

Asciminib

(chronische myeloische Leukämie)

Addendum zum Projekt A25-70
(Dossierbewertung)

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)



Projekt: A25-129 Version: 1.0 Stand: 31.10.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2127

DOI: 10.60584/A25-129

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Asciminib (chronische myeloische Leukämie) – Addendum zum Projekt A25-70

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.10.2025

Interne Projektnummer

A25-129

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-129>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie); Addendum zum Projekt A25-70 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-129>.

Schlagwörter

Asciminib, Leukämie – Myeloische – Chronische – BCR/ABL-positiv, Nutzenbewertung,
NCT03106779

Keywords

Asciminib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Benefit Assessment,
NCT03106779

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Ivona Djuric
- Philip Kranz
- Fabian Lotz
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	3
2.2 Ergebnisse	9
2.2.1 Dargestellte Endpunkte.....	9
2.2.2 Verzerrungspotenzial	12
2.2.3 Ergebnisse.....	14
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	18
2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	20
3 Literatur	21
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	24
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	30
B.1 Mortalität.....	30
B.2 Morbidität.....	31
B.3 Nebenwirkungen	38
Anhang C Charakterisierung der Studienpopulation nach länderspezifischem Risiko gemäß ESC-SCORE2.....	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	4
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	5
Tabelle 3: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib.....	7
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	9
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	11
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib.....	13
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle).....	15
Tabelle 8: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	19
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib.....	24
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib.....	26
Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib.....	27
Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib.....	28
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation nach länderspezifischem Risiko gemäß ESC-SCORE2 – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib	43

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 04.12.2024).....	30
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt 04.12.2024).....	31
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomschwere (MDASI-CML Total Symptom Severity – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023])	32
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023])	33
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023]); Geschlecht: weiblich	34
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023]); Geschlecht: männlich	35
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (PGIC – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023])	36
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023]).....	37
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt 22.03.2023)	38
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 [Datenschnitt 22.03.2023]).....	38
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt 22.03.2023).....	39
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023]).....	39
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])	40
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])	40
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])	41
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])	41
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023]).....	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CML	chronische myeloische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ESC	European Society for Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
MDASI	M.D. Anderson Symptom Inventory
PGIC	Patient Global Impression of Change
Ph ⁺ CML-CP	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.10.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-70 (Asciminib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen [2] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Nachbewertung der Daten zur Gesamtpopulation der Studie ASCEMBL
- Anzahl der Patientinnen und Patienten, die außerhalb Europas rekrutiert und somit aus diesem Grund mit einer niedrigen Risikoklasse des 10-Jahres-Risiko-Scores für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen der European Society for Cardiology (ESC) (ESC-Systematic Coronary Risk Evaluation [ESC-SCORE]-2) gewertet wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung A25-70 [1] beschrieben ist die Gesamtpopulation der Studie ASCEMBL [4-14] nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Asciminib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP), die zuvor mit ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt wurden, gegenüber einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie zu bewerten. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass im Vergleichsarm der Studie neben Bosutinib für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten Ponatinib eine weitere und potenziell besser geeignete individuelle Behandlungsoption darstellt, die in der Studie jedoch nicht zur Verfügung stand. Darüber hinaus ist für mindestens 13 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein zulassungskonformer Einsatz von Bosutinib nicht sichergestellt. Insgesamt ist Bosutinib daher für mehr als 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie nicht die individuell am besten geeignete Therapieoption. Die Angaben des pU aus dem Stellungnahmeverfahren ändern diese Einschätzung für das vorliegende Addendum nicht. Die Gesamtpopulation der Studie ASCEMBL ist daher nicht für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Der pU hat nach der mündlichen Anhörung weitere Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die außerhalb Europas rekrutiert und somit aus diesem Grund mit einer niedrigen Risikoklasse eines 10-Jahres-Risiko-Scores für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen der ESC (ESC-SCORE2) [15] gewertet wurden, nachgereicht.

Auftragsgemäß erfolgt in den folgenden Abschnitten die Bewertung der Gesamtpopulation der Studie ASCEMBL zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden sowie die Bewertung der weiteren Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die außerhalb Europas rekrutiert und somit aus diesem Grund mit einer niedrigen Risikoklasse für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen gemäß ESC-SCORE2 gewertet wurden.

Der pU legt mit seiner Stellungnahme zudem Ergebnisse für eine Teilpopulation der Studie ASCEMBL [16] vor. Diese Teilpopulation umfasst gemäß pU diejenigen Patientinnen und Patienten, für die Bosutinib unter jeweiliger Berücksichtigung von Vortherapien, Mutationsstatus und Komorbiditäten und laut pU unter sehr eng gefassten Auswahlkriterien die einzige verbleibende Therapieoption darstellt. Angaben zu dieser Teilpopulation finden sich in der Stellungnahme des pU [2].

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie ASCMBL einschließlich Angaben zu Studiendesign, Intervention und Charakteristika der Studienpopulation findet sich in Anhang B der Dossierbewertung A25-70 [1].

