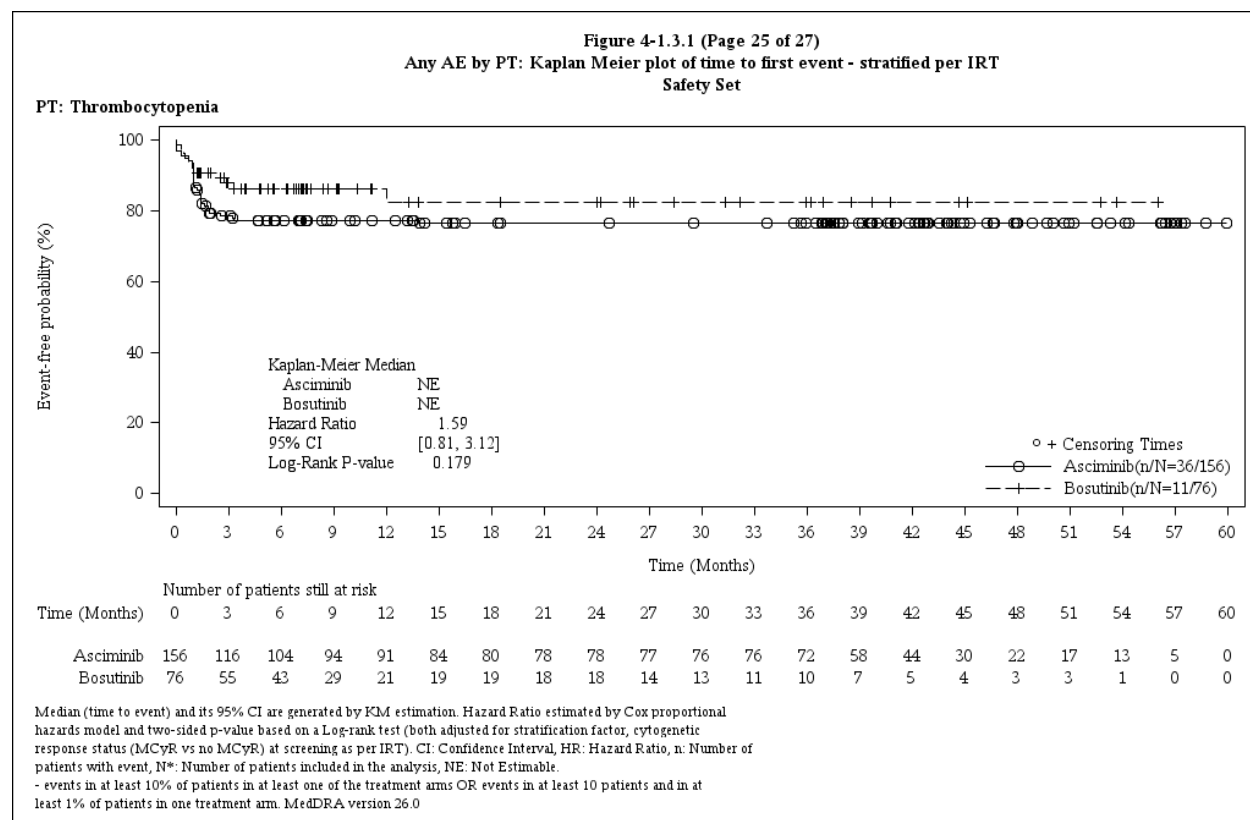


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

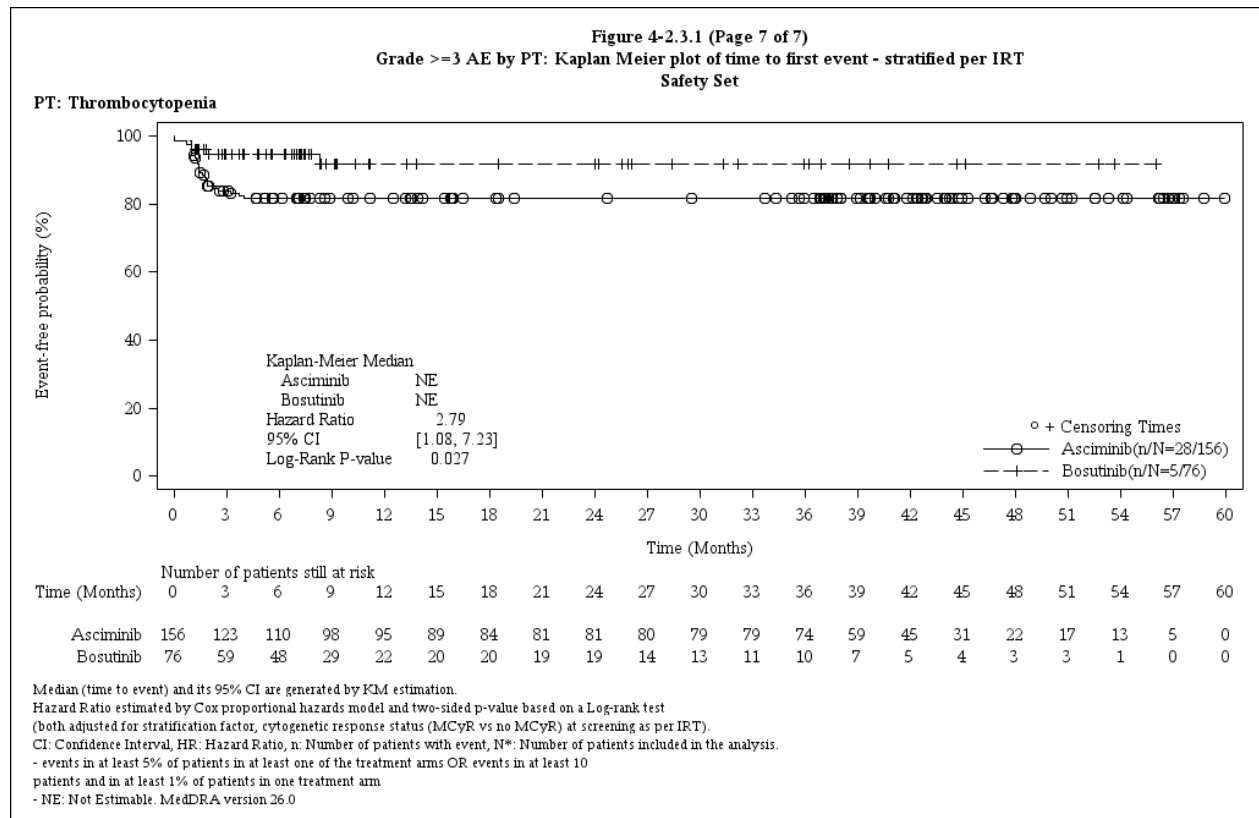


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

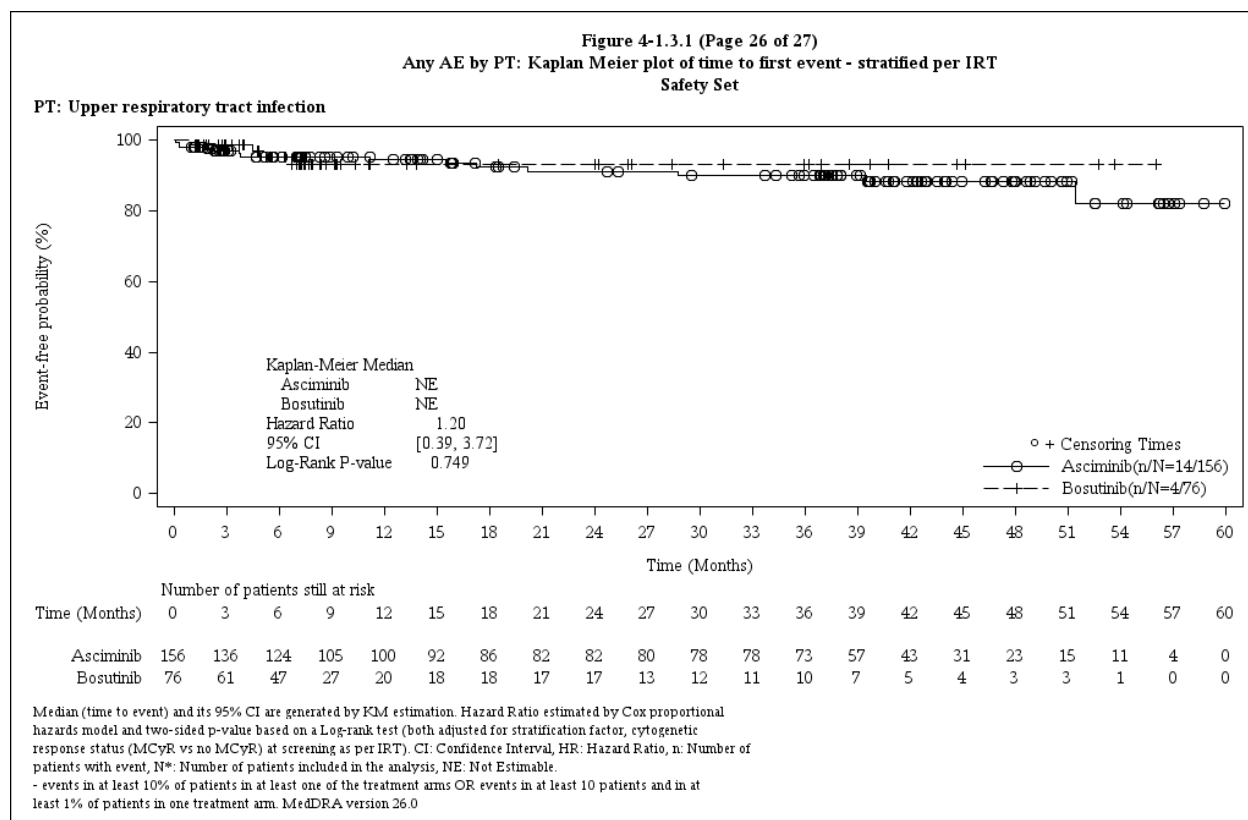


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Infektionen der oberen Atemwege (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

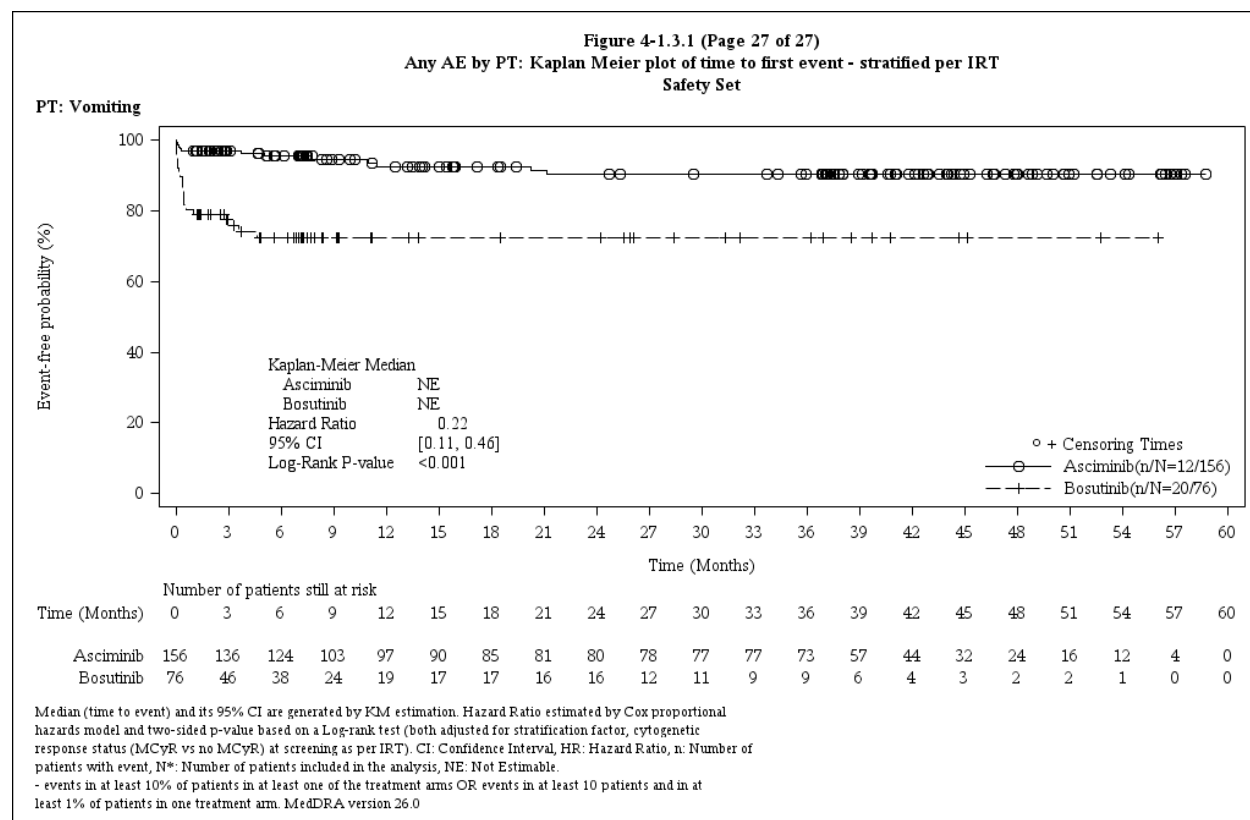


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Erbrechen (jeglicher Schweregrad) – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Anzahl Patienten, n (%)		
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	13 (8,3)	23 (30,3)
Untersuchungen	6 (3,8)	5 (6,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,6)	5 (6,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,3)	0
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (0,6)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	3 (3,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	3 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	4 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	2 (2,6)
N: Anzahl der Patienten gesamt, UE: unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)		

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zensierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels von Bosutinib auf Asciminib)

Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Anzahl Patienten, n (%)		
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	13 (8,3)	21 (27,6)
Untersuchungen	6 (3,8)	5 (6,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,6)	4 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,3)	0
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (0,6)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	3 (3,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	2 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	4 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	2 (2,6)
N: Anzahl der Patienten gesamt, UE: unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)		

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Anzahl Patienten, n (%)		
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	13 (8,3)	23 (30,3)
Lipase erhöht	3 (1,9)	0
Thrombozytopenie	3 (1,9)	2 (2,6)
Neutropenie	2 (1,3)	3 (3,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,3)	0
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,3)	0
Amylase erhöht	1 (0,6)	0
Zerebrale Erkrankung	1 (0,6)	0
Auswurffraktion verkleinert	1 (0,6)	0
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,6)	0
Schwangerschaft	1 (0,6)	0
Akute myeloische Leukämie	0	1 (1,3)
Alaninaminotransferase erhöht	0	4 (5,3)
Aspartataminotransferase erhöht	0	2 (2,6)
Kreatinin im Blut erhöht	0	1 (1,3)
Diarrhö	0	3 (3,9)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	0	1 (1,3)
Medikamentenausschlag	0	1 (1,3)
Hydrothorax	0	1 (1,3)
Pleuraerguss	0	3 (3,9)
Fieber	0	1 (1,3)
Ausschlag	0	1 (1,3)
Plattenepithelkarzinom	0	1 (1,3)
N: Anzahl der Patienten gesamt, UE: unerwünschte Ereignisse, PT: Preferred Term		

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zensierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels von Bosutinib auf Asciminib)

Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT	Asciminib (N=156)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Anzahl Patienten, n (%)		
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	13 (8,3)	21 (27,6)
Lipase erhöht	3 (1,9)	0
Thrombozytopenie	3 (1,9)	1 (1,3)
Neutropenie	2 (1,3)	3 (3,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,3)	0
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,3)	0
Amylase erhöht	1 (0,6)	0
Zerebrale Erkrankung	1 (0,6)	0
Auswurffraktion verkleinert	1 (0,6)	0
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,6)	0
Schwangerschaft	1 (0,6)	0
Alaninaminotransferase erhöht	0	4 (5,3)
Aspartataminotransferase erhöht	0	2 (2,6)
Kreatinin im Blut erhöht	0	1 (1,3)
Diarrhö	0	3 (3,9)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	0	1 (1,3)
Medikamentenausschlag	0	1 (1,3)
Hydrothorax	0	1 (1,3)
Pleuraerguss	0	3 (3,9)
Fieber	0	1 (1,3)
Ausschlag	0	1 (1,3)
Plattenepithelkarzinom	0	1 (1,3)
N: Anzahl der Patienten gesamt, UE: unerwünschte Ereignisse, PT: Preferred Term		

Beschreibung der Ergebnisse zu UE nach SOC

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (jeglicher Schweregrad: 0,23 [0,16; 0,33]; $< 0,001$). Auch bei den schweren UE unter dieser SOC zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,22 [0,09; 0,55]; $< 0,001$). SUE unter dieser SOC wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Untersuchungen

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter der SOC *Untersuchungen* (jeglicher Schweregrad: 0,51 [0,34; 0,77]; $0,001$). Auch bei den schweren UE unter dieser SOC zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,45 [0,26; 0,79]; $0,004$). SUE unter dieser SOC wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich schwerer UE unter der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,04 [0,00; 0,34]; $< 0,001$). Bei den UE jeglichen Schweregrads unter dieser SOC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bosutinib und Asciminib. SUE unter dieser SOC traten bei keinem Patienten im Asciminib-Arm und bei 4 Patienten (5,3 %) im Bosutinib-Arm auf. Es konnten keine Effektschätzer für die SUE unter dieser SOC berechnet werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich schwerer UE unter der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,06 [0,01; 0,45]; $< 0,001$). Bei den UE jeglichen Schweregrads unter dieser SOC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bosutinib und Asciminib. SUE unter dieser SOC traten bei keinem Patienten im Asciminib-Arm und bei 4 Patienten (5,3 %) im Bosutinib-Arm auf. Es konnten keine Effektschätzer für die SUE unter dieser SOC berechnet werden.

Beschreibung der Ergebnisse zu UE nach PT

Abdominalschmerz

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter dem PT *Abdominalschmerz* (jeglicher Schweregrad: 0,39 [0,18; 0,87]; 0,017). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Alaninaminotransferase erhöht

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter dem PT *Alaninaminotransferase erhöht* (jeglicher Schweregrad: 0,11 [0,05; 0,26]; $< 0,001$). Auch bei den schweren UE unter diesem PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,04 [0,01; 0,31]; $< 0,001$). SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Arthralgie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter dem PT *Arthralgie* (Gelenkschmerzen) (jeglicher Schweregrad: 4,38 [1,02; 18,71]; 0,030). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Aus zahlreichen klinischen Studien, die das Absetzen von den TKI Dasatinib, Imatinib und Nilotinib untersucht haben, ist bekannt, dass muskuloskelettale Schmerzen oder Gelenkschmerzen bei ca. 20 – 40 % der Patienten, die ihre TKI-Therapie beenden, auftreten können (86-92). Diese Symptome werden dem sogenannten „*TKI Withdrawal Syndrome*“ („TKI-Absetzsyndrom“) zugeschrieben (86). Der zugrunde liegende Mechanismus dieses Absetzsyndroms ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird jedoch vermutet, dass das Absetzsyndrom durch ein Nachlassen von Nebeneffekten (sogenannten Off-Target-Effekten) entsteht (93, 94). Die TKI Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib und Bosutinib sind ATP-kompetitive TKI, die aufgrund begrenzter Selektivität neben dem eigentlichen Ziel BCR::ABL1 weitere Kinasen hemmen (95-97) (vgl. Modul 2). Diese unbeabsichtigte Inhibition führt zu den Off-Target-Effekten (98). Bei einem Absetzen der ATP-kompetitiven TKI lassen die Off-Target-Effekte nach und es kommt dadurch zum beschriebenen TKI-Absetzsyndrom mit muskuloskelettalen Schmerzen oder Gelenkschmerzen (93, 94).

Im Gegensatz zu den oben genannten TKI, welche die ATP-Bindungsstelle von BCR::ABL1 direkt und kompetitiv blockieren, hemmt Asciminib BCR::ABL1 allosterisch über eine Interaktion mit Myristoyl-Bindungstaschen (97, 99, 100). Durch diesen allosterischen Wirkmechanismus von Asciminib wird eine hochselektive Inhibition der BCR::ABL1-Kinase erreicht und Off-Target-Effekte sind nicht bekannt (97). In die ASCSEMBL-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor mit mindestens zwei ATP-kompetitiven TKIs behandelt worden waren. Bei Patienten aus dem Asciminib-Arm konnte es aufgrund der fehlenden Off-Target-Effekte

von Asciminib daher zu einem TKI-Absetzsyndrom kommen, welches sich bei 14,7 % der Patienten in dem UE *Arthralgie* (Gelenkschmerzen) äußerte. Bei Bosutinib waren dagegen nur 2,6 % der Patienten von einer Arthralgie betroffen. Das ist darauf zurückzuführen, dass unter Bosutinib weiterhin Off-Target-Effekte auftreten, welche das TKI-Absetzsyndrom und somit die Häufigkeit einer Arthralgie verringern.

Folglich ist das unter Asciminib statistisch signifikant häufiger aufgetretene UE *Arthralgie* auf das TKI-Absetzsyndrom zurückzuführen und nicht auf die Asciminib-Therapie. Darüber hinaus wurde in den Absetzstudien festgestellt, dass die Gelenkschmerzen in der Regel einen leichten Schweregrad aufweisen und selbstlimitierend sind. Außerdem sind sie gut mit Schmerzmitteln behandelbar (86, 88).

Aspartataminotransferase erhöht

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter dem PT *Aspartataminotransferase erhöht* (jeglicher Schweregrad: 0,21 [0,09; 0,47]; < 0,001). Auch bei den schweren UE unter diesem PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (CTCAE-Grad ≥ 3 : 0,23 [0,05; 0,95]; 0,027). SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Diarrhö

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter dem PT *Diarrhö* (jeglicher Schweregrad: 0,09 [0,05; 0,15]; < 0,001). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) unter diesem PT traten bei keinem Patienten im Asciminib-Arm und bei 8 Patienten (10,5 %) im Bosutinib-Arm auf. Es konnten keine Effektschätzer für die schweren UE unter diesem PT berechnet werden. SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Übelkeit

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter dem PT *Übelkeit* (jeglicher Schweregrad: 0,16 [0,09; 0,29]; < 0,001). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Ausschlag

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter dem PT *Ausschlag* (jeglicher Schweregrad: 0,29 [0,14; 0,58]; < 0,001). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Thrombozytopenie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich schwerer UE unter dem PT *Thrombozytopenie* (CTCAE-Grad ≥ 3 : 2,79 [1,08; 7,23]; 0,027). Bei den UE jeglichen Schweregrads unter diesem PT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bosutinib und Asciminib. SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Thrombozytopenien wurden bereits bei der Auswertung der UE von besonderem Interesse (AESI) berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.2). Dort zeigte sich ebenfalls 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). Es wurden weitere Auswertungen vorgelegt, um dieses AESI besser einordnen zu können (für Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.2).

Für die Thrombozytopenie, welche sowohl über die Auswertung nach PT als auch über die Auswertung nach AESI erfasst wurde, kann Folgendes geschlussfolgert werden: Die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien sind gut behandelbar und transient. Thrombozytopenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Bezüglich Blutungen als mögliche für die Patienten spürbare Folgekomplikation einer Thrombozytopenie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (siehe Tabelle 4-88). Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität, vielmehr jedoch statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib (siehe Abschnitte 4.3.1.3.6 bis 4.3.1.3.9). Entsprechende Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Asciminib (83-85).

Erbrechen

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95 %-KI]; p-Wert) bezüglich UE jeglichen Schweregrads unter dem PT *Erbrechen* (jeglicher Schweregrad: 0,22 [0,11; 0,46]; $< 0,001$). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE unter diesem PT wurden nicht berechnet, da die Häufigkeiten zu gering waren (vgl. Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.1).

Zusammenfassung

In der Gesamtschau aller Auswertungen zu UE nach SOC und PT zeigte sich ein Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib. Auf SOC-Ebene waren alle statistisch signifikanten Ergebnisse zum Vorteil von Asciminib und auf PT-Ebene waren acht von zehn statistisch signifikanten Ergebnissen zum Vorteil von Asciminib. So traten zum Beispiel unter Bosutinib statistisch signifikant mehr schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, der Atemwege / des Brustraums und Mediastinums sowie der Haut und des Unterhautgewebes auf als unter Asciminib. Weiterhin traten die UE nach PT wie Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag,

und Erbrechen statistisch signifikant häufiger unter Bosutinib auf. Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Bosutinib zeigten sich demgegenüber nur bei sehr wenigen UE, die zudem vorübergehend bzw. nicht schwerwiegend waren. Bezüglich weiterer UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (siehe Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91).

4.3.1.3.10.4 UE bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE zuvor nicht aufgetreten war – RCT

Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie (29)) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierter Kriterien (66) 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 22.03.2023 haben 25 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 4-21). Obgleich die Patienten die Therapie mit Bosutinib wegen mangelnder Wirksamkeit abbrechen, konnten die Patienten im Anschluss noch von einer im Median 11,1 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.

Die Ergebnisse derjenigen Patienten, die die Therapie von Bosutinib zu Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE zuvor nicht aufgetreten war, sind in Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97 angegeben.

Tabelle 4-96: Auftreten von UE bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE zuvor nicht aufgetreten war

Auftreten von UE bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE zuvor nicht aufgetreten war^a	Bosutinib → Asciminib (N=25)	
	Jeglicher Schweregrad - n (%)	CTCAE-Grad ≥3 - n (%)
Datenschnitt: 22.03.2023		
UE jeglichen Schweregrads	19 (76,0)	7 (28,0)
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation	10 (40,0)	5 (20,0)
SUE	2 (8,0)	2 (8,0)
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,0)	1 (4,0)
Tödliche SUE	0	0
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation	0	0
Therapieabbruch aufgrund von UE	1 (4,0)	1 (4,0)
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation	0	0
UE, die zu einer Anpassung/Unterbrechung der Dosierung geführt haben	8 (32,0)	5 (20,0)
UE, die einer zusätzlichen Behandlung bedurften	10 (40,0)	3 (12,0)
UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegends UE, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, N: Anzahl der Patienten gesamt a: Bei den je Zeile angegebenen Patienten trat vor dem Therapiewechsel kein Ereignis der jeweiligen Kategorie auf. Bei Patienten, bei denen ein UE in mehreren Schweregraden auftrat, wurde der höchste Schweregrad angegeben.		

Tabelle 4-97: Auftreten von UE von besonderem Interesse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE von besonderem Interesse zuvor nicht aufgetreten war

Erstmaliges Auftreten von UE von besonderem Interesse bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE von besonderem Interesse nicht aufgetreten war ^a	Bosutinib → Asciminib (N=25)	
	Jeglicher Schweregrad - n (%)	CTCAE-Grad ≥3 - n (%)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	6 (24,0)	2 (8,0)
Überempfindlichkeit	3 (12,0)	0
Ödem und Flüssigkeitsretention	2 (8,0)	0
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs])	1 (4,0)	1 (4,0)
Myelosuppression ^b	1 (4,0)	1 (4,0)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt a: Bei den je Zeile angegebenen Patienten trat vor dem Therapiewechsel kein Ereignis der jeweiligen Kategorie auf. b: Myelosuppression beinhaltet Erythropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft Bei Patienten, bei denen ein UE in mehreren Schweregraden auftrat, wurde der höchste Schweregrad angegeben.		

Tabelle 4-98: Auftreten von UE nach SOC bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE nach SOC zuvor nicht aufgetreten war

Erstmaliges Auftreten von UE nach SOC bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE nach SOC zuvor nicht aufgetreten war ^a	Bosutinib → Asciminib (N=25)	
	Jeglicher Schweregrad - n (%)	CTCAE-Grad ≥3 - n (%)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	19 (76,0)	7 (28,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (24,0)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (20,0)	4 (16,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (20,0)	0
Erkrankungen des Nervensystems	5 (20,0)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (16,0)	1 (4,0)
Herzerkrankungen	3 (12,0)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (12,0)	1 (4,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (12,0)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (12,0)	1 (4,0)
Untersuchungen	2 (8,0)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,0)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (8,0)	2 (8,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (8,0)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (4,0)	0
Endokrine Erkrankungen	1 (4,0)	0
Augenerkrankungen	1 (4,0)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (4,0)	1 (4,0)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis, SOC: Systemorganklasse (system organ class), N: Anzahl der Patienten gesamt		
a: Bei den je Zeile angegebenen Patienten trat vor dem Therapiewechsel kein Ereignis der jeweiligen Kategorie auf.		
Bei Patienten, bei denen ein UE in mehreren Schweregraden auftrat, wurde der höchste Schweregrad angegeben.		

Tabelle 4-99: Auftreten von UE nach PT bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE nach PT zuvor nicht aufgetreten war

Erstmaliges Auftreten von UE nach PT bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE nach PT zuvor nicht aufgetreten war ^a	Bosutinib → Asciminib (N=25)	
	Jeglicher Schweregrad - n (%)	CTCAE-Grad ≥3 - n (%)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis	19 (76,0)	7 (28,0)
Kopfschmerzen	4 (16,0)	0
Neutropenie	4 (16,0)	3 (12,0)
Thrombozytopenie	3 (12,0)	2 (8,0)
Alopezie	2 (8,0)	0
Myalgie	2 (8,0)	0
Abdominalschmerz	1 (4,0)	1 (4,0)
Akne	1 (4,0)	0
Akute myeloische Leukämie	1 (4,0)	1 (4,0)
Rückenschmerzen	1 (4,0)	1 (4,0)
Basalzellkarzinom	1 (4,0)	1 (4,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (4,0)	0
Bronchitis	1 (4,0)	0
Akute Cholezystitis	1 (4,0)	1 (4,0)
Husten	1 (4,0)	0
Dermatitis akneiform	1 (4,0)	0
Diabetes mellitus	1 (4,0)	0
Schwindelgefühl	1 (4,0)	0
Dysphagie	1 (4,0)	0
Dyspnoe	1 (4,0)	0
Sturz	1 (4,0)	0
Änderungen der Haarfarbe	1 (4,0)	0
Herpesvirus-Infektion	1 (4,0)	0
Hypakusis	1 (4,0)	0
Hypokalzämie	1 (4,0)	0
Hypokaliämie	1 (4,0)	0
Hypophosphatämie	1 (4,0)	0
Laktatazidose	1 (4,0)	0
Linksherzhypertrophie	1 (4,0)	0
Bänderzerrung	1 (4,0)	0

Erstmaliges Auftreten von UE nach PT bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE nach PT zuvor nicht aufgetreten war ^a	Bosutinib → Asciminib (N=25)	
	Jeglicher Schweregrad - n (%)	CTCAE-Grad ≥3 - n (%)
Macula	1 (4,0)	0
Verschluss der Arteria mesenterica	1 (4,0)	1 (4,0)
Thrombose einer Mesenterialarterie	1 (4,0)	1 (4,0)
Muskelspasmen	1 (4,0)	0
Übelkeit	1 (4,0)	0
Schmerzhaftes Schlucken	1 (4,0)	0
Ödem peripher	1 (4,0)	0
Schmerz	1 (4,0)	1 (4,0)
Palpitationen	1 (4,0)	0
Periorbitalödem	1 (4,0)	0
Periphere Schwellung	1 (4,0)	0
Schmerzen während eines Eingriffes	1 (4,0)	0
Fieber	1 (4,0)	0
Ausschlag	1 (4,0)	0
Ausschlag makulo-papulös	1 (4,0)	0
SARS-CoV-2-Test negativ	1 (4,0)	0
Sinusbradykardie	1 (4,0)	0
Verdacht auf COVID-19-Infektion	1 (4,0)	0
Raumforderung der Schilddrüse	1 (4,0)	0
Infektion der oberen Atemwege	1 (4,0)	0
Virusinfektion	1 (4,0)	0
Erbrechen	1 (4,0)	0
Gewicht erniedrigt	1 (4,0)	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis, PT: Preferred Term, N: Anzahl der Patienten gesamt a: Bei den je Zeile angegebenen Patienten trat vor dem Therapiewechsel kein Ereignis der jeweiligen Kategorie auf. Bei Patienten, bei denen ein UE in mehreren Schweregraden auftrat, wurde der höchste Schweregrad angegeben.		

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 4.3.1.3.1.¹⁸

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

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

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.

Tabelle 4-100 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt ^a	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
Mortalität										
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progression in die Blastenkrise	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
MMR^b	●/○	●/○	●/○	●/○	●/○	●/○	●/○	●/○	●/○	○
MDASI-CML	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGIC	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen										
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IRT: Interactive Response Technology, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDAS-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, VAS: visuelle Analogskala, PGIC: Patient Global Impression of Change, UE: unerwünschte Ereignisse ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: nicht durchgeführt, da für keine der Subgruppenmerkmale mehr als 10 Ereignisse pro Subgruppe aufgetreten sind.										

Endpunkt ^a	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
a: In dieser Tabelle sind die grundsätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Es wurde nicht nach Operationalisierungen und Subskalen/Items unterteilt. Falls für manche Operationalisierungen und Subskalen/Items aufgrund zu weniger Ereignisse (< 10 pro Subgruppe) oder nicht statistisch signifikanter Ergebnisse in der Gesamtpopulation (UE nach SOC und PT) keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde, so ist dies in der darauffolgenden Tabelle mit den p-Werten zu den Interaktionstests ersichtlich (siehe Tabelle 4-101). b: Subgruppenanalysen waren gemäß statistischem Analyseplan nur für den primären (MMR zu Woche 24) und sekundären Hauptendpunkt (MMR zu Woche 96) präspezifiziert.										

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-101 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.

Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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:: <i>ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1	BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
Datenschnitt 22.03.2023										
Mortalität										
Gesamtüberleben	0,698	0,682	0,896	0,766	0,992	0,962	n.d.	0,263	1,000	0,821
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben	0,199	0,911	0,935	0,478	0,991	0,836	0,464	0,706	0,991	0,631
Progression in die Blastenkrise	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
MMR zu Woche 24	0,302	0,101	0,889	0,913	0,091	0,997	0,962	0,653	0,271	0,212
MMR zu Woche 48	0,227	0,042	0,791	0,284	0,097	0,278	0,208	0,614	0,435	0,681
MMR zu Woche 96	0,128	0,014	0,876	0,096	0,146	0,458	0,412	0,684	0,684	0,740
MMR bis zu Woche 24	0,294	0,143	0,775	0,575	0,044	0,966	0,982	0,668	0,276	0,330
MMR bis zu Woche 48	0,367	0,012	0,549	0,313	0,024	0,953	0,926	0,267	0,155	0,622
MMR bis zu Woche 96	0,107	0,002	0,952	0,152	0,058	0,895	0,892	0,366	0,458	0,950
Zeit bis zum MMR	0,217	0,001	0,834	0,182	0,012	< 0,001	< 0,001	0,380	0,188	0,786
Dauer des MMR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML										
Zeit bis zur ersten Verschlechterung (2 Punkte-Schwelle)										
Schmerzen	0,134	0,638	0,711	0,257	0,869	0,621	0,795	0,069	0,190	0,928
Fatigue	0,601	0,449	0,241	0,178	0,680	0,279	0,079	0,266	0,189	0,493
Übelkeit	0,558	0,768	0,579	0,557	0,794	0,969	0,520	0,398	0,918	0,465
Schlafstörungen	0,668	0,795	0,816	0,045	0,304	0,393	0,170	0,958	0,475	0,153
Gefühl der Sorge und Kummer	0,743	0,566	0,314	0,062	0,160	0,298	0,283	0,848	0,276	0,758
Kurzatmigkeit	0,098	0,692	0,446	0,106	0,975	0,314	0,197	0,984	0,619	0,090

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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
Gedächtnisprobleme	0,946	0,643	0,934	0,046	0,457	0,841	0,995	0,583	0,986	0,427
Appetitlosigkeit	0,159	0,034	0,393	0,099	0,651	0,943	0,664	0,415	0,112	0,508
Schläfrigkeit (Benommenheit)	0,623	0,587	0,811	0,165	0,327	0,356	0,632	0,623	0,138	0,451
Mundtrockenheit	0,953	0,139	0,940	0,005	0,404	0,877	0,880	0,711	0,086	0,692
Gefühl von Traurigkeit	0,280	0,404	0,753	0,195	0,276	0,083	0,127	0,985	0,038	0,200
Erbrechen	0,670	0,291	0,977	0,921	0,144	0,994	0,839	0,991	0,542	0,541
Taubheitsgefühl oder Kribbeln	0,998	0,624	0,969	0,110	0,066	0,847	0,803	0,020	0,062	0,199
Diarrhö	0,648	0,077	0,678	0,228	0,257	0,640	0,659	0,509	0,799	0,382
Geschwollene Gliedmaßen	0,544	0,760	0,693	0,071	0,803	0,873	0,810	0,481	0,725	0,878
Ausschlag	0,707	0,378	0,709	0,986	0,945	0,343	0,325	0,991	0,585	0,660
Muskelkater/-krämpfe	0,377	0,611	0,808	0,143	0,099	0,511	0,509	0,284	0,748	0,246
Neigung zu Blutergüssen/Blutungen	0,679	0,916	0,758	0,222	0,427	0,153	0,109	0,674	0,103	0,247
Gefühl von Unwohlsein	0,046	0,459	0,332	0,231	0,947	0,781	0,592	0,808	0,036	0,346
Kopfschmerzen	0,192	0,869	0,623	0,018	0,291	0,092	0,062	0,405	0,006	0,500
Alltagstätigkeiten	0,665	0,051	0,689	0,824	0,901	0,309	0,754	0,391	0,527	0,134
Stimmung	0,869	0,075	0,929	0,174	0,970	0,506	0,469	0,306	0,136	0,434
Arbeit (einschl. Hausarbeit)	0,715	0,108	0,342	0,272	0,698	0,758	0,428	0,812	0,034	0,465
Beziehungen zu anderen Menschen	0,154	0,138	0,921	0,862	0,633	0,896	0,641	0,440	0,011	0,992
Gehen	0,712	0,662	1,000	0,430	0,058	0,647	0,855	0,989	0,075	0,213
Lebensfreude	0,905	0,469	0,037	0,388	0,009	0,452	0,856	0,989	0,740	0,124
Zeit bis zur ersten Verschlechterung (1,5 Punkte-Schwelle)										
Symptom Gesamtscore	0,973	0,278	0,488	0,120	0,283	0,580	0,174	0,991	0,036	0,078
Beeinträchtigung Gesamtscore	0,892	0,049	0,618	0,143	0,621	0,320	0,453	0,763	0,051	0,206
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)										
7 Punkte-Schwelle	0,895	0,002	0,832	0,453	0,882	0,975	0,677	0,593	0,036	0,155

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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
10 Punkte-Schwelle	0,773	0,093	0,783	0,104	0,979	0,574	0,707	0,368	0,025	0,349
15 Punkte-Schwelle	0,388	0,076	0,309	0,128	0,437	0,707	0,976	0,374	0,101	0,265
Gesundheitszustand gemäß PGIC (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)										
Erreichens der Skalenwerte 5, 6 oder 7	0,206	0,144	0,603	0,888	0,221	1,000	0,409	0,762	0,336	0,317
Nebenwirkungen										
UE jeglichen Schweregrads	0,665	0,346	0,518	0,776	0,203	0,981	0,778	0,780	0,950	0,776
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,217	0,326	0,477	0,771	0,935	0,843	0,774	0,608	0,130	0,938
SUE	0,636	0,354	0,468	0,279	0,596	0,288	0,125	0,287	0,308	0,745
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,317	0,108	0,953	0,955	0,292	0,100	0,230	1,000	0,539	0,190
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs])										
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.
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.
AESI: Ödem und Flüssigkeitsretention										
Jeglicher Schweregrad	0,298	0,157	0,820	0,284	0,194	0,239	0,548	0,926	0,053	0,044
CTCAE-Grad 1 – 2	0,298	0,157	0,820	0,284	0,194	0,239	0,548	0,926	0,053	0,044
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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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:: <i>ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1	BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
AESI: Gastrointestinale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,245	0,380	0,680	0,806	0,774	0,738	0,561	0,612	0,555	0,012
CTCAE-Grad 1 – 2	0,285	0,465	0,714	0,838	0,668	0,687	0,496	0,634	0,585	0,016
CTCAE-Grad ≥3	0,990	n.d.	0,964	0,551	n.d.	n.d.	n.d.	0,992	1,000	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
AESI: Blutung										
Jeglicher Schweregrad	0,302	0,172	0,825	0,834	0,716	0,972	0,596	1,000	0,990	0,985
CTCAE-Grad 1 – 2	0,375	0,209	0,545	0,462	0,657	0,793	0,793	1,000	0,991	0,802
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.
AESI: Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)										
Jeglicher Schweregrad	0,255	0,040	0,295	0,210	0,541	0,873	0,240	0,960	0,517	0,313
CTCAE-Grad 1 – 2	0,236	0,024	0,425	0,224	0,399	0,950	0,401	0,817	0,761	0,349
CTCAE-Grad ≥3	0,792	n.d.	0,911	0,999	0,990	0,885	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.
AESI: 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.
AESI: Überempfindlichkeit										
Jeglicher Schweregrad	0,085	0,208	0,039	0,803	0,401	0,893	0,876	0,419	0,312	0,340
CTCAE-Grad 1 – 2	0,089	0,189	0,049	0,642	0,395	0,819	0,790	0,528	0,859	0,394
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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
AESI: 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.
AESI: Myelosuppression (Erythropenie)										
Jeglicher Schweregrad	0,138	0,933	0,442	0,988	0,317	0,511	0,914	0,496	0,991	0,571
CTCAE-Grad 1 – 2	0,112	0,981	0,216	0,989	0,353	0,229	n.d.	0,442	0,991	0,884
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.
AESI: Myelosuppression (Neutropenie)										
Jeglicher Schweregrad	0,403	0,519	0,979	0,960	0,439	0,767	0,833	0,926	0,987	0,920
CTCAE-Grad 1 – 2	0,518	0,366	0,922	0,870	0,243	0,997	0,805	0,958	0,988	0,940
CTCAE-Grad ≥3	0,265	0,409	0,885	0,862	0,114	0,682	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.
AESI: Myelosuppression (Leukopenie)										
Jeglicher Schweregrad	0,460	0,407	0,998	0,875	0,361	0,882	0,876	0,971	0,986	0,909
CTCAE-Grad 1 – 2	0,560	0,237	0,895	0,828	0,219	0,998	0,591	0,932	0,988	0,857
CTCAE-Grad ≥3	0,265	0,409	0,885	0,862	0,114	0,682	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.
AESI: Myelosuppression (Thrombozytopenie)										
Jeglicher Schweregrad	0,530	0,892	0,170	0,759	0,125	0,669	0,273	0,205	0,986	0,034
CTCAE-Grad 1 – 2	0,703	0,871	0,507	0,782	0,114	0,508	0,168	0,270	0,987	0,115
CTCAE-Grad ≥3	0,385	0,321	0,278	0,742	0,569	0,318	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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
AESI: 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.
AESI: Pankreatische Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,992	0,366	0,844	0,988	0,991	0,869	0,849	0,590	0,991	0,374
CTCAE-Grad 1 – 2	0,992	0,244	1,000	0,989	0,992	0,950	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.
AESI: 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.
AESI: 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.
AESI: 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.

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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
AESI: 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.
AESI: 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.
UE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Herzerkrankungen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Augenerkrankungen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
Jeglicher Schweregrad	0,268	0,236	0,691	0,775	0,870	0,492	0,381	0,828	0,451	0,426
CTCAE-Grad ≥3	0,398	0,430	0,991	0,943	0,498	0,769	0,651	0,993	1,000	0,336

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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL1-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Untersuchungen										
Jeglicher Schweregrad	0,073	0,309	0,128	0,978	0,718	0,450	0,163	0,296	0,116	0,923
CTCAE-Grad ≥ 3	0,109	0,366	0,321	0,775	0,462	0,412	0,329	0,797	0,192	0,276
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen										
Jeglicher Schweregrad	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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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:: <i>ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1	BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Psychiatrische Erkrankungen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Erkrankungen der Nieren- und Harnwege										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Jeglicher Schweregrad	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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
UE nach SOC: Gefäßerkrankungen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Abdominalschmerz										
Jeglicher Schweregrad	0,920	0,863	0,893	0,905	0,204	0,890	0,406	0,992	0,989	0,028
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.
UE nach PT: Alaninaminotransferase erhöht										
Jeglicher Schweregrad	0,445	0,240	0,845	0,493	0,346	0,350	0,120	0,943	0,736	0,990
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,995	1,000	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach PT: Anämie										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Arthralgie										
Jeglicher Schweregrad	0,992	0,981	0,162	0,989	0,991	0,660	1,000	0,992	0,991	0,597
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.
UE nach PT: Aspartataminotransferase erhöht										
Jeglicher Schweregrad	0,173	0,155	0,839	0,350	0,413	0,667	0,299	0,826	0,989	0,680
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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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 zu Woche 1 Tag 1	BCR::ABL- Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
UE nach PT: Asthenie										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Rückenschmerzen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: COVID-19										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Husten										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Diarrhö										
Jeglicher Schweregrad	0,162	0,968	0,749	0,763	0,899	0,475	0,539	0,925	0,213	0,205
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.
UE nach PT: Schwindelgefühl										
Jeglicher Schweregrad	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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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:: <i>ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1	BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
UE nach PT: Dyspepsie										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Ermüdung										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Kopfschmerzen										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Hypertonie										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Schlaflosigkeit										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Myalgie										
Jeglicher Schweregrad	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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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:: <i>ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1	BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
UE nach PT: Nasopharyngitis										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Übelkeit										
Jeglicher Schweregrad	0,454	0,976	0,865	0,524	0,160	0,209	0,555	0,990	0,139	0,032
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.
UE nach PT: Lipase erhöht										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Neutropenie										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Ödem peripher										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Schmerz in einer Extremität										
Jeglicher Schweregrad	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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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:: <i>ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1	BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
UE nach PT: Thrombozytenzahl vermindert										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Ausschlag										
Jeglicher Schweregrad	0,064	0,371	1,000	0,481	0,359	0,416	0,467	0,400	0,986	0,157
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.
UE nach PT: Thrombozytopenie										
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥3	0,991	0,601	0,971	0,991	0,569	0,387	0,554	0,990	1,000	0,136
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach PT: Infektion der oberen Atemwege										
Jeglicher Schweregrad	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.
UE nach PT: Erbrechen										
Jeglicher Schweregrad	0,279	0,535	0,635	0,450	0,678	0,377	0,811	0,988	0,869	0,187
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

Endpunktkategorie/Endpunkt/Operationalisierung	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:: <i>ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1	BCR:: <i>ABL</i> -Verhältnis zu Studienbeginn	Geografische Region
	Interaktionstests (p-Wert) ^a									
Datenschnitt: 04.12.2024										
Mortalität										
Gesamtüberleben	0,973	0,711	0,991	0,844	0,991	0,575	0,629	0,644	1,000	0,909
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben	0,125	0,746	0,729	0,483	0,991	0,665	0,875	0,657	0,993	0,326
Progression in die Blastenkrise	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
IRT: Interactive Response Technology, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, BCR:: <i>ABL</i> : Breakpoint cluster-region-Abelson gene, n.d.: nicht durchgeführt, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDAS-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, VAS: visuelle Analogskala, PGIC: Patient Global Impression of Change, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende UE, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, AESI: UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest), AOE: arterial occlusive events, QTc: Corrected QT Interval, n. d.: nicht durchgeführt, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), PT: Preferred Term, COVID-19: Coronavirus disease 2019										
a: statistisch signifikante p-Werte der Interaktionstests sind hervorgehoben (p < 0,05). Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Interaktionstests in Modul 4 dargestellt. Die gesamten Ergebnisse zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen befinden sich im separaten Anhang 4-G zu Modul 4.										

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.

Da nur eine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurde, erfolgte keine Meta-Analyse.

Die Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 4-101). Darüber hinaus wurden keine Subgruppenanalysen zu Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Endpunkten/Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G zu Modul 4 zu entnehmen.

Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe dargestellt. Zusätzlich wird für binäre Parameter die Subgruppenanalyse nur dargestellt, falls mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen aufgetreten sind. Zudem wurden Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis aus der Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Aus der Vielzahl der Kombinationen aus Subgruppen und Endpunkten ergaben sich multiple statistische Tests. Trotz der Multiplizität wurden alle statistischen Tests ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt.

4.3.1.3.11.1 Ansprechen (MMR) – RCT

Tabelle 4-102: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR nach Geschlecht (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum MMR nach Geschlecht	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Zeit bis zum MMR nach Geschlecht		
p-Wert Interaktionstest	0,001	
Weiblich, N*	75	45
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	40 (53,3)	5 (11,1)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	6,22 [2,36; 16,37]; < 0,001	
Männlich, N*	82	31
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	34 (41,5)	14 (45,2)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	0,97 [0,52; 1,80]; 0,930	
MMR: Gutes Molekulares Ansprechen (major molecular response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall		
a: adjustiert für konkurrierende Risiken; geschätzt über ein Subdistribution Hazard Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR)		

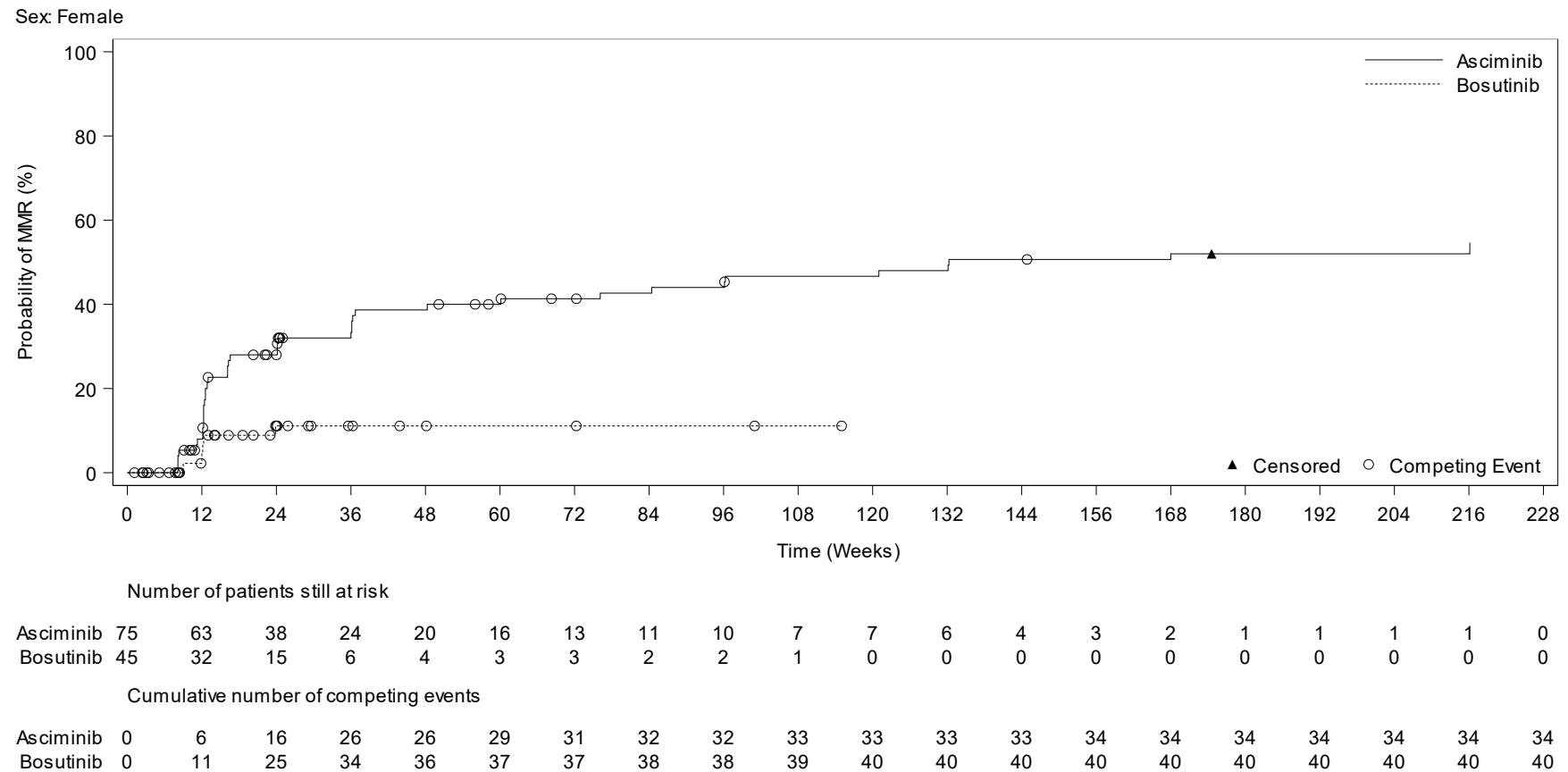


Abbildung 4-178: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Geschlecht: weiblich (Datenschnitt: 22.03.2023)

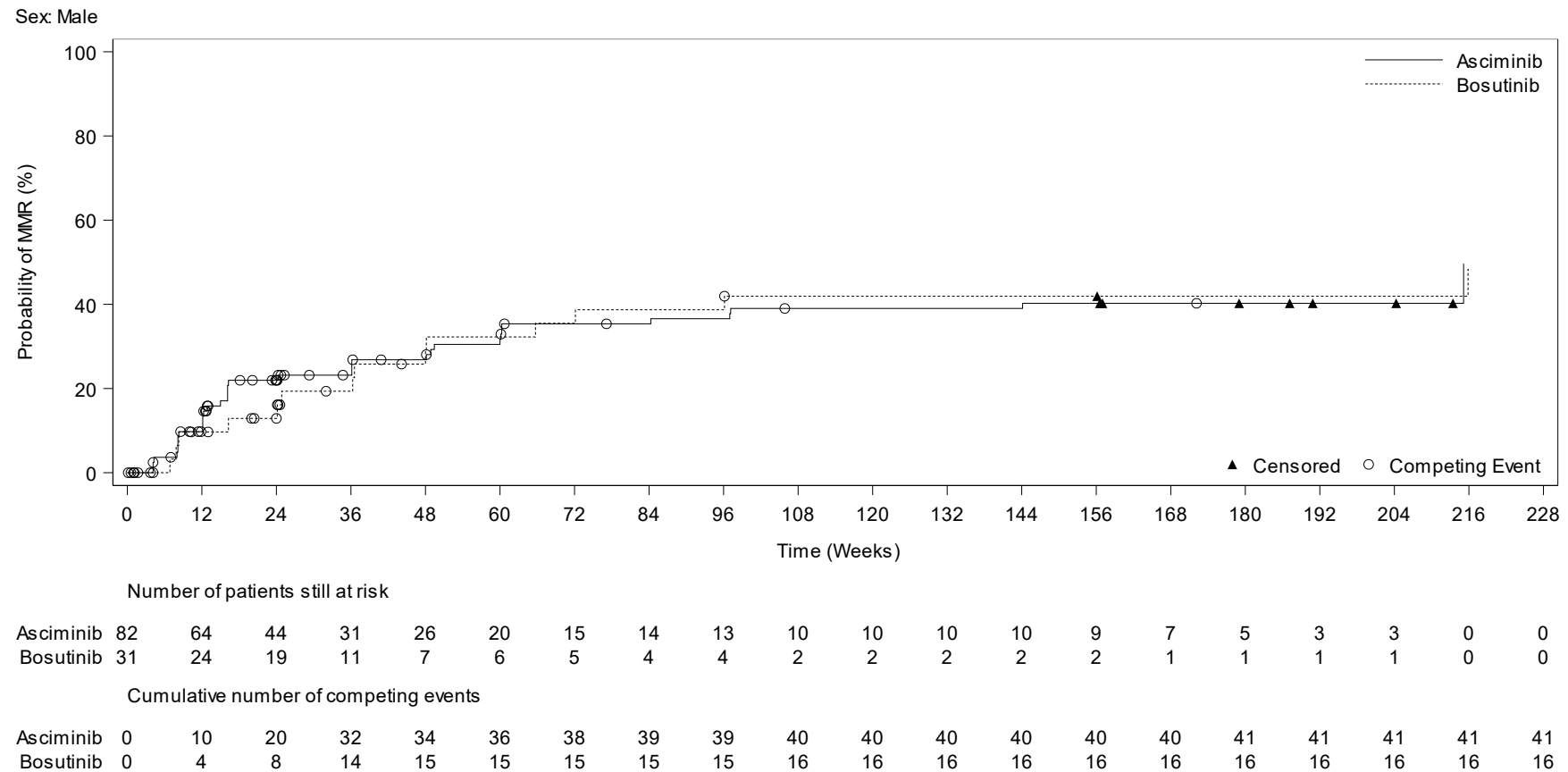


Abbildung 4-179: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Geschlecht: männlich (Datenschnitt: 22.03.2023)

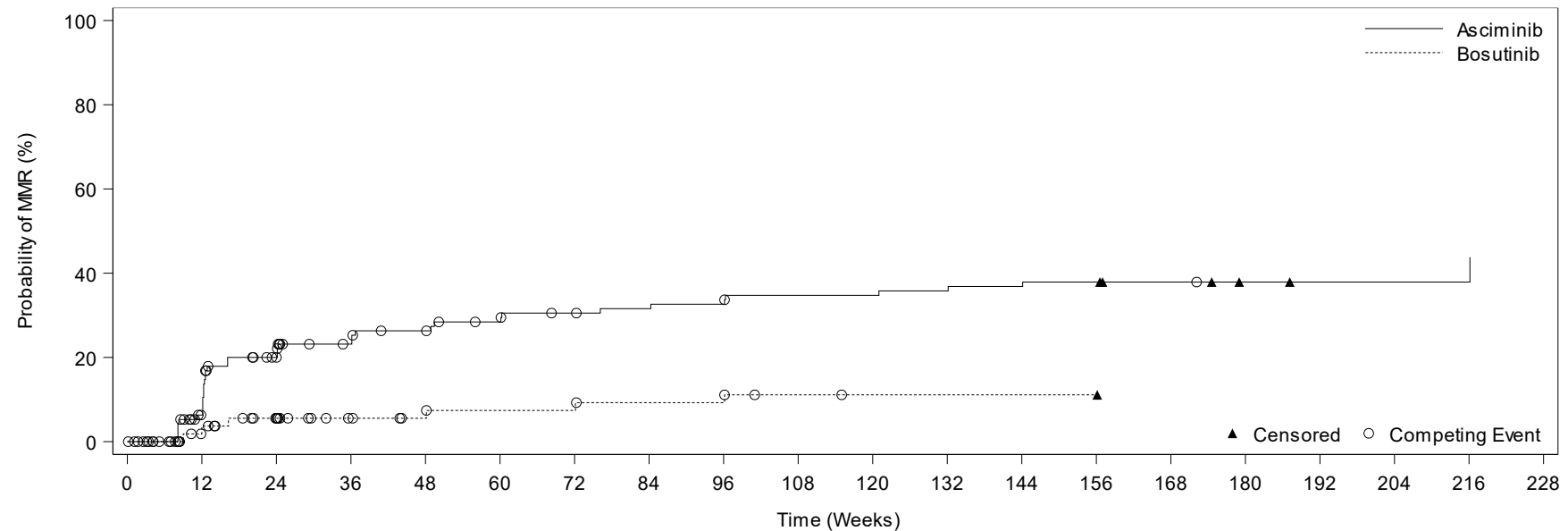
Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR nach Geschlecht (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen)“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht hin. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei weiblichen Patienten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR nach Grund für den Abbruch des letzten TKI (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum MMR nach Grund für den Abbruch des letzten TKI	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Zeit bis zum MMR nach Grund für den Abbruch des letzten TKI		
p-Wert Interaktionstest	0,012	
Mangelnde Wirksamkeit, N*	95	54
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	37 (38,9)	6 (11,1)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	4,31 [1,77; 10,47]; 0,001	
Unverträglichkeiten, N*	59	22
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	37 (62,7)	13 (59,1)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	1,06 [0,57; 1,98]; 0,847	
MMR: Gutes Molekulares Ansprechen (major molecular response), TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall		
a: adjustiert für konkurrierende Risiken; geschätzt über ein Subdistribution Hazard Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR)		

Reason for discontinuation of the last prior TKI: Failure



Number of patients still at risk

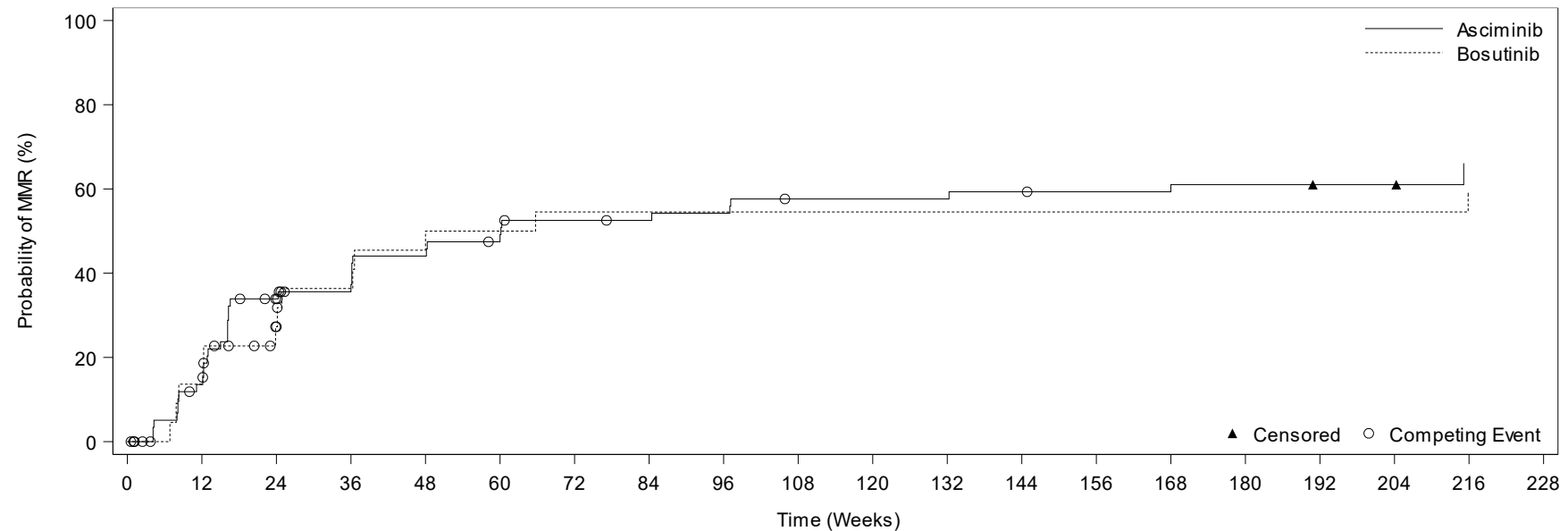
Asciminib	95	77	52	32	27	21	16	14	13	10	10	9	8	7	5	2	1	1	1	0
Bosutinib	54	39	26	12	9	7	7	5	5	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	12	24	41	43	47	50	51	51	52	52	52	52	52	52	53	53	53	53	53
Bosutinib	0	13	25	39	42	43	43	44	44	46	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47

Abbildung 4-180: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Grund für den Abbruch des letzten TKI: mangelnde Wirksamkeit (Datenschnitt: 22.03.2023)

Reason for discontinuation of the last prior TKI: Intolerance



Number of patients still at risk

Asciminib	59	47	29	22	18	14	11	10	9	6	6	6	5	4	3	3	2	2	0	0
Bosutinib	22	17	8	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	4	10	15	15	16	17	18	18	19	19	19	19	20	20	20	20	20	20	20
Bosutinib	0	2	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Abbildung 4-181: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Grund für den Abbruch des letzten TKI: Unverträglichkeiten (Datenschnitt: 22.03.2023)

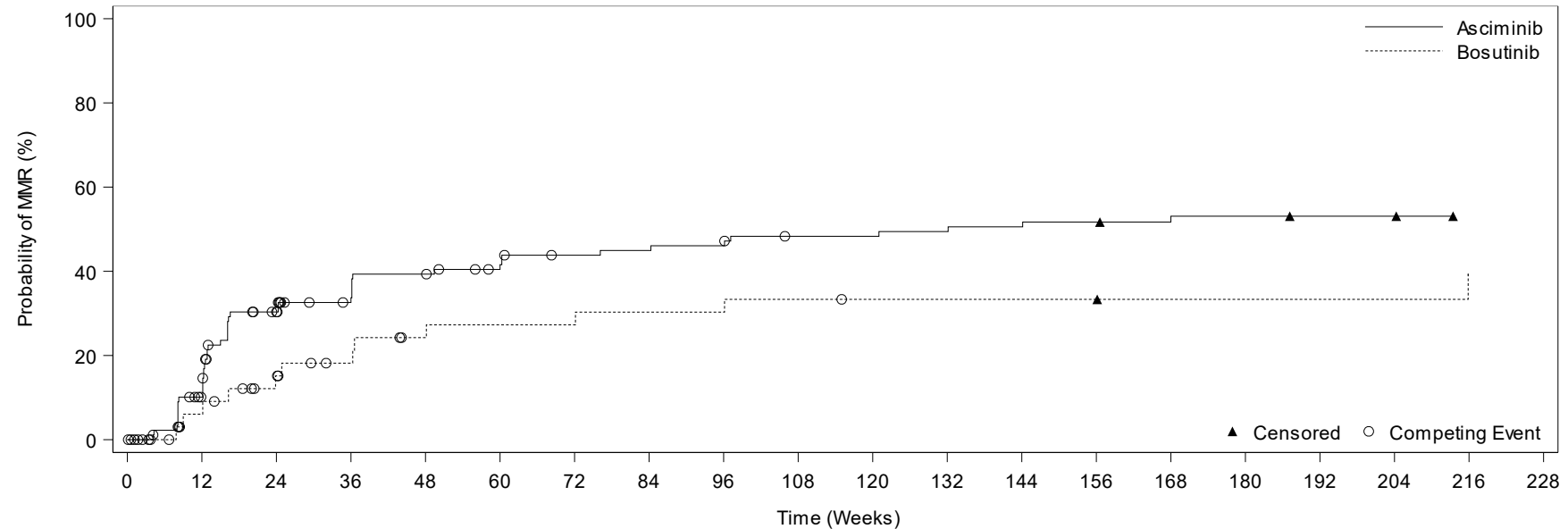
Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR nach Grund für den Abbruch des letzten TKI (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen)“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Grund für den Abbruch des letzten TKI hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit die Behandlung mit dem letzten TKI abgebrochen hatten. Bei Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeiten die Behandlung mit dem letzten TKI abgebrochen hatten, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR nach Anzahl vorheriger TKI-Therapien (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum MMR nach Anzahl vorheriger TKI-Therapien	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Zeit bis zum MMR nach Anzahl vorheriger TKI-Therapien		
Interaktionstest	< 0,001	
2 vorherige TKI-Therapien, N*	89	33
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	47 (52,8)	12 (36,4)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	1,83 [0,98; 3,40]; 0,057	
3 vorherige TKI-Therapien, N*	54	33
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	23 (42,6)	7 (21,2)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	2,18 [0,91; 5,24]; 0,082	
≥ 4 vorherige TKI-Therapien, N*	14	10
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	4 (28,6)	0
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	
MMR: Gutes Molekulares Ansprechen (major molecular response), TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, n.e.: nicht berechenbar (not estimable)		
a: adjustiert für konkurrierende Risiken; geschätzt über ein Subdistribution Hazard Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR)		

Number of prior TKI therapies: 2



Number of patients still at risk

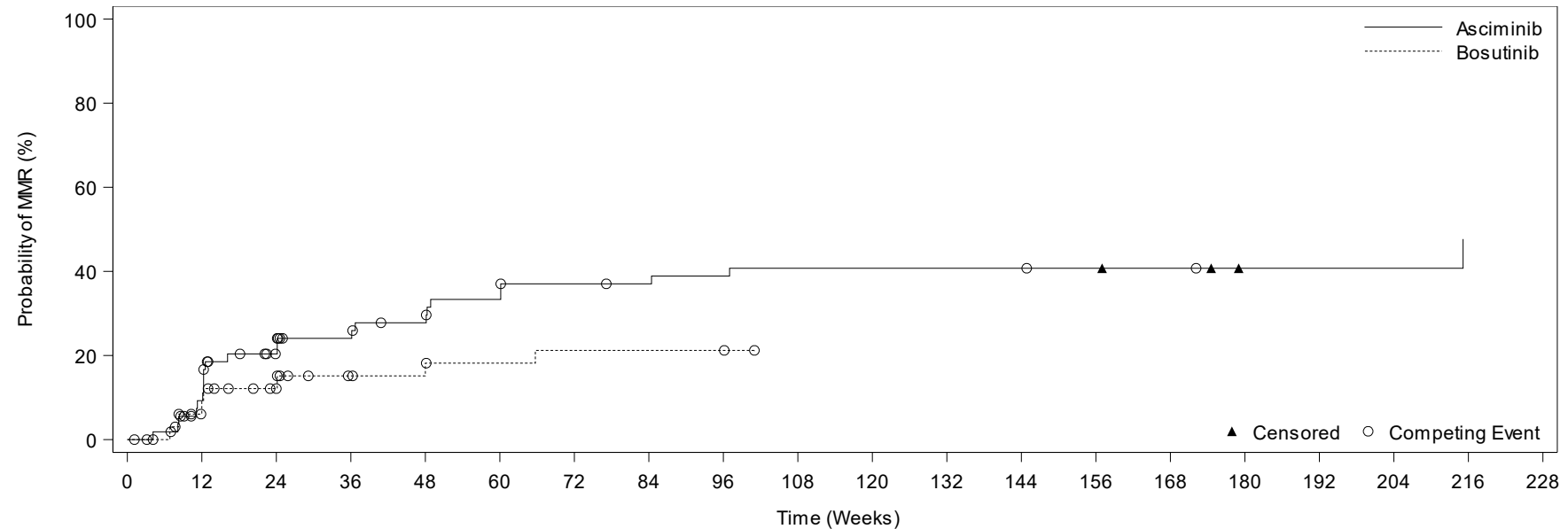
Asciminib	89	72	42	29	24	18	14	13	12	8	8	7	6	5	3	3	2	2	0	0
Bosutinib	33	22	15	10	6	5	5	4	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	8	20	30	30	34	36	36	36	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Bosutinib	0	9	13	17	19	19	19	19	19	19	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Abbildung 4-182: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Anzahl vorheriger TKI-Therapien: 2 (Datenschnitt: 22.03.2023)

Number of prior TKI therapies: 3



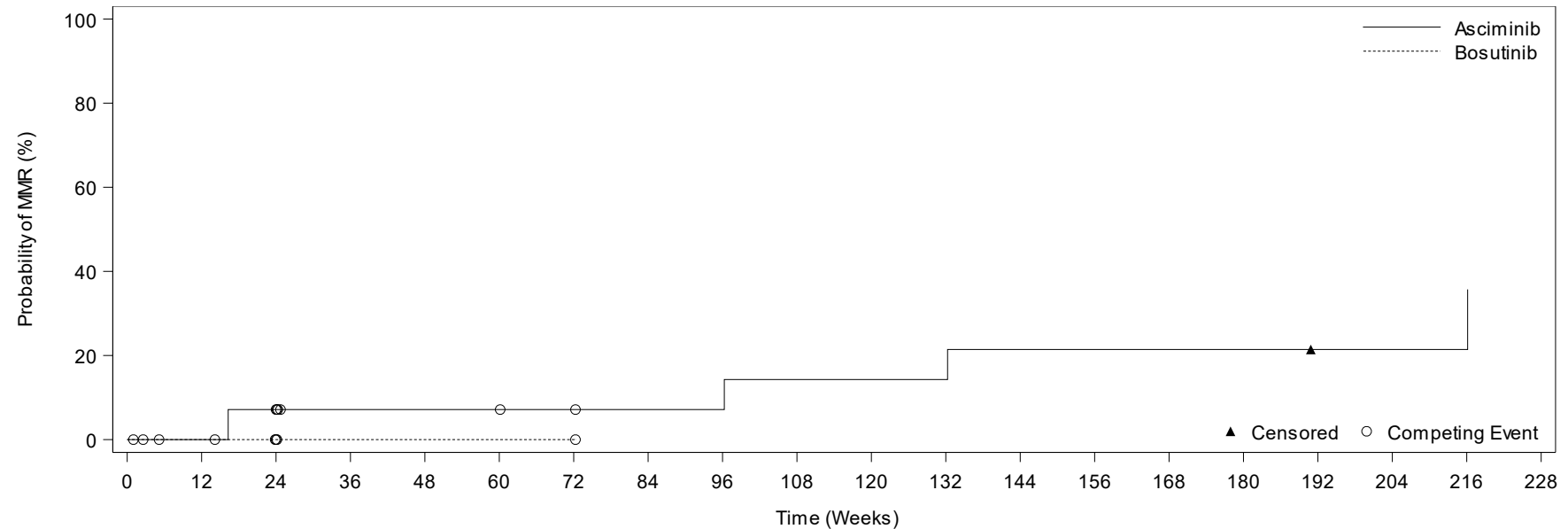
Number of patients still at risk

Asciminib	54	43	30	20	16	12	9	8	7	6	6	6	6	5	4	1	1	1	0	0
Bosutinib	33	25	16	6	4	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	6	13	21	23	24	25	26	26	26	26	26	26	27	27	28	28	28	28	28
Bosutinib	0	5	13	22	23	24	24	24	24	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26

Abbildung 4-183: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Anzahl vorheriger TKI-Therapien: 3 (Datenschnitt: 22.03.2023)

Number of prior TKI therapies: ≥ 4 

Number of patients still at risk

Asciminib	14	12	10	6	6	6	5	4	4	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0
Bosutinib	10	9	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	2	3	7	7	7	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Bosutinib	0	1	7	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Abbildung 4-184: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Anzahl vorheriger TKI-Therapien: ≥ 4 (Datenschnitt: 22.03.2023)

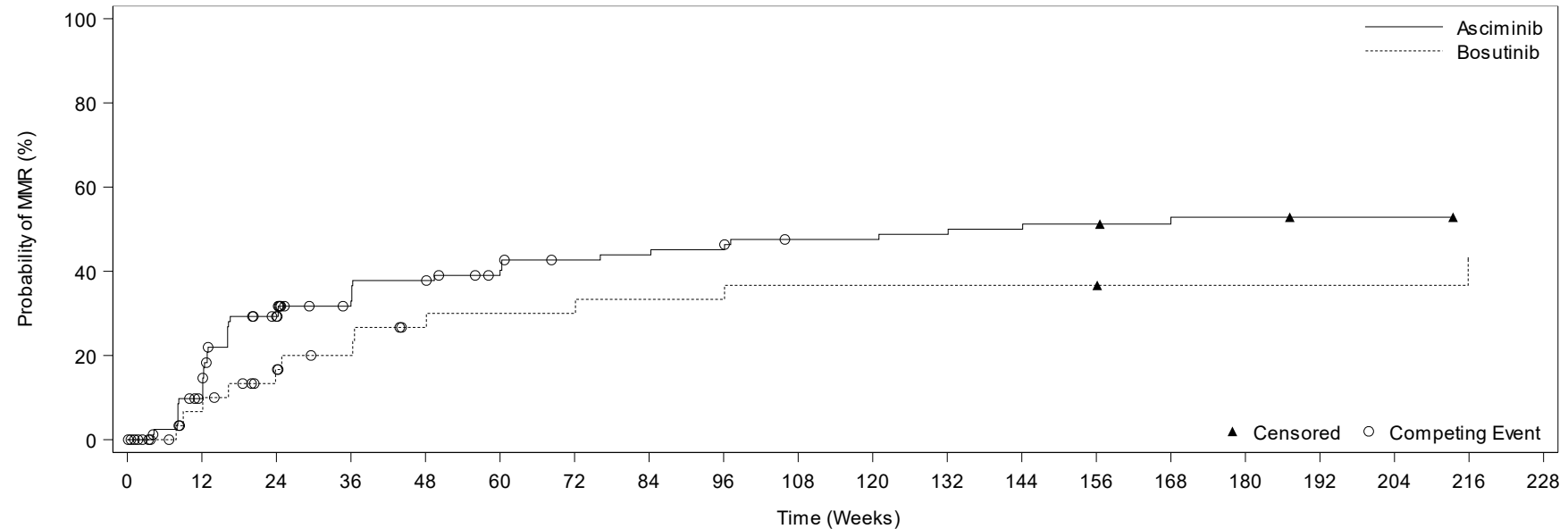
Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR nach Anzahl vorheriger TKI-Therapien (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen)“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Anzahl vorheriger TKI-Therapien hin. Bei Patienten mit 2 und 3 vorherigen TKI-Therapien war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bei Patienten mit ≥ 4 vorherigen TKI-Therapien konnte kein HR berechnet werden.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Zeit bis zum MMR nach Linie der randomisierten Therapie (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum MMR nach Linie der randomisierten Therapie	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Zeit bis zum MMR nach Linie der randomisierten Therapie		
Interaktionstest	< 0,001	
Drittlinie, N*	82	30
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	43 (52,4)	12 (40,0)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	1,59 [0,85; 2,96]; 0,146	
Viertlinie, N*	44	29
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	19 (43,2)	7 (24,1)
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	1,98 [0,81; 4,83]; 0,135	
≥ Fünftlinie, N*	31	17
Anzahl der Patienten mit MMR, n (%)	12 (38,7)	0
HR [95%-KI] ^a ; p-Wert	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	
MMR: Gutes Molekulares Ansprechen (major molecular response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, KI: Konfidenzintervall, n.e.: nicht berechenbar (not estimable) a: adjustiert für konkurrierende Risiken; geschätzt über ein Subdistribution Hazard Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR)		

Line of therapy of randomized treatment: 3



Number of patients still at risk

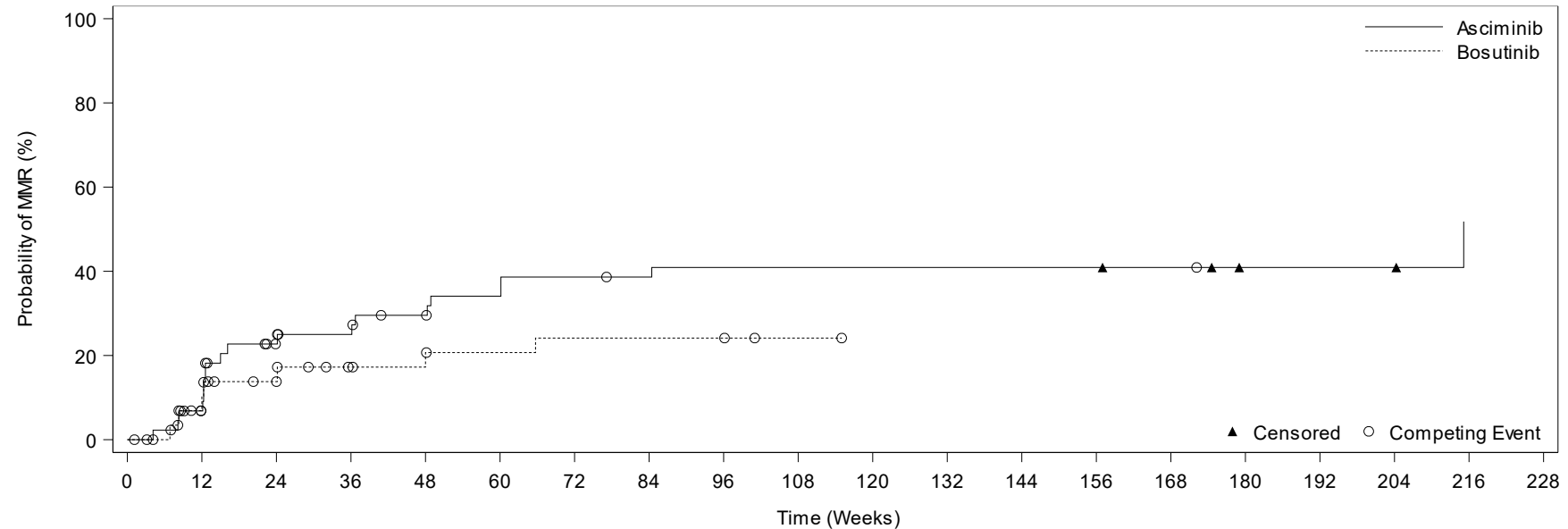
Asciminib	82	67	40	27	23	17	13	12	11	7	7	6	5	4	2	2	1	1	0	0
Bosutinib	30	20	13	9	5	4	4	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	7	18	28	28	32	34	34	34	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Bosutinib	0	8	12	15	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17

Abbildung 4-185: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Linie der randomisierten Therapie: Drittlinie (Datenschnitt: 22.03.2023)

Line of therapy of randomized treatment: 4



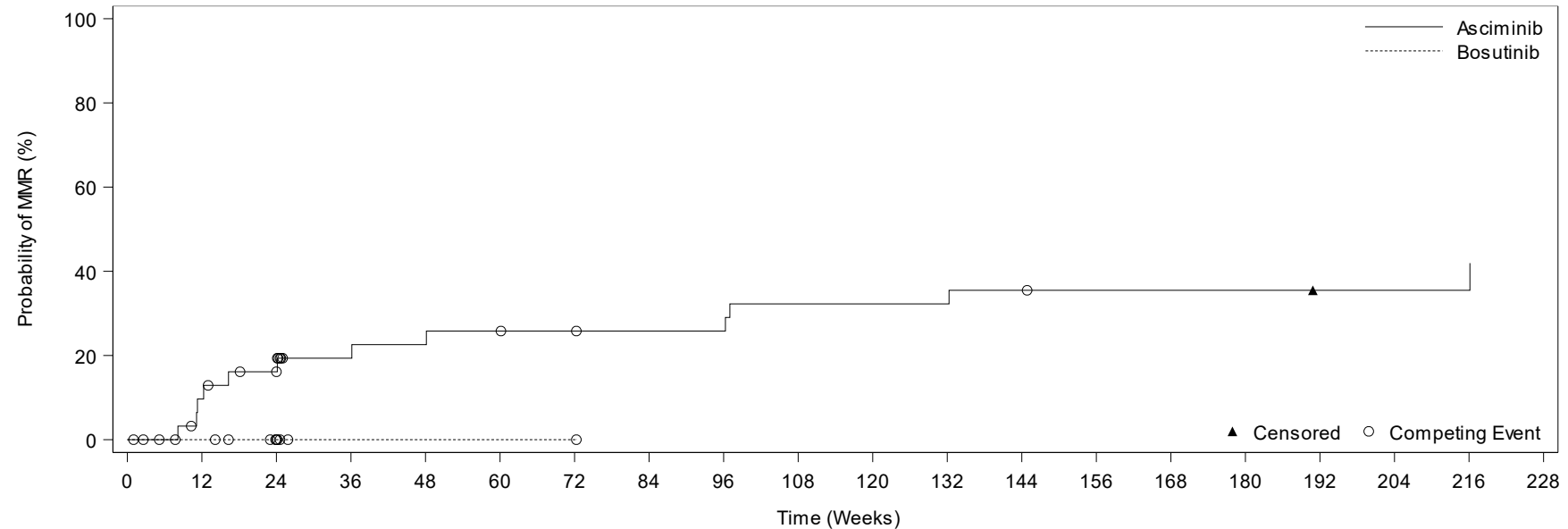
Number of patients still at risk

Asciminib	44	35	22	17	13	10	8	7	6	6	6	6	6	5	2	2	2	0	0
Bosutinib	29	21	14	7	5	4	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	6	12	16	18	19	19	20	20	20	20	20	20	20	21	21	21	21	21
Bosutinib	0	5	11	17	18	19	19	19	19	21	22	22	22	22	22	22	22	22	22

Abbildung 4-186: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Linie der randomisierten Therapie: Viertlinie (Datenschnitt: 22.03.2023)

Line of therapy of randomized treatment: ≥ 5 

Number of patients still at risk

Asciminib	31	25	20	11	10	9	7	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	1	0
Bosutinib	17	15	7	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cumulative number of competing events

Asciminib	0	3	6	14	14	14	16	17	17	17	17	17	17	18	18	18	18	18	18	18
Bosutinib	0	2	10	16	16	16	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17

Abbildung 4-187: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR; Linie der randomisierten Therapie: $\geq$ Fünftlinie (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR nach Linie der randomisierten Therapie (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen)“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Linie der randomisierten Therapie hin. Bei Patienten, die in der Dritt- oder Viertlinie randomisiert wurden, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bei Patienten, die in der Fünftlinie randomisiert wurden, konnte kein HR berechnet werden.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt MMR nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMR nach Geschlecht	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
MMR zu Woche 48 nach Geschlecht		
p-Wert Interaktionstest	0,042	
Weiblich, N*	75	45
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (32,0)	3 (6,7)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	4,73 [1,54; 14,59]; 0,001	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	6,81 [1,89; 24,50]; 0,003	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	25,14 [12,51; 37,77]; 0,001	
Männlich, N*	82	31
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (26,8)	7 (22,6)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,20 [0,56; 2,57]; 0,620	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,29 [0,48; 3,46]; 0,617	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	4,54 [-13,65; 22,74]; 0,620	
MMR zu Woche 96 nach Geschlecht		
p-Wert Interaktionstest	0,014	
Weiblich, N*	75	45
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (40,0)	3 (6,7)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	5,92 [1,95; 18,00]; < 0,001	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	9,80 [2,74; 35,09]; < 0,001	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	33,12 [20,06; 46,18]; < 0,001	
Männlich, N*	82	31
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (35,4)	9 (29,0)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	1,23 [0,65; 2,33]; 0,510	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	1,36 [0,55; 3,36]; 0,507	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	6,57 [-13,29; 26,44]; 0,510	
MMR bis zu Woche 48 nach Geschlecht		
p-Wert Interaktionstest	0,012	
Weiblich, N*	75	45
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (40,0)	5 (11,1)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	3,58 [1,50; 8,50]; < 0,001	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	5,45 [1,91; 15,56]; 0,002	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	28,71 [14,42; 43,00]; < 0,001	

MMR nach Geschlecht	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
Männlich, N*	82	31
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (30,5)	10 (32,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,95 [0,52; 1,75]; 0,880	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,93 [0,38; 2,30]; 0,879	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-1,47 [-20,80; 17,87]; 0,880	
MMR bis zu Woche 96 nach Geschlecht		
p-Wert Interaktionstest	0,002	
Weiblich, N*	75	45
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (46,7)	5 (11,1)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	4,17 [1,77; 9,79]; < 0,001	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	7,54 [2,61; 21,84]; < 0,001	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	35,28 [20,90; 49,67]; < 0,001	
Männlich, N*	82	31
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (39,0)	13 (41,9)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,94 [0,57; 1,55]; 0,795	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,89 [0,38; 2,08]; 0,793	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-2,69 [-23,42; 18,04]; 0,795	
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		

Die Interaktionstests für die Endpunkte „MMR an bzw. bis zu Woche 48 und 96 nach Geschlecht“ weisen auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht hin. Bei männlichen Patienten waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beim MMR an bzw. bis zu Woche 48 und 96 zu beobachten. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib beim MMR an bzw. bis zu Woche 48 und 96 bei weiblichen Patienten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt MMR nach Grund für den Abbruch des letzten TKI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMR nach Grund für den Abbruch des letzten TKI	ASCEMBL	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Datenschnitt: 22.03.2023		
MMR bis zu Woche 24 nach Grund für den Abbruch des letzten TKI		
p-Wert Interaktionstest	0,044	
Mangelnde Wirksamkeit, N*	95	54
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (23,2)	3 (5,6)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	4,14 [1,33; 12,92]; 0,005	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	5,35 [1,51; 18,98]; 0,009	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	18,02 [7,31; 28,73]; 0,005	
Unverträglichkeiten, N*	59	22
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	21 (35,6)	8 (36,4)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,93 [0,49; 1,74]; 0,815	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,88 [0,30; 2,58]; 0,813	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-2,68 [-25,26; 19,90]; 0,815	
MMR bis zu Woche 48 nach Grund für den Abbruch des letzten TKI		
p-Wert Interaktionstest	0,024	
Mangelnde Wirksamkeit, N*	95	54
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (28,4)	4 (7,4)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	3,76 [1,42; 10,01]; 0,003	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	5,01 [1,64; 15,27]; 0,005	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	21,14 [9,48; 32,81]; 0,003	
Unverträglichkeiten, N*	59	22
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (47,5)	11 (50,0)
RR [95%-KI]; p-Wert ^a	0,92 [0,56; 1,49]; 0,736	
OR [95%-KI]; p-Wert ^b	0,84 [0,30; 2,31]; 0,733	
RD [95%-KI]; p-Wert ^a	-4,13 [-27,95; 19,70]; 0,736	
a: Nach Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		
b: Logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, adjustiert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.		