Charakterisierung der Studienpopulation nach länderspezifischem Risiko

In Modul 4 A beschreibt der pU im Rahmen seiner Einschätzung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ASCEMBL, dass für 87 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation eine Therapie mit Nilotinib bzw. Dasatinib nicht infrage käme. Dies begründet der pU mit den für diese Patientinnen und Patienten dokumentierten Komorbiditäten und Risikofaktoren. Einer dieser Risikofaktoren war das kardiovaskuläre Risiko, das der pU über den Risikoscore der European Society for Cardiology (ESC) eingeschätzt hat. In diesen Score gehen neben Merkmalen wie Alter, Blutdruck, HDL- und Gesamtcholesterin, der Raucherstatus der Patientinnen und Patienten sowie eine länderspezifische Risikobewertung zur Beurteilung des individuellen kardiovaskulären Risikos ein. Da die länderspezifische Klassifizierung gemäß ESC laut pU nur Risikoeinstufungen zu Ländern innerhalb Europas aufführe, sei für Patientinnen und Patienten aus Ländern außerhalb Europas konservativ ein niedriges kardiovaskuläres Risiko angenommen worden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation nach länderspezifischem Risiko gemäß ESC sowie zum Anteil an Patientinnen und Patienten aus nicht-europäischen Ländern vorgelegt. Diese Angaben sind in Anhang C dargestellt. Den Angaben ist zu entnehmen, dass in beiden Studienarmen etwa 40 % der Patientinnen und Patienten außerhalb Europas rekrutiert und für diese somit ein niedriges kardiovaskuläres Risiko angenommen wurde. Im Interventionsarm kamen die meisten Patientinnen und Patienten dabei aus Japan (8,3 %), den USA (8,3 %) und Brasilien (7,6 %). Im Vergleichsarm kamen die meisten Patientinnen und Patienten aus den USA (11,8 %), Brasilien (9,2 %) und Korea (6,6 %). Ob diese Patientinnen und Patienten ein niedriges, mittleres, hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen, bleibt unklar.

Datenschnitte

Im vorliegenden Addendum erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte jeweils für die längsten verfügbaren Beobachtungszeiträume. Dies entspricht für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progression in die Blastenkrise dem präspezifizierten finalen Datenschnitt vom 04.12.2024 (5 Jahre nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation der letzten randomisierten Patientin / des letzten randomisierten Patienten), für alle anderen Endpunkte dem präspezifizierten Datenschnitt vom 22.03.2023 (30 Tage nach Ende der Studienbehandlung).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunkt	Endpunkt
ASCEMBL	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Progression in die Blastenkrise	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (PGIC, MDASI-CML)	bis zum Therapieabbruch oder Ende der Studienbehandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben ^b
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
a. 5 Jahre nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation der letzten randomisierten Patientin / des letzten randomisierten Patienten	
b. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Der pU ordnet das Instrument WPAI-CML der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.2.1).	
CML: chronische myeloische Leukämie; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität (außer Progression in die Blastenkrise) und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (für unerwünschte Ereignisse [UEs] zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und die Progression in die Blastenkrise – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 2 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
ASCEMBL		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 156	N = 76
Median [Min; Max]	35,9 [k. A.]	7,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	27,3 (19,12)	13,2 (14,42)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a (Datenschnitt 04.12.2024)	N = 157	N = 76
Median [Min; Max]	64,9 [0; 84]	61,8 [0; 84]
Mittelwert (SD)	57,7 (22,03)	52,0 (25,44)
Progression in die Blastenkrise (Datenschnitt 04.12.2024)	N = 157	N = 76
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML)	N = 147	N = 69
Median [Q1; Q3]	11,6 [5,6; 22,1]	5,6 [3,7; 11,1]
Mittelwert (SD)	14,1 (8,3)	8,6 (7,4)
Symptomatik (PGIC)	N = 145	N = 69
Median [Q1; Q3]	11,6 [5,6; 22,1]	5,6 [3,7; 11,1]
Mittelwert (SD)	14,3 (8,1)	8,6 (7,4)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	N = 147	N = 69
Median [Q1; Q3]	11,3 [5,6; 22,1]	5,6 [3,7; 11,1]
Mittelwert (SD)	14,1 (8,2)	8,6 (7,4)
gesundheitsbezogene Lebensqualität		in der Studie nicht erhoben ^b
Nebenwirkungen ^{c, d}	N = 156	N = 76
Median [Min; Max]	36,9 [1; 60]	13,4 [1; 56]
Mittelwert (SD)	28,3 (19,12)	19,2 (16,20)
<p>a. Die Beobachtungsdauer ergibt sich als Differenz zwischen dem Datum des Todes oder der Zensierung und dem Datum der Randomisierung + 1. Dieser Wert wird anschließend durch Division durch 30,4375 in Monate umgerechnet. Das Datum der Zensierung entspricht dabei dem Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt; Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, werden zum Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt zensiert, unabhängig von einer Folgetherapie.</p> <p>b. Es wurden keine Endpunkte in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der pU ordnet das Instrument WPAI-CML der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.2.1).</p> <p>c. gemäß pU: Beobachtungsdauer während der Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation; Angaben nicht plausibel, siehe dazu nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>d. Die Beobachtungsdauer ergibt sich als Differenz zwischen dem Datum des letzten Follow-ups bezüglich UE und dem Datum der ersten Gabe der Studienmedikation + 1. Dieser Wert wird anschließend durch Division durch 30,4375 in Monate umgerechnet. Das Datum des letzten Follow-ups bezüglich UE entspricht dabei dem frühesten Datum aus (Datum des Todes, Datum des Datenschnittes, letztes Datum unter Studienmedikation + 30 Tage).</p>		

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Asciminib	Bosutinib
Dauer Studienphase	N = 157	N = 76
Endpunkt / Endpunkt		
CML: chronische myeloische Leukämie; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment		

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation war im Interventionsarm mit ca. 36 Monaten mehr als fünf-mal so lang wie im Vergleichsarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war zum Datenschnitt vom 04.12.2024 zwischen den beiden Studienarmen mit etwa 65 Monaten im Interventionsarm bzw. 62 Monaten im Vergleichsarm vergleichbar. Für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise lagen keine Angaben vor.

Für alle weiteren Endpunkte war die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende (für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen + 30 Tage) geknüpft und damit systematisch verkürzt. Die mediane Beobachtungsdauer war für diese Endpunkte im Interventionsarm jeweils deutlich länger als im Vergleichsarm.