Die Interaktionstests für die Endpunkte „MMR bis zu Woche 24 und 48 nach Grund für den Abbruch des letzten TKI“ weisen auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Grund für den Abbruch des letzten TKI hin. Es zeigten sich statistisch signifikante

Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib beim MMR bis zu Woche 24 und 48 bei Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit die Behandlung mit dem letzten TKI abgebrochen hatten. Bei Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeiten die Behandlung mit dem letzten TKI abgebrochen hatten, waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beim MMR bis zu Woche 24 und 48 zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.11.2 Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML - RCT

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Stratifikationsfaktor gemäß IRT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik gemäß MDASI-CML nach Stratifikationsfaktor gemäß IRT	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Gefühl von Unwohlsein ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,046							
MCyR	44	17 (38,6)	n.e. [5,55; n.e.]	20	14 (70,0)	1,91 [0,99; 5,55]	0,275 [0,126; 0,599]; 0,001
Kein MCyR	108	32 (29,6)	n.e. [11,24; n.e.]	50	16 (32,0)	n.e. [11,07; n.e.]	0,775 [0,423; 1,420]; 0,409
CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)							

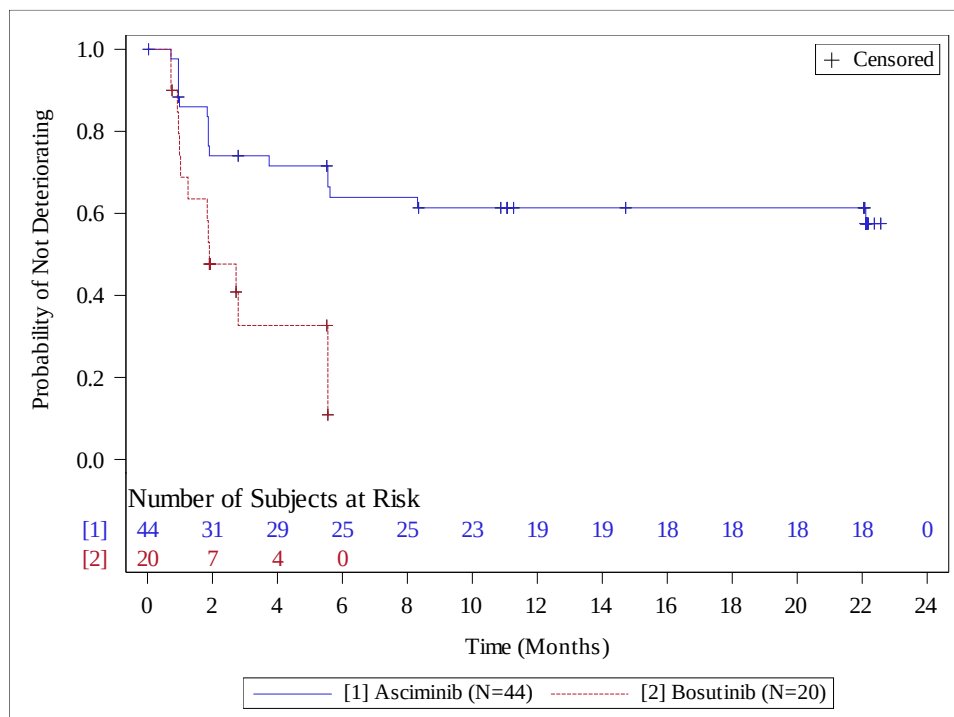


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Stratifikationsfaktor gemäß IRT: MCyR (Datenschnitt: 22.03.2023)

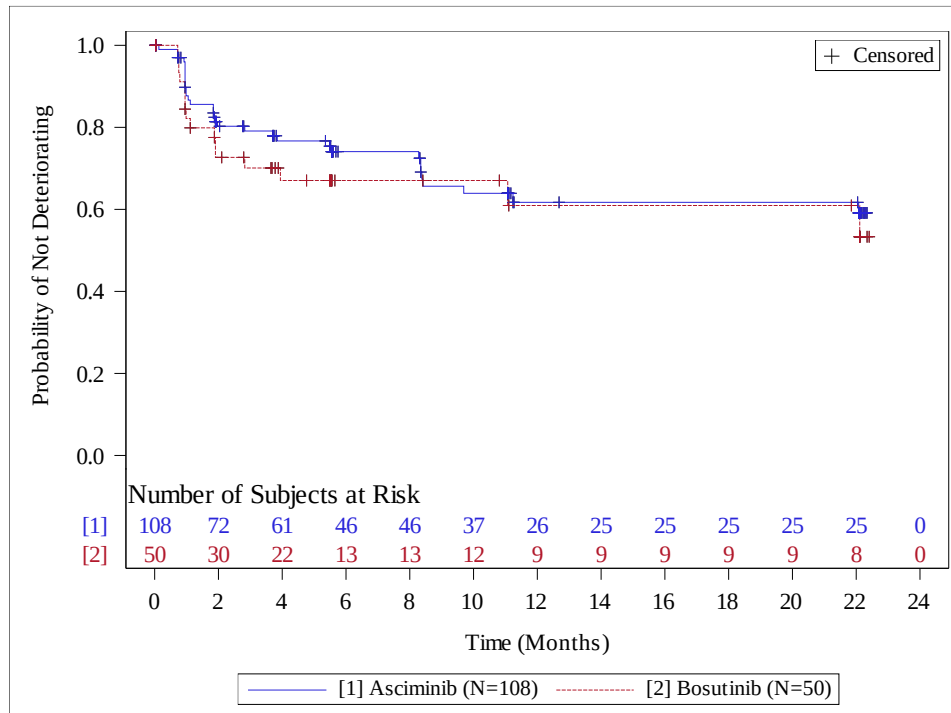


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Stratifikationsfaktor gemäß IRT: kein MCyR (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Gefühl von Unwohlsein) nach Stratifikationsfaktor gemäß IRT“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Stratifikationsfaktor gemäß IRT hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten mit MCyR gemäß IRT. Bei Patienten ohne MCyR gemäß IRT, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Geschlecht	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Appetitlosigkeit ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,034							
Weiblich	74	18 (24,3)	n.e. [22,14; n.e.]	43	23 (53,5)	1,91 [0,99; n.e.]	0,272 [0,138; 0,539]; < 0,001
Männlich	78	23 (29,5)	n.e. [22,14; n.e.]	27	10 (37,0)	n.e. [1,91; n.e.]	0,719 [0,337; 1,531]; 0,392
Beeinträchtigung Gesamtscore; p-Wert Interaktionstest: 0,049							
Weiblich	74	16 (21,6)	n.e. [22,14; n.e.]	43	17 (39,5)	22,11 [2,83; n.e.]	0,302 [0,143; 0,639]; 0,002
Männlich	78	20 (25,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	27	7 (25,9)	n.e. [8,31; n.e.]	1,113 [0,457; 2,714]; 0,814
CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)							

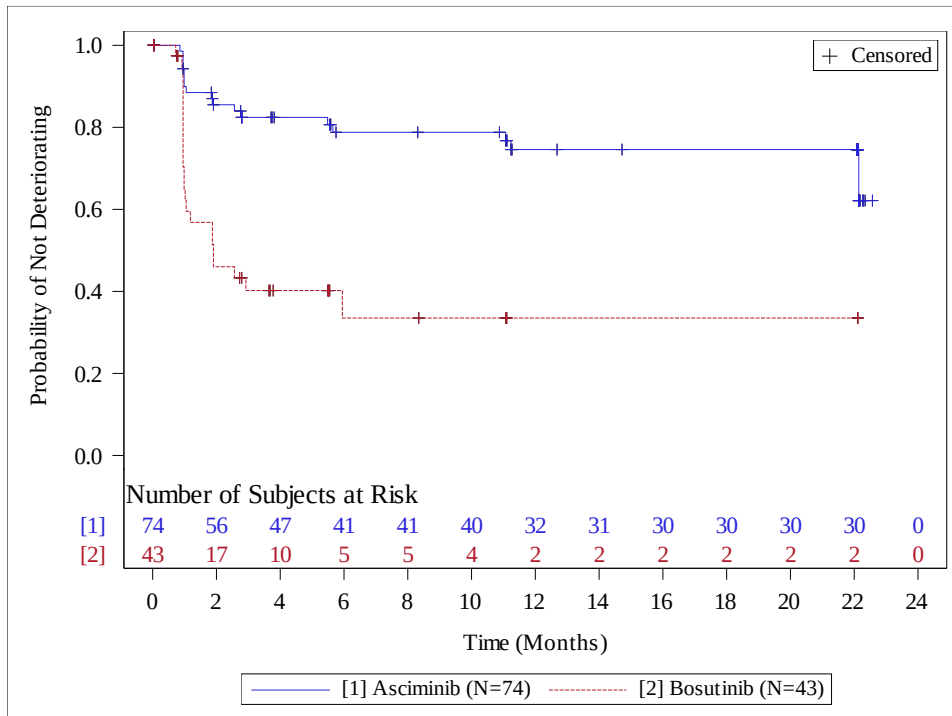


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Appetitlosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Geschlecht: weiblich (Datenschnitt: 22.03.2023)

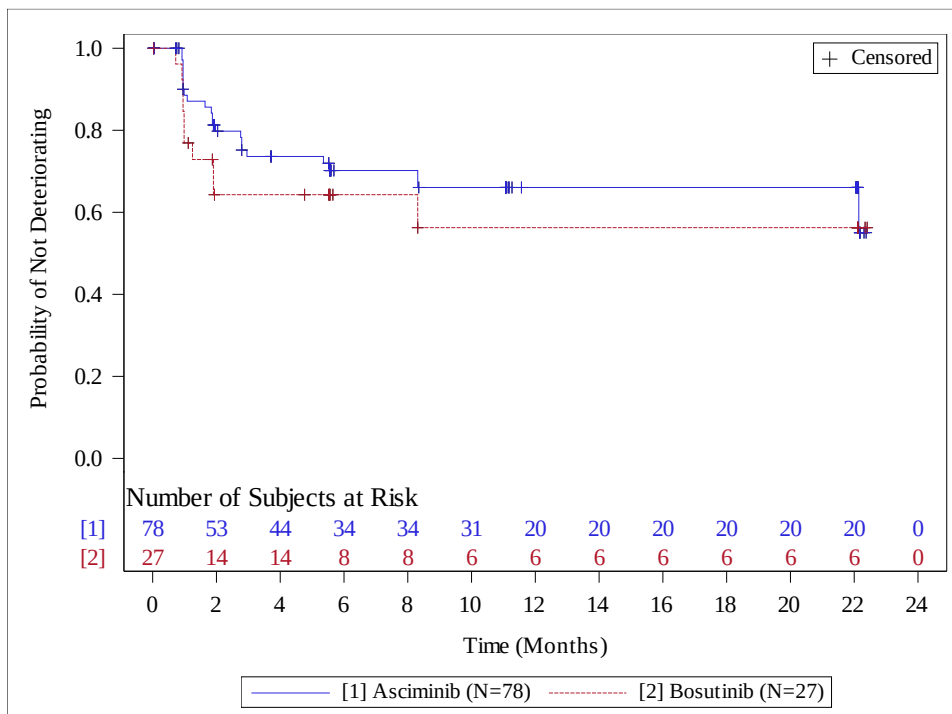


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Appetitlosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Geschlecht: männlich (Datenschnitt: 22.03.2023)

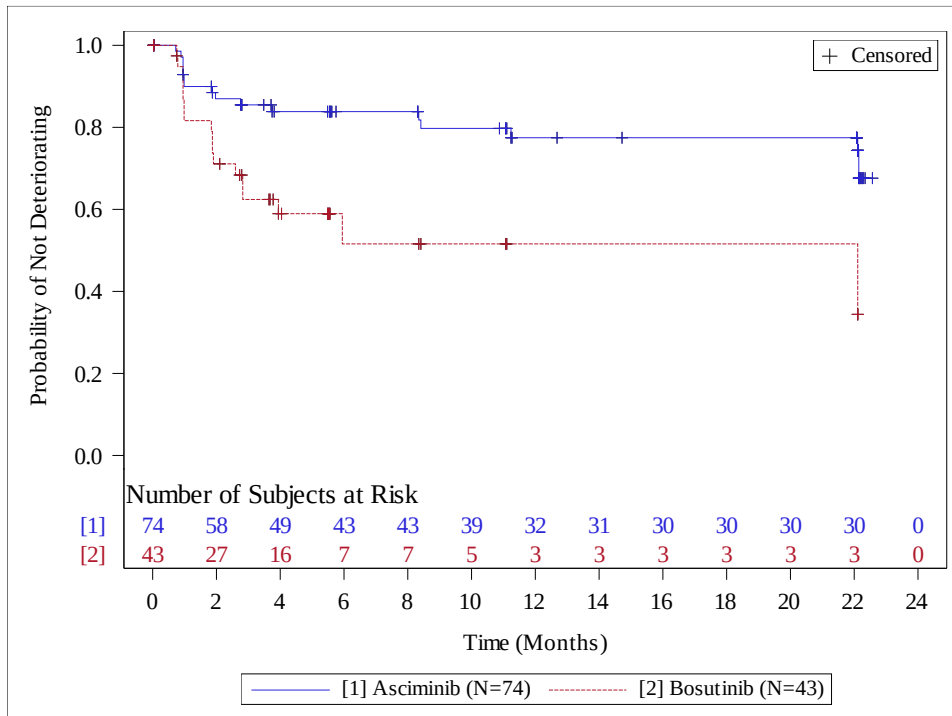


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Beeinträchtigung Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte); Geschlecht: weiblich (Datenschnitt: 22.03.2023)

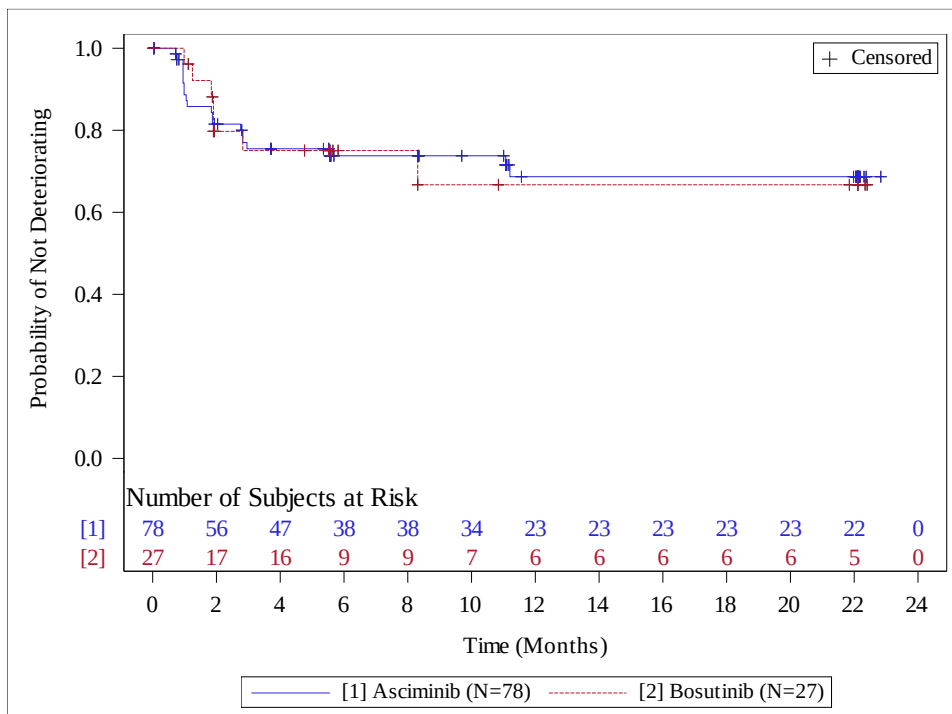


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Beeinträchtigung Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte); Geschlecht: männlich (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Appetitlosigkeit) nach Geschlecht“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei weiblichen Patienten. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Beeinträchtigung Gesamtscore) nach Geschlecht“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei weiblichen Patienten. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Abstammung	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Lebensfreude ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,037							
Asiatisch	22	4 (18,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	11	6 (54,5)	1,91 [0,95; n.e.]	0,091 [0,016; 0,502]; 0,006
Weiß	116	31 (26,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	53	15 (28,3)	n.e. [22,11; n.e.]	0,948 [0,506; 1,777]; 0,868
Andere	14	5 (35,7)	n.e. [3,06; n.e.]	6	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)							

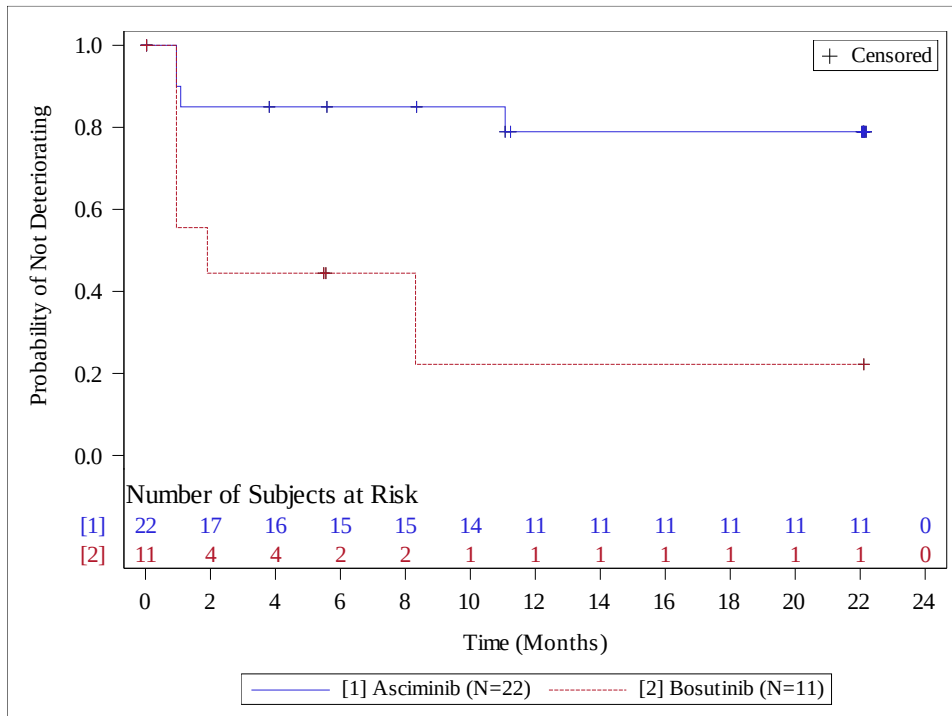


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Abstammung: asiatisch (Datenschnitt: 22.03.2023)

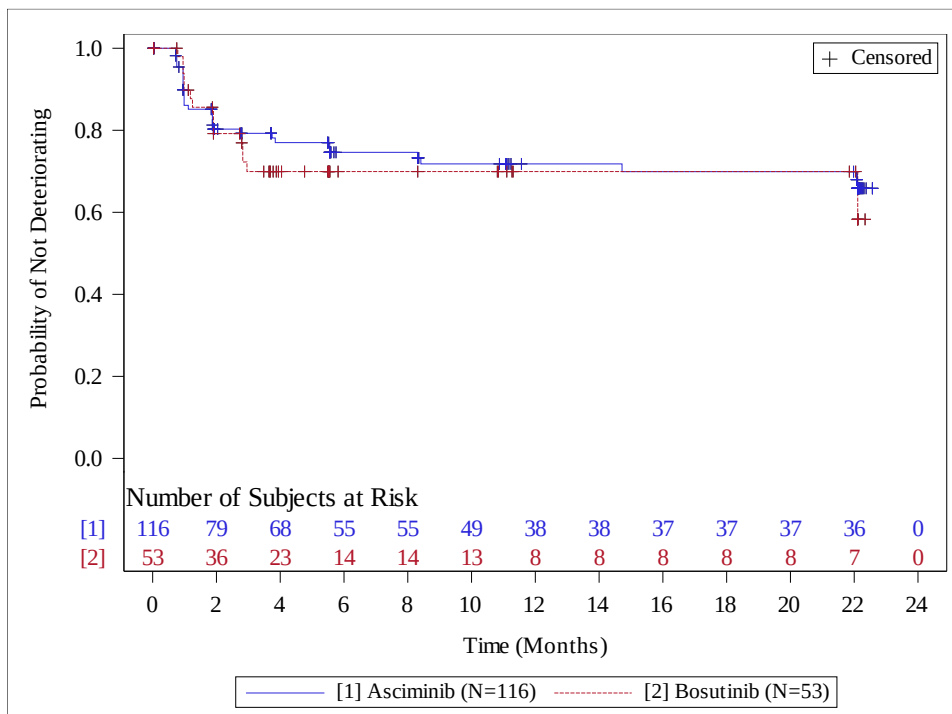


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Abstammung: weiß (Datenschnitt: 22.03.2023)

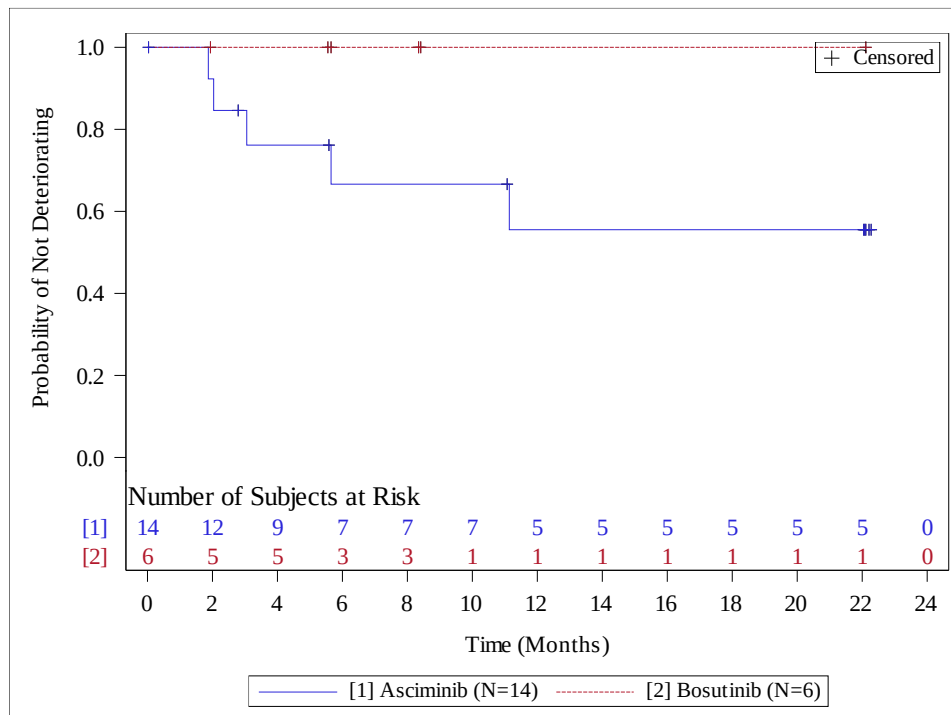


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Abstammung: andere (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Lebensfreude) nach Abstammung“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten asiatischer Abstammung. Bei weißen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bei Patienten anderer Abstammung konnte kein HR berechnet werden.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Altersklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Altersklasse	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Schlafstörungen ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,045							
≥ 18 – < 65 Jahre	124	53 (42,7)	n.e. [8,28; n.e.]	55	16 (29,1)	n.e. [8,28; n.e.]	1,529 [0,867; 2,697]; 0,142
≥ 65 Jahre	28	11 (39,3)	11,56 [2,83; n.e.]	15	9 (60,0)	2,56 [1,02; n.e.]	0,546 [0,222; 1,342]; 0,187
Gedächtnisprobleme ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,046							
≥ 18 – < 65 Jahre	124	45 (36,3)	n.e. [11,10; n.e.]	55	17 (30,9)	11,07 [5,55; n.e.]	0,933 [0,531; 1,638]; 0,808
≥ 65 Jahre	28	4 (14,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	15	7 (46,7)	3,71 [1,87; n.e.]	0,292 [0,083; 1,032]; 0,056
Mundtrockenheit ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,005							
≥ 18 – < 65 Jahre	124	42 (33,9)	n.e. [22,14; n.e.]	55	13 (23,6)	n.e. [8,31; n.e.]	1,342 [0,715; 2,519]; 0,360
≥ 65 Jahre	28	4 (14,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	15	8 (53,3)	7,20 [0,95; n.e.]	0,108 [0,022; 0,539]; 0,007
Kopfschmerzen ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,018							
≥ 18 – < 65 Jahre	124	49 (39,5)	n.e. [8,31; n.e.]	55	14 (25,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,445 [0,793; 2,631]; 0,229
≥ 65 Jahre	28	5 (17,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	15	6 (40,0)	n.e. [1,91; n.e.]	0,294 [0,083; 1,044]; 0,058
CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)							

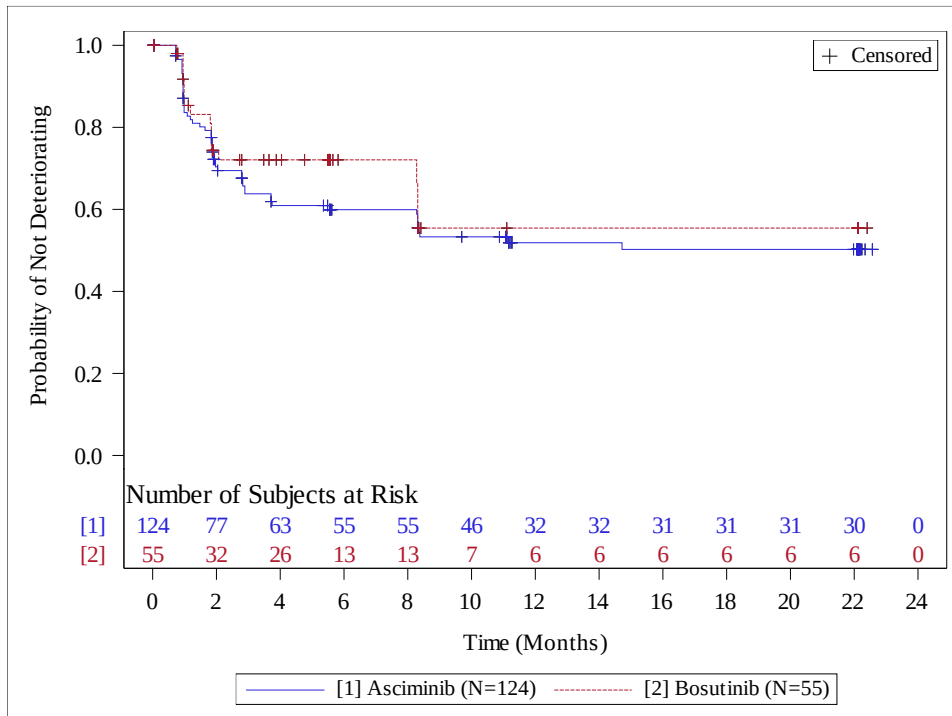


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Schlafstörungen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 18 – < 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023)

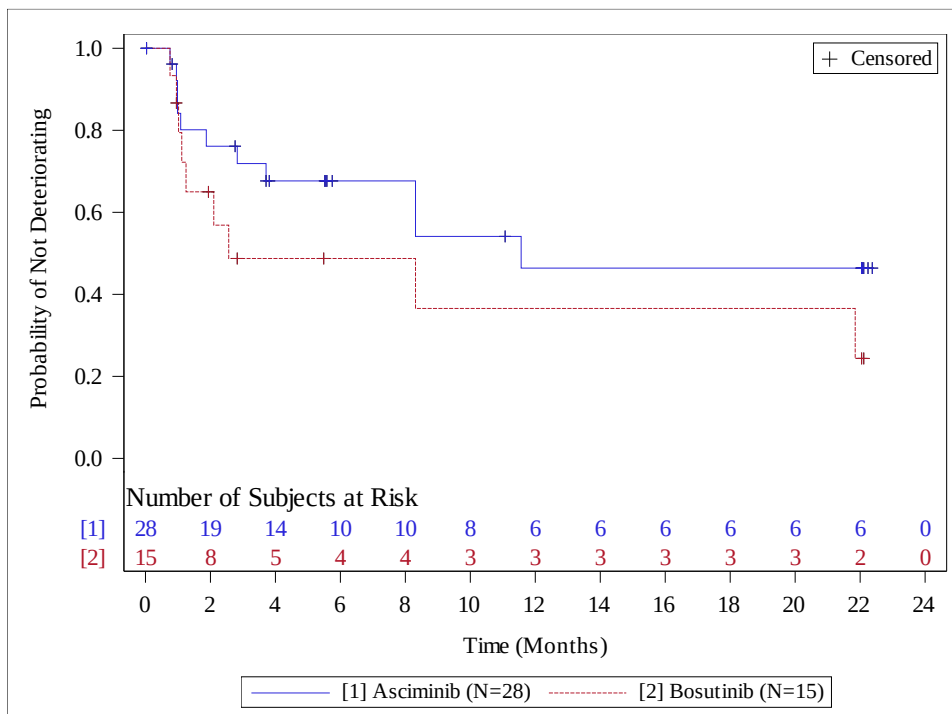


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Schlafstörungen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023)

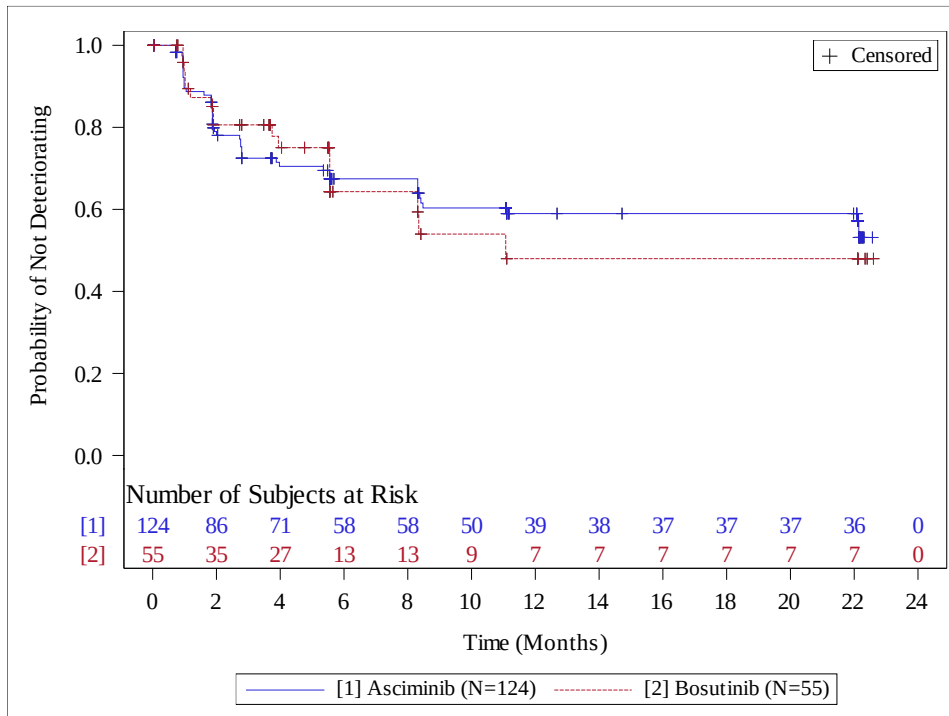


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gedächtnisprobleme (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: $\geq 18 - < 65$ Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023)

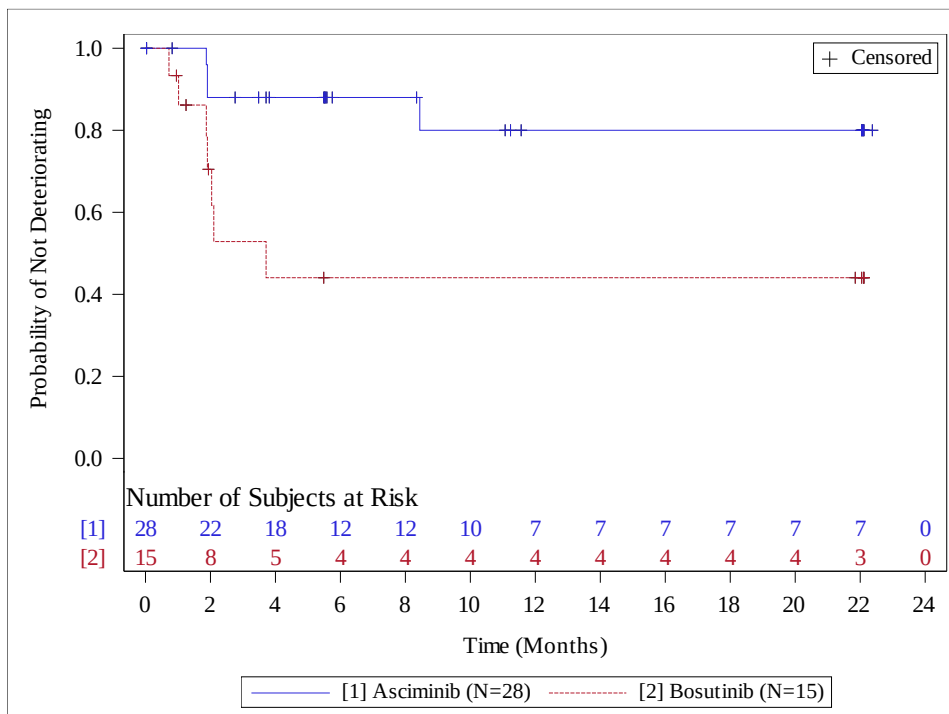


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gedächtnisprobleme (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023)

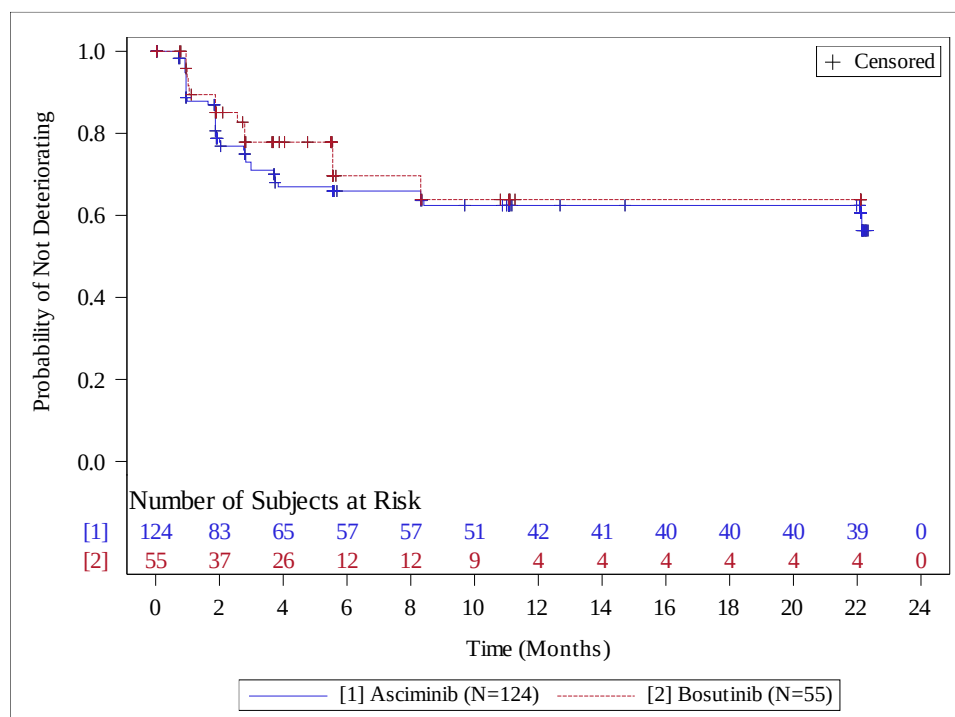


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Mundtrockenheit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 18 – < 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023)

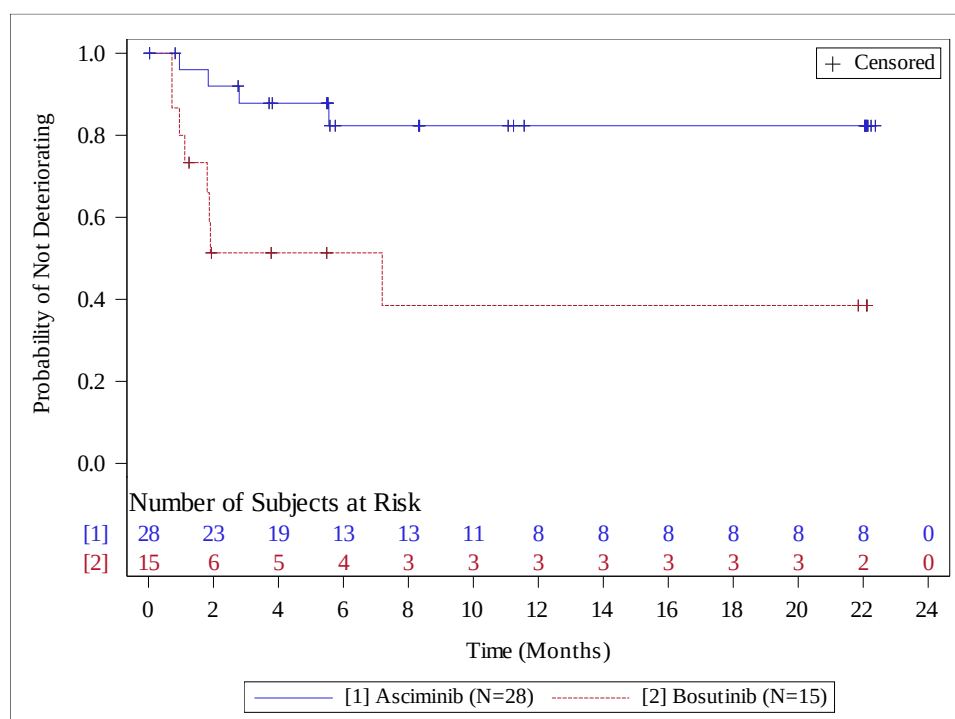


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Mundtrockenheit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023)

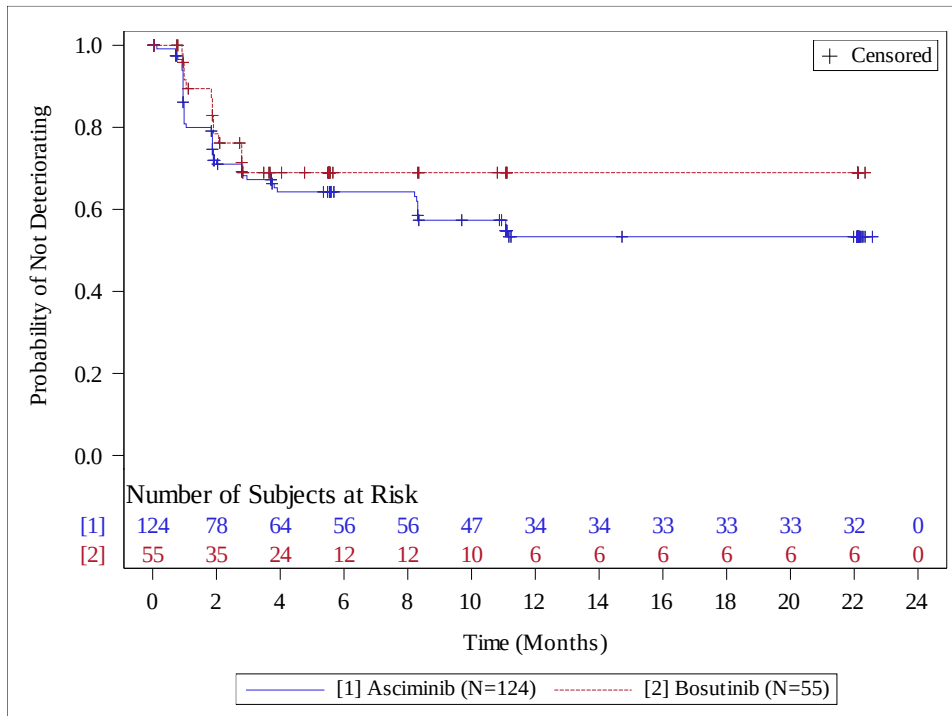


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: 18 – 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023)

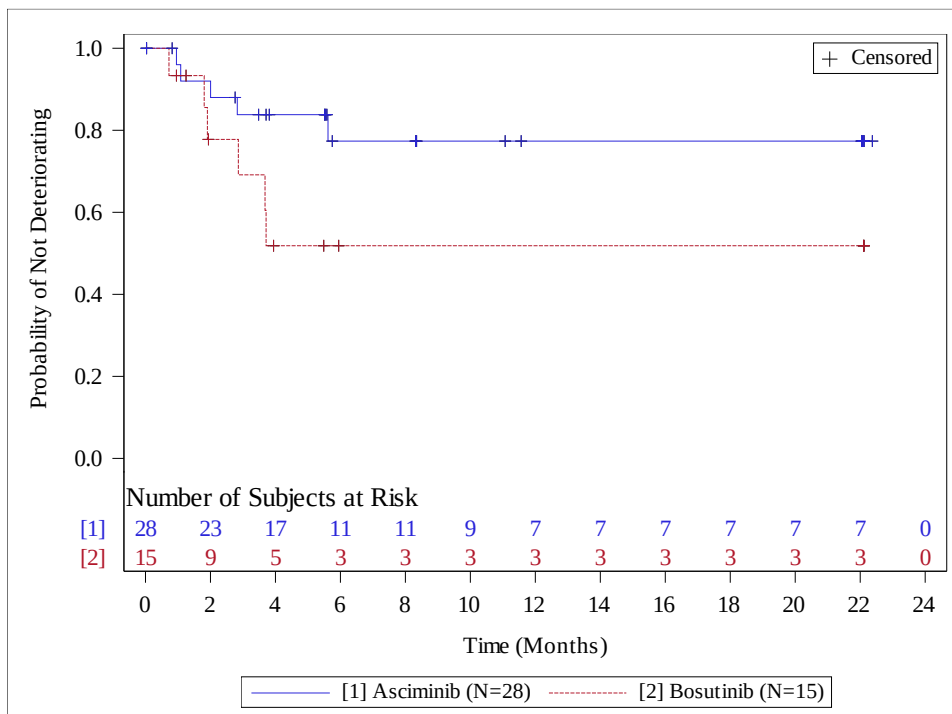


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Altersklasse: ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Schlafstörungen) nach Altersklasse“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Altersklasse hin. Weder bei Patienten im Alter von $\geq 18 - < 65$ Jahren noch bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Gedächtnisprobleme) nach Altersklasse“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Altersklasse hin. Weder bei Patienten im Alter von $\geq 18 - < 65$ Jahren noch bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Mundtrockenheit) nach Altersklasse“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Altersklasse hin. Bei Patienten im Alter von $\geq 18 - < 65$ Jahren war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Kopfschmerzen) nach Altersklasse“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Altersklasse hin. Weder bei Patienten im Alter von $\geq 18 - < 65$ Jahren noch bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Grund für den Abbruch des letzten TKI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach Grund für den Abbruch des letzten TKI	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Lebensfreude ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,009							
Mangelnde Wirksamkeit	93	21 (22,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	49	18 (36,7)	22,11 [2,83; n.e.]	0,481 [0,253; 0,912]; 0,025
Unverträglichkeiten	56	18 (32,1)	n.e. [14,72; n.e.]	21	3 (14,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	4,141 [0,911; 18,818]; 0,066
CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, vs.: versus, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)							

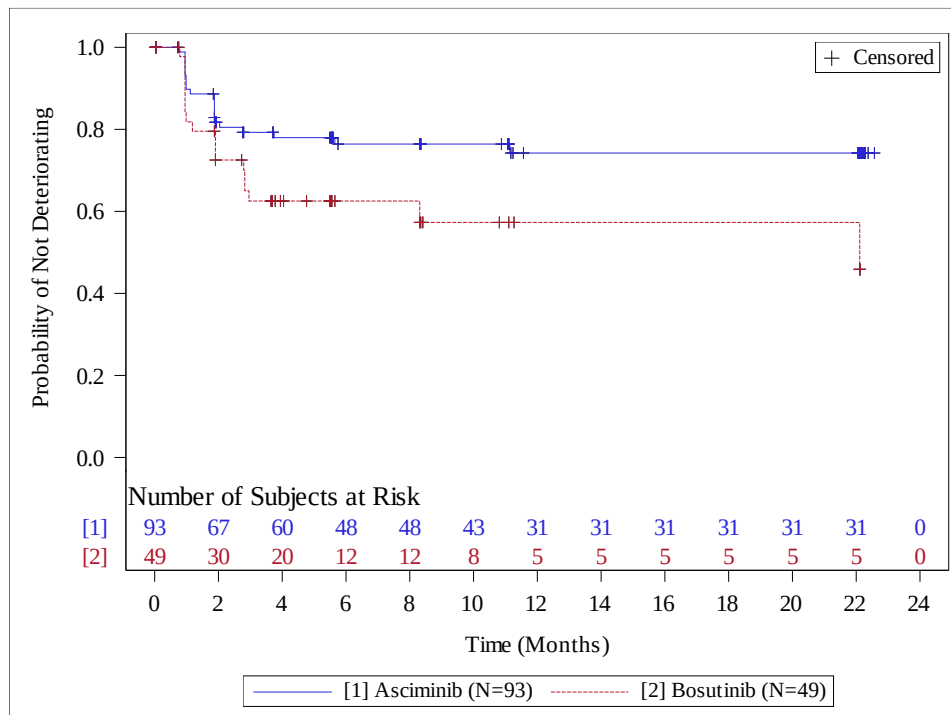


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Grund für den Abbruch des letzten TKI: mangelnde Wirksamkeit (Datenschnitt: 22.03.2023)

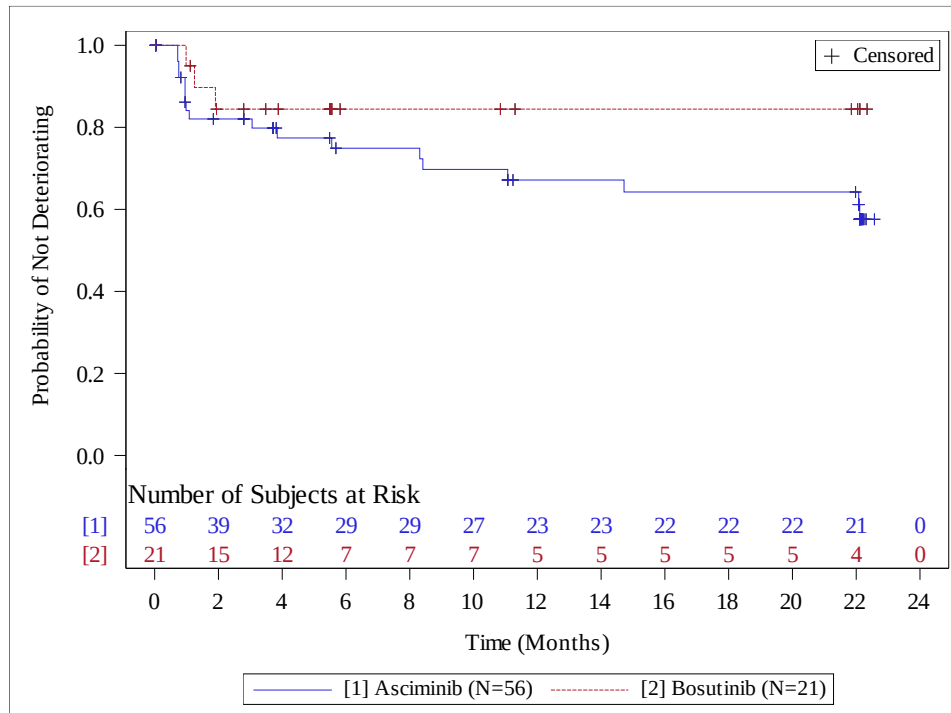


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Lebensfreude (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); Grund für den Abbruch des letzten TKI: Unverträglichkeiten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Lebensfreude) nach Grund für den Abbruch des letzten TKI“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Grund für den Abbruch des letzten TKI hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit die Behandlung mit dem letzten TKI abgebrochen hatten. Bei Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeiten die Behandlung mit dem letzten TKI abgebrochen hatten, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach *BCR::ABL1*-Mutation zu Woche 1 Tag 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach <i>BCR::ABL1</i> -Mutation zu Woche 1 Tag 1	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Taubheitsgefühl oder Kribbeln ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,020							
Mutiert	17	2 (11,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	8	4 (50,0)	5,55 [0,92; n.e.]	0,247 [0,044; 1,385]; 0,112
Wildtyp	120	46 (38,3)	22,18 [11,04; n.e.]	58	12 (20,7)	n.e. [22,11; n.e.]	1,550 [0,812; 2,959]; 0,184
CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)							

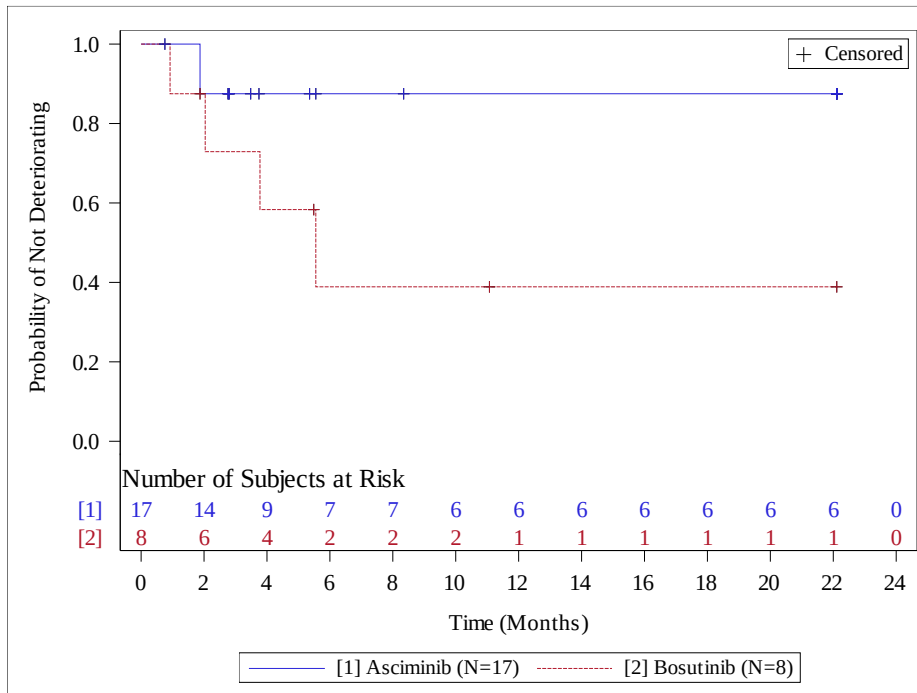


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL1-Mutation zu Woche 1 Tag 1: mutiert (Datenschnitt: 22.03.2023)

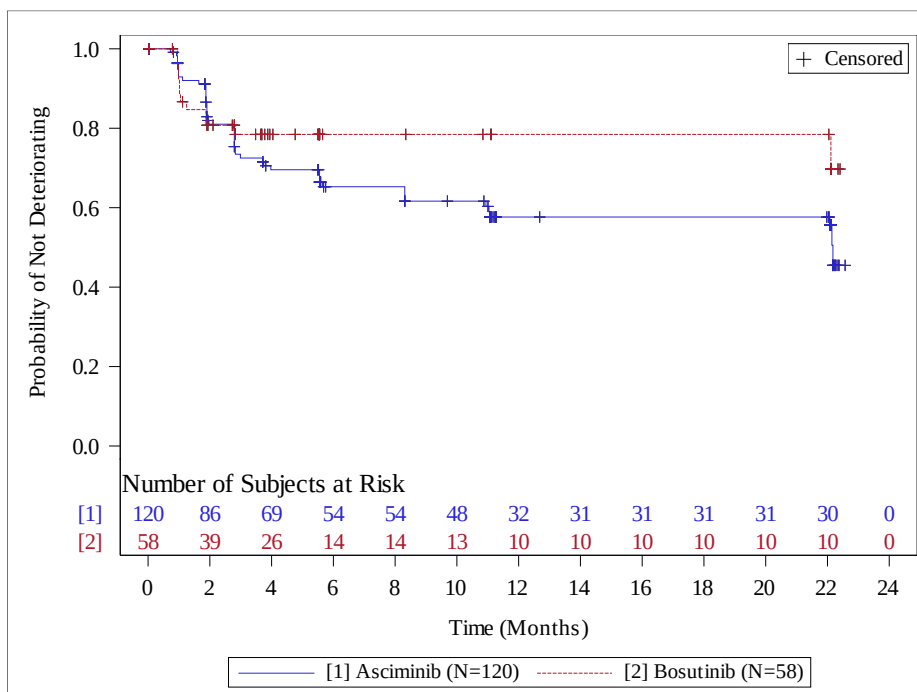


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL1-Mutation zu Woche 1 Tag 1: Wildtyp (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Taubheitsgefühl oder Kribbeln) nach *BCR::ABL1*-Mutation zu Woche 1 Tag 1“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die *BCR::ABL1*-Mutation zu Woche 1 Tag 1 hin. Weder bei Patienten mit *BCR::ABL1*-Mutation zu Woche 1 Tag 1 noch bei Patienten mit *BCR::ABL1*-Wildtyp zu Woche 1 Tag 1 war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Gefühl von Traurigkeit ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,038							
< 1 %	14	5 (35,7)	n.e. [5,55; n.e.]	3	2 (66,7)	1,25 [0,99; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
≥ 1 %	138	42 (30,4)	n.e. [22,11; n.e.]	67	18 (26,9)	n.e. [11,07; n.e.]	0,953 [0,544; 1,667]; 0,865
Gefühl von Unwohlsein; p-Wert Interaktionstest: 0,036							
< 1 %	14	3 (21,4)	n.e. [22,11; n.e.]	3	3 (100,0)	1,25 [0,99; n.e.]	0,397 [0,033; 4,717]; 0,464
≥ 1 %	138	46 (33,3)	n.e. [11,24; n.e.]	67	27 (40,3)	11,07 [2,83; n.e.]	0,624 [0,383; 1,017]; 0,058
Kopfschmerzen; p-Wert Interaktionstest: 0,006							
< 1 %	14	7 (50,0)	11,14 [2,00; n.e.]	3	2 (66,7)	1,81 [0,99; n.e.]	0,095 [0,006; 1,594]; 0,102
≥ 1 %	138	47 (34,1)	n.e. [11,07; n.e.]	67	18 (26,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,324 [0,765; 2,291]; 0,315
Arbeit (einschl. Hausarbeit); p-Wert Interaktionstest: 0,034							
< 1 %	14	4 (28,6)	n.e. [5,55; n.e.]	3	2 (66,7)	0,99 [0,95; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
≥ 1 %	138	46 (33,3)	n.e. [11,24; n.e.]	67	26 (38,8)	10,84 [5,95; n.e.]	0,753 [0,463; 1,226]; 0,254
Beziehungen zu anderen Menschen; p-Wert Interaktionstest: 0,011							
< 1 %	14	4 (28,6)	n.e. [2,00; n.e.]	3	2 (66,7)	0,99 [0,95; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
≥ 1 %	138	41 (29,7)	n.e. [22,18; n.e.]	67	18 (26,9)	n.e. [22,11; n.e.]	0,927 [0,530; 1,623]; 0,791
Symptom Gesamtscore; p-Wert Interaktionstest: 0,036							
< 1 %	14	2 (14,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	3	2 (66,7)	1,25 [0,99; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
≥ 1 %	138	17 (12,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	67	19 (28,4)	n.e. [22,11; n.e.]	0,342 [0,176; 0,664]; 0,002

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

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) CML: Chronisch myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite)							

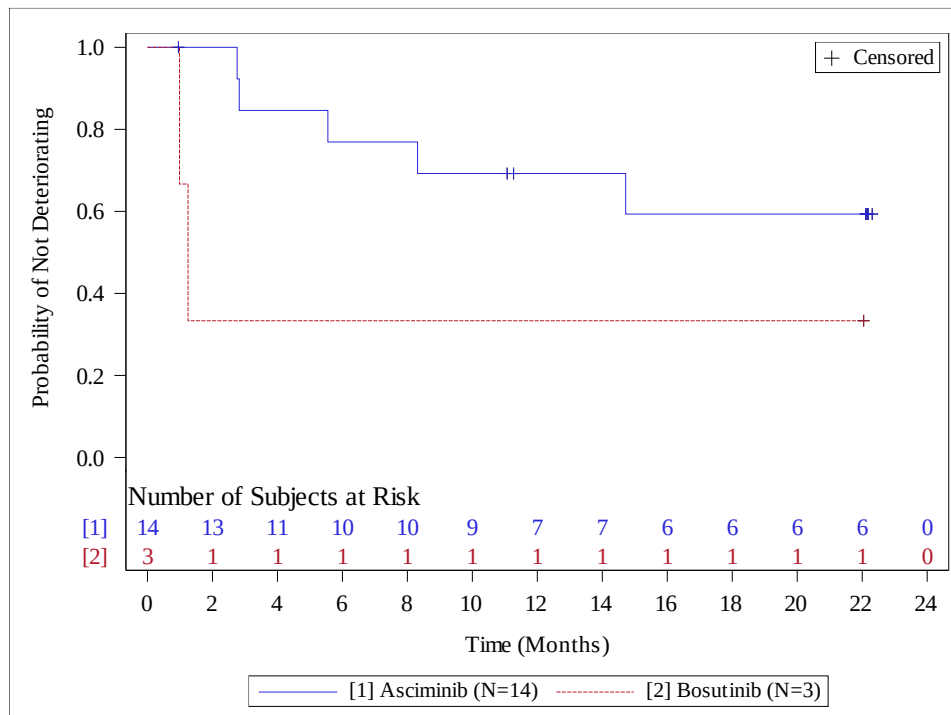


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Traurigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)

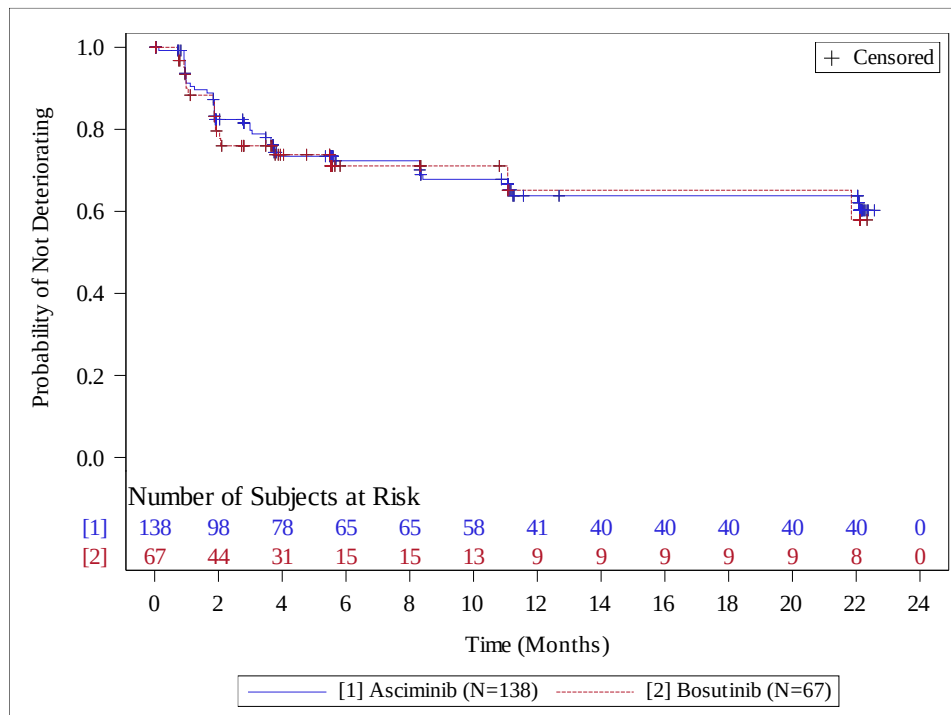


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Traurigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: $\geq 1\%$ (Datenschnitt: 22.03.2023)

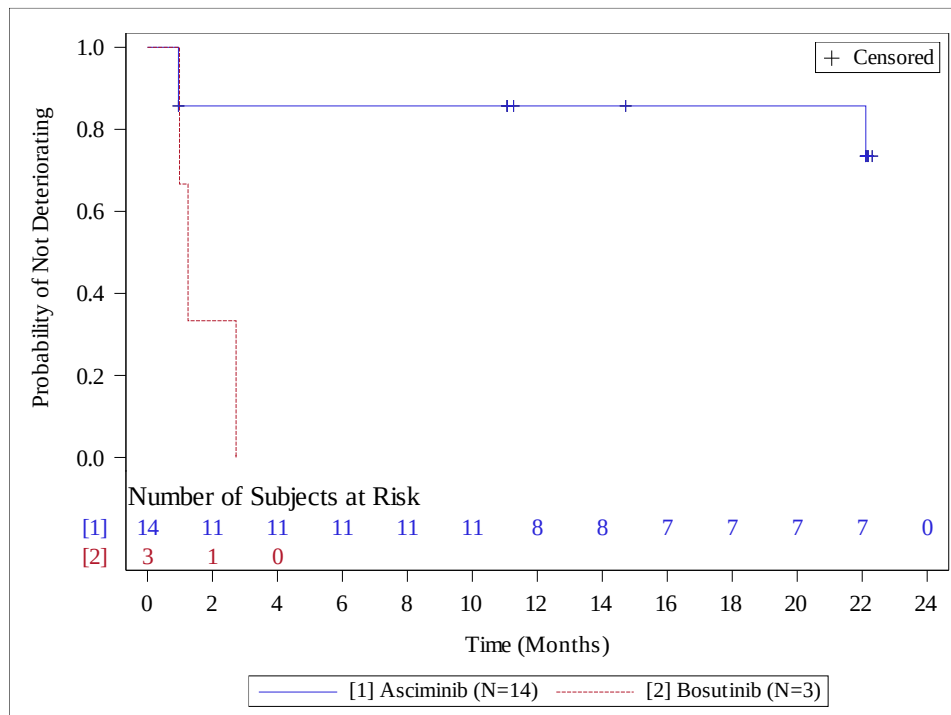


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)

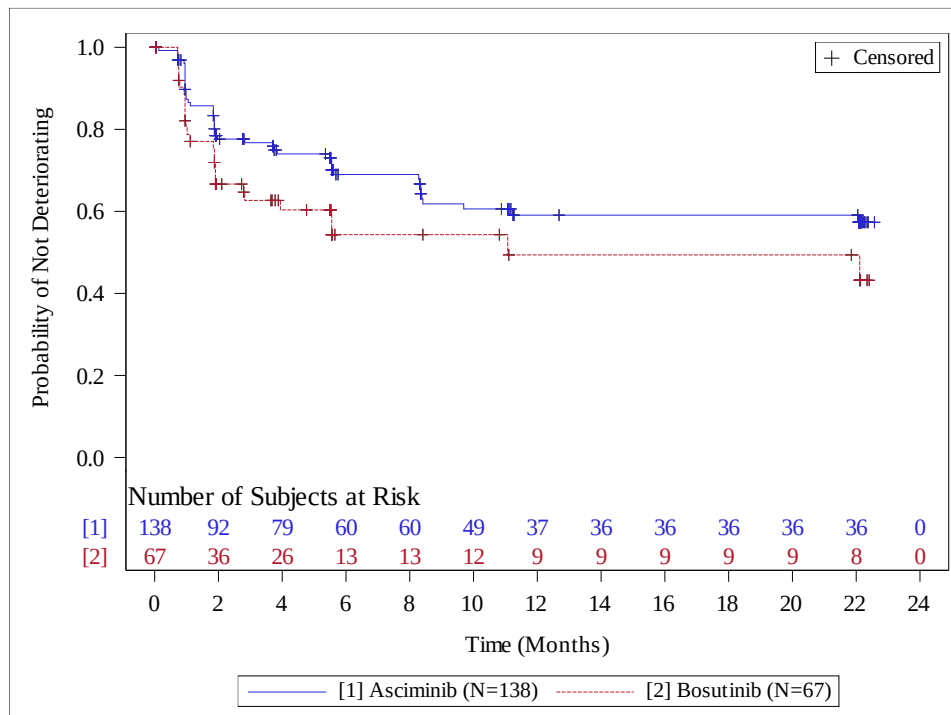


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Gefühl von Unwohlsein (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: $\geq 1\%$ (Datenschnitt: 22.03.2023)

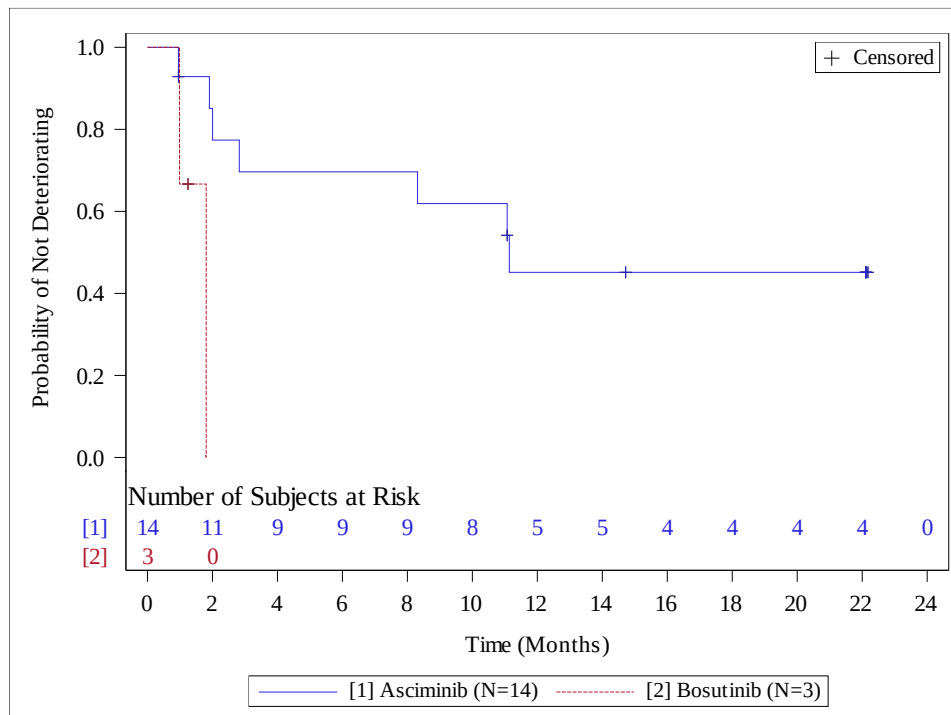


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)

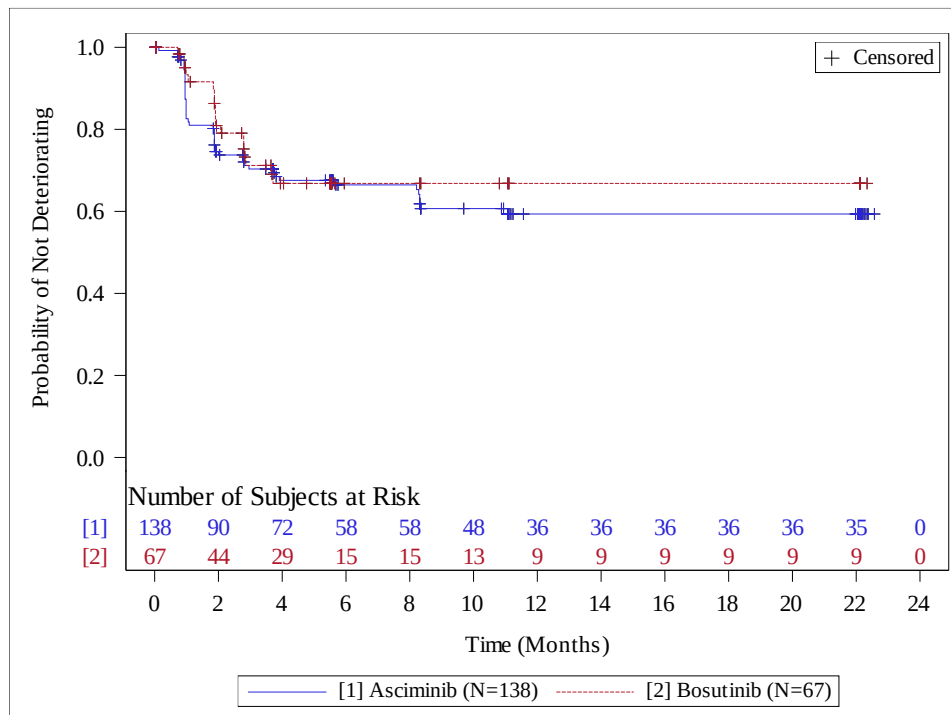


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Kopfschmerzen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: $\geq 1\%$ (Datenschnitt: 22.03.2023)

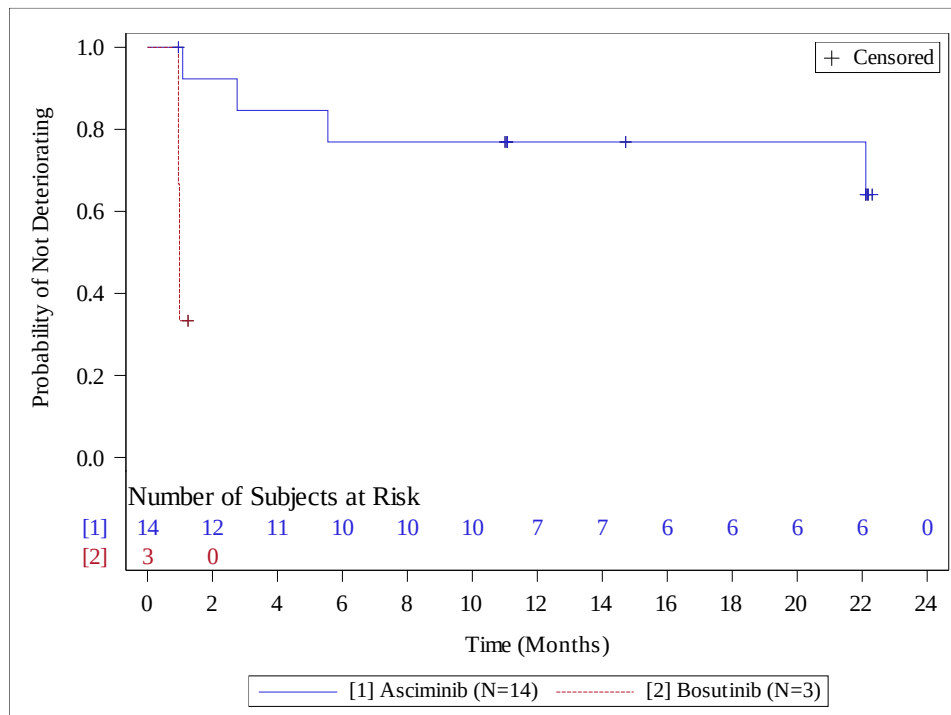


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)

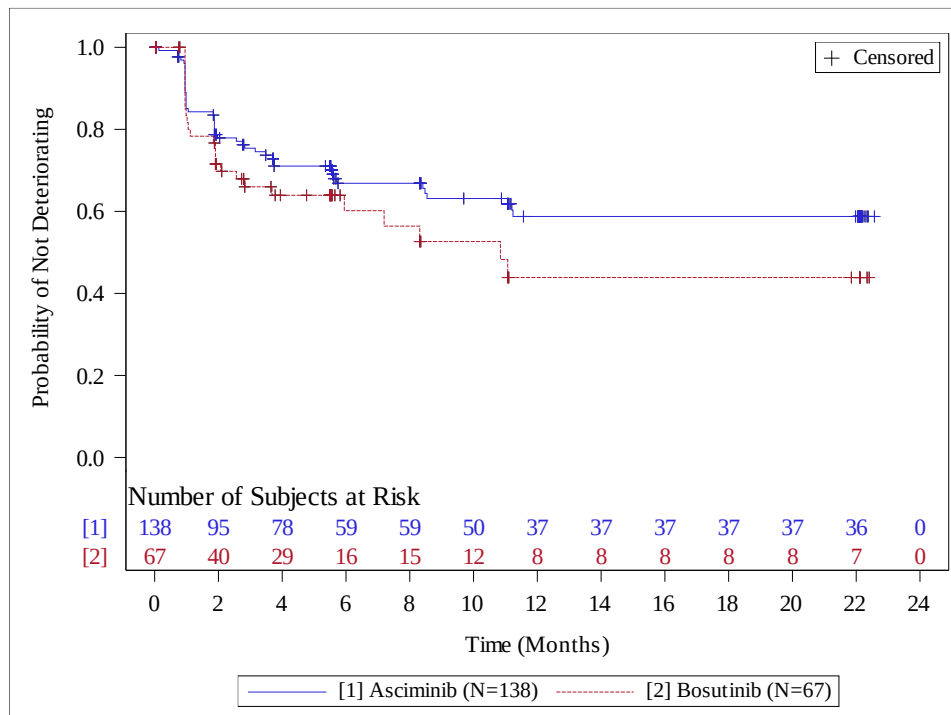


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: $\geq 1\%$ (Datenschnitt: 22.03.2023)

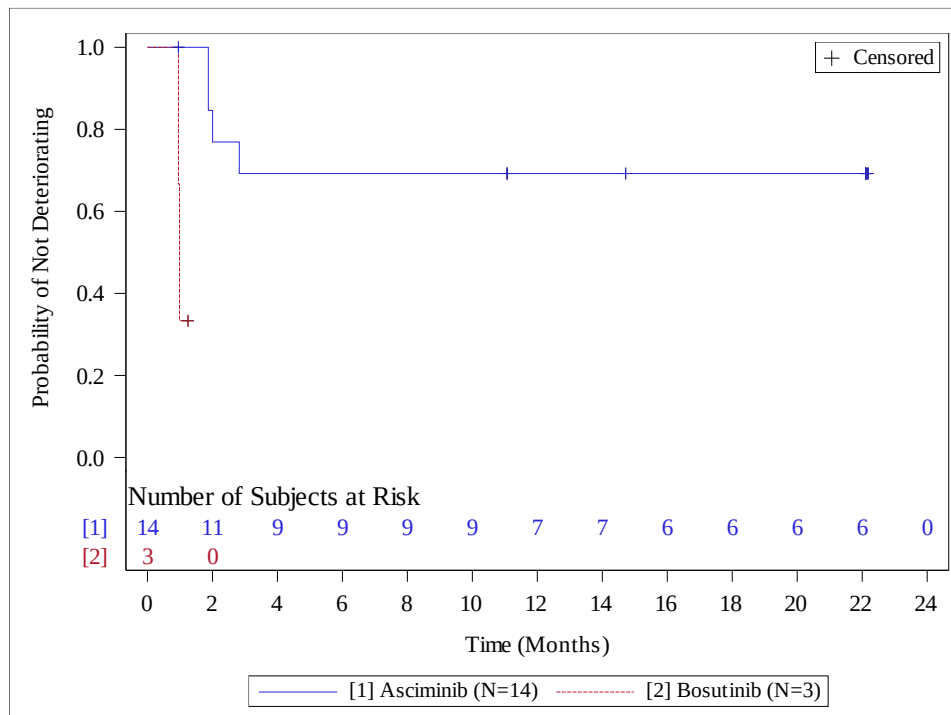


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Beziehungen zu anderen Menschen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)

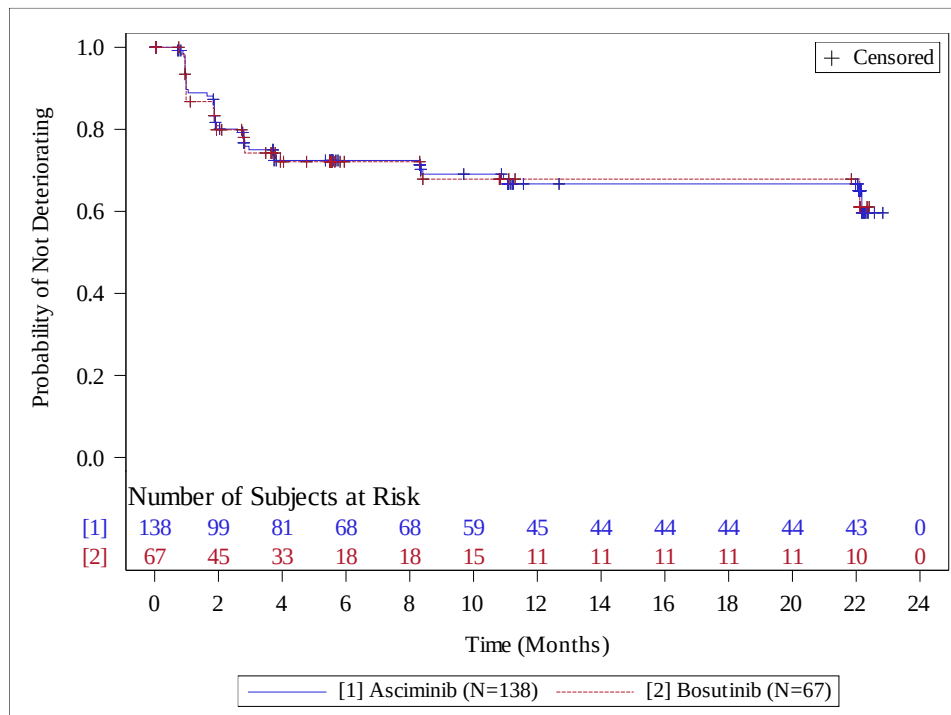


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Beziehungen zu anderen Menschen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 2 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: $\geq 1\%$ (Datenschnitt: 22.03.2023)

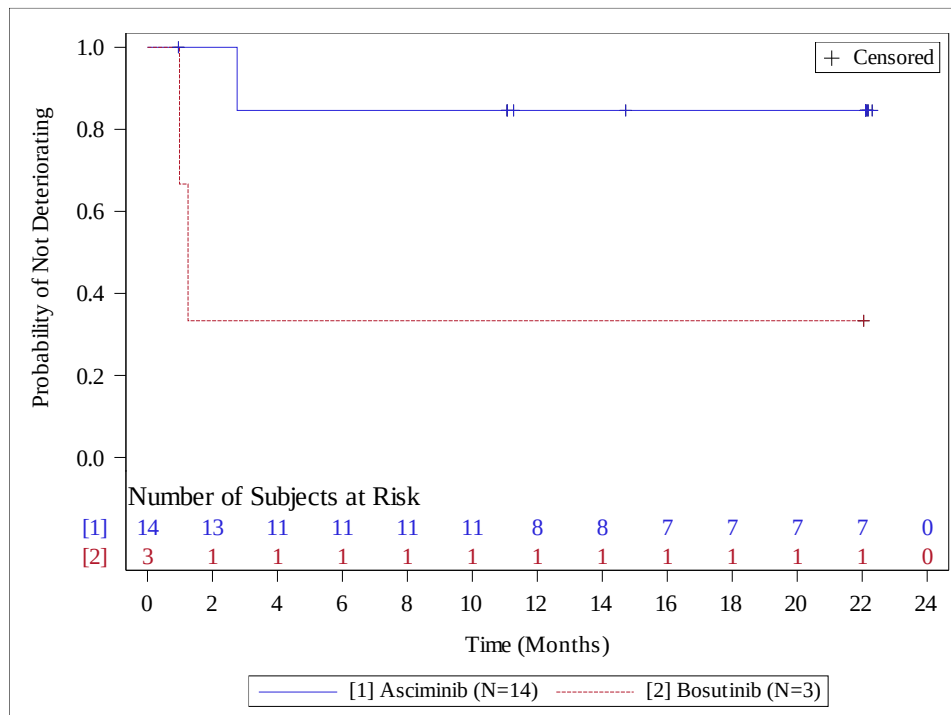


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Symptom Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1% (Datenschnitt: 22.03.2023)

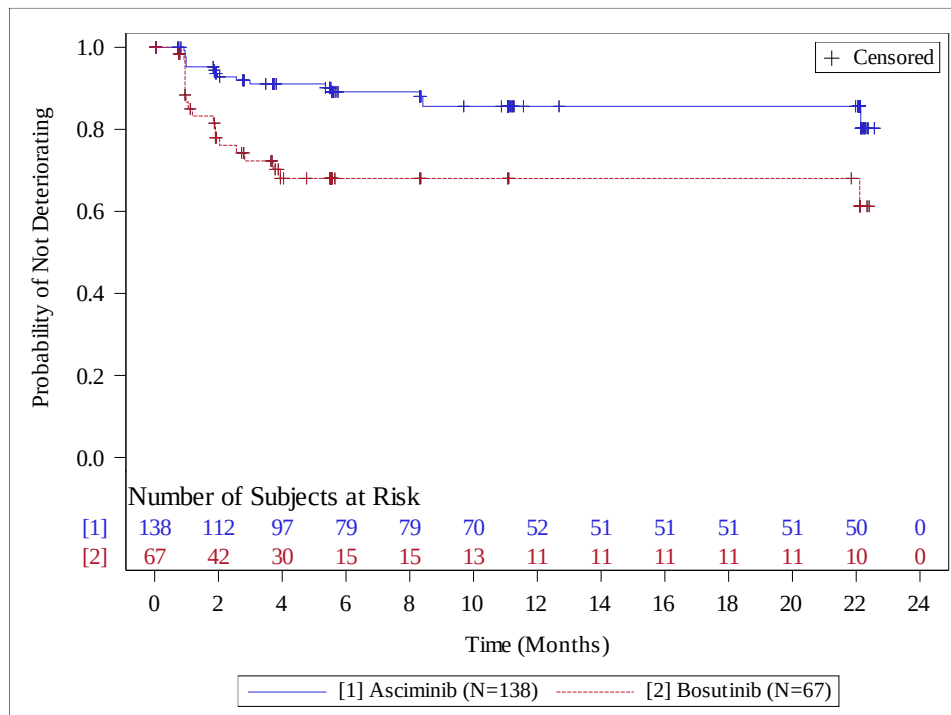


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Symptom Gesamtscore (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 1,5 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: $\geq 1\%$ (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Gefühl von Traurigkeit) nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn hin. Bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $< 1\%$ konnte kein HR berechnet werden. Bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $\geq 1\%$ war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Gefühl von Unwohlsein) nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn hin. Weder bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $< 1\%$ noch bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $\geq 1\%$ war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Kopfschmerzen) nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn hin. Weder bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $< 1\%$

noch bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $\geq 1\%$ war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Arbeit [einschl. Hausarbeit]) nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn hin. Bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $< 1\%$ konnte kein HR berechnet werden. Bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $\geq 1\%$ war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Beziehungen zu anderen Menschen) nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn hin. Bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $< 1\%$ konnte kein HR berechnet werden. Bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $\geq 1\%$ war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML (Item: Symptom Gesamtscore) nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn hin. Bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $< 1\%$ konnte kein HR berechnet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $\geq 1\%$.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.11.3 Symptomatik gemäß EQ-5D VAS - RCT