Aus den Angaben zur Beobachtungsdauer der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen im Vergleichsarm (Behandlungsdauer: 7 Monate; Beobachtungsdauer: 13,4 Monate) ergibt sich, dass die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, anders als im Studienprotokoll geplant, länger als 30 Tage nach letzter Gabe der initialen Studienmedikation nachbeobachtet wurden. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm auf eine Therapie mit Asciminib wechselten, für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen über den Zeitraum mit der initialen Studienmedikation hinaus beobachtet wurden (Nachbeobachtung umfasst ebenfalls Zeit unter der Therapie mit Asciminib nach Behandlungswechsel). Daraus ergibt sich, dass Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm auf eine Therapie mit Asciminib wechselten, selektiv länger nachbeobachtet wurden, als Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine Therapie mit Asciminib wechselten. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

Folgetherapien

Tabelle 3 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 3: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
	ASCEML (Datenschnitt 04.12.2024)	
Anteil Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie ^a	131 (83,4) ^b	59 (77,6) ^b
antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe		
Asciminib	80 (61,1)	21 (35,6) ^c
Ponatinib	22 (16,8)	18 (30,5)
Bosutinib	17 (13,0)	15 (25,4)
Fludarabin	11 (8,4)	5 (8,5)
Hydroxycarbamid	11 (8,4)	8 (13,6)
Imatinib	11 (8,4)	3 (5,1)
Busulfan	9 (6,9)	3 (5,1)
Dasatinib	9 (6,9)	9 (15,3)
Cyclophosphamid	7 (5,3)	3 (5,1)
Nilotinib	5 (3,8)	4 (6,8)
Cytarabin	3 (2,3)	0 (0)
Ruxolitinib	3 (2,3)	0 (0)
antithymozytäres Immunglobulin	2 (1,5)	0 (0)
Ciclosporin	2 (1,5)	0 (0)
antineoplastische Studienpräparate	2 (1,5)	1 (1,7)
antithymozytäres Immunglobulin (Kaninchen)	1 (0,8)	0 (0)
Daunorubicin	1 (0,8)	0 (0)
Idarubicin	1 (0,8)	0 (0)
Methotrexate	1 (0,8)	0 (0)
Mycophenolate Mofetil	1 (0,8)	0 (0)
Treosulfan	1 (0,8)	2 (3,4)
Azacitidine	0 (0)	1 (1,7)
Kombinationen von antineoplastischen Wirkstoffen	0 (0)	1 (1,7)
Interferon	0 (0)	2 (3,4)
andere antineoplastische Wirkstoffe	0 (0)	1 (1,7)
Pyrimidinanaloga	0 (0)	1 (1,7)
Radotinib	0 (0)	1 (1,7)
Rituximab	0 (0)	1 (1,7)
Venetoclax	0 (0)	1 (1,7)
Mesna	1 (0,8)	0 (0)

Tabelle 3: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Asciminib	Bosutinib
	N = 157	N = 76
a. Die Angaben umfassen sowohl Folgetherapien als auch eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation. b. prozentuale Angaben bezogen auf die Gesamtpopulation; nachfolgende prozentuale Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie c. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A (n = 25, Datenschnitt 22.03.2023) und dem Studienbericht (n = 21, Datenschnitt 04.12.2024)		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in der Studie ASCEMBL bis zur Krankheitsprogression, Therapieversagen gemäß Kriterien des European LeukemiaNet, Auftreten einer T315I- oder V299L-Mutation oder für maximal 96 Wochen nach der 1. Dosis der letzten randomisierten Patientin / des letzten randomisierten Patienten oder bis zu 48 Wochen, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient von Bosutinib auf Asciminib gewechselt hat, je nachdem, was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass eine Weiterbehandlung mit Asciminib bzw. Bosutinib über die maximale Behandlungsdauer in der Studie hinaus möglich war und auch erfolgt ist (51 % der randomisierten Patientinnen und Patienten im Asciminib-Arm und 19,7 % im Bosutinib-Arm).

Eine Folgetherapie ist regelhaft definiert als der Beginn einer neuen Therapie nach dem Auftreten einer Krankheitsprogression, Therapieversagen oder Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen (z. B. inakzeptable Toxizität). In den Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie gehen jedoch auch diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die nach dem Ende der oben beschriebenen geplanten Behandlungsdauer mit der Studienmedikation eine Weiterbehandlung mit Asciminib (n = 80) bzw. Bosutinib (n = 15) erhielten. Die Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie sind somit nur eingeschränkt interpretierbar.

Im Vergleichsarm der Studie ASCEMBL war für Patientinnen und Patienten, die unter der Behandlung mit Bosutinib ein Therapieversagen gemäß Kriterien des European LeukemiaNet [17] zeigten, ein Wechsel auf eine Behandlung mit Asciminib möglich. Laut den Angaben des pU im Studienbericht wechselten zum Datenschnitt vom 04.12.2024 21 (36 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf eine Therapie mit Asciminib. Angaben zum Zeitpunkt des Therapiewechsels liegen nicht vor. Dies wird in der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2). Darüber

hinaus ergeben sich aus den Folgetherapien keine Konsequenzen für die Bewertung der Studie ASCEMBL.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuordnung	Verblindung				Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
ASCEMBL	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch

a. relevanter Unterschied im Anteil an Studienabbrüchen zwischen den Behandlungsgruppen (Asciminib 28,0 % vs. Bosutinib 40,8 %) aufgrund der Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (Asciminib 7 % vs. Bosutinib 18 %) bei fehlender Verblindung