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EQ-5D VAS nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik gemäß EQ-5D VAS nach Geschlecht	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
EQ-5D VAS ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,002							
Weiblich	73	34 (46,6)	11,24 [2,83; n.e.]	42	27 (64,3)	1,18 [0,99; 1,87]	0,327 [0,187; 0,571]; < 0,001
Männlich	77	37 (48,1)	3,71 [1,87; n.e.]	27	12 (44,4)	22,11 [1,91; n.e.]	1,356 [0,676; 2,717]; 0,391
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, VAS: visuelle Analogskala, IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten							

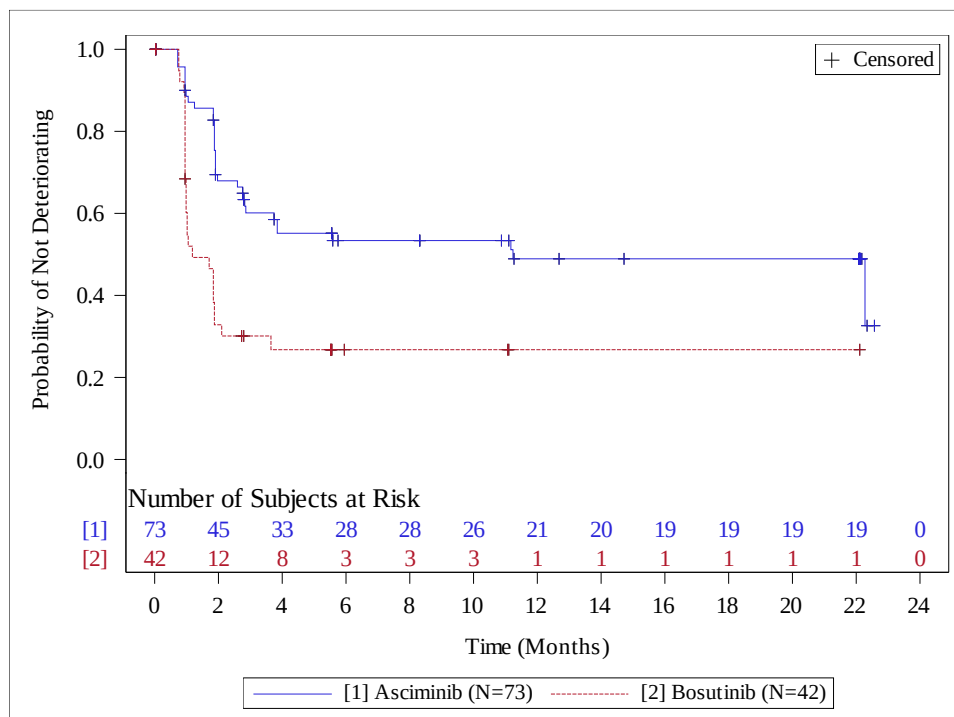


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte); Geschlecht: weiblich (Datenschnitt: 22.03.2023)

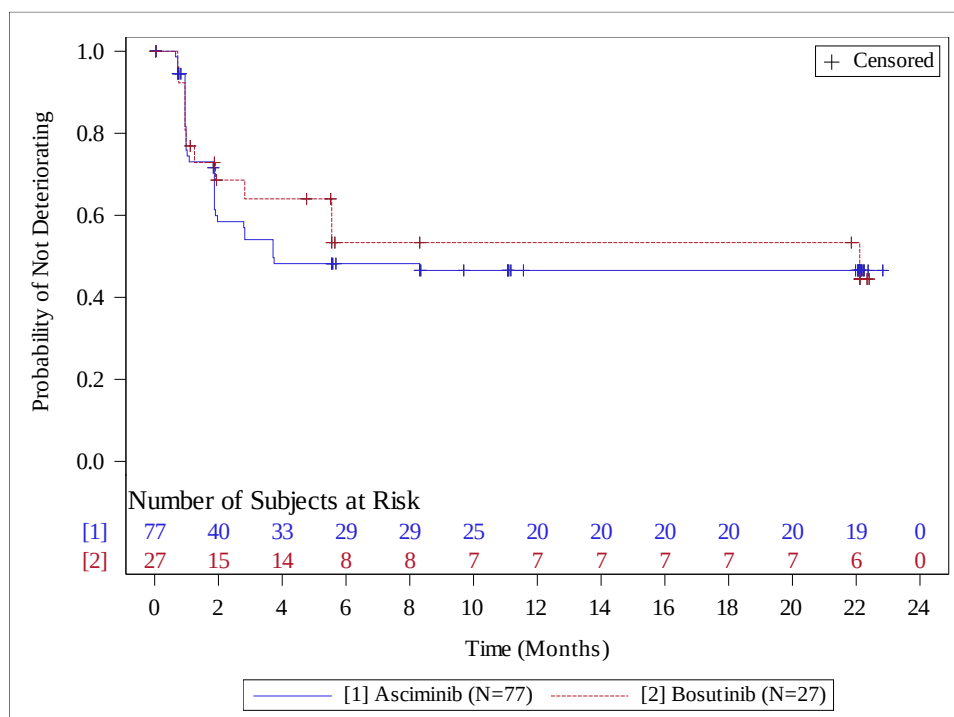


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte); Geschlecht: männlich (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten) nach Geschlecht“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei weiblichen Patienten. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EQ-5D VAS nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Symptomatik gemäß EQ-5D VAS nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn	Asciminib (N=157)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
EQ-5D VAS ^c ; p-Wert Interaktionstest: 0,036							
< 1 %	14	9 (64,3)	2,83 [0,99; n.e.]	3	3 (100,0)	0,99 [0,95; n.e.]	0,081 [0,005; 1,351]; 0,080
≥ 1 %	136	62 (45,6)	11,24 [2,83; n.e.]	66	36 (54,5)	1,91 [1,18; 22,11]	0,757 [0,494; 1,160]; 0,201
EQ-5D VAS ^d ; p-Wert Interaktionstest: 0;025							
< 1 %	14	8 (57,1)	5,59 [1,08; n.e.]	3	3 (100,0)	0,99 [0,95; n.e.]	0,066 [0,004; 1,165]; 0,063
≥ 1 %	136	55 (40,4)	22,28 [8,31; n.e.]	66	32 (48,5)	5,55 [1,87; n.e.]	0,819 [0,522; 1,285]; 0,385
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, VAS: visuelle Analogskala, BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene IRT: Interactive Response Technology, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response), N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode. Berechnung des zweiseitigen 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Log-Log-Transformation) b: HR, 95 %-KI und p-Wert aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Vorliegen eines MCyR beim Screening (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT und Altersklasse (18 – 65 vs. ≥ 65 Jahre) und den Kovariaten Behandlung und Baseline-Fragebogenwert. Das Modell für den p-Wert des Interaktionstests enthält zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR > 1 entspricht einer höheren Anzahl an Ereignissen im Asciminib-Arm im Zeitverlauf. c: Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten d: Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten							

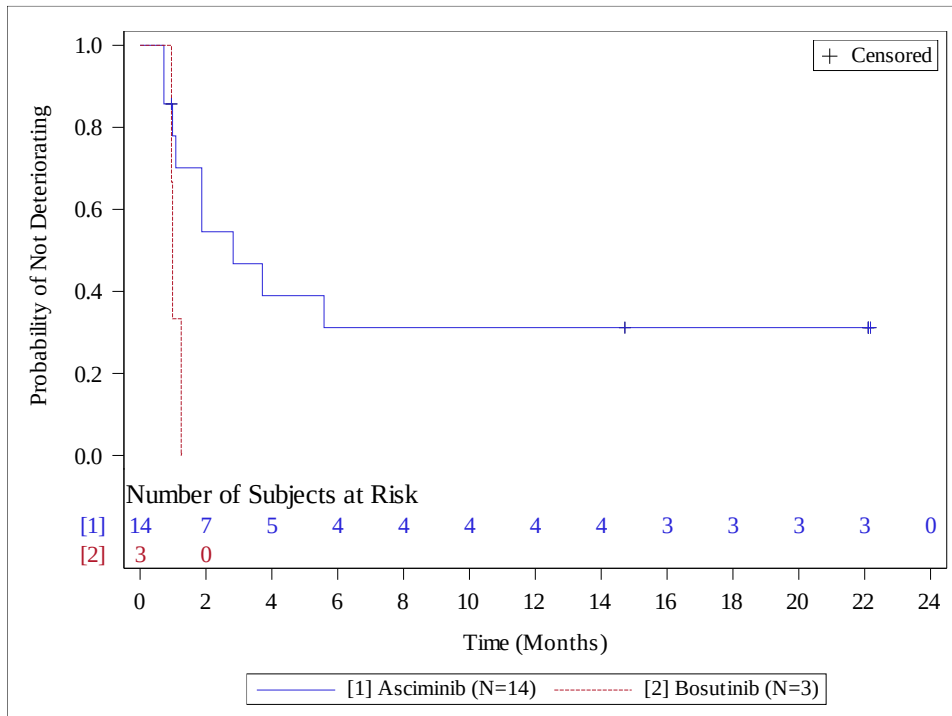


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1 % (Datenschnitt: 22.03.2023)

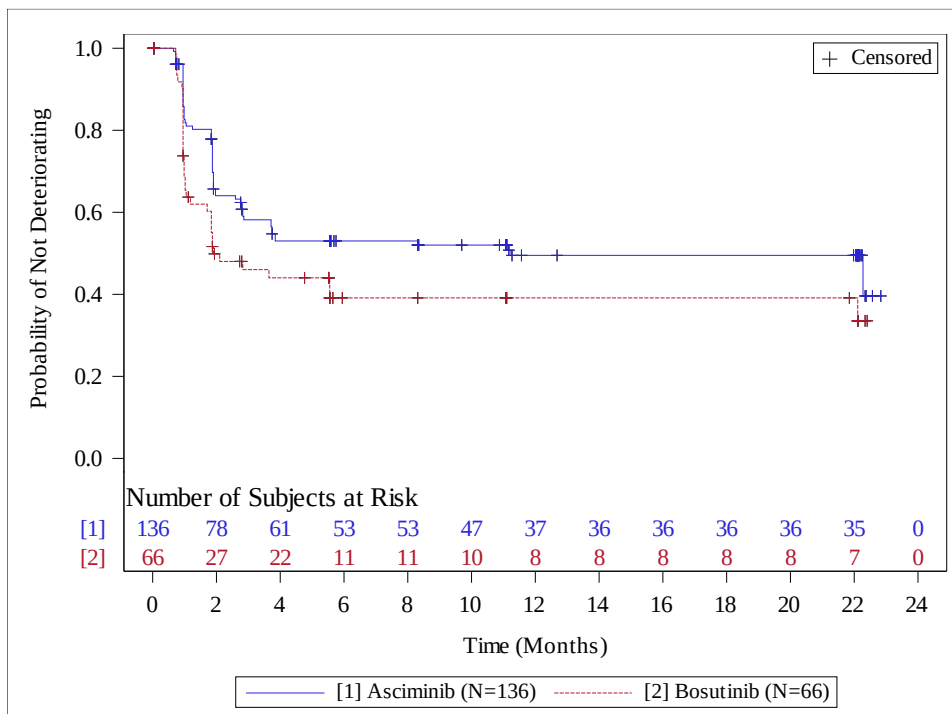


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 7 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1 % (Datenschnitt: 22.03.2023)

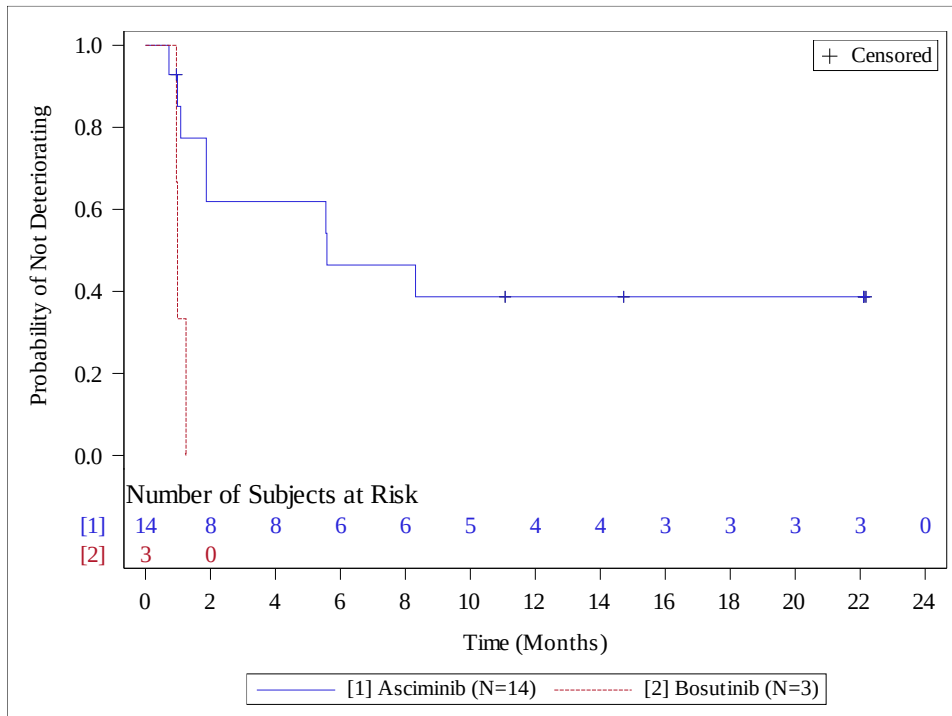


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 10 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: < 1 % (Datenschnitt: 22.03.2023)

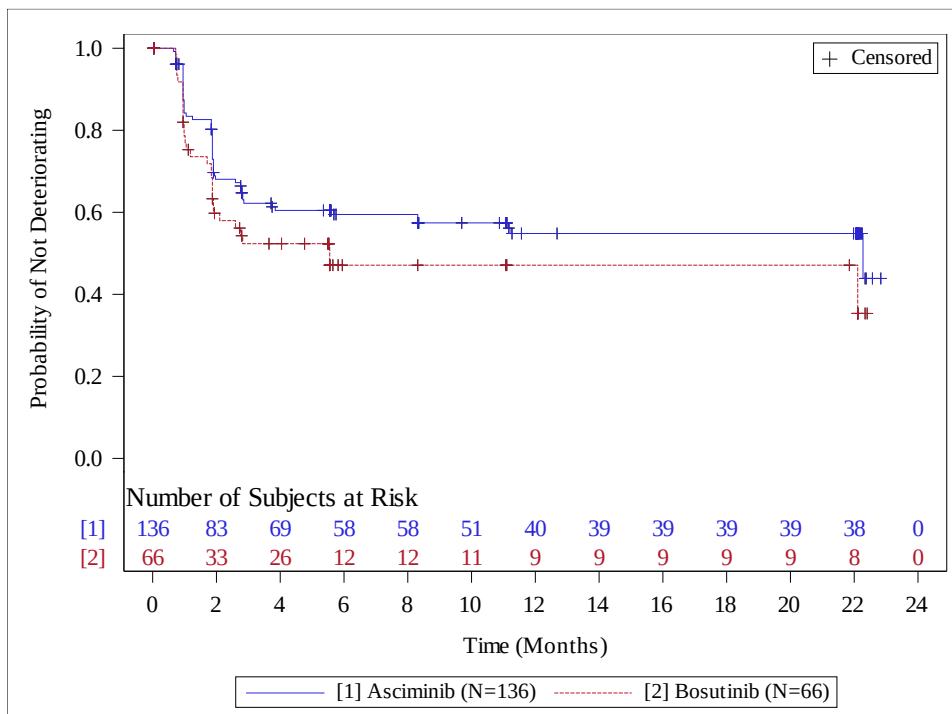


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung; Relevanzschwelle 10 Punkte); BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn: ≥ 1 % (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Relevanzschwelle in Höhe von 7 Punkten) nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn hin. Weder bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $< 1\%$ noch bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $\geq 1\%$ war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Relevanzschwelle in Höhe von 10 Punkten) nach BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn hin. Weder bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $< 1\%$ noch bei Patienten mit einer BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn von $\geq 1\%$ war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.11.4 Nebenwirkungen (UE)

Tabelle 4-117: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)							
Jeglicher Schweregrad; p-Wert Interaktionstest: 0,040							
Weiblich	75	7 (9,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	17 (37,8)	n.e. [3,71; n.e.]	0,13 [0,05; 0,34]; < 0,001
Männlich	81	12 (14,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	31	8 (25,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,49 [0,20; 1,22]; 0,119
CTCAE-Grad 1 – 2; p-Wert Interaktionstest: 0,024							
Weiblich	75	7 (9,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	16 (35,6)	n.e. [3,71; n.e.]	0,15 [0,06; 0,38]; < 0,001
Männlich	81	12 (14,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	31	6 (19,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,67 [0,25; 1,80]; 0,423
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), UE: unerwünschtes Ereignis, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events 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.							

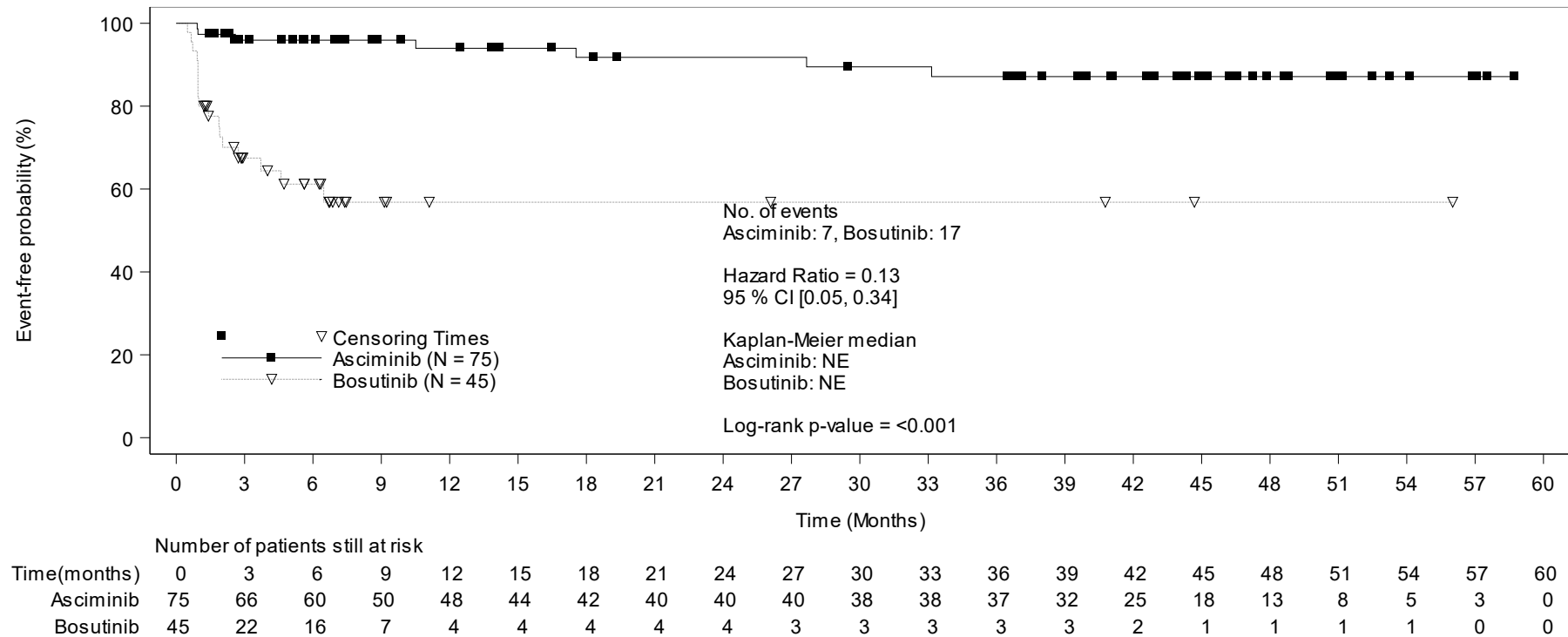


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad); Geschlecht: weiblich – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

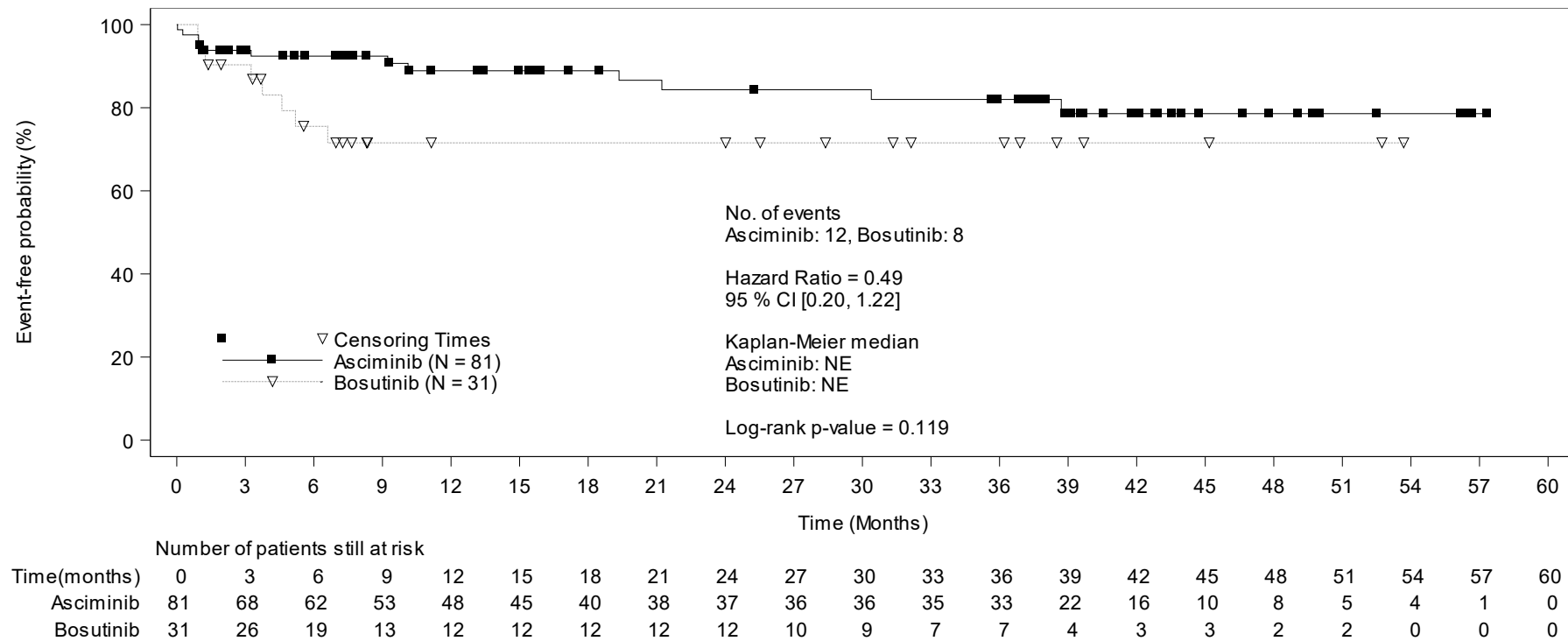


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (jeglicher Schweregrad); Geschlecht: männlich – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

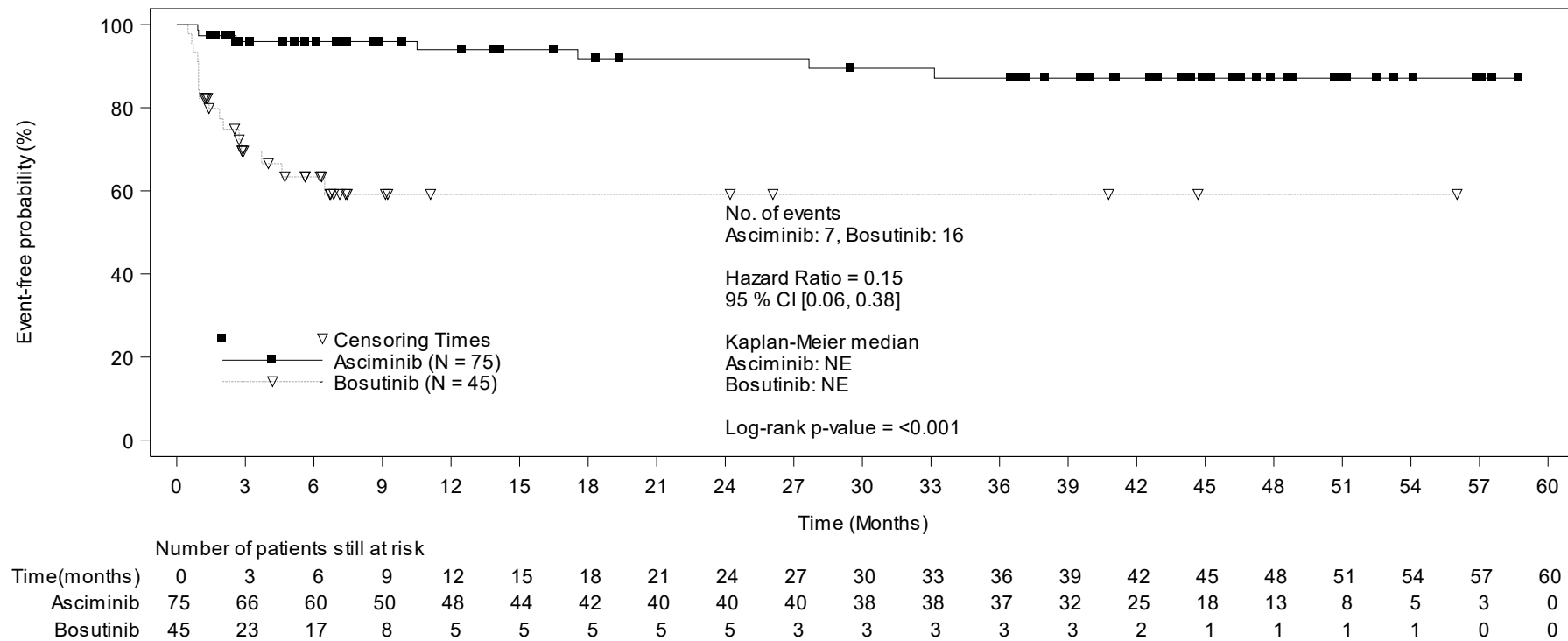


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad 1 – 2); Geschlecht: weiblich – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

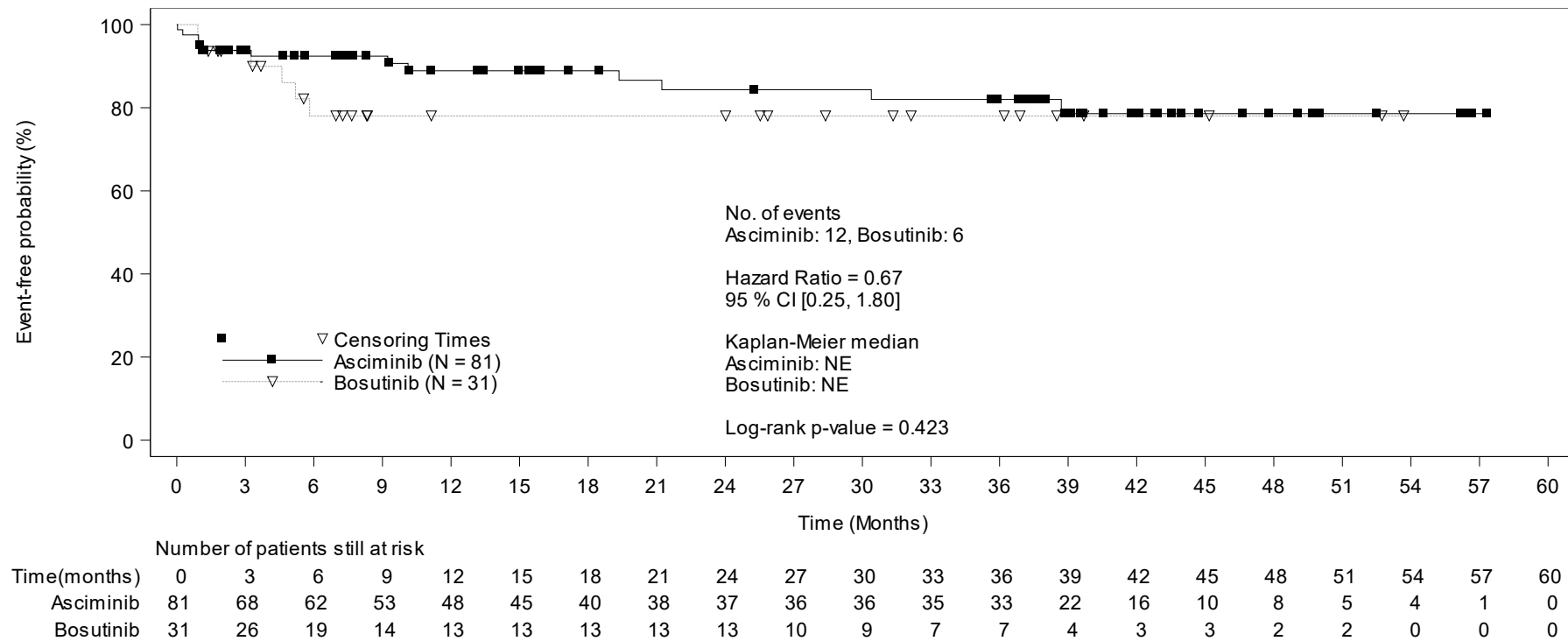


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) (CTCAE-Grad 1 – 2); Geschlecht: männlich – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Die Interaktionstests für die Endpunkte „UE von besonderem Interesse [Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)] nach Geschlecht; CTCAE-Grad 1 – 2 sowie jeglicher Schweregrad“ weisen auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht hin. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei weiblichen Patienten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach geografischer Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Ödem und Flüssigkeitsretention							
Jeglicher Schweregrad; p-Wert Interaktionstest: 0,044							
Europa	89	5 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	6 (13,3)	n.e. [32,62; n.e.]	0,29 [0,09; 0,98]; 0,036
Andere	67	12 (17,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	31	2 (6,5)	n.e. [22,08; n.e.]	2,51 [0,55, 11,37]; 0,217
CTCAE-Grad 1 – 2; p-Wert Interaktionstest: 0,044							
Europa	89	5 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	6 (13,3)	n.e. [32,69; n.e.]	0,29 [0,09; 0,98]; 0,036
Andere	67	12 (17,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	31	2 (6,5)	n.e. [22,08; n.e.]	2,51 [0,55, 11,37]; 0,217
Gastrointestinale Toxizität							
Jeglicher Schweregrad; p-Wert Interaktionstest: 0,012							
Europa	89	17 (19,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	32 (71,1)	0,16 [0,07; 0,49]	0,10 [0,06; 0,20]; < 0,001
Andere	67	35 (52,2)	13,77 [3,91; n.e.]	31	28 (90,3)	0,26 [0,07; 0,33]	0,31 [0,18; 0,52]; < 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2; p-Wert Interaktionstest: 0,016							
Europa	89	17 (19,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	32 (71,1)	0,16 [0,07; 0,49]	0,10 [0,06; 0,20]; < 0,001
Andere	67	34 (50,7)	13,77 [3,91; n.e.]	31	28 (90,3)	0,26 [0,07; 0,46]	0,30 [0,17; 0,50]; < 0,001
Myelosuppression (Thrombozytopenie)							
Jeglicher Schweregrad; p-Wert Interaktionstest: 0,034							
Europa	89	29 (32,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	6 (13,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,57 [1,07; 6,21]; 0,029
Andere	67	17 (25,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	31	10 (32,3)	30,39 [11,99; n.e.]	0,77 [0,35; 1,70]; 0,521
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), UE: unerwünschtes Ereignis, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events							

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

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode							
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, 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.							

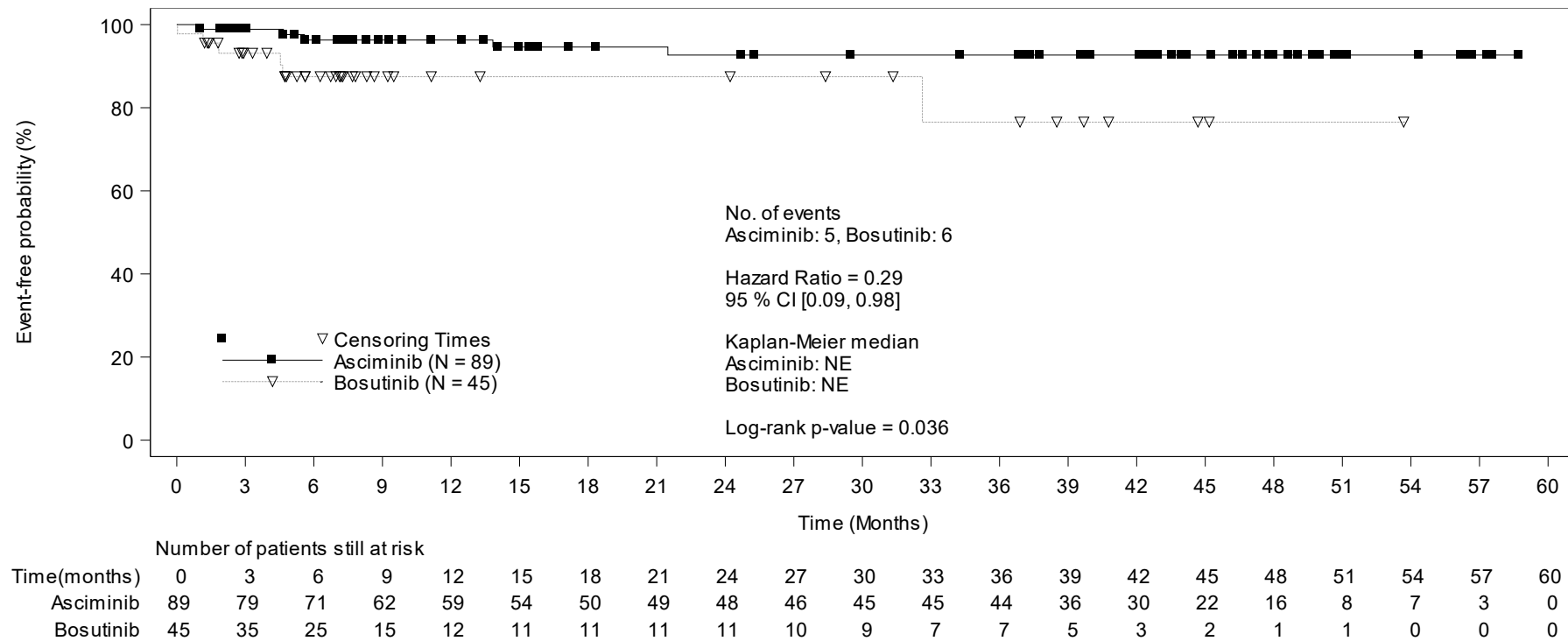


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

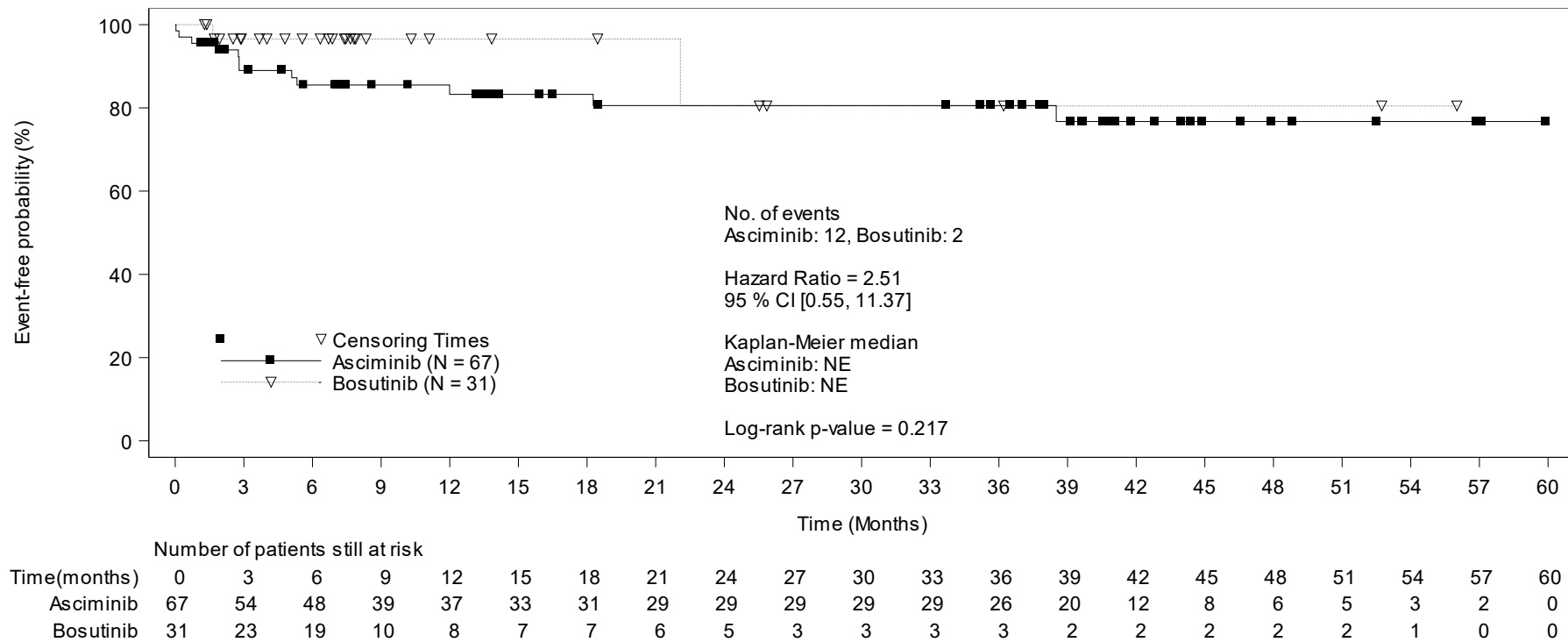


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

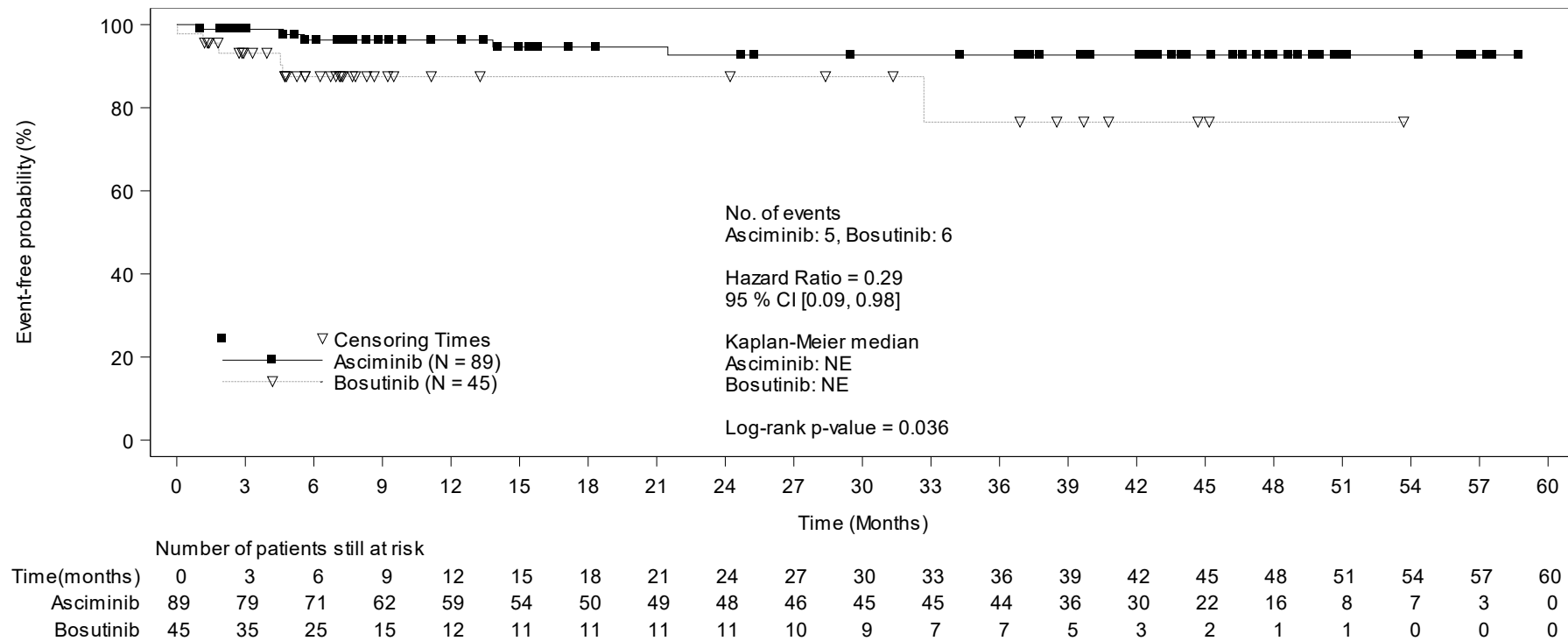


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (CTCAE-Grad 1 – 2); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

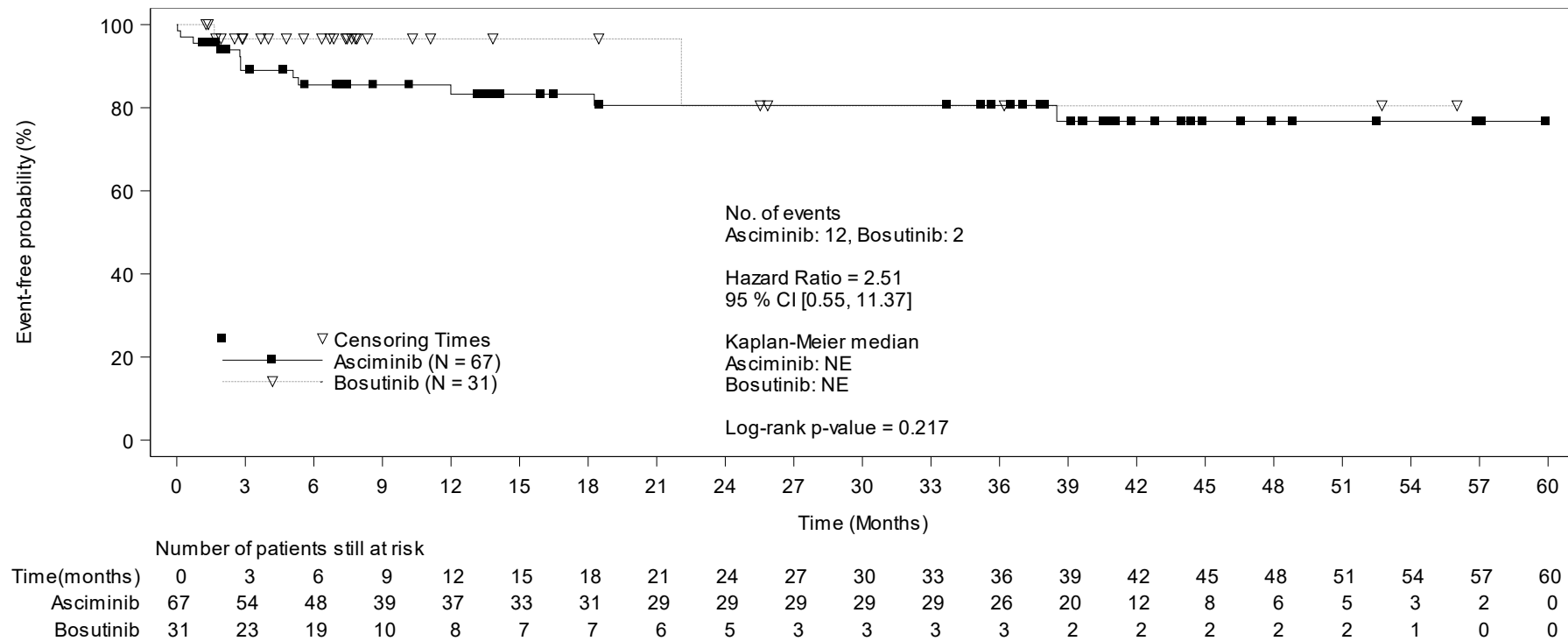


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ödem und Flüssigkeitsretention (CTCAE-Grad 1 – 2); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

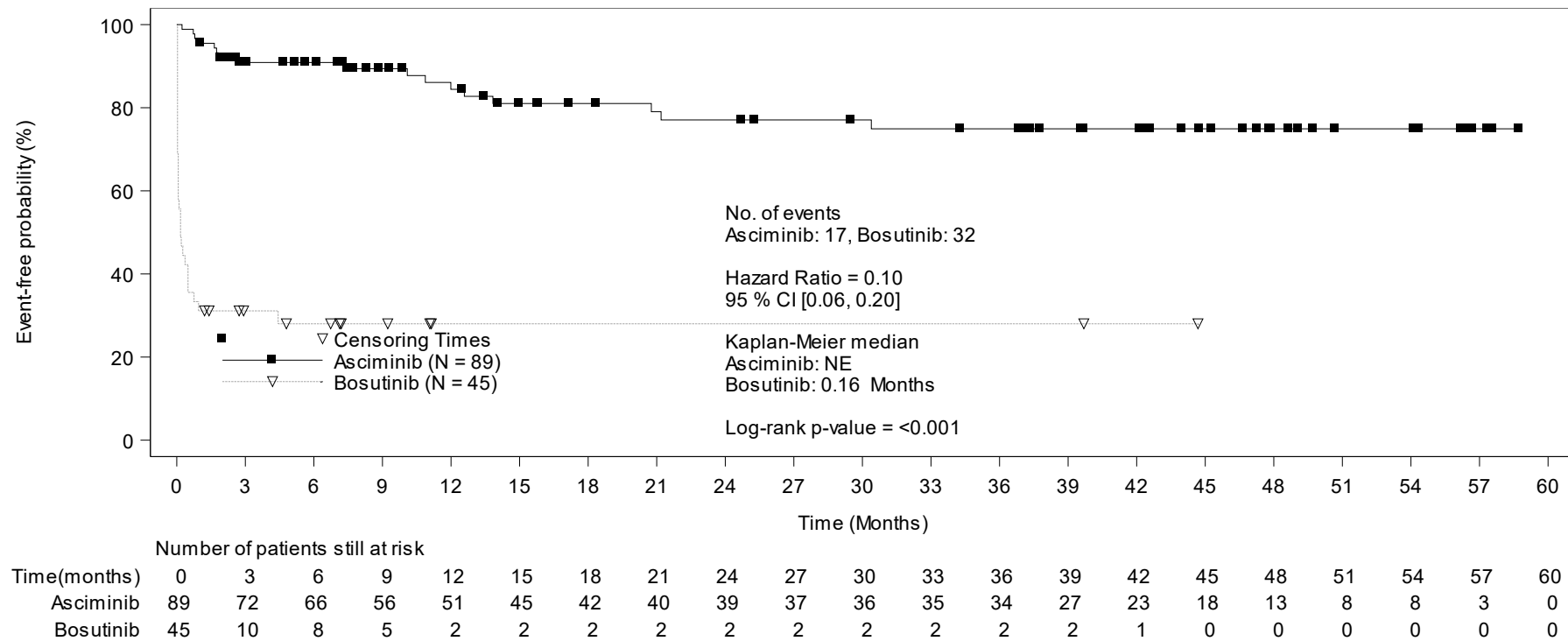


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

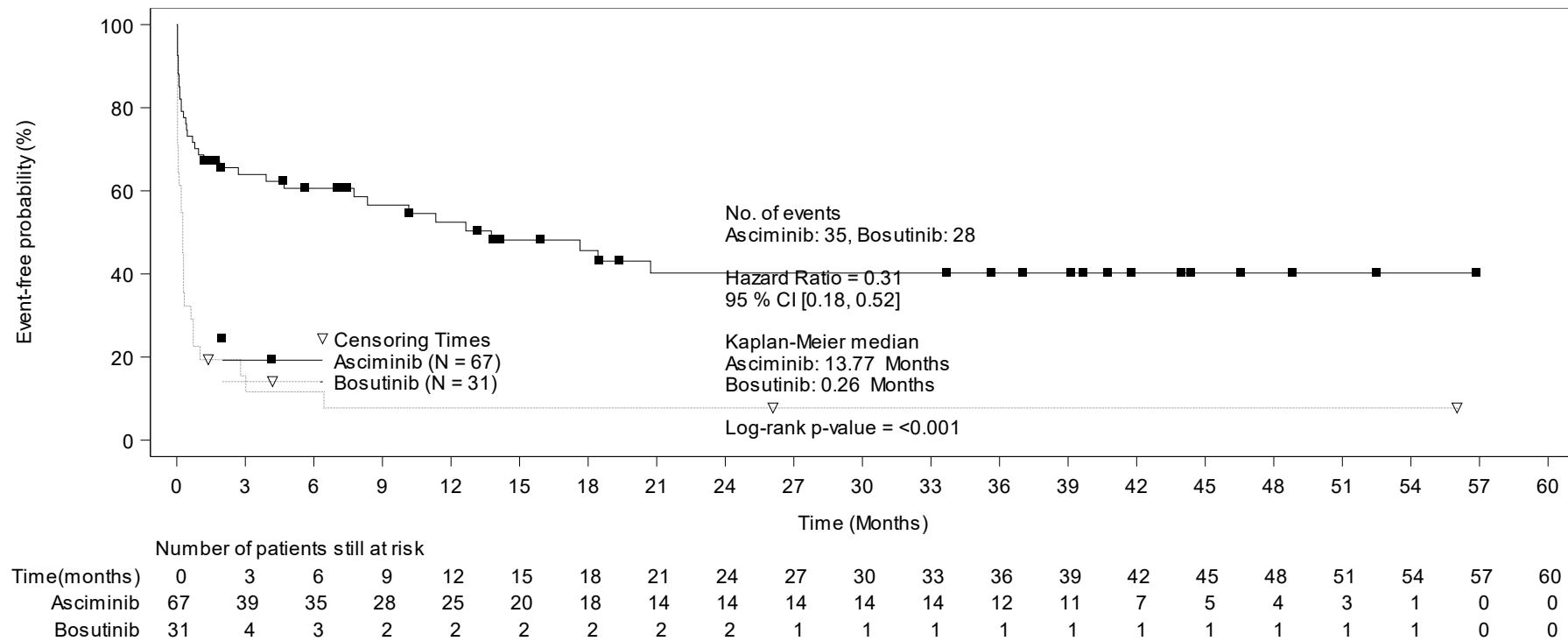


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

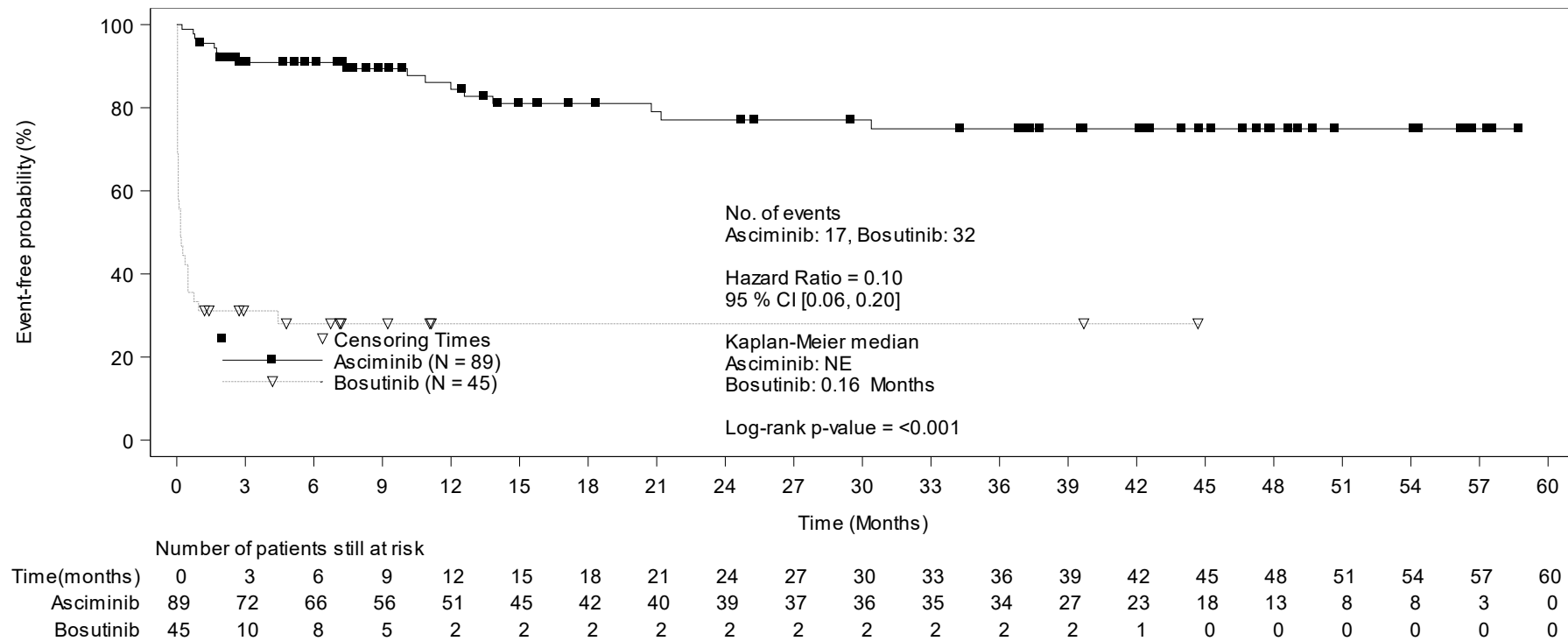


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 1 – 2); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

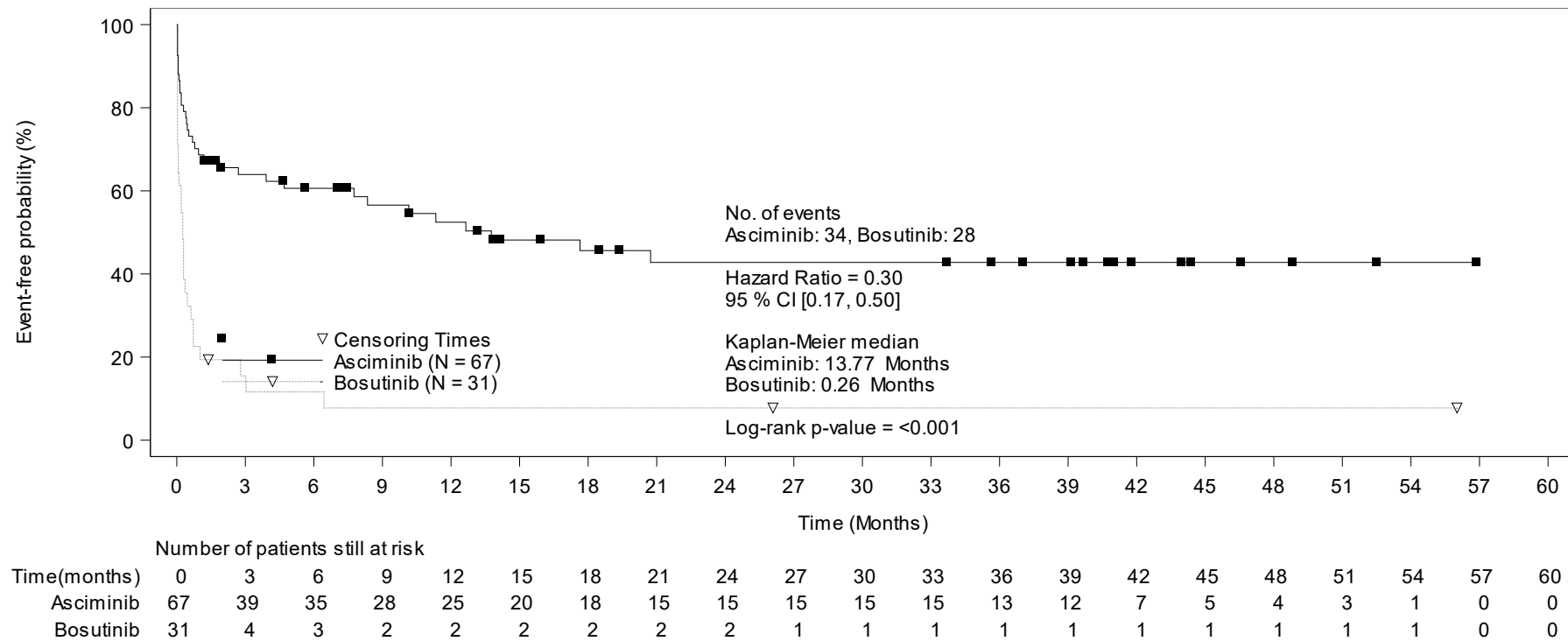


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 1 – 2); Geografische Region: andere
– Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

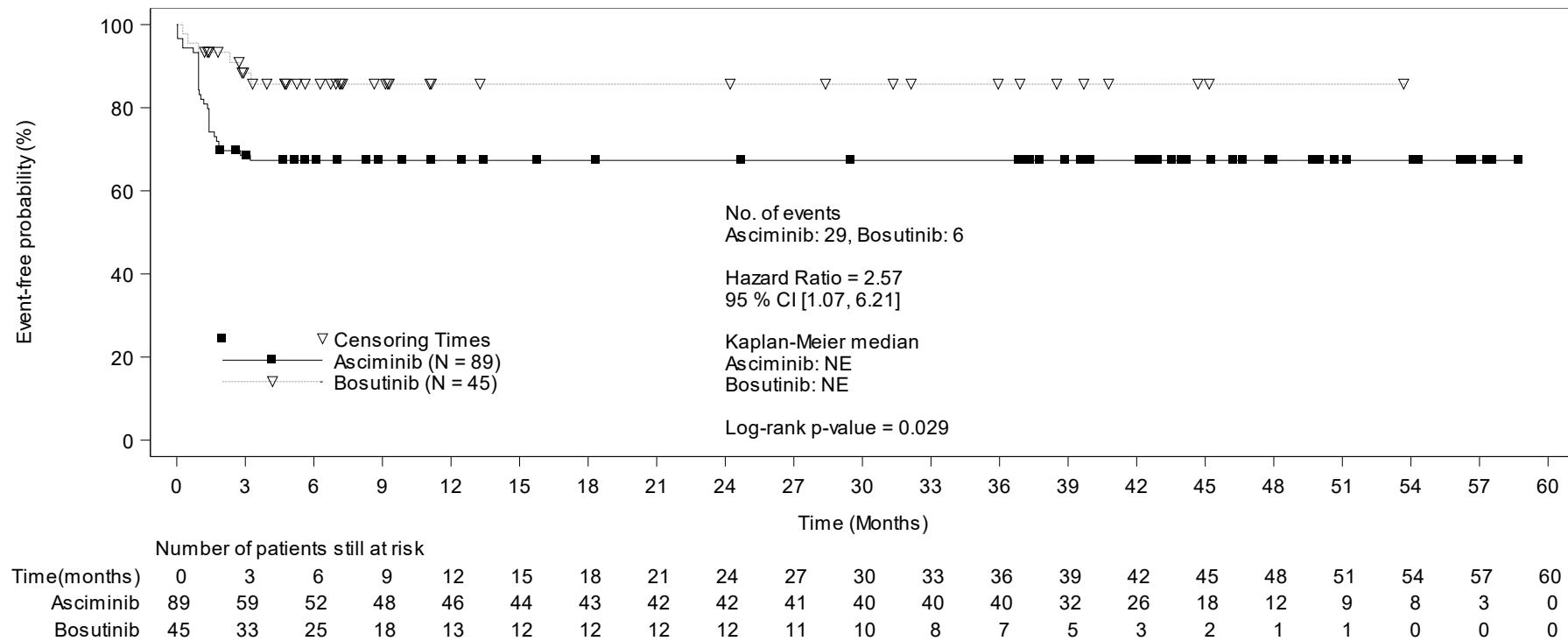


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

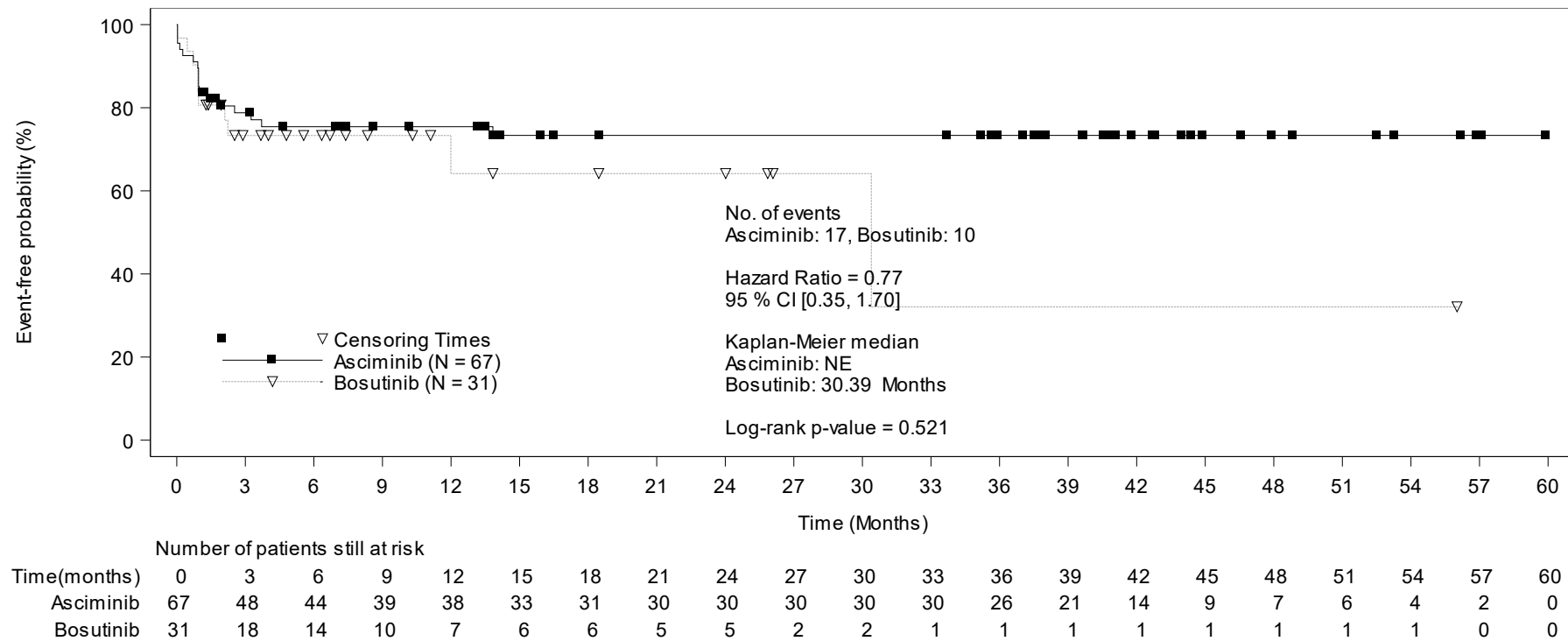


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myelosuppression (Thrombozytopenie) (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Die Interaktionstests für die Endpunkte „UE von besonderem Interesse (Ödem und Flüssigkeitsretention) nach geografischer Region; CTCAE-Grad 1 – 2 sowie jeglicher Schweregrad“ weisen auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region hin. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten aus Europa. Bei Patienten aus anderen Regionen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Die Interaktionstests für die Endpunkte „UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Toxizität) nach geografischer Region; CTCAE-Grad 1 – 2 sowie jeglicher Schweregrad“ weisen auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region hin. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib sowohl bei Patienten aus Europa als auch bei Patienten aus anderen Regionen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) nach geografischer Region; jeglicher Schweregrad“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten aus Europa. Bei Patienten aus anderen Regionen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads	Asciminib (N=156)			Bosutinib (N=76)			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: 22.03.2023							
Überempfindlichkeit							
Jeglicher Schweregrad; p-Wert Interaktionstest: 0,039							
Asiatisch	22	2 (9,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	11	8 (72,7)	0,95 [0,30; n.e.]	0,08 [0,02; 0,41]; < 0,001
Weiß	118	27 (22,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	57	18 (31,6)	n.e. [6,47; n.e.]	0,54 [0,29; 0,98]; 0,041
Andere	16	3 (18,8)	n.e. [32,56; n.e.]	8	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
CTCAE-Grad 1 – 2; p-Wert Interaktionstest: 0,049							
Asiatisch	22	2 (9,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	11	7 (63,6)	3,19 [0,39; n.e.]	0,09 [0,02; 0,48]; < 0,001
Weiß	118	27 (22,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	57	16 (28,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,62 [0,33; 1,16]; 0,129
Andere	16	3 (18,8)	n.e. [32,56; n.e.]	8	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), UE: unerwünschtes Ereignis, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, 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.							

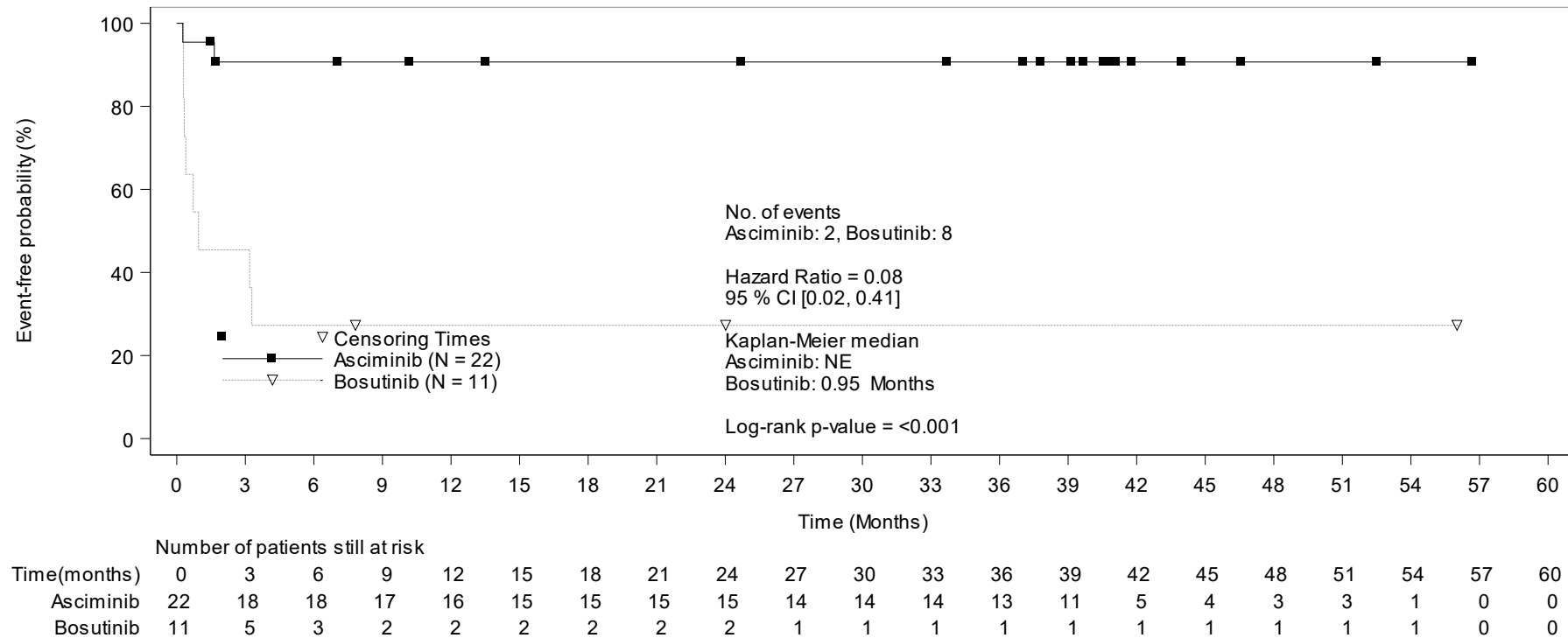


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad); Abstammung: asiatisch – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

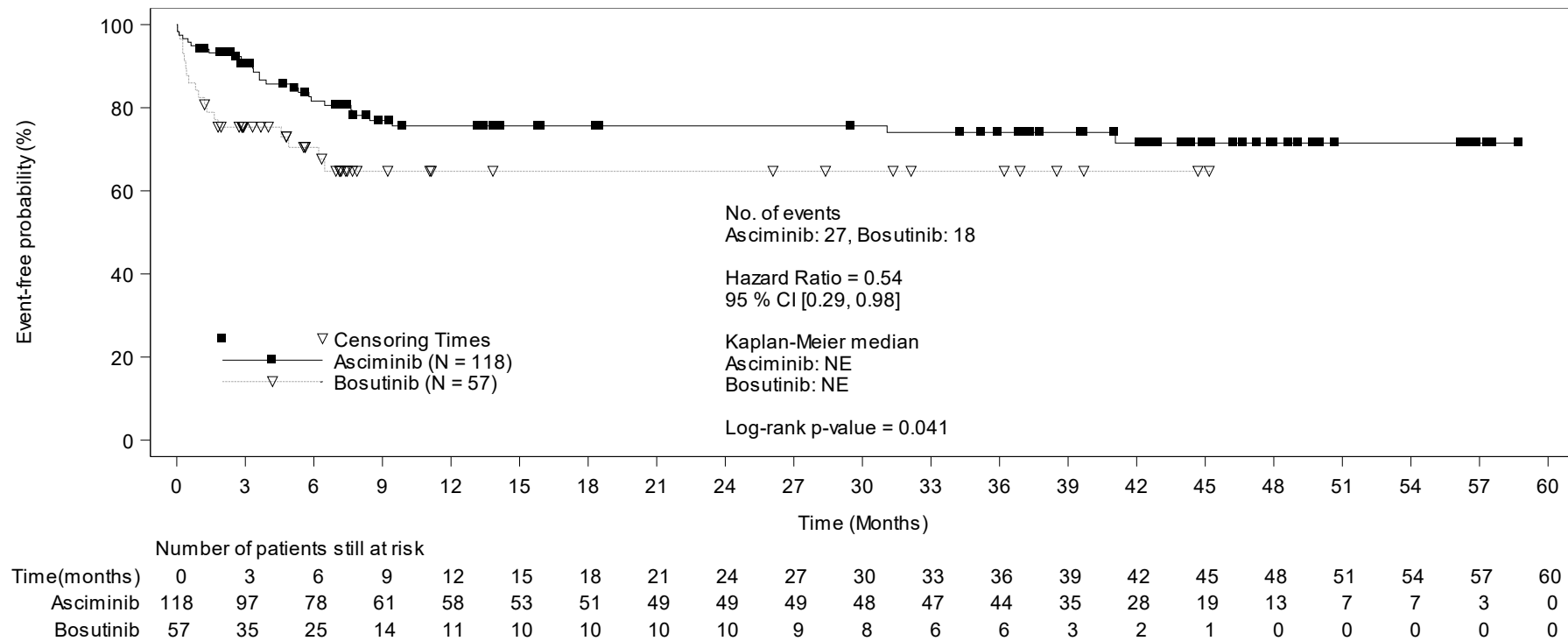


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad); Abstammung: weiß – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

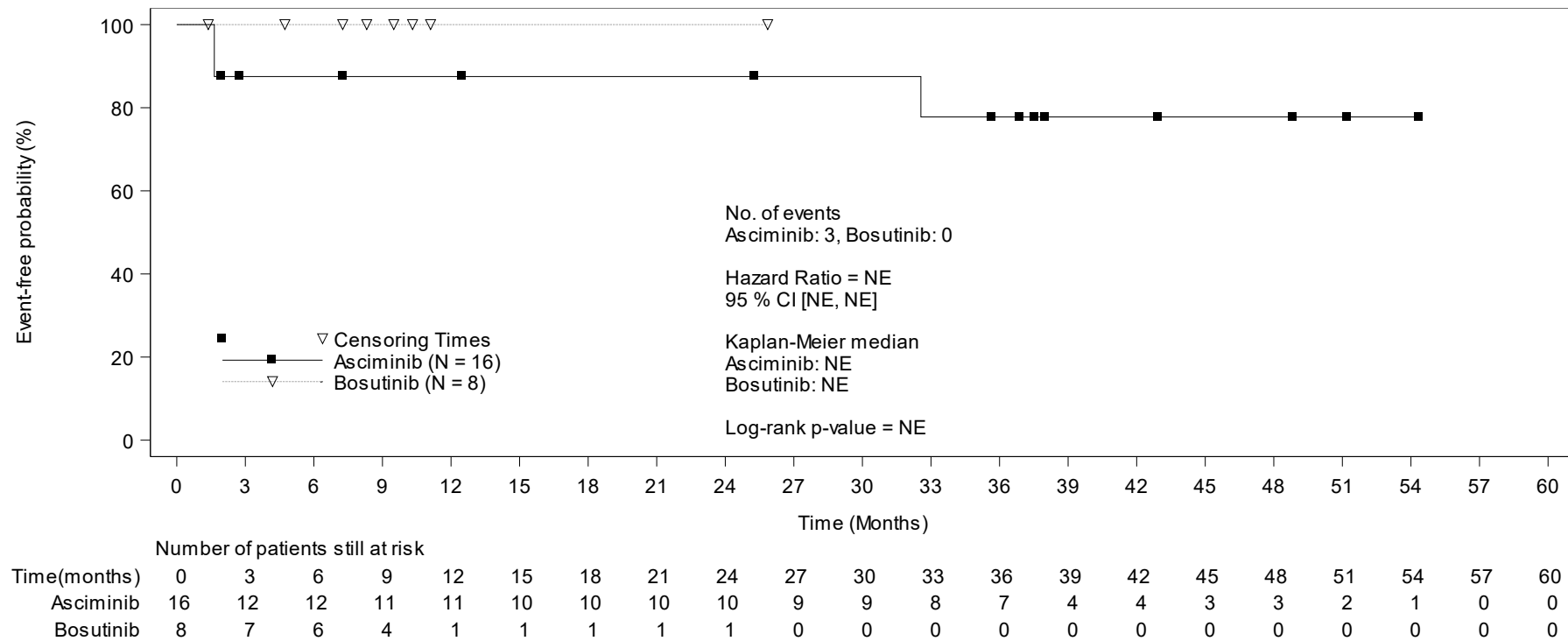


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (jeglicher Schweregrad); Abstammung: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

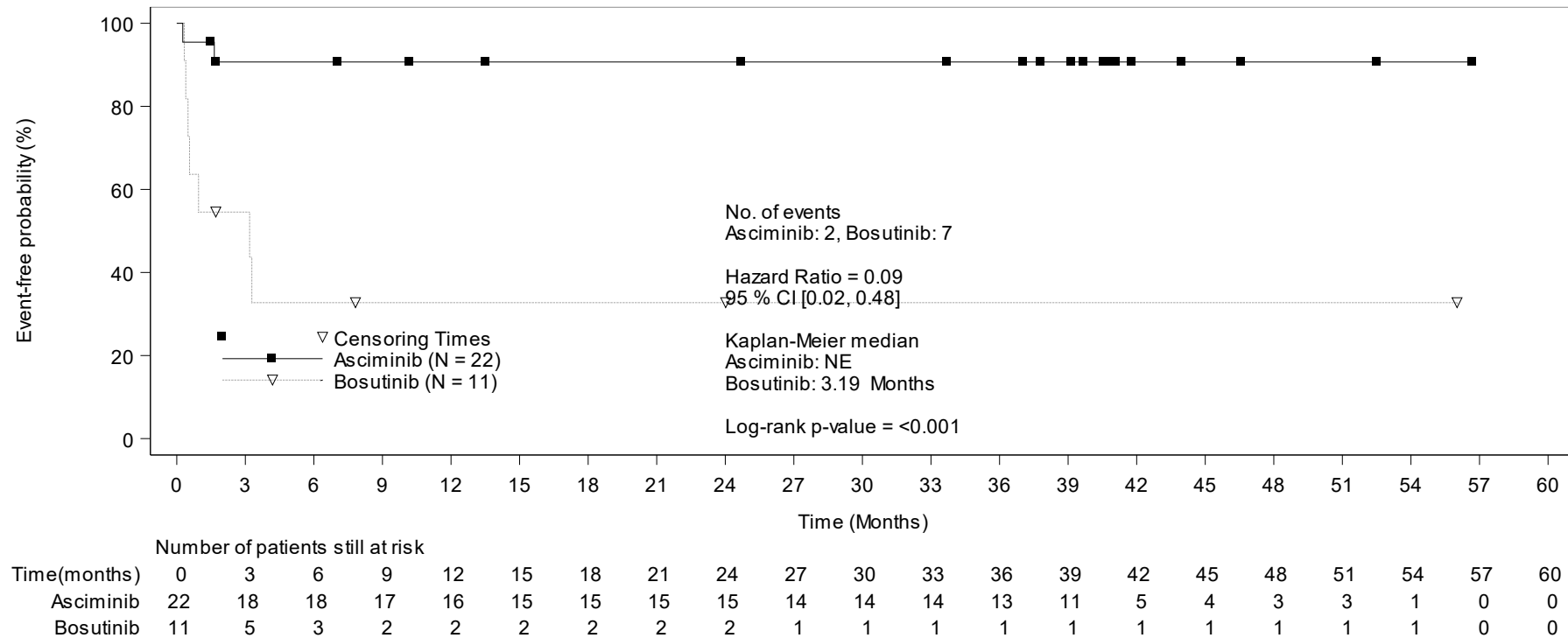


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad 1 – 2); Abstammung: asiatisch – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

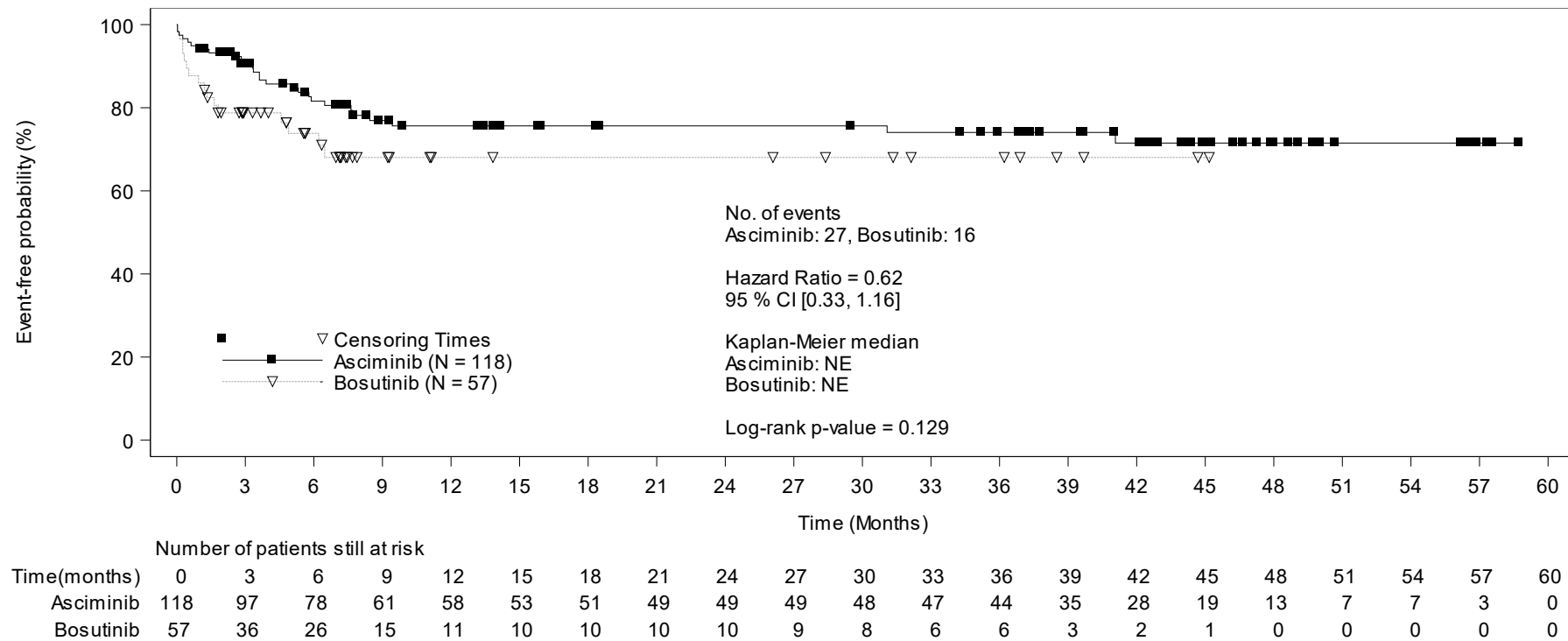


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad 1 – 2); Abstammung: weiß – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

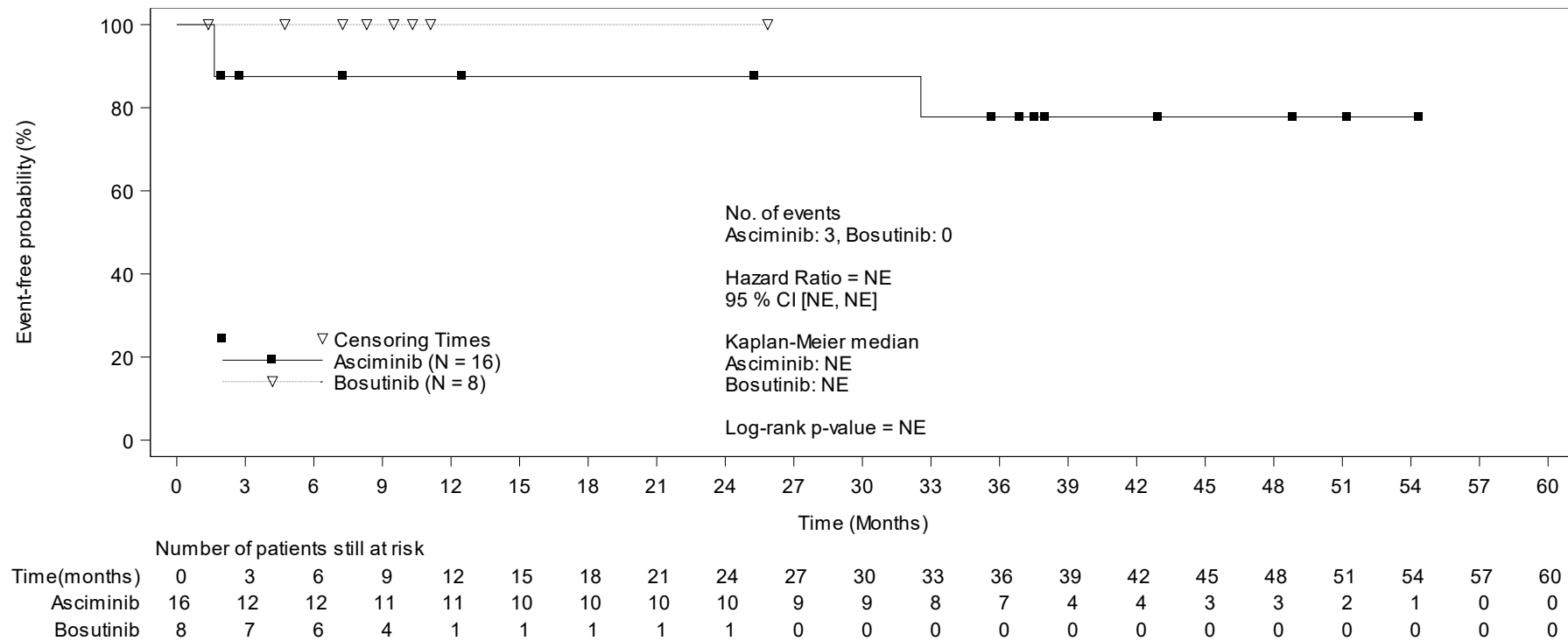


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad 1 – 2); Abstammung: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Die Interaktionstests für die Endpunkte „UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeit) nach Abstammung; CTCAE-Grad 1 – 2 sowie jeglicher Schweregrad“ weisen auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung hin. Bei den UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeit) jeglichen Schweregrads zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib sowohl bei asiatischen Patienten als auch bei weißen Patienten. Bei den UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeit) vom CTCAE-Grad 1 – 2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib nur bei asiatischen Patienten; bei weißen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bei Patienten anderer Abstammung konnte bei beiden Endpunkten jeweils kein HR berechnet werden.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

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

Tabelle 4-120: Ergebnisse für UE nach PT und nach geografischer Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum ersten Auftreten

UE nach PT	Asciminib (N= 156)			Bosutinib (N=76)			Asciminib vs. Bosutinib
	N*	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	N*	n mit Ereignis (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Datenschnitt: 22.03.2023							
Abdominalschmerz							
Jeglicher Schweregrad; p-Wert Interaktionstest: 0,028							
Europa	89	3 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	8 (17,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,13 [0,03; 0,50]; < 0,001
Andere	67	11 (16,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	31	4 (12,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,07 [0,33; 3,47]; 0,904
Übelkeit							
Jeglicher Schweregrad; p-Wert Interaktionstest: 0,032							
Europa	89	5 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	45	20 (44,4)	n.e. [0,49; n.e.]	0,08 [0,03; 0,23]; < 0,001
Andere	67	13 (19,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	31	15 (48,4)	3,45 [1,35; n.e.]	0,30 [0,14; 0,66]; 0,001
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, vs.: versus, n.e.: Nicht berechenbar (not estimable), UE: unerwünschtes Ereignis, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term a: geschätzt über die Kaplan-Meier-Methode b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe, 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.							