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ASCEMBL als hoch eingestuft. Grund dafür ist ein relevanter Unterschied im Anteil an Studienabbrüchen (28,0 % vs. 40,8 %) zwischen den Behandlungsarmen bei fehlender Verblindung. Dabei haben 7 % im Interventionsarm verglichen mit 18 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Studie auf eigenen Wunsch abgebrochen (siehe auch Patientencharakteristika in Anhang B der Dossierbewertung A25-70 [1]). Diese Studienabbrüche erfolgten maßgeblich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunkt spezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die Gesamtpopulation der Studie ASCEMBL folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben

- Morbidität
 - Progression in die Blastenkrise
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Symptomatik, erhoben mittels Patient Global Impression of Change (PGIC) und des M.D. Anderson Symptom Inventory, einschließlich des Zusatzmoduls für CML (MDASI-CML)
 - Symptomschwere, erhoben mittels des Total Symptom Severity Scores des MDASI-CML
 - Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome, erhoben mittels des Symptom Interference Scores des MDASI-CML
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der dargestellten Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Progression in die Blastenkrise	Symptomatik (PGIC)	Symptomschwere (MDASI-CML Total Symptom Severity)	Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs ^b
ASCEMBL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) und Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)
 c. Relevante Endpunkte der Kategorie wurden nicht erhoben. Der pU ordnet das Instrument WPAI-CML der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.2.1).
 CML: chronische myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Allgemeine Anmerkungen zu den Endpunkten

Progression in die Blastenkrise

Die Blastenkrise war in der Studie ASCEMBL operationalisiert als ein Anteil von $\geq 30\%$ Blasten im Blut oder Knochenmark [17]. Diese Operationalisierung ist adäquat. Zwar beruht die Diagnose ausschließlich auf Laboruntersuchungen, die Blastenkrise ähnelt jedoch einer akuten Leukämie, die u. a. mit einer Verschlechterung der Allgemeinsymptome, Blutungen, Fieber und Infektionen einhergeht und unbehandelt eine tödlich verlaufende Leukämie dar [17]. Der Endpunkt ist somit patientenrelevant und für die Nutzenbewertung relevant.

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU hat in der Studie patientenberichtete Endpunkte mit den Instrumenten MDASI-CML, EQ-5D VAS, WPAI-CML und PGIC erhoben. Die laut statistischem Analysenplan präspezifizierte Operationalisierung war jeweils die Änderung gegenüber Baseline.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die VAS des EQ-5D (Responsekriterium ≥ 15 Punkte), für die Gesamtscores des MDASI-CML (Responsekriterium jeweils $\geq 1,5$ Punkte) sowie für den PGIC (zu den Responsekriterien siehe weiter unten) werden für die Bewertung der Studie ASCEMBL herangezogen. Der WPAI-CML wird nicht herangezogen.

MDASI-CML

Der MDASI-CML ist ein Fragebogen zur Erfassung der Symptomschwere und der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome bei Patientinnen und Patienten mit CML. Für die Symptomschwere und für die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome werden die jeweiligen Gesamtscores (Total Symptom Severity und Symptom Interference) in die Bewertung eingeschlossen und der Endpunkt kategorie Morbidität zugeordnet.

Mittels PGIC erhobene Symptomatik

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin / der Patient die Veränderung der CML-Symptome im Vergleich zum Beginn der Behandlung bewertet [5]. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten („viel besser“, „moderat besser“, „ein wenig besser“, „ungefähr gleich“, „ein wenig schlechter“, „moderat schlechter“, „viel schlechter“). Die Erfassung der Symptomatik mittels PGIC wird als patientenrelevant angesehen und die Auswertung zur Nutzenbewertung herangezogen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CML Frage 6)

Der WPAI ist ein Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit [18]. Die Einschränkung der täglichen Aktivität in den letzten 7 Tagen wird im WPAI mit der einzelnen Frage 6 erhoben. Der pU stellt in Modul 4 A Ergebnisse zum WPAI-CML nur ergänzend dar, da der G-BA die Ergebnisse zur Frage 6 des WPAI im Rahmen der Nutzenbewertung von Asciminib als Arzneimittel gegen seltene Leiden [12] nicht herangezogen hat. Der pU ordnet den WPAI-CML insgesamt der Endpunkt kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Abweichend von der Einschätzung des pU wird Frage 6 des WPAI-CML der Kategorie Morbidität zugeordnet. Unbenommen davon, wird der WPAI-CML jedoch nicht zur Bewertung herangezogen, da die Aktivitätsbeeinträchtigung der Patientinnen und Patienten mittels des Symptom Interference Scores des MDASI-CML (Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome) hinreichend abgedeckt wird.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Progression in die Blastenkrise	Symptomatik (PGIC)	Symptomschwere (MDASI-CML Total Symptom Severity)	Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs ^b	
ASCEMBL	H	H ^c	H ^c	H ^{d,e}	H ^{d,e}	H ^{d,e}	H ^{d,e}	-f	H ^{e,g}	H ^{e,g}	H ^{g,h}	H ^{e,g}	
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) und Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)</p> <p>c. Im Vergleichsarm hatten zum Datenschnitt vom 04.12.2024 n = 21 (35,6 %) Patientinnen oder Patienten nach einem bestätigten Therapieversagen die Studienmedikation von Bosutinib zu Asciminib gewechselt (siehe Abschnitt 2.1 und nachfolgender Fließtext).</p> <p>d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; im Studienverlauf stark sinkender und differenzieller Rücklauf von Fragebögen</p> <p>e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen</p> <p>f. Relevante Endpunkte der Kategorie wurden nicht erhoben. Der pU ordnet das Instrument WPAI-CML der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.2.1).</p> <p>g. potenziell selektive Weiterbeobachtung der UEs im Vergleichsarm</p> <p>h. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch</p> <p>CML: chronische myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>													

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird aufgrund des bereits auf Studienebene festgestellten hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.1) für alle Endpunkte als hoch

eingeschätzt. Weitere Aspekte, die zum hohen Verzerrungspotenzial auf endpunktebene beitragen, werden im folgenden beschrieben.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zur Progression in die Blastenkrise haben ein hohes Verzerrungspotenzial, weil ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten (33 %) aus dem Kontrollarm auf eine Behandlung mit Asciminib wechselte. Angaben zu den Zeitpunkten, zu denen die Patientinnen und Patienten wechselten, liegen nicht vor. Der pU legt in Modul 4 eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, bei der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels censiert wurden. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da es aufgrund informativer Zensierungen zu potenziell verzerrten Effektschätzungen führt. Für die Nutzenbewertung wird die primäre Analyse herangezogen, in der das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt ist und die die längst mögliche Nachbeobachtungszeit umfasst.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (PGIC, MDASI-CML, EQ-5D VAS) wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte sowie aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer Abbruch wegen UEs) aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen zwischen den Behandlungsgruppen als hoch bewertet. Zusätzlich sind die Rücklaufquoten der Fragebögen im Studienverlauf abnehmend und zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlich. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen trägt zudem die potenzielle selektive Weiterbeobachtung der UEs im Vergleichsarm weit über die geplante Nachbeobachtung von 30 Tagen nach letzter Gabe der Medikation hinaus zum hohen Verzerrungspotenzial bei (siehe Abschnitt 2.1).

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird aufgrund der subjektiven Entscheidung für einen Abbruch bei einem Studiendesign ohne Verblindung als hoch eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein vorzeitiger Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib bei Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Endpunkten sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie (Datenschnitt) Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Asciminib vs. Bosutinib HR [95 %-KI] ^b ; p- Wert ^c				
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a					
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)						
ASCEMBL									
Mortalität (Datenschnitt 04.12.2024)									
Gesamtüberleben	157	n. e. ^d 16 (10,2)	76	n. e. [75,72; n. b.] ^d 9 (11,8)	0,79 [0,35; 1,78]; 0,564				
Morbidität (Datenschnitt 04.12.2024)									
Progression in die Blastenkrise	157	– ^e 5 (3,2)	76	– ^e 5 (6,6)	0,37 [0,09; 1,50]; 0,146				
Morbidität (Datenschnitt 22.03.2023)									
Symptomatik (PGIC – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)	157	n. e. 19 (12,1)	76	n. e. 13 (17,1)	0,58 [0,29; 1,19]; 0,138				
Symptomschwere (MDASI- CML Total Symptom Severity – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)	152	n. e. 19 (12,5)	70	n. e. [22,11; n. b.] 21 (30,0)	0,31 [0,17; 0,59]; < 0,001				
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)	152	n. e. 36 (23,7)	70	n. e. [5,95; n. b.] 24 (34,3)	0,56 [0,33; 0,94]; 0,029				
Gesundheitszustand (EQ- 5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h)	150	n. e. 46 (30,7)	69	n. e. [3,68; n. b.] 24 (34,8)	0,77 [0,47; 1,27]; 0,300				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	relevante Endpunkte in der Studie nicht erhoben ⁱ								

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Endpunkt (Datenschnitt)	Asciminib		Bosutinib		Asciminib vs. Bosutinib HR [95 %-KI] ^b ; p- Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen (Datenschnitt 22.03.2023)					
UEs (ergänzend dargestellt)	156	0,41 [0,26; 0,95] 142 (91,0)	76	0,08 [0,03; 0,20] 74 (97,4)	–
SUEs	156	n. e. [50,10; n. b.] 34 (21,8)	76	n. e. [25,10; n. b.] 20 (26,3)	0,53 [0,30; 0,94]; 0,027
schwere UEs ^j	156	9,26 [3,25; 21,19] 93 (59,6)	76	3,48 [1,84; 8,31] 52 (68,4)	0,69 [0,49; 0,98]; 0,033
Abbruch wegen UEs	156	n. e. 13 (8,3)	76	n. e. [25,10; n. b.] 21 (27,6)	0,20 [0,10; 0,41]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ^j)	156	n. e. 1 (0,6)	76	n. e. [32,62; n. b.] 5 (6,6)	0,04 [0,00; 0,34]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^j)	156	n. e. 8 (5,1)	76	n. e. 12 (15,8)	0,22 [0,09; 0,55]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ^j)	156	n. e. 1 (0,6)	76	n. e. 8 (10,5)	0,06 [0,01; 0,45]; < 0,001
Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs ^j)	156	n. e. 1 (0,6)	76	n. e. 11 (14,5)	0,04 [0,01; 0,31]; < 0,001
Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs ^j)	156	n. e. 3 (1,9)	76	n. e. 5 (6,6)	0,23 [0,05; 0,95]; 0,027
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs ^j)	156	n. e. 28 (17,9)	76	n. e. 5 (6,6)	2,79 [1,08; 7,23]; 0,027

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie (Datenschnitt) Endpunkt	Asciminib		Bosutinib		Asciminib vs. Bosutinib HR [95 %-KI] ^b ; p- Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
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					
d. eigene Berechnung aus Angaben in Jahren (Jahre x 12)					
e. mediane Zeit [95 %-KI] bis zum Ereignis nicht sinnvoll interpretierbar					
f. Das Erreichen eines Skalenwerts von 5, 6 oder 7 wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 7).					
g. Eine Zunahme des Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10 Punkte).					
h. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
i. Relevante Endpunkte der Kategorie wurden nicht erhoben. Der pU ordnet das Instrument WPAI-CML der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.2.1).					
j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CML: chronische myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IRT: interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MCyR: majores zytogenetisches Ansprechen; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progression in die Blastenkrise, Symptomatik erhoben mittel PGIC und Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Relevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Für die Endpunkte Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome, jeweils erhoben mittels MDASI-CML, sowie für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs), Alaninaminotransferase erhöht (schwere UEs) und Aspartataminotransferase erhöht (schwere UEs) ein statistisch signifikanter

Unterschied zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib. Dabei gibt es für den Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib zeigt sich nur für Frauen (siehe Abschnitt 2.2.4).

Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Asciminib gegenüber Bosutinib zeigen sich beim Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs).

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Die genannten Merkmale waren für den primären Endpunkt der Studie (gutes molekulares Ansprechen) präspezifiziert. Für das Merkmal Alter sollte gemäß Studienprotokoll zusätzlich die Kategorie \geq 75 Jahre betrachtet werden. Da zu Studienbeginn jedoch nur 6 Patientinnen und Patienten \geq 75 Jahre alt waren, wurde auf die Analyse dieser Subgruppe verzichtet. Für die Krankheitsschwere lag kein geeignetes Merkmal vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 8: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Asciminib			Bosutinib		Asciminib vs. Bosutinib	
	Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a		HR [95 %-KI] ^b
Merkmal	Subgruppe	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)				
ASCEMBL (Datenschnitt 22.03.2023)							
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^c)							
Geschlecht							
männlich	78	n. e. 20 (25,6)	27	n. e. [8,31; n. b.] 7 (25,9)	1,11 [0,46; 2,71]	0,814	
	weiblich	74	n. e. [22,14; n. b.] 16 (21,6)	43	22,11 [2,83; n. b.] 17 (39,5)	0,30 [0,14; 0,64]	0,002
							Interaktion: 0,049 ^d
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							
c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10 Punkte).							
d. p-Wert aus 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, Baseline-Fragebogenwert, Subgruppe sowie Behandlung*Subgruppe							
CML: chronische myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interaktive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MCyR: majores zytogenetisches Ansprechen; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference)

Für den Endpunkt „Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome“ liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Es zeigt sich für Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib. Für Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich in der Studie ASCEMBL für Asciminib gegenüber Bosutinib für die Gesamtpopulation folgende Ergebnisse:

- statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib:
 - Symptomschwere (MDASI-CML Total Symptom Severity)
 - Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference; Geschlecht [Frauen])
 - Gesamtrate SUEs
 - Gesamtrate schwere UEs, darunter:
 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - Alaninaminotransferase erhöht
 - Aspartataminotransferase erhöht
 - Abbruch wegen UEs
- statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Asciminib:
 - Thrombozytopenie (schwere UEs)

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 20.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-70>.
2. Novartis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2077: Asciminib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1225/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma. Asciminib (Scemblix); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1225/#dossier>.
4. Hochhaus A, Rea D, Boquimpani C et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia 2023; 37: 617-626. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9>.
5. Rea D, Boquimpani C, Mauro MJ 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: 1060-1067. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01888-y>.
6. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood 2021; 138(21): 2031-2041. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009984>.
7. 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; study CABL001A2301; Clinical Study Report; Preliminary endpoint analysis at Week 24 [unveröffentlicht]. 2021.
8. 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; study CABL001A2301; Supplementary Clinical Study Report to support the 30-day efficacy and safety update [unveröffentlicht]. 2021.

9. 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; study CABL001A2301; Clinical Study Report; Key secondary endpoint analysis at Week 96 [unveröffentlicht]. 2022.
10. 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; study CABL001A2301; Clinical Study Report (End of Treatment) [unveröffentlicht]. 2023.
11. 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; study CABL001A2301; Clinical Study Report (End of Study) [unveröffentlicht]. 2025.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Asciminib [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6103/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Asciminib_D-865.pdf.
13. Novartis Pharma. A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors [online]. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66.
14. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs [online]. 2025 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779>.
15. Mulas O, Abruzzese E, Luciano L 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): 427-436. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05556-0>.
16. Novartis. Subpopulation for Written Statement; Asciminib HTA Analysis; [unveröffentlicht]. 2025.
17. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2025; 39. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02664-w>.

18. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoconomics* 1993; 4(5): 353-365.
<https://doi.org/10.2165/00019053-199304050-00006>.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (Preferred Terms [PTs]) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 156	Bosutinib N = 76
SOC^b		
PT^b		
ASCEMBL		
Gesamtrate UEs (Datenschnitt 22.03.2023)	142 (91,0)	74 (97,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (34,6)	24 (31,6)
Thrombozytopenie	36 (23,1)	11 (14,5)
Neutropenie	30 (19,2)	13 (17,1)
Anämie	16 (10,3)	6 (7,9)
Herzerkrankungen	17 (10,9)	7 (9,2)
Augenerkrankungen	16 (10,3)	6 (7,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69 (44,2)	61 (80,3)
Diarröh	20 (12,8)	55 (72,4)
Übelkeit	18 (11,5)	35 (46,1)
Abdominalschmerz	14 (9,0)	12 (15,8)
Erbrechen	12 (7,7)	20 (26,3)
Dyspepsie	11 (7,1)	3 (3,9)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 156	Bosutinib N = 76
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	52 (33,3)	25 (32,9)
Ermüdung	24 (15,4)	8 (10,5)
Asthenie	14 (9,0)	1 (1,3)
Ödem peripher	12 (7,7)	2 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	76 (48,7)	22 (28,9)
Nasopharyngitis	18 (11,5)	3 (3,9)
COVID-19	17 (10,9)	5 (6,6)
Infektion der oberen Atemwege	14 (9,0)	4 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	30 (19,2)	6 (7,9)
Untersuchungen	56 (35,9)	40 (52,6)
Thrombozytenzahl vermindert	11 (7,1)	5 (6,6)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (5,8)	16 (21,1)
Alaninaminotransferase erhöht	8 (5,1)	23 (30,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (20,5)	14 (18,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	56 (35,9)	18 (23,7)
Arthralgie	23 (14,7)	2 (2,6)
Schmerz in einer Extremität	15 (9,6)	5 (6,6)
Rückenschmerzen	12 (7,7)	3 (3,9)
Myalgie	10 (6,4)	3 (3,9)
Erkrankungen des Nervensystems	56 (35,9)	17 (22,4)
Kopfschmerzen	30 (19,2)	12 (15,8)
Schwindelgefühl	14 (9,0)	2 (2,6)
Psychiatrische Erkrankungen	22 (14,1)	4 (5,3)
Schlaflosigkeit	11 (7,1)	1 (1,3)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	11 (7,1)	5 (6,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17 (10,9)	5 (6,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (23,1)	15 (19,7)
Husten	14 (9,0)	5 (6,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	58 (37,2)	33 (43,4)
Ausschlag	15 (9,6)	18 (23,7)
Gefäßerkrankungen	32 (20,5)	6 (7,9)
Hypertonie	23 (14,7)	4 (5,3)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib	Bosutinib
	N = 156	N = 76
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 10: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib	Bosutinib
	N = 156	N = 76
ASCEMBL		
Gesamtrate SUEs (Datenschnitt 22.03.2023)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 11: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 156	Bosutinib N = 76
ASCEMBL		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Datenschnitt 22.03.2023)	93 (59,6)	52 (68,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (23,1)	14 (18,4)
Neutropenie	24 (15,4)	9 (11,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (5,1)	12 (15,8)
Diarröh	0 (0)	8 (10,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (5,8)	2 (2,6)
Untersuchungen	28 (17,9)	24 (31,6)
Thrombozytopenie	28 (17,9)	5 (6,6)
Lipase erhöht	6 (3,8)	4 (5,3)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (1,9)	5 (6,6)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,6)	11 (14,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (7,1)	4 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,6)	5 (6,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,6)	8 (10,5)
Gefäßerkrankungen	16 (10,3)	3 (3,9)
Hypertonie	12 (7,7)	3 (3,9)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 156	Bosutinib N = 76
SOC^a		
PT^a		
ASCEMBL		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (Datenschnitt 22.03.2023)	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) ^b
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,3)	0 (0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	3 (3,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	3 (3,9) ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	4 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (2,6)
Lipase erhöht	3 (1,9)	0 (0)
Thrombozytopenie	3 (1,9)	2 (2,6) ^b
Neutropenie	2 (1,3)	3 (3,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,3)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,3)	0 (0)
Amylase erhöht	1 (0,6)	0 (0)
Zerebrale Erkrankung	1 (0,6)	0 (0)
Auswurffraktion verkleinert	1 (0,6)	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,6)	0 (0)
Schwangerschaft	1 (0,6)	0 (0)
Akute myeloische Leukämie	0 (0)	1 (1,3) ^b
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	4 (5,3)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	2 (2,6)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	1 (1,3)
Diarröh	0 (0)	3 (3,9)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	0 (0)	1 (1,3)
Medikamentenausschlag	0 (0)	1 (1,3)
Hydrothorax	0 (0)	1 (1,3)
Pleuraerguss	0 (0)	3 (3,9)
Fieber	0 (0)	1 (1,3)
Ausschlag	0 (0)	1 (1,3)
Plattenepithelkarzinom	0 (0)	1 (1,3)

Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib
(mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 156	Bosutinib N = 76
<p>SOC^a</p> <p>PT^a</p> <p>a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen b. für jeweils 1 Patientin / Patienten erfolgte der Abbruch wegen eines UEs nachdem ein Behandlungswechsel von Bosutinib zu Asciminib erfolgte.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

B.1 Mortalität

Endpunkt Gesamtüberleben

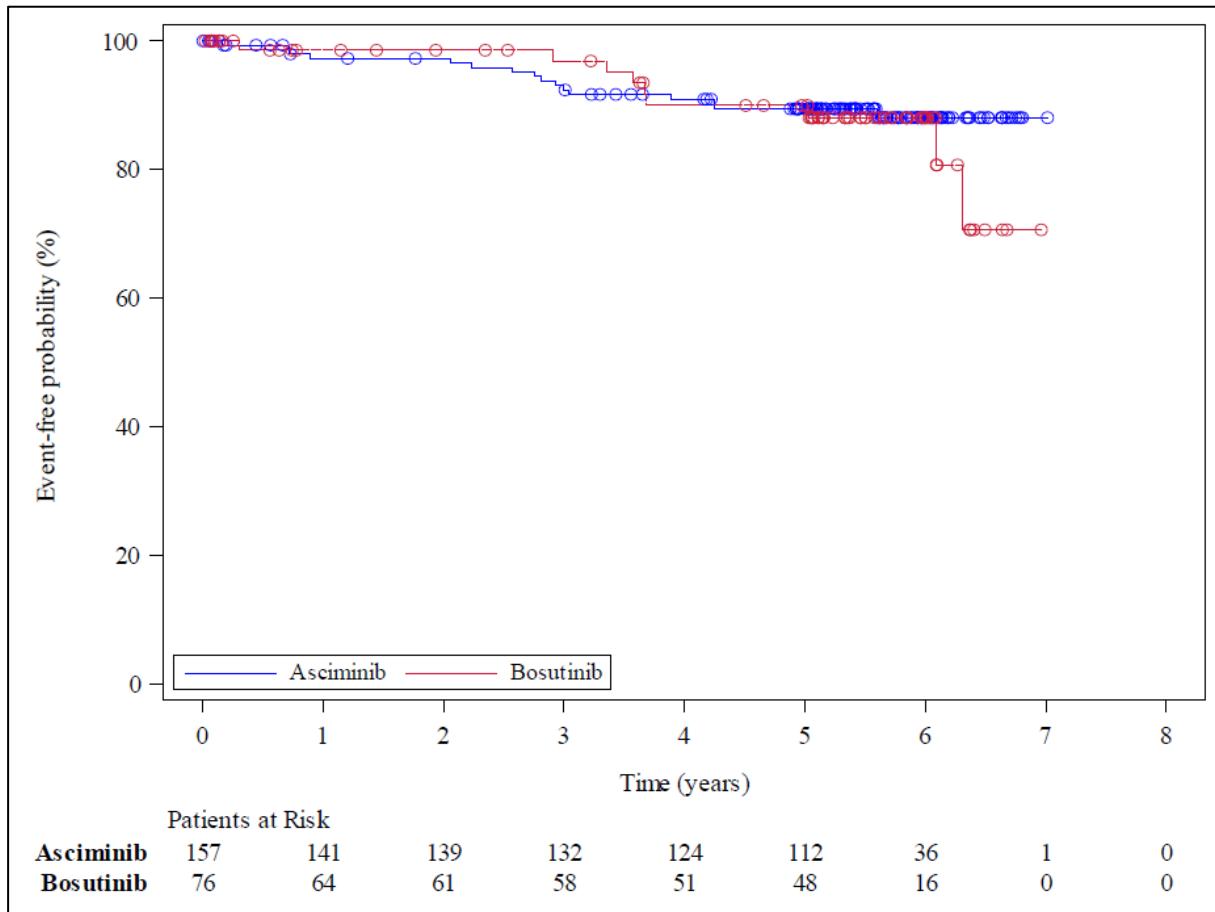


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 04.12.2024)

B.2 Morbidität

Endpunkt Progression in die Blastenkrise

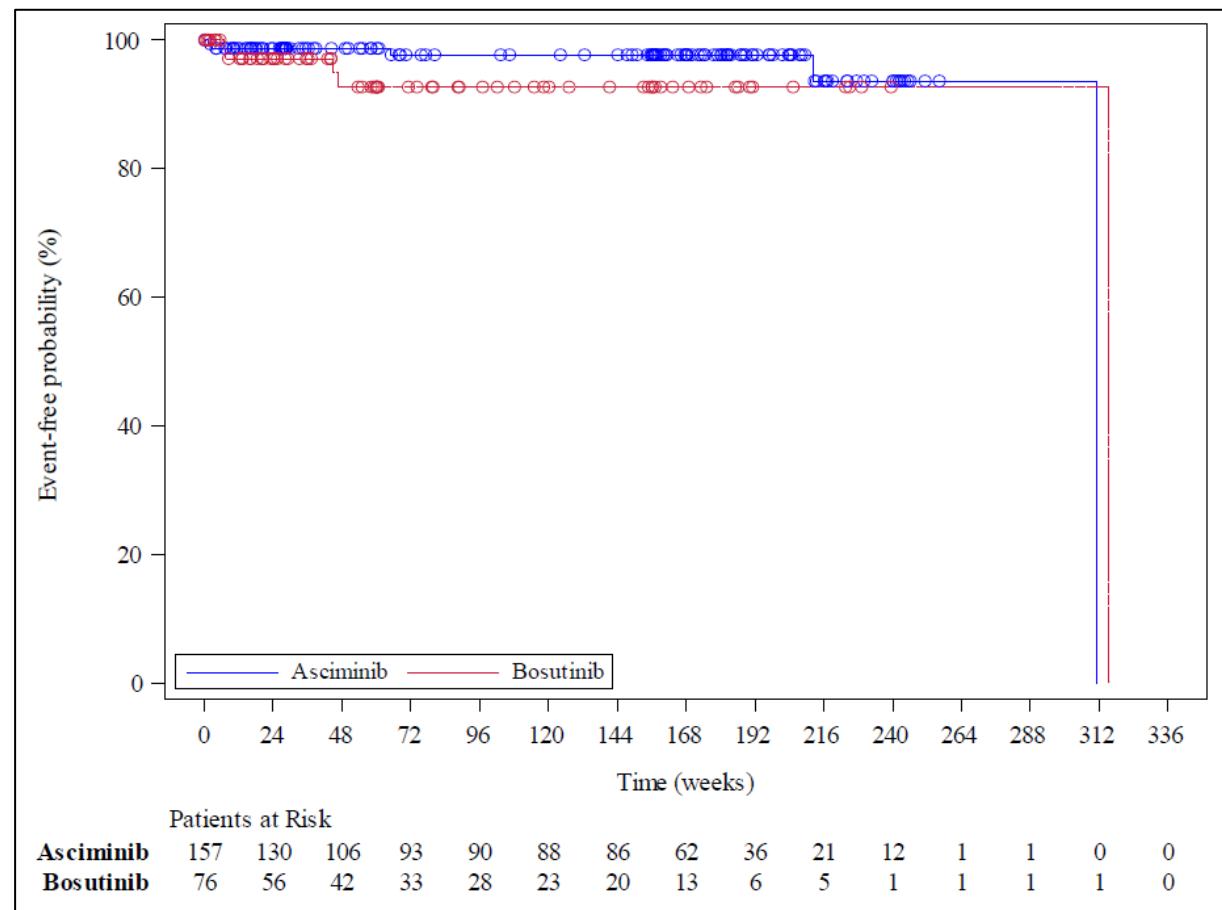


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise
(Datenschnitt 04.12.2024)

Endpunkt Symptomschwere (MDASI-CML)