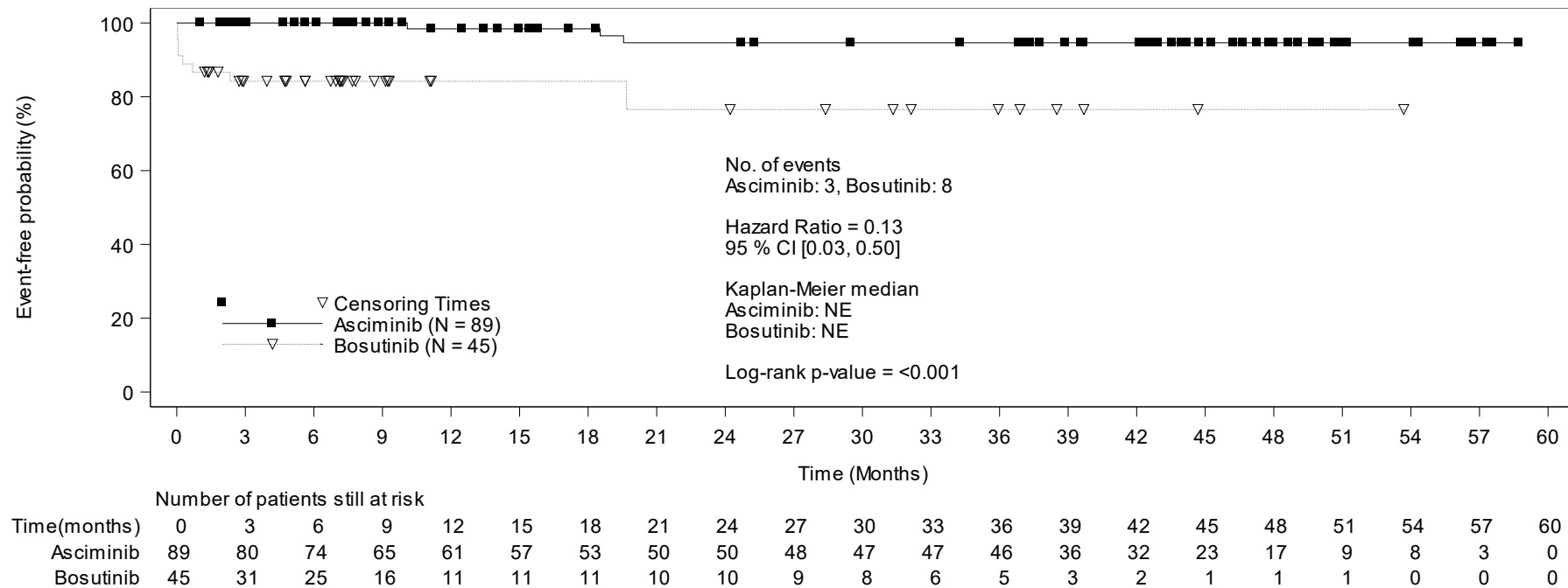


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Abdominalschmerz (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

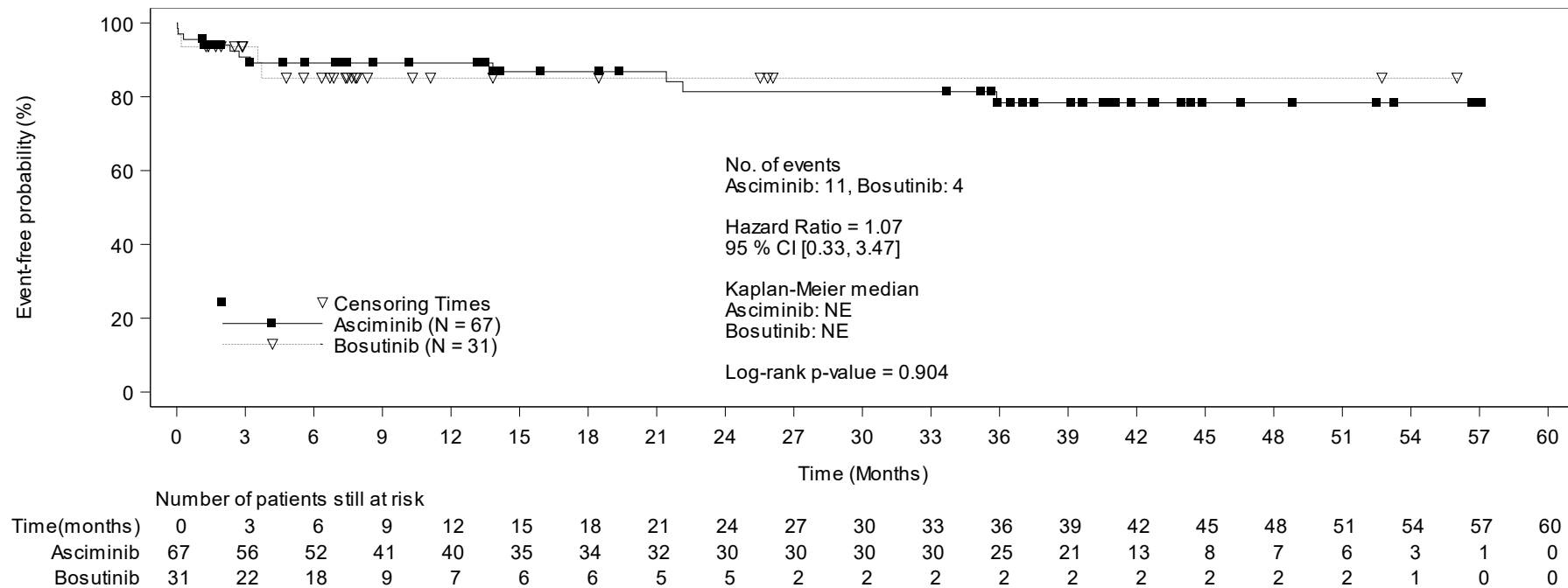


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Abdominalschmerz (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

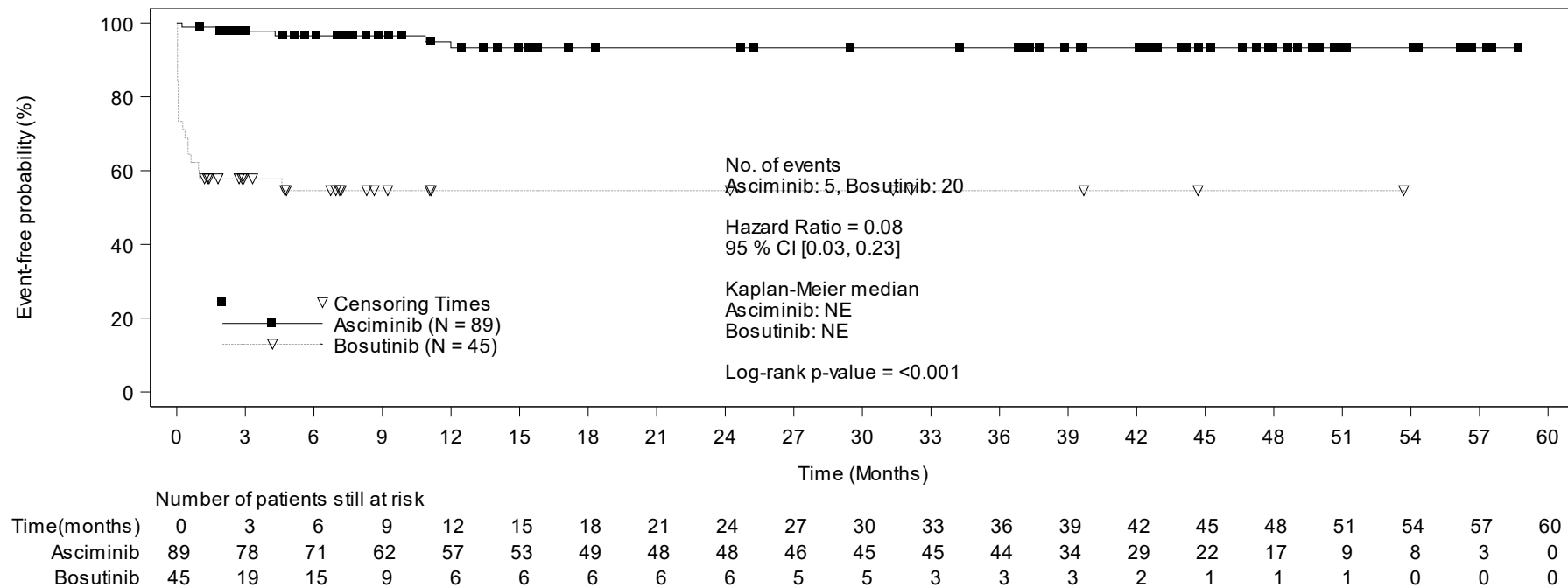


Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Übelkeit (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: Europa – Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

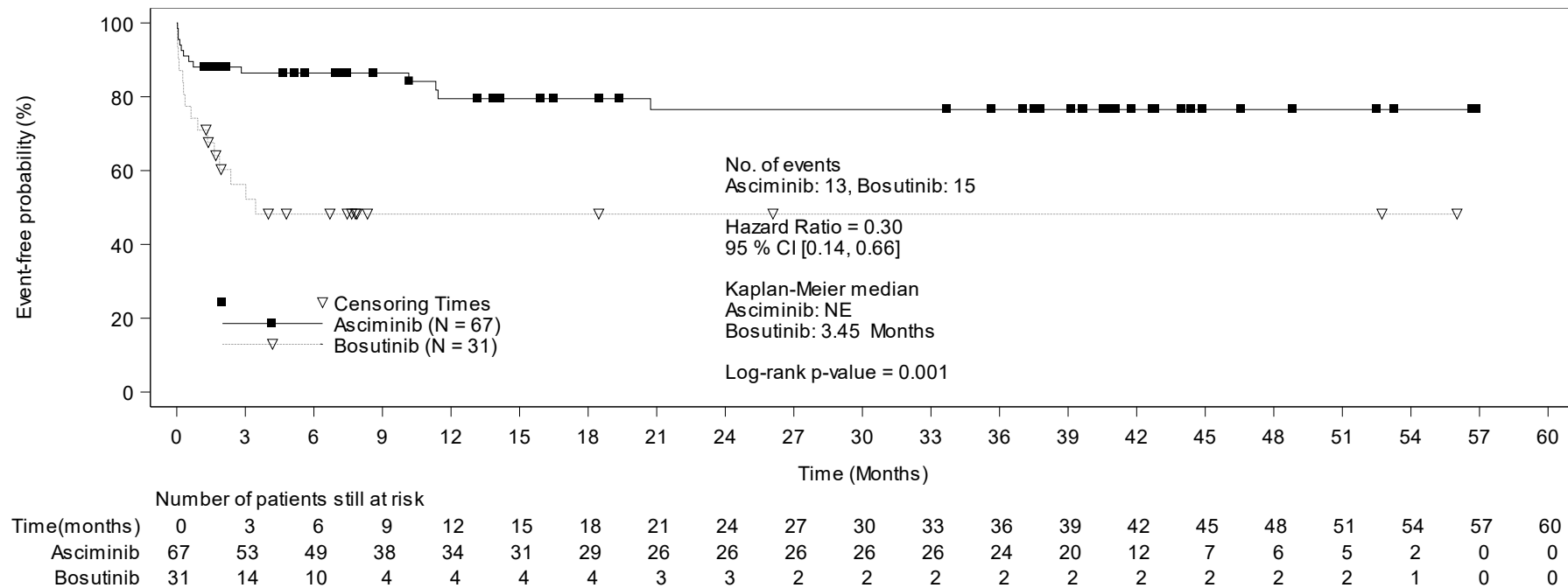


Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von UE des PT Übelkeit (jeglicher Schweregrad); Geografische Region: andere
– Zeit bis zum ersten Auftreten (Datenschnitt: 22.03.2023)

Der Interaktionstest für den Endpunkt „UE nach PT (Abdominalschmerz) nach geografischer Region; jeglicher Schweregrad“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region hin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten aus Europa. Bei Patienten aus anderen Regionen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „UE nach PT (Übelkeit) nach geografischer Region; jeglicher Schweregrad“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region hin. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib sowohl bei Patienten aus Europa als auch bei Patienten aus anderen Regionen.

Es liegt keine konsistente, endpunktübergreifende Modifikation des Behandlungseffekts vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Fazit zu den Subgruppenanalysen

Die Anzahl der Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest aufwiesen, lag im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Mit der Anzahl durchgeführter Interaktionstests steigt die erwartete Zahl falsch positiver Testergebnisse bei zugrundeliegendem $\alpha = 0,05$ je Test. In den durchgeführten Interaktionstests zeigten sich keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen bzw. keine Effektmodifikationen für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal über eine relevante Anzahl Endpunkte hinweg.

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).

Studie ASCEMBL (CABL001A2301):

- Studienbericht (44-47, 65)
- Studienregistereinträge (61-63)
- Publikationen (57-60)
- Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (28, 64)

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 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

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 4-122: 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 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

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 4-124: 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 4-125: 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 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 4-126: 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 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

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 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

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 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung End- punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As- pekte
<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 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbe- zogene Lebens- qualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

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 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

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.

4.3.2.3.3.2 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. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (3) und § 12 Nr. 1 der VerfO des G-BA (4) galt der medizinische Zusatznutzen für Asciminib bereits durch die Zulassung als belegt. Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 16. März 2023 wurde basierend auf der Studie ASCSEMBL ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden, festgestellt (5).

Mit dem Schreiben vom 18.02.2025 hat der G-BA die Novartis Pharma GmbH darüber informiert, dass er davon ausgeht, „dass der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden [...] zum Ende des im Aufforderungsschreiben bestimmten Zeitraums, d.h. spätestens am 31. Dezember 2024 einen Betrag von 30 Millionen Euro überstiegen hat.“ (6). Das Dossier für die Nutzenbewertung von Scemblix® mit den vollständigen Nachweisen zum Zusatznutzen gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie sei gemäß Kapitel 5 § 5 Absatz 1 bis 7 VerfO bis zum 1. Juni 2025 beim G-BA einzureichen (6).

Im vorliegenden Dossier wird anhand der RCT ASCEMBL der vollständige Nachweis zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 erbracht.

Die betrachtete Zulassungsstudie ASCEMBL ist eine randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte und multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie. Somit entspricht die Studie ASCEMBL der Evidenzstufe 1b gemäß VerfO des G-BA (4). Die Studie entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt. Die Studie ASCEMBL 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 fällt unter die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie einer „individualisierte[n] Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib“. Die Patientenpopulation der ASCEMBL-Studie bietet Evidenz für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Asciminib. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1).

Alle vorliegend betrachteten Endpunkte wurden adäquat operationalisiert, sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und 4.3.1.3ff). Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene und für die meisten Endpunkte als niedrig einzustufen (siehe Anhang 4-F).

Um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen, wurden zusätzlich verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.6 bis 4.3.1.3.9 bzw. separater Anhang 4-G zu Modul 4) bestätigen die Robustheit der Ergebnisse. Insbesondere sind die statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Asciminib beim Endpunkt Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML in den Items „Übelkeit“, „Appetitlosigkeit“, Erbrechen“ und „Diarrhö“ sowohl in der Hauptanalyse als auch in den Sensitivitätsanalysen vergleichbar und können somit als robuste Ergebnisse betrachtet werden (siehe Tabelle 4-57 bis Tabelle 4-60). Darüber hinaus wird der statistisch signifikante Vorteil von Asciminib im Gesamt-Score „Symptom“ des MDASI-CML in zwei von drei Sensitivitätsanalysen bestätigt (binäre Analyse zu Woche 8 sowie Ereigniszeitanalyse mit Jump-To-Reference-Imputation).

Darüber hinaus war die Anzahl der Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest aufwiesen, im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Mit der Anzahl durchgeführter Interaktionstests steigt die erwartete Zahl falsch positiver Testergebnisse bei zugrundeliegendem $\alpha = 0,05$ je Test. In den durchgeführten Interaktionstests zeigten sich keine Fazit-relevanten 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 Abschnitt 4.3.1.3.11).

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 Fazit-relevanten Effektmifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11). 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. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit und aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, können die Ergebnisse aus dieser RCT als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet werden. Die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen basierend auf der ASCEMBL-Studie wurde bereits im Orphan-Verfahren durch den G-BA mit einem **Hinweis** auf einen geringen Zusatznutzen bewertet (5).

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 Ph+ 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). Insgesamt bietet die Studie ASCEMBL eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber Bosutinib wird für eine Teilpopulation der Zielpopulation von Asciminib in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1).

Ergebnisse zur Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib. Ein Zusatznutzen bezüglich Mortalität ist nicht nachgewiesen.

Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Progressionsfreies Überleben / Progression in die Blastenkrise

Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben bzw. Progression in die Blastenkrise zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Ansprechen (MMR)

Beim Endpunkt Ansprechen zeigte sich, dass unter Asciminib an bzw. bis zu allen betrachteten Zeitpunkten statistisch signifikant mehr Patienten ein MMR gegenüber Bosutinib erreichen konnten. Dies war im Asciminib-Arm zu Woche 96 sogar bei mehr als doppelt so vielen Patienten im Vergleich zum Bosutinib-Arm der Fall (RR ([95%-KI]; p-Wert) 2,38 [1,36; 4,16]; < 0,001). Für die Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,26 [1,36; 3,76]; 0,0018).

Für die Dauer des MMR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Symptomatik und Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML

Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib konnte für die Items „Übelkeit“, „Appetitlosigkeit“, „Erbrechen“, „Diarrhö“ und „Gefühl von Unwohlsein“ des MDASI-CML Fragebogens nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Bosutinib für die Gesamtscores

„Symptom“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,313 [0,167; 0,588]; < 0,001) und „Beeinträchtigung“ (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,557 [0,330; 0,941]; 0,029).

Obwohl der Fragebogen zum MDASI-CML hauptsächlich die Symptomatik erfasst und deshalb in diesem Dossier in Kapitel 4.3 formal der Endpunktkategorie Morbidität eingeordnet wurde, ist zu beachten, dass er auch Aspekte der Lebensqualität abdeckt. Insbesondere die letzten sechs Fragen des MDASI-CML, welche im Summenscore zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens zusammengefasst werden, geht es um die Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, der Stimmung, der Beziehungen zu anderen Menschen, dem Gehen und der Lebensfreude. Diese Faktoren sind unmittelbar mit der Lebensqualität von CML-Patienten verbunden. In einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Cabozatinib in der Indikation Schilddrüsenkarzinom hat der G-BA den MDASI entsprechend unterteilt behandelt (7). Dabei wurde der Summenscore zur Symptomschwere einschließlich der entsprechenden Symptomskalen in der Kategorie Morbidität berücksichtigt, während der Summenscore zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens einschließlich der oben genannten Lebensqualitätsskalen in der Kategorie Lebensqualität berücksichtigt wurde. Beim Gesamtscore zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens traten in der Studie ASCEMBL statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib auf, welche somit darauf hindeuten, dass Asciminib auch bei der Lebensqualität Vorteile gegenüber Bosutinib aufweist.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und PGIC

Für die Endpunkte Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und PGIC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind in Tabelle 4-132 zusammengefasst.

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität		
MMR zu Woche 24	RR: 1,93 [1,03; 3,62]	0,029
MMR zu Woche 48	RR: 2,22 [1,19; 4,16]	0,007
MMR zu Woche 96	RR: 2,38 [1,36; 4,16]	< 0,001
MMR bis zu Woche 24	RR: 1,89 [1,04; 3,43]	0,027
MMR bis zu Woche 48	RR: 1,77 [1,08; 2,92]	0,017
MMR bis zu Woche 96	RR: 1,80 [1,16; 2,80]	0,005

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum MMR ^b	HR: 2,26 [1,36; 3,76]	0,0018
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Übelkeit) ^{c, d}	HR: 0,257 [0,154; 0,430]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Appetitlosigkeit) ^{c, d}	HR: 0,413 [0,258; 0,660]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Erbrechen) ^{c, d}	HR: 0,232 [0,116; 0,462]	< 0,001
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Diarrhö) ^{c, d}	HR: 0,203 [0,125; 0,329]	< 0,001
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Item Gefühl von Unwohlsein) ^c	HR: 0,530 [0,332; 0,847]	0,008
Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“) ^{e, f}	HR: 0,313 [0,167; 0,588]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“) ^e	HR: 0,557 [0,330; 0,941]	0,029
HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, EQ-5D: EuroQol 5-dimension, VAS: visuelle Analogskala, PGIC: Patient Global Impression of Change, UE: unerwünschte Ereignisse, vs.: versus a: Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Für die Endpunkte PFS und Progression in die Blastenkrise ergaben sich zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023. b: Unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Statistisch signifikantes Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen bestätigt: binäre Analyse zu Woche 8, Ereigniszeitanalysen mit Jump-to-Reference sowie Cross-Reference Imputation. e: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) f: Statistisch signifikantes Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen bestätigt: binäre Analyse zu Woche 8, Ereigniszeitanalyse mit Jump-to-Reference.		

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Gesamtraten UE

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

- UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten: 0,57 [0,43; 0,76]; < 0,001

- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten: 0,69 [0,49; 0,98]; 0,033
- SUE – Zeit bis zum ersten Auftreten: 0,53 [0,30; 0,94]; 0,027
- Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten: 0,20 [0,10; 0,41]; $< 0,001$

UE 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 folgenden 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): 0,20 [0,06; 0,61]; 0,002)
- Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)
 - jeglicher Schweregrad: 0,25 [0,13; 0,46]; $< 0,001$
 - CTCAE-Grad 1 – 2: 0,29 [0,15; 0,54]; $< 0,001$
 - schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,09 [0,03; 0,32]; $< 0,001$)
- Überempfindlichkeit
 - jeglicher Schweregrad: 0,43 [0,26; 0,74]; 0,002
 - CTCAE-Grad 1 – 2: 0,50 [0,29; 0,87]; 0,012
 - schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,06 [0,01; 0,53]; $< 0,001$)

UE nach SOC und PT

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des UE jeglichen Schweregrads unter dem PT Arthralgie (Gelenkschmerzen): HR 4,38 [1,02; 18,71]; 0,030) sowie bezüglich schwerer UE unter dem PT Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3): HR 2,79 [1,08; 7,23]; 0,027)

Weiterhin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich der folgenden UE nach SOC und PT (HR [95%-KI]; p-Wert)

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 - jeglicher Schweregrad: 0,23 [0,16; 0,33]; < 0,001
 - schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,22 [0,09; 0,55]; < 0,001
- Untersuchungen (SOC)
 - jeglicher Schweregrad: 0,51 [0,34; 0,77]; 0,001
 - schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,45 [0,26; 0,79]; 0,004
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
 - schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,04 [0,00; 0,34]; < 0,001
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
 - schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,06 [0,01; 0,45]; < 0,001
- Abdominalschmerz (PT)
 - jeglicher Schweregrad: 0,39 [0,18; 0,87]; 0,017
- Alaninaminotransferase erhöht (PT)
 - jeglicher Schweregrad: 0,11 [0,05; 0,26]; < 0,001
 - schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,04 [0,01; 0,31]; < 0,001
- Aspartataminotransferase erhöht (PT)
 - jeglicher Schweregrad: 0,21 [0,09; 0,47]; < 0,001
 - schwer (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,23 [0,05; 0,95]; 0,027
- Diarrhö (PT)
 - jeglicher Schweregrad: 0,09 [0,05; 0,15]; < 0,001
- Übelkeit (PT)
 - jeglicher Schweregrad: 0,16 [0,09; 0,29]; < 0,001
- Ausschlag (PT)

- jeglicher Schweregrad: 0,29 [0,14; 0,58]; < 0,001
- Erbrechen (PT)
 - Jeglicher Schweregrad: 0,22 [0,11; 0,46]; < 0,001

UE bei Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben

Bei der Analyse der Patienten, die die Therapie von Bosutinib auf Asciminib gewechselt haben und bei denen das gleiche UE zuvor nicht aufgetreten war, zeigten sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Häufigkeit oder Schwere der unter Asciminib neu aufgetretenen unerwünschten Ereignisse.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Gesamtschau zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich aller betrachteten UE-Gesamtraten, bezüglich der AESI Gastrointestinale Toxizität, Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) und Überempfindlichkeit sowie bezüglich zahlreicher UE nach SOC und PT. Bei den UE nach PT ist insbesondere hervorzuheben, dass unter Asciminib die für die Patienten spürbaren UE wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen und Ausschlag statistisch signifikant seltener auftraten.

Demgegenüber ergaben sich statistisch signifikante Nachteile von Asciminib gegenüber Bosutinib bezüglich des AESI Myelosuppression (Thrombozytopenie), bezüglich des UE unter dem PT Thrombozytopenie sowie bezüglich des UE unter dem PT Arthralgie (Gelenkschmerzen).

Die unter Asciminib aufgetretenen Thrombozytopenien traten beim überwiegenden Teil der Patienten nur zu Beginn der Behandlung und einmalig auf, bildeten sich innerhalb eines Monats 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. Sie sind somit zunächst Laborbefunde, die für die Patienten erst dann direkt spürbar werden, wenn sie zu Blutungen führen. Blutungen wurden in der Studie ASCSEMBL als separates AESI erfasst und traten insgesamt selten sowie in einer zwischen Asciminib und Bosutinib vergleichbaren Häufigkeit auf (siehe Tabelle 4-88). Es zeigten sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (weitere Details hierzu befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.10.2).

Bei den unter Asciminib häufiger aufgetretenen Arthralgien (Gelenkschmerzen) ist davon auszugehen, dass diese nicht durch die Asciminib-Therapie, sondern durch das sogenannte „TKI Withdrawal Syndrome“ („TKI-Absetzsyndrom“) bedingt sind. Aus zahlreichen klinischen Studien, die das Absetzen von den TKI Dasatinib, Imatinib und Nilotinib untersucht haben, ist bekannt, dass muskuloskelettale Schmerzen oder Gelenkschmerzen bei ca. 20 – 40 % der Patienten, die ihre TKI-Therapie beenden, auftreten können (86-92). Diese Symptome werden dem TKI-Absetzsyndrom zugeschrieben (86). Die TKI Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib und Bosutinib sind ATP-kompetitive TKI, die aufgrund begrenzter Selektivität neben dem eigentlichen

Ziel BCR::ABL1 weitere Kinasen hemmen (95-97) (vgl. Modul 2). Diese unbeabsichtigte Inhibition führt zu Nebeneffekten (sogenannte Off-Target-Effekte) (98). Es wird vermutet, dass bei einem Absetzen der ATP-kompetitiven TKI die Off-Target-Effekte nachlassen und es dadurch zum beschriebenen TKI-Absetzsyndrom mit muskuloskelettalen Schmerzen oder Gelenkschmerzen kommt (93, 94). Es wurde festgestellt, dass die muskuloskelettalen Schmerzen oder Gelenkschmerzen in der Regel einen leichten Schweregrad aufweisen und selbstlimitierend sind. Außerdem können sie gut mit Schmerzmitteln behandelt werden (86, 88).

Im Gegensatz zu den oben genannten TKI, welche die ATP-Bindungsstelle von BCR::ABL1 direkt und kompetitiv blockieren, hemmt Asciminib BCR::ABL1 allosterisch über eine Interaktion mit Myristoyl-Bindungstaschen (97, 99, 100). Durch diesen allosterischen Wirkmechanismus von Asciminib wird eine hochselektive Inhibition der BCR::ABL1-Kinase erreicht und Off-Target-Effekte sind nicht bekannt (97). In die ASCSEMBL-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor mit mindestens zwei ATP-kompetitiven TKIs behandelt worden waren. Bei Patienten aus dem Asciminib-Arm konnte es nach der oben beschriebenen Annahme aufgrund der fehlenden Off-Target-Effekte von Asciminib daher zu einem TKI-Absetzsyndrom kommen, welches sich durch die aufgetretenen Arthralgien äußerte. Unter Bosutinib hingegen traten weiterhin Off-Target-Effekte auf, welche das TKI-Absetzsyndrom und somit die Häufigkeit von Arthralgien im Vergleich zu Asciminib verringerte. Unter Abwägung des Schweregrades der UE und der klinischen Relevanz überwiegen die positiven Effekte von Asciminib deutlich.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind in Tabelle 4-133 zusammengefasst.

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
UE jeglichen Schweregrads – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,57 [0,43; 0,76]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,69 [0,49; 0,98]	0,033
SUE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,53 [0,30; 0,94]	0,027
Therapieabbruch aufgrund von UE – Zeit bis zum ersten Auftreten	HR: 0,20 [0,10; 0,41]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,18 [0,12; 0,27]	< 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,18 [0,12; 0,26]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,20 [0,06; 0,61]	0,002

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Hepatotoxizität ^b)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,25 [0,13; 0,46]	< 0,001
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,29 [0,15; 0,54]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,09 [0,03; 0,32]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Überempfindlichkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,43 [0,26; 0,74]	0,002
CTCAE-Grad 1 – 2	HR: 0,50 [0,29; 0,87]	0,012
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,53]	< 0,001
AESI – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,58 [1,14; 5,80]	0,018
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,16; 0,33]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,22 [0,09; 0,55]	< 0,001
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Untersuchungen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,51 [0,34; 0,77]	0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,45 [0,26; 0,79]	0,004
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,00; 0,34]	< 0,001
UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,06 [0,01; 0,45]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,39 [0,18; 0,87]	0,017
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Alaninaminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,11 [0,05; 0,26]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,04 [0,01; 0,31]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Aspartataminotransferase erhöht)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,21 [0,09; 0,47]	< 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,23 [0,05; 0,95]	0,027
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Diarrhö)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,09 [0,05; 0,15]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Übelkeit)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,16 [0,09; 0,29]	< 0,001

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Ausschlag)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,29 [0,14; 0,58]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erbrechen)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,11; 0,46]	< 0,001
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie)		
Jeglicher Schweregrad	HR: 4,38 [1,02; 18,71]	0,030
UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie)		
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,79 [1,08; 7,23]	0,027
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), PT: Preferred Term, vs.: versus a: Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023. b: Einschließlich Laborparameter		

Ergebnisse zu ergänzend dargestellten Endpunkten

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu den ergänzend dargestellten Endpunkten sind in der folgenden Tabelle 4-134 dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Beim Endpunkt WPAI-CML (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib.

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkt/Operationalisierung	Effektschätzer (Asciminib vs. Bosutinib) [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,41 [0,29; 0,56]	< 0,001
Tiefes molekulares Ansprechen (MR4,5)^b		
MR4,5 zu Woche 24	RR: 6,77 [0,90; 51,05]	0,026
MR4,5 bis zu Woche 24	RR: 7,25 [0,96; 54,48]	0,019
MR4,5 zu Woche 48	RR: 5,80 [0,76; 44,27]	0,048
Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)^c		
CCyR zu/bis zu Woche 24	RR: 1,72 [1,06; 2,79]	0,019
CCyR zu Woche 48	RR: 1,90 [1,11; 3,27]	0,012
CCyR zu Woche 96	RR: 2,46 [1,32; 4,58]	0,001
KI: Konfidenzintervall, MR: molekulares Ansprechen (molecular response), CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response), HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko a: Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023. b: Bei den verbleibenden Operationalisierungen zum MR4 und MR4,5 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (Dauer des MR4/MR4,5, MR4 an bzw. bis zu Woche 24/48/96, MR4,5 zu Woche 96, MR4,5 bis zu Woche 48/96). c: Bei den verbleibenden Operationalisierungen zum CCyR ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (CCyR bis zu Woche 48/96, Dauer des CCyR).		

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts. Bei der Interpretation ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch nicht adjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

TKI haben die 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 der erste Vertreter der STAMP-Klasse (Specifically Targeting the ABL Myristol Pocket). Als einziger zugelassener TKI hemmt Asciminib die Kinaseaktivität von

BCR::ABL1 über eine allosterische ABL1-Bindung. 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 sogenannter „Off-Target“-Effekte.

Die vorliegende Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEMBL. Die Studie ASCEMBL 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.

In der ersten Nutzenbewertung von Asciminib (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-865) kam der G-BA auf Grundlage der eingereichten Daten zur ASCEMBL-Studie zu der Schlussfolgerung, dass ein geringer Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib im betrachteten Anwendungsgebiet vorliegt (5). Der G-BA erkannte die deutlichen Vorteile bezüglich Nebenwirkungen an und stützte die Nutzenbewertung vornehmlich hierauf. Jedoch fehlten zum damaligen Zeitpunkt Analysen, welche die Robustheit der patientenberichteten Endpunkte bezüglich Morbidität gegenüber abnehmender Rücklaufquoten geeignet zeigen konnten. Der G-BA zog aufgrund der geringen Rücklaufquoten die Ergebnisse der präspezifizierten MMRM-Analysen für den Zeitpunkt zu Woche 8 bzw. zu Woche 12 anstelle der Überlebenszeitanalysen heran, da eine Verzerrung der Überlebenszeitanalysen laut G-BA nicht auszuschließen gewesen sei (5). Der Zeitpunkt zu Woche 8 bzw. Woche 12 wurde gewählt, da hier die Rücklaufquoten für beide Behandlungsarme noch $\geq 70\%$ betrugen. Auf binäre Responderanalysen zu Woche 8 bzw. Woche 12 mit den anerkannten Responsekriterien konnte nicht zurückgegriffen werden, da diese zum Zeitpunkt der damaligen Nutzenbewertung nicht vorlagen.

Mit dem vorliegenden Dossier wurde diese Lücke geschlossen. Die eingereichten binären Responderanalysen unter Anwendung der anerkannten Relevanzschwelle zum Zeitpunkt zu Woche 8 (MDASI-CML, EQ-5D VAS) bzw. zu Woche 12 (PGIC) entsprechen den Anforderungen des G-BA in Bezug zu den Rücklaufquoten für jeweils beide Behandlungsarme ($\geq 70\%$) und zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib bei der Morbidität (MDASI-CML). Konkret zeigt sich die Überlegenheit bei der Morbidität in statistisch signifikanten Vorteilen von Asciminib gegenüber Bosutinib beim Gesamtscore „Symptom“ des MDASI-CML sowie den Items Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Diarrhö des MDASI-CML.

Außerdem wurden im vorliegenden Dossier zusätzliche Sensitivitätsanalysen vorgelegt, um eine potenzielle Verzerrung aufgrund von geringen Rücklaufquoten einschätzen zu können. Es handelt sich hierbei um Imputationsverfahren mit Jump-to-Reference- und Cross-Reference-Ansatz, bei welchen angenommen wird, dass die Effekte sich für Patienten mit fehlenden Werten zwischen den Behandlungsarmen wieder annähern. Trotz der Annäherung der Effekte zwischen den Behandlungsarmen ist bei den Imputationsverfahren mit Jump-to-Reference- und Cross-Reference-Ansatz auch über Woche 8 hinaus nach wie vor ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib nachweisbar.

Insgesamt stützen diese beschriebenen Sensitivitätsanalysen die Ableitung eines Zusatznutzens aus dem Bereich Morbidität.

In der Gesamtschau ergibt sich seit der ersten Nutzenbewertung somit eine verbesserte und robustere Datenlage, mit Vorteilen bei der Morbidität, für welche in der ersten Nutzenbewertung noch keine für den G-BA geeigneten Nachweise vorlagen. Zudem wurden in diesem Dossier zwei neue Datenschnitte berücksichtigt, die eine längere Beobachtungsdauer aufweisen als der Datenschnitt, auf welchem die erste Nutzenbewertung beruhte. Auf Basis dieser neuen Datenlage ergibt sich somit ein geändertes Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur Nutzenbewertung des G-BA. Eine Einstufung des Zusatznutzens als beträchtlich anstelle von gering wird als angemessen angesehen. Eine Übersicht über den abgeleiteten Zusatznutzen von Asciminib für Patienten der Zielpopulation ist in Tabelle 4-135 dargestellt.

Tabelle 4-135: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 22.03.2023^a)

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib
Morbidität	+
- MMR an bzw. bis zu Woche 24/48/96 - Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse^b) - Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Items Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö, Gefühl von Unwohlsein)^c - Symptomatik gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Symptom“)^d	+ + + +
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	+
Beeinträchtigung gemäß MDASI-CML – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Gesamtscore „Beeinträchtigung“)^d	+
Nebenwirkungen	+
- Gesamtraten UE – Zeit bis zum ersten Auftreten (UE jeglichen Schweregrads, schwere UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE) - UE von besonderem Interesse – Zeit bis zum ersten Auftreten (Gastrointestinale Toxizität, Hepatoxizität^e, Überempfindlichkeit) - UE von besonderem Interesse – Zeit bis zum ersten Auftreten (Thrombozytopenie) - UE nach SOC – Zeit bis zum ersten Auftreten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) - UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Abdominalschmerz, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag, Erbrechen) - UE nach PT – Zeit bis zum ersten Auftreten (Arthralgie, Thrombozytopenie)	+ + – + + –

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib
MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, UE: unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), PT: Preferred Term, vs.: versus + statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib – statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib a: Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04.12.2024 (nur für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise) sowie auf dem Datenschnitt vom 22.03.2023 (alle Endpunkte). Für die Endpunkte OS, PFS und Progression in die Blastenkrise ergaben sich zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher enthält diese Tabelle nur Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2023. b: Als konkurrierende Ereignisse galten ein Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund und Therapieversagen. c: Relevanzschwelle in Höhe von 2 Punkten (beste Annäherung an 15 % der Skalenspannweite) d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) e: Einschließlich Laborparameter	

Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib begründet sich 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 **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 schwerwiegender bzw. belastender **Symptomatik 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 Gesamtscore des **MDASI-CML „Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens“**, welcher Aspekte der Lebensqualität abbildet, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann somit ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet werden.

- Wie die Ergebnisse zu **Nebenwirkungen** zeigen, ist Asciminib im Vergleich zu Bosutinib zudem mit einer relevanten Vermeidung von schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE assoziiert. Zudem traten unter Asciminib zahlreiche AESI und UE nach SOC und PT statistisch signifikant weniger häufig auf als unter Bosutinib. So traten z. B. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen der Haut (Ausschlag) statistisch signifikant seltener unter Asciminib als unter Bosutinib auf. Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Asciminib zeigten sich demgegenüber bei nur sehr wenigen UE, die zudem vorübergehend bzw. nicht schwerwiegend waren. Unter Abwägung des Schweregrades der UE 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.

Zusammenfassend 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, Symptomatik gemäß MDASI-CML), einer Verbesserung der Lebensqualität (Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens gemäß MDASI-CML) sowie einer relevanten Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (geringere Gesamtraten UE, AESI, UE nach SOC und PT). In der **Gesamtschau** ergibt sich für Asciminib ein **Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt.

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 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Ph+ CML CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt	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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) 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 2006²²) 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 verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Scemblix. International non-proprietary name: asciminib. Procedure No. EMEA/H/C/005605/0000. 2022 [Zugriff am 17.11.2023]. Abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/scemblix>.
3. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2023 [Zugriff am 17.11.2023]. Abrufbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 20. März 2025. 2025 [Zugriff am 17.04.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3651/VerfO_2024-07-18_iK_2024-11-19.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien) vom 16. März 2023. 2023 [Zugriff am 10.11.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9336/2023-03-16_AM-RL-XII_Asciminib_D-865_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Asciminib (Scemblix®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro. 2025.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom) vom 16. Dezember 2021. 2021 [Zugriff am 15.12.2024]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7816/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_TrG.pdf.
8. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Scemblix® 20 mg Filmtabletten Scemblix® 40 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2024. 2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-301. 2025.
10. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Bosulif® 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand: November 2024. 2024.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023 [Zugriff am 22.04.2024]. Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [Zugriff am 15.12.2024]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf.
13. Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(6):441-53.
14. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Vom 15. Februar 2018. 2018 [Zugriff am 30.11.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 VerO Wirkstoff: Bosutinib. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2013. 2013 [Zugriff am 30.11.2023]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vorthapien). Vom 16. Juni 2022. 2022 [Zugriff am 30.11.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2018 [Zugriff am 19.10.2023]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>.
19. 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.
20. 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.
21. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):41-51.

22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2025 — November 27, 2024. 2024 [Zugriff am 08.01.2025]. Abrufbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1427>.
23. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
24. Yohannan B, George B. B-Lymphoid Blast Phase-Chronic Myeloid Leukemia: Current Therapeutics. Int J Mol Sci. 2022;23(19).
25. American Cancer Society. Phases of Chronic Myeloid Leukemia. 2018 [Zugriff am 23.11.2023]. Abrufbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/staging.html>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [Zugriff am 15.12.2024]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8039/2021-11-19_AM-RL-XII_Bosutinib_D-692_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2020 [Zugriff am 30.11.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3773/2020-06.01_Nutzenbewertung-G-BA_Ponatinib_D-550.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Asciminib. Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2023. 2023 [Zugriff am 23.11.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6103/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Asciminib_D-865.pdf.
29. 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.
30. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele 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. Leukemia. 2017;31(11):2398-406.
31. 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.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [Zugriff am 30.11.2023]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-347/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
33. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results Cancer Res. 2014;197:11-29.

34. 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.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [Zugriff am 30.11.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-703/2021-10-11_Wortprotokoll_Bosutinib_D-692.pdf.
36. Brummendorf 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.
37. 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-.
38. 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.
39. Williams LA, Garcia-Gonzalez A, Ault P, Mendoza TR, Cleeland CS, Mobley GM, et al. A new symptom measure in chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15_suppl):e19545-e.
40. 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.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf].
42. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung - Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? 2024 [Zugriff am 22.04.2024]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.
44. Novartis. 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. Clinical Study Report; Primary endpoint analysis at Week 24. 2021.
45. Novartis. 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. Clinical Study Report; Key secondary endpoint analysis at Week 96. 2022.
46. Novartis. 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. Clinical Study Report (End of Treatment). 2023.

47. Novartis. 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. Final Clinical Study Report. 2025.
48. Carpenter JR, Roger JH, Kenward MG. Analysis of Longitudinal Trials with Protocol Deviation: A Framework for Relevant, Accessible Assumptions, and Inference via Multiple Imputation. *Journal of biopharmaceutical statistics*. 2013;23(6):1352-71.
49. Moscovici JL, Ratitch B. SP 05 Combining Survival Analysis Results after Multiple Imputation of Censored Event Times. 2017.
50. Novartis. A randomized, open-label, multi-center, phase II study of asciminib versus best available therapy in Chinese patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Clinical Study Report. Primary endpoint analysis at Week 24. 2023.
51. Li X, Krumholz HM, Yip W, Cheng KK, De Maeseneer J, Meng Q, et al. Quality of primary health care in China: challenges and recommendations. *The Lancet*. 2020;395(10239):1802-12.
52. Chuah CT, Nakamae H, Shen ZX, Bradley-Garelik MB, Kim D-W. Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in the East Asian subpopulation of the DASISION trial of newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55(9):2093-100.
53. Zhang Y, Chen W, Pathak A, Yang Y, Yang D, Zhai Y. Burden of tyrosine kinase inhibitor failure in Chinese chronic myeloid leukemia patients: a systematic literature review. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022;11(8):621-37.
54. Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. [The guidelines for diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia in China (2020 edition)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41(5):353-64.
55. Jiang Q, Gale RP. Molecular monitoring of tyrosine kinase inhibitor therapy of chronic myeloid leukemia in China. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2016;142(7):1549-55.
56. Lee D-C, Wang J, Shi L, Wu C, Sun G. Health insurance coverage and access to care in China. *BMC Health Services Research*. 2022;22(1):140.
57. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023;37(3):617-26.
58. Pamuk GE, Chow ECY, Ionan AC, Chen H, Lee SL, Hsu V, et al. FDA Approval Summary: Asciminib for Ph+ CML in Chronic Phase Treated with Two or More Tyrosine Kinase Inhibitors and for the T315I Mutation. *Clin Cancer Res*. 2024;30(19):4266-71.
59. Réa D, Boquimpani C, Mauro MJ, Minami Y, Allepuz A, Maheshwari VK, et al. Health-related quality of life of patients with resistant/intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia treated with asciminib or bosutinib in the phase 3 ASCEMBL trial. *Leukemia*. 2023;37(5):1060-7.
60. 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.
61. ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. 2025 [Zugriff am 25.03.2025]. Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779>.

62. 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. 2025 [Zugriff am 27.03.2025]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66.
63. ICTRP. Study of efficacy of CML-CP patients treated with asciminib versus bosutinib, previously treated with 2 or more TKIs. 2025 [Zugriff am 27.03.2025]. Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779>.
64. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Asciminib (Scemblix®) 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. Stand: 26.09.2022. 2022 [Zugriff am 06.12.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6102/2022_09_26_Modul4A_Asciminib.pdf.
65. Novartis. 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. Supplementary Clinical Study Report to support the 30-day efficacy and safety update. 2021.
66. Novartis. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CMLCP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Amended Protocol Version 03. 2018.
67. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Tassigna® Hartkapseln. Stand: Mai 2022. 2022.
68. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels SPRYCEL Filmtabletten. Stand: Juni 2022. 2022.
69. Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, et al. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. British Journal of Haematology. 2020;191(2):171-93.
70. Mulas O, Abruzzese E, Luciano L, Iurlo A, Attolico I, Castagnetti F, et al. The new Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE2 and SCORE2-OP) estimates the risk of arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or ponatinib. Ann Hematol. 2024;103(2):427-36.
71. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021;42(34):3227-337.
72. le Coutre P. Schriftliche Bestätigung zu Bosutinib als Patienten-individuell optimale Therapie. 2025.
73. Hochhaus A. Schriftliche Bestätigung zu Bosutinib als Patienten-individuell optimale Therapie. 2025.
74. Incyte Biosciences Distribution B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand: März 2022. 2022.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) vom 21. Februar 2019. 2019 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5591/2019-02-21_AM-RL-XII_Bosutinib_D-377_TrG.pdf].
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Prostatakarzinom). Addendum zum Projekt A23-03 (Dossierbewertung). Stand: 16.06.2023. IQWiG-Bericht Nr. 1576. 2023.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison) vom 6. Juli 2023. 2023.
78. Pffirmann 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*. 2015;30(1):48-56.
79. Bidikian A, Jabbour E, Issa GC, Short NJ, Sasaki K, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia without major molecular response after 2 years of treatment with tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol*. 2023;98(4):639-44.
80. 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.
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG). Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Herzinsuffizienz. Berichtsplan. Version 1.0. 2021.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Version 1.1. 2009.
83. Garcia-Gutierrez 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.
84. 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-.
85. 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-.
86. Kota V, Atallah E. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Cessation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(8):480-7.
87. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-57.

88. Murbach BA, Guidini VH, Palma LC, Miranda ECMCM, Oliveira GB, Amarante GD, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Withdrawal Syndrome in Chronic Myeloid Leukemia Patients Participants of Two Discontinuation Clinical Trials. *Blood*. 2023;142:6368.
89. Mahon F-X, Boquimpani C, Kim D-W, Benyamini N, Clementino NCD, Shuvaev V, et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(7):461-70.
90. Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, Hellmann A, Stentoft J, Casares MTG, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. *Leukemia*. 2021;35(5):1344-55.
91. Richter J, Söderlund S, Lübking A, Dreimane A, Lotfi K, Markevörn B, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2821-3.
92. Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, Lipton JH, Turkina AG, Moiraghi EB, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. *Leukemia*. 2021;35(6):1631-42.
93. Hochhaus A, Ernst T. TKI discontinuation in CML: how do we make more patients eligible? How do we increase the chances of a successful treatment-free remission? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):106-12.
94. Clark RE. Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Discontinuation for Patients with Chronic Myeloid Leukaemia in Clinical Practice. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(6):507-14.
95. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26(1):127-32.
96. Lang JD, Hendricks WPD, Orlando KA, Yin H, Kiefer J, Ramos P, et al. Ponatinib Shows Potent Antitumor Activity in Small Cell Carcinoma of the Ovary Hypercalcemic Type (SCCOHT) through Multikinase Inhibition. *Clin Cancer Res*. 2018;24(8):1932-43.
97. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020;98:106458.
98. Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1):262.
99. Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, Buonamici S, Cotesta S, Cowan-Jacob SW, et al. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;61(18):8120-35.
100. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-7.
101. Novartis. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CMLCP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Statistical Analysis Plan (SAP) – End of Treatment. 2023.

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 ²³] – 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

²³ 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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.03.2025	
Zeitsegment	1946 to March 12, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	241
2	randomized controlled trial.pt.	633436
3	randomized.mp.	1120757
4	placebo.mp.	265069
5	or/2-4	1194944
6	and/1,5	23
7	remove duplicates from 6	23

²⁴ Wong SS, 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):451-5.

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.03.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 March 12	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp asciminib/	734
2	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	833
3	or/1-2	833
4	random:tw.	2179037
5	placebo:mp.	553375
6	double-blind:tw.	259816
7	or/4-6	2466902
8	and/3,7	99
9	remove duplicates from 8	95

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.03.2025	
Zeitsegment	1991 to February 2025	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	104
2	remove duplicates from 1	103

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/ Studien- ergebnisdatenbank	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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	13.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<i>Other terms:</i> Asciminib OR ABL001 OR "ABL 001" OR ABL-001 OR scemblix OR CTX-009 OR "CTX 009" OR CTX009
Treffer	43

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Asciminib OR ABL001 OR "ABL 001" OR ABL-001 OR scemblix OR CTX-009 OR "CTX 009" OR CTX009
Treffer	9

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	13.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Asciminib OR ABL001 OR "ABL 001" OR ABL-001 OR scemblix OR CTX-009 OR "CTX 009" OR CTX009
Treffer	69

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

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
1	NCT05943522	Asciminib RMP Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05943522	Anderer Studientyp
2	NCT05456191	A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05456191	Andere Patientenpopulation
3	NCT05413915	Asciminib Used in Consolidation With Imatinib vs. Imatinib to Achieve TFR in CP-CML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05413915	Andere Intervention
4	NCT05384587	Asciminib Monotherapy, With Dose Escalation, for 2nd and 1st Line Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05384587	Andere Patientenpopulation
5	NCT05421091	Special Drug Use-results Surveillance of Scemblix Tablets; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05421091	Anderer Studientyp
6	NCT05143840	Asciminib as Initial Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05143840	Andere Patientenpopulation
7	NCT04971226	A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04971226	Andere Patientenpopulation
8	NCT04948333	Asciminib Treatment Optimization in ≥ 3rd Line CML-CP.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04948333	Anderer Studientyp
9	NCT04925479	Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925479	Andere Patientenpopulation
10	NCT04838041	Protocol Number: HJKC3-0003. Treatment Free Remission After Combination Therapy With Asciminib (ABL001) Plus Imatinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients Who Relapsed After a Prior Attempt at TKI Discontinuation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04838041	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
11	NCT04795427	Study of Efficacy and Safety of CML-CP Patients Treated With Asciminib Versus Best Available Therapy, Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795427	Andere Patientenpopulation
12	NCT04877522	Asciminib Roll-over Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04877522	Anderer Studientyp
13	NCT04666259	Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666259	Andere Vergleichstherapie
14	NCT04492033	A Study of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Advanced or Metastatic Solid Tumor Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492033	Andere Patientenpopulation
15	NCT04360005	Managed Access Program (MAP)* to Provide Access to Asciminib for Patients With CML in Chronic Phase; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04360005	Anderer Studientyp
16	NCT04216563	ABL001 for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Patients Who Are on Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216563	Anderer Studientyp
17	NCT03906292	Frontline Asciminib Combination in Chronic Phase CML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03906292	Anderer Studientyp
18	NCT03874858	De-escalation and TFR Study in CML Patients Treated With Nilotinib Followed by a Second Attempt After Nilotinib and Asciminib Combination; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03874858	Anderer Studientyp
19	NCT03605277	Pharmacokinetics Study of Asciminib in Subjects With Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605277	Andere Patientenpopulation
20	NCT03595917	ABL001 + Dasatinib + Prednisone + Blinatumomab in BCR-ABL+ B-ALL or CML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595917	Anderer Studientyp
21	NCT03578367	Study of Efficacy and Safety of Asciminib in Combination With Imatinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578367	Andere Intervention
22	NCT03292783	This is a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of the Study Drug ABL001, and to Determine the Maximum Tolerated Dose and/or Recommended Phase 2 Study Dose of ABL001; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292783	Andere Patientenpopulation
23	NCT02857868	A Trial to Evaluate the Pharmacokinetics of ABL001 in Healthy and Hepatic Impaired Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857868	Andere Patientenpopulation
24	NCT02081378	A Phase I Study of Oral Asciminib (ABL001) in Patients With CML or Ph+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081378	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
25	NCT03549897	Bronchoprovocation Study to Evaluate the Pharmacodynamics of Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol, eq 90 mcg Base; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549897	Andere Patientenpopulation
26	NCT02643888	Pre-existing Kinase Domain Mutations in Ph-positive Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643888	Andere Intervention
27	NCT05513742	A Study of CTX-009 in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05513742	Andere Patientenpopulation
28	NCT05506943	A Study of CTX-009 in Combination With Paclitaxel in Adult Patients With Unresectable Advanced, Metastatic or Recurrent Biliary Tract Cancers (COMPANION-002); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05506943	Andere Patientenpopulation
29	NCT06548412	CTX-009 with Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab As First-line Therapy in Patients with Unresectable or Metastatic Biliary Tract Cancers; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06548412	Andere Patientenpopulation
30	NCT06514534	Open-label Study of Asciminib for CML-CP or CML-AP Patients With T315I Mutation Who Are Resistant, Intolerant or Ineligible to Ponatinib.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06514534	Andere Patientenpopulation
31	NCT06236724	Phase II Study Assessing Efficacy and Safety of Asciminib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06236724	Andere Patientenpopulation
32	NCT06308588	Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308588	Andere Patientenpopulation
33	NCT06427811	Clinical Study of Asciminib in Previously Treated Indian Patients With Ph+ CML-CP Without T315I Mutation and in Patients With Ph+ CML-CP With T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427811	Anderer Studientyp
34	NCT06092879	Asciminib Prospective Non Interventional Study as 3rd Line Therapy or More to Treat Adult Patients With CML- CP in Real World Setting in France; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06092879	Anderer Studientyp
35	NCT06684964	RWE,NIS,Prospective Study for the Effectiveness, Tolerability and Adherence of Asciminib in Saudi Arabia. (ASC4REAL); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06684964	Anderer Studientyp
36	NCT06629584	Phase II Study of Asciminib for Second-line Treatment of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629584	Andere Patientenpopulation
37	NCT06516029	Real-World Evaluation of Patient Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With CML-CP Treated With Asciminib; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06516029	Anderer Studientyp
38	NCT06409936	PEARL Study: PotEntial of Asciminib in the eaRly Treatment of CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409936	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
39	NCT06368414	A Study of Treatment-free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06368414	Anderer Studientyp
40	NCT06211153	Real-world Effectiveness of Asciminib and Treatment Patterns in Patients With Chronic Myeloid Leukemia With T315I Mutation - a Chart Review Study of Patients Treated in the Asciminib Managed Access Program (MAP); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211153	Anderer Studientyp
41	NCT06148493	Real-World Usage of Asciminib Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase in the United States Using a Large Claims Database; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148493	Anderer Studientyp
42	NCT06773936	Adding Asciminib to Usual Treatment for Adults with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06773936	Andere Patientenpopulation

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
1	JPRN-jRCTs071230047	ASSET-CML study; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071230047	Anderer Studientyp
2	NCT05943522	Asciminib RMP Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05943522	Anderer Studientyp
3	NCT05456191	A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05456191	Andere Patientenpopulation
4	JPRN-jRCT2031220191	Post-marketing Surveillance Protocol Number; CABL001A1401; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220191	Anderer Studientyp
5	NCT05421091	Special Drug Use-results Surveillance of Scemblix Tablets; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05421091	Anderer Studientyp
6	NCT05413915	Asciminib Used in Consolidation With Imatinib vs. Imatinib to Achieve TFR in CP-CML; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05413915	Andere Intervention
7	NCT05384587	Asciminib Monotherapy, With Dose Escalation, for 2nd and 1st Line Chronic Myelogenous Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05384587	Andere Patientenpopulation
8	CTRI/2021/12/038740	A study of oral asciminib versus other TKIs in adult patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase;	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
		http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58577	
9	NCT05143840	Asciminib as Initial Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05143840	Andere Patientenpopulation
10	NCT04948333	Asciminib Treatment Optimization in = 3rd Line CML-CP.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333	Anderer Studientyp
11	NCT04971226	A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971226	Andere Patientenpopulation
12	NCT04925479	Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925479	Andere Patientenpopulation
13	NCT04877522	Asciminib Roll-over Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04877522	Anderer Studientyp
14	NCT04838041	Protocol Number: HJKC3-0003. Treatment Free Remission After Combination Therapy With Asciminib (ABL001) Plus Imatinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients Who Relapsed After a Prior Attempt at TKI Discontinuation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04838041	Anderer Studientyp
15	NCT04795427	Study of Efficacy and Safety of CML-CP Patients Treated With Asciminib Versus Best Available Therapy, Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795427	Andere Patientenpopulation
16	NCT04666259	Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666259	Andere Vergleichstherapie
17	ACTRN12620000851965	A study for patients with newly diagnosed Chronic Phase Myeloid Leukaemia evaluating the drug Asciminib.; https://anzctr.org.au/ACTRN12620000851965.aspx	Andere Patientenpopulation
18	NCT04492033	A Study of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Advanced or Metastatic Solid Tumor Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04492033	Andere Patientenpopulation
19	NCT04360005	Managed Access Program (MAP)* to Provide Access to Asciminib for Patients With CML in Chronic Phase; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04360005	Anderer Studientyp
20	NCT04216563	ABL001 for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Patients Who Are on Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitor; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04216563	Anderer Studientyp
21	NCT03874858	De-escalation and TFR Study in CML Patients Treated With Nilotinib Followed by a Second Attempt After Nilotinib and Asciminib Combination; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03874858	Anderer Studientyp
22	NCT03906292	Frontline Asciminib Combination in Chronic Phase CML; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906292	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
23	EUCTR2018-001594-24-ES	Study of efficacy and safety of asciminib in addition to imatinib in CML-CP patients without a deep level or response on imatinib; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001594-24	Andere Intervention
24	NCT03605277	Pharmacokinetics Study of Asciminib in Subjects With Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03605277	Andere Patientenpopulation
25	NCT03595917	ABL001 + Dasatinib + Prednisone + Blinatumomab in BCR-ABL+ B-ALL or CML; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595917	Anderer Studientyp
26	NCT03578367	Study of Efficacy and Safety of Asciminib in Combination With Imatinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03578367	Andere Intervention
27	NCT03549897	Bronchoprovocation Study to Evaluate the Pharmacodynamics of Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol, eq 90 mcg Base; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03549897	Andere Patientenpopulation
28	NCT03292783	This is a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of the Study Drug ABL001, and to Determine the Maximum Tolerated Dose and/or Recommended Phase 2 Study Dose of ABL001; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292783	Andere Patientenpopulation
29	NCT02857868	A Trial to Evaluate the Pharmacokinetics of ABL001 in Healthy and Hepatic Impaired Subjects; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857868	Andere Patientenpopulation
30	NCT02643888	Pre-existing Kinase Domain Mutations in Ph-positive Leukemias; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02643888	Andere Intervention
31	NCT02081378	A Phase I Study of Oral Asciminib (ABL001) in Patients With CML or Ph+ ALL; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378	Anderer Studientyp
32	NCT06773936	Adding Asciminib to Usual Treatment for Adults with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06773936	Andere Patientenpopulation
33	NCT06684964	RWE,NIS,Prospective Study for the Effectiveness, Tolerability and Adherence of Asciminib in Saudi Arabia. (ASC4REAL); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06684964	Anderer Studientyp
34	CTRI/2024/10/075881	Clinical Study of Asciminib in Previously Treated Indian Patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase.; http://www.ctri.nic.in/Clinical-trials/pmaindet2.php?trialid=113143	Anderer Studientyp
35	NCT06629584	Phase II Study of Asciminib for Second-line Treatment of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06629584	Andere Patientenpopulation
36	CTIS2024-516212-24-00	Frontline Asciminib combination in chronic phase CML; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516212-24-00	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
37	NCT06548412	CTX-009 with Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab As First-line Therapy in Patients with Unresectable or Metastatic Biliary Tract Cancers; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06548412	Andere Patientenpopulation
38	CTIS2024-516049-38-00	Open-label study of Asciminib for CML-CP or CML-AP patients with T315I mutation who are resistant, intolerant or ineligible to ponatinib; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516049-38-00	Andere Patientenpopulation
39	CTIS2024-515040-23-00	Study of efficacy and safety of asciminib in addition to imatinib in CML-CP patients without a deep level or response on imatinib; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515040-23-00	Andere Patientenpopulation
40	CTIS2024-516122-66-00	A study of full treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516122-66-00	Anderer Studientyp
41	NCT06514534	Open-label Study of Asciminib for CML-CP or CML-AP Patients With T315I Mutation Who Are Resistant, Intolerant or Ineligible to Ponatinib.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06514534	Andere Patientenpopulation
42	NCT06516029	Real-World Evaluation of Patient Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With CML-CP Treated With Asciminib; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06516029	Anderer Studientyp
43	CTIS2024-510947-71-00	A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510947-71-00	Andere Patientenpopulation
44	NCT06427811	Clinical Study of Asciminib in Previously Treated Indian Patients With Ph+ CML-CP Without T315I Mutation and in Patients With Ph+ CML-CP With T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06427811	Anderer Studientyp
45	NCT06409936	PEARL Study: PotEntial of Asciminib in the eaRly Treatment of CML; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06409936	Andere Patientenpopulation
46	CTIS2023-508129-28-00	Study to determine the dose and safety of asciminib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia.; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508129-28-00	Andere Patientenpopulation
47	NCT06368414	A Study of Treatment-free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06368414	Anderer Studientyp
48	NCT06308588	Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06308588	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
49	DRKS00032351	German prospective registry for patients with chronic myeloid leukemia (CML) previously treated with ≥ 2 TKIs switched to another TKI (ASCiminib or ANY ATP-competitive TKI); http://drks.de/search/en/trial/DRKS00032351	Anderer Studientyp
50	CTIS2023-508838-33-00	A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508838-33-00	Andere Patientenpopulation
51	KCT0009214	A study of treatment-free remission in chronic phase chronic myeloid leukemia in combination with asciminib and tyrosine kinase inhibitors; https://cris.nih.go.kr/cris/search/detail-SearchEn.do?seq=26269	Anderer Studientyp
52	NCT06236724	Phase II Study Assessing Efficacy and Safety of Asciminib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06236724	Andere Patientenpopulation
53	ACTRN12623001338651	CML14 (ASCENDANCE) - A study to assess efficacy of combination therapy with asciminib plus low dose dasatinib in newly diagnosed chronic phase Chronic Myeloid Leukaemia (CML) with high risk genetics; https://anzctr.org.au/ACTRN12623001338651.aspx	Andere Patientenpopulation
54	NCT06211153	Real-world Effectiveness of Asciminib and Treatment Patterns in Patients With Chronic Myeloid Leukemia With T315I Mutation - a Chart Review Study of Patients Treated in the Asciminib Managed Access Program (MAP); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06211153	Anderer Studientyp
55	NCT06148493	Real-World Usage of Asciminib Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase in the United States Using a Large Claims Database; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06148493	Anderer Studientyp
56	NCT06092879	Asciminib Prospective Non Interventional Study as 3rd Line Therapy or More to Treat Adult Patients With CML- CP in Real World Setting in France; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06092879	Anderer Studientyp
57	ACTRN12623000760673	Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Of ELVN-001 In Normal Healthy Participants; https://anzctr.org.au/ACTRN12623000760673.aspx	Andere Patientenpopulation
58	NCT05513742	A Study of CTX-009 in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05513742	Andere Patientenpopulation
59	NL-OMON54333	A multi-center, open-label study to determine the dose and safety of oral asciminib in pediatric patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph+ CML-CP), previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitors.; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54333	Andere Patientenpopulation
60	NCT05506943	A Study of CTX-009 in Combination With Paclitaxel in Adult Patients With Unresectable Advanced, Metastatic or Recurrent	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
		Biliary Tract Cancers (COMPANION-002); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05506943	
61	EUCTR2022-000995-21-HU	A study to compare asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed CML; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21	Andere Patientenpopulation
62	EUCTR2020-006057-21-AT	Asciminib treatment optimization in = 3rd line CML-CP; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006057-21	Anderer Studientyp
63	EUCTR2020-006057-21-FR	Asciminib treatment optimization in = 3rd line CML-CP; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006057-21	Anderer Studientyp
64	EUCTR2021-000602-17-CZ	Study to assess long-term safety in patients who have completed a Novartis sponsored asciminib study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000602-17	Anderer Studientyp
65	EUCTR2018-001594-24-CZ	Study of efficacy and safety of asciminib in addition to imatinib in CML-CP patients without a deep level or response on imatinib; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001594-24	Andere Intervention
66	NL-OMON55523	A phase I, multicenter, open-label study of oral ABL001 in patients with chronic myelogenous leukemia or Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia (CABL001X2101); https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/55523	Andere Vergleichstherapie
67	EUCTR2008-004384-19-IT	Front-line treatment of Philadelphia positive (Ph pos), BCR-ABL positive, chronic myeloid leukemia (CML) with two tyrosine kinase inhibitors (TKI) (Nilotinib and Imatinib). A phase II exploratory multicentric study. - GIMEMA CML0408; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004384-19	Andere Patientenpopulation
68	NCT00697359	Implantable Loop Recorder Versus Conventional Ambulatory Monitoring in Detecting Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00697359	Andere Patientenpopulation

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund gem. Tabelle 4-4
1	2018-002256-33	Frontline Asciminib combination in chronic phase CML; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002256-33	Anderer Studientyp
2	2021-001286-20	A multi-center, open-label study to determine the dose and safety of oral asciminib in pediatric patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph+ CML-CP), previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001286-20	Andere Patientenpopulation
3	2018-001594-24	A phase 2, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib added to imatinib versus continued imatinib versus switch to nilotinib in patients with CML-CP who have been previously treated with imatinib and have not achieved deep molecular response; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001594-24	Andere Intervention
4	2021-000602-17	An open label, multi-center asciminib roll-over study to assess long-term safety in patients who have completed a Novartis sponsored asciminib study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000602-17	Anderer Studientyp
5	2021-000678-27	A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000678-27	Andere Patientenpopulation
6	2020-006057-21	A phase 3b, multi-center, open-label, treatment optimization study of oral asciminib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP) previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006057-21	Anderer Studientyp
7	2022-000995-21	A phase IIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21	Andere Patientenpopulation
8	2016-000618-30	Phase 2 Clinical Trial with Ponatinib as a Second Line Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Resistant or Intolerant to prior First Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000618-30	Andere Intervention

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 4-137 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 4-137 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ASCSEMBL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	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. Das primäre Studienziel war der Vergleich von Asciminib mit Bosutinib bezüglich der MMR-Rate zu Woche 24. Das zentrale sekundäre Studienziel war der Vergleich von Asciminib mit Bosutinib bezüglich der MMR-Rate zu Woche 96. Für weitere bzw. explorative Studienziele siehe Item 6a.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	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. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1, stratifiziert nach MCyR (CCyR oder Partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)) und kein MCyR (mCyR, minCyR, kein zytogenetisches Ansprechen). 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. 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. Patienten, welche die Studienbehandlung zu jedwedem 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). Es war keine Interimsanalyse zur Wirksamkeit geplant. Ein Data Monitoring Committee bewertete die unverblindeten Sicherheitsdaten circa sechs Monate nachdem der erste randomisierte Patient die Studienbehandlung begonnen hatte. Nachfolgende Bewertungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 (Datenschnitt vom 25.05.2020). Weiterhin waren folgende Analysen geplant: • Analyse zu Woche 96: Sobald alle Patienten 96 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben (Datenschnitt vom 06.10.2021). • Analyse zum Ende der Studienbehandlung mit Datenschnitt 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung (Datenschnitt vom 22.03.2023). Aktualisierte Analyse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, 5 Jahre nachdem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat (finaler Datenschnitt vom 04.12.2024).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Studienprotokoll wurde insgesamt dreimal geändert. <u>Amendment 1 vom 10.04.2017</u> • Korrekte Angabe der Mutation „V299L“ im Protokoll anstatt fälschlicherweise „V229L“ • Korrektur von Inkonsistenzen <u>Amendment 2 vom 13.07.2018</u> • 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 $\leq$ ULN auf $\leq$ 1,5-mal ULN (CTCAE-Version 4.03 Grad 1) angehoben. • Die Erforderlichkeit der Amylase-Testung zum Screening wurde entfernt. <u>Amendment 3 vom 14.12.2018</u> • Einschlusskriterien: Reduktion des BCR::ABL1 Verhältnisses von ≥ 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 war. Aufgrund der COVID-19 Pandemie mussten Veränderungen bei der Studiendurchführung vorgenommen werden, einschließlich Fernvisiten statt Vor-Ort-Visiten, Entnahme von BCR::ABL1 zu Hause,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen bei geplanten Visiten und Lieferung der Studienmedikation. In diesem Zusammenhang wurden folgende neue Analysen einbezogen: • Neue Übersichtstabelle zu COVID-19 bezogenen Protokollverletzungen • COVID-19-Sensitivitätsanalysen für den primären und den zentralen sekundären Studienendpunkt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • 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 Drittlinientherapie-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 potenzieller CYP3A4-Interaktionen; Orangensaft war erlaubt. • Unterschriebene Einverständniserklärung vor jeder Screening-bezogenen Maßnahme. • Nachweis von typischem BCR::ABL1-Transkript [e14a2 und/oder e13a2] beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> • 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 Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Angina pectoris, Koronararterienbypass, klinisch bedeutsame kardiale Arrhythmien, Risikofaktoren für Torsades de Pointes oder Begleitmedikation mit bekanntem Risiko für Torsades de Pointes in der Anamnese.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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). - Anamnesticke akute Pankreatitis (innerhalb von einem Jahr vor Studieneintritt oder chronische Pankreatitis in der Anamnese), 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. - Vorliegen einer bedeutsamen angeborenen oder erworbenen Blutungsstörung, die nicht krebsbezogen 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 Studierendurchführung	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.	<u>Asciminib</u> - 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. <u>Bosutinib</u> - Bosutinib 500 mg QD zur oralen Einnahme als Tablette. - Bosutinib sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Dauer der Behandlung</u> 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. <u>Begleitmedikation</u> Jede Begleitmedikation, die zur unterstützenden Behandlung des Patienten als notwendig erachtet wurde, war erlaubt, außer es war explizit verboten (in Abhängigkeit von der Studienmedikation): • 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 <u>Dosisanpassungen</u> Im Falle von Unverträglichkeiten bezüglich der Studienmedikation war eine Unterbrechung und/oder Reduktion der Dosis entweder empfohlen oder vorgeschrieben, um zu ermöglichen, dass Patienten die Studienmedikation fortsetzen konnten. 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-Patienten auf einer 500 mg QD-Dosierung war eine Erhöhung der Dosis auf 600 mg QD erlaubt, sofern keine UE $\geq$ Grad 3 auftraten und bis zu Woche 8 kein vollständiges hämatologisches Ansprechen (complete hematological response; CHR) oder bis zu Woche 12 kein CCyR erreicht wurde. <u>Beendigung der Studienmedikation</u> Den Patienten war es freigestellt, die Studie jederzeit aus jedwedem Grund zu beenden. Zudem sollten die Patienten die Studienmedikation beenden, wenn einer der folgenden Gründe zutraf: • Patient ist ungeeignet für die Studie • Mangelhafte Compliance • Verpasste/ungeplante/unvollständige/falsche Erhebungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwere Protokollverletzung • Verwendung nicht erlaubter Therapien • Jegliche andere Protokollverletzung, die ein bedeutsames Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellt Zusätzlich zu den allgemeinen Abbruchkriterien führten folgende studienspezifischen Gründe zu einem Abbruch der Studienmedikation: • Auftreten einer T315I- oder V299L-Mutation zu jedwedem Zeitpunkt • 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	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	<u>Primäres Studienziel:</u> Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bezüglich der MMR-Rate zu Woche 24; Response-Kriterien basierend auf den ELN-Kriterien, ergänzt um Abbruch der randomisierten Studientherapie. Patienten mit fehlender PCR-Bewertung zu Woche 24 werden als Patienten ohne Ansprechen gewertet. Ergaben die PCR-Bewertungen zu Woche 16 und zu Woche 36 jedoch ein MMR, wurde angenommen, dass das MMR zwischen diesen beiden Zeitpunkten gehalten hat. In diesem Fall erfolgte eine Imputation für den Zeitpunkt Woche 24, bei dem die Patienten als Patienten mit Ansprechen gewertet wurden. <u>Zentrales sekundäres Studienziel:</u> Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bezüglich der MMR-Rate zu Woche 96 <u>Weitere sekundäre Studienziele:</u> Vergleich von Asciminib versus Bosutinib bezüglich weiterer Wirksamkeitsparameter: • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Vergleich des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Asciminib versus Bosutinib einschließlich • 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) Charakterisierung der Pharmakokinetik von Asciminib in der CML-CP Population mittels Plasmakonzentrationen und pharmakokinetischen Parametern (C_{max}, T_{max}, AUC_{0-12h}, CL/F) Beurteilung der Sicherheit der Therapie mit Asciminib nach Einsatz bei Therapieversagen unter Bosutinib gemäß Leitlinie des ELN 2013 • 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) <u>Explorative Studienziele</u> • 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 Zusammenhangs 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).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 BCR::ABL1-Mutationsprofile, welche bei bestätigtem Verlust des MMR und/oder am Behandlungsende mittels Massenspektrometrie zu Woche 1 Tag 1 gemessen werden; Klonale Evolution verschiedener an CML beteiligter Gene, bewertet durch Next Generation Sequencing-Methoden). • 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) <u>Erhebungszeitpunkte zur Wirksamkeit</u> • <u>Blutuntersuchungen bei primären Zielkriterium MMR</u> - Blut zur BCR::ABL1 Bestimmung mittels RQ-PCR: zu Studienbeginn, Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 bestätigten Verlust von MMR und/oder Ende der Studienbehandlung - Blut zur BCR::ABL1 Mutationsanalyse nur bei Patienten mit Mutation zu 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 24, 48, 72, 96 bis der Patient ein MMR noch nicht erreicht hat und zum Ende der Studienbehandlung • <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 Es gelten die gleichen Erhebungszeitpunkte für Patienten, die auf eine Therapie mit Asciminib nach Therapieversagen unter Bosutinib gewechselt haben. <u>Sicherheit</u> UE wurden ursprünglich kodiert mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 (Version 24.1 für den Datenschnitt vom 22.03.2023) und nach Schweregrad gemäß CTCAE, Version 4.03. Es erfolgte eine kontinuierliche Überwachung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienbehandlung. Soweit möglich, sollte für jedes UE das Folgende erhoben werden: • 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) 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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. <u>Sicherstellung der Datenqualität</u> 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. 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	Die im Protokoll angegebenen Analysen wurden wie folgt geändert: • 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 zu 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. Die folgenden Auswertungen wurden nach Datenbankschluss für den primären Endpunkt ergänzt: • 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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf Basis der folgenden Annahmen zur primären Analyse des MMR zu Woche 24 bestimmt: Es wurde angenommen, dass es unter Asciminib zu einer 20 % höheren MMR-Rate zu 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 zu 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]). Um die Nullhypothese, dass die MMR-Rate zu Woche 24 in den beiden Behandlungsgruppen gleich ist, auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und mit einer Power von 90 % zu testen, 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	Die Randomisierungsliste wurde vom für das IRT zuständigen Dienstleister erstellt (siehe Item 9).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	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) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
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	<u>Primärer Endpunkt: MMR zu Woche 24</u> • Stratifizierter (MCyR vs. kein MCyR) Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test, zweiseitiges Signifikanzniveau in Höhe von 5% • 95%-KI für die MMR-Rate zu Woche 24 nach Clopper-Pearson • 95%-KI für den Behandlungsunterschied nach Wald • Risikodifferenz und zugehöriges 95%-KI nach Mantel-Haenszel <u>Zentraler sekundärer Endpunkt: MMR zu Woche 96</u> • Stratifizierter (MCyR vs. kein MCyR) Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test, zweiseitiges Signifikanzniveau in Höhe von 5% • 95%-KI für die MMR-Rate zu Woche 96 nach Clopper-Pearson • 95%-KI für den Behandlungsunterschied nach Wald • Risikodifferenz und zugehöriges 95%-KI nach Mantel-Haenszel <u>Statistische Methoden für weitere sekundäre Endpunkte</u> • MMR- und CCyR-Raten an und bis zu allen Zeitpunkten wie zum primären Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ 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 • CyR ○ Deskriptive Statistiken zu allen CyR-Kategorien ○ Veränderungstabellen (CyR zu Studienbeginn vs. bestes CyR nach Studienbeginn) • Zeit bis zum Ansprechen ○ 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 ○ Kaplan-Meier-Methode • Zeit bis zum Therapieversagen, PFS, OS ○ Kaplan-Meier-Methode ○ Stratifizierter (MCyR vs. kein MCyR) Log-Rank-Test ○ Hazard Ratio und 95%-KI mittels stratifiziertem Cox-Modell • Sicherheit ○ 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 ○ Deskriptive Statistiken • Patientenberichtete Endpunkte (MDASI-CML, PGIC, EQ-5D, WPAI-CML) ○ Veränderung zu Studienbeginn und ○ Fehlende Angaben einer Skala wurden gemäß jeweiligem Handbuch behandelt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ 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	• Ergänzende Analysen für den primären Endpunkt ○ Präspezifizierte Subgruppenanalysen ○ Logistische Regression adjustiert nach ▪ Stratifizierungsfaktor ▪ Stratifizierungsfaktoren und anderen wichtigen Variablen, die in den Subgruppenanalysen identifiziert wurden ○ Wiederholung des Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Tests für die MMR-Rate zu Woche 24 unter Ausschluss von Patienten mit nachgewiesener T315I- oder V299L-Mutation zu Woche 1 und Tag 1 • Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt ○ 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 zu 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 zu Woche 24. • Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt ○ 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. Fünflinie ○ Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation (außer T315I oder V299L) zu Woche 1 Tag 1: Wildtyp vs. mutiert ○ BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn: ≥1% vs. <1% • Zur Adjustierung gegenüber unterschiedlichen Expositionsdauern wird die expositionsadjustierte Inzidenzrate von Unerwünschten Ereignissen (Inzidenzrate pro 100 Patientenjahren Exposition) berechnet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl randomisierter Patienten • Asciminib: n = 157 • Bosutinib: n = 76 b) Anzahl tatsächlich behandelter Patienten • Asciminib: n = 156 • Bosutinib: n = 76 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten • Asciminib: n = 157 • Bosutinib: n = 76
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an die Tabelle.
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) Letzter verfügbarer Datenschnitt: 04.12.2024 (finaler Datenschnitt) Studienende/Follow-Up: Das Studienende, inkl. Survival-Follow-Up, erfolgte nach fünf Jahren, ab dem Tag, nachdem der letzte in die Studie eingeschlossene Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Der letzte Patient wurde am 04.12.2019 in die Studie randomisiert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach fünf Jahren, ab dem Tag, nachdem der letzte in die Studie eingeschlossene Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hatte.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

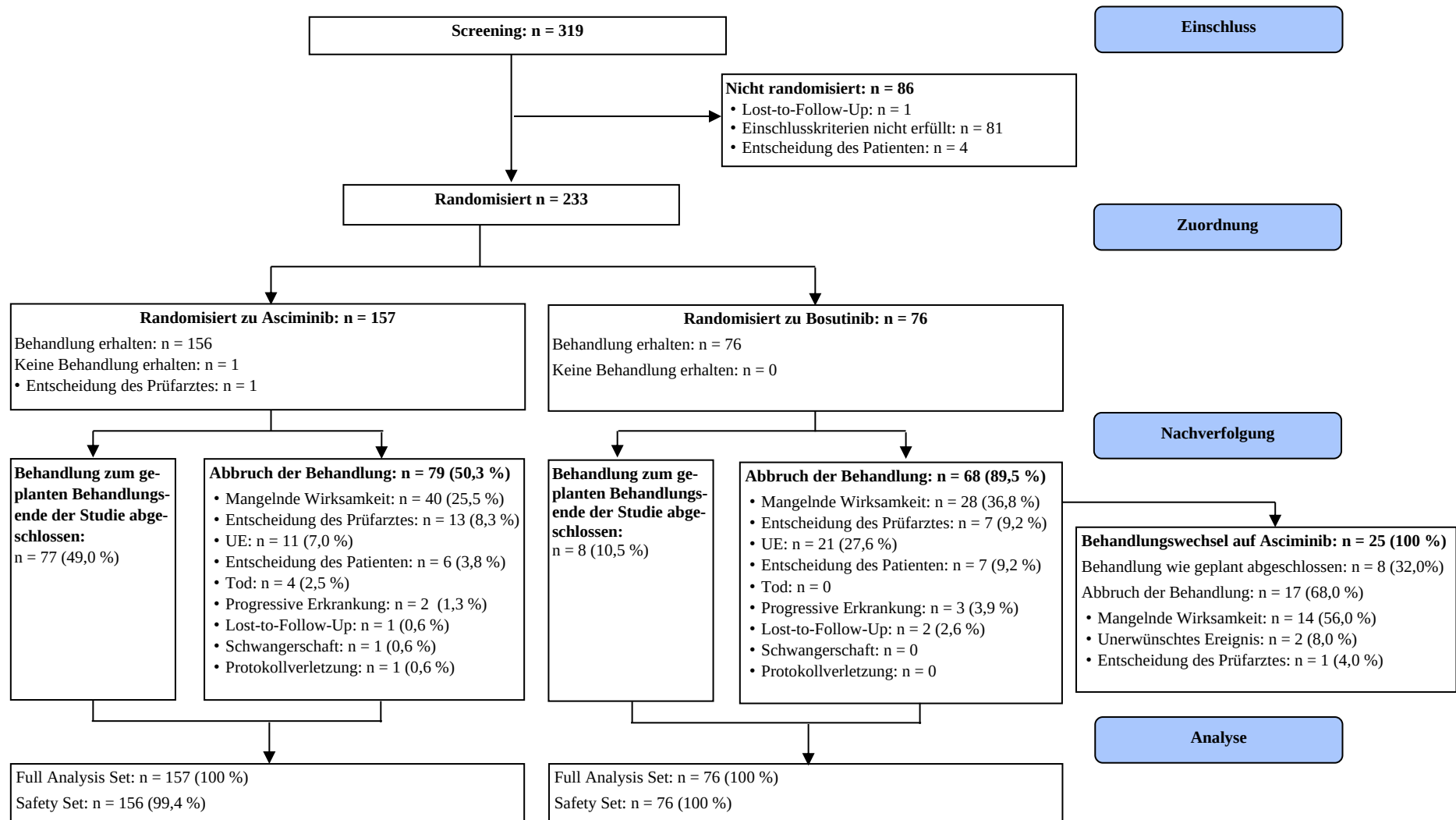


Abbildung 4-251 (Anhang): Patientenfluss der Studie ASCEMBL (Datenschnitt vom 22.03.2023)

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. Quellspezifische 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 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEMBL

Studie: ASCEMBL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (44-47, 65)	A
Protokoll (66)	B
Statistischer Analyseplan (101)	C
Registereinträge (61-63)	D
Publikationen (59, 60)	E
Zusätzliche Analysen (siehe separater Anhang 4-G zu Modul 4)	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 ASCEMBL 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 (29)) mussten in beiden Armen die Studientherapie beenden. Patienten unter einer Therapie mit Bosutinib konnten, bei Erfüllen prädefinierter Kriterien (66) 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 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 (82).
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf endpunktübergreifende 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 ☐ neinAngaben 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.

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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-F

Endpunkt: Symptomatik und Beeinträchtigung 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 bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung betrugen 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 bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung betrugen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter und es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Rücklaufquoten bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patienten betrugen in beiden Studienarmen bis Woche 12 mindestens 70 % und der Unterschied zwischen den

Armen betrug bis Woche 16 weniger als 15 Prozentpunkte. Aufgrund individuell unterschiedlicher Zensierungszeiten und unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist die Ereigniszeitanalyse die am besten geeignete Analyse für den Vergleich der Behandlungsarme. Dem durch informative Zensierungen möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet. 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 bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung betrugen 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 bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung betrugen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter und es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Rücklaufquoten bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patienten betrugen in beiden Studienarmen bis Woche 12 mindestens 70 % und der Unterschied zwischen den

Armen betrug bis Woche 16 weniger als 15 Prozentpunkte. Aufgrund individuell unterschiedlicher Zensierungszeiten und unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist die Ereigniszeitanalyse die am besten geeignete Analyse für den Vergleich der Behandlungsarme. Dem durch informative Zensierungen möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet. 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 bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung betrugen 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 bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung betrugen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter und es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Rücklaufquoten bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patienten betrugen in beiden Studienarmen bis Woche 12 mindestens 70 % und der Unterschied zwischen den

Armen betrug bis Woche 16 weniger als 15 Prozentpunkte. Aufgrund individuell unterschiedlicher Zensierungszeiten und unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist die Ereigniszeitanalyse die am besten geeignete Analyse für den Vergleich der Behandlungsarme. Dem durch informative Zensierungen möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet.

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 bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung betrugen 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 bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung betrugen in beiden Studienarmen zu fast allen Erhebungszeitpunkten mindestens 80 %, bzw. lagen nur leicht darunter und es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Rücklaufquoten bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patienten betrugen in beiden Studienarmen bis Woche 12 mindestens 70 % und der Unterschied zwischen den

Armen betrug bis Woche 16 weniger als 15 Prozentpunkte. Aufgrund individuell unterschiedlicher Zensierungszeiten und unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist die Ereigniszeitanalyse die am besten geeignete Analyse für den Vergleich der Behandlungsarme. Dem durch informative Zensierungen möglichen Verzerrungspotenzial wurde durch Sensitivitätsanalysen begegnet. 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: UE**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:

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 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 noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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: endpunktübergreifend; 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:
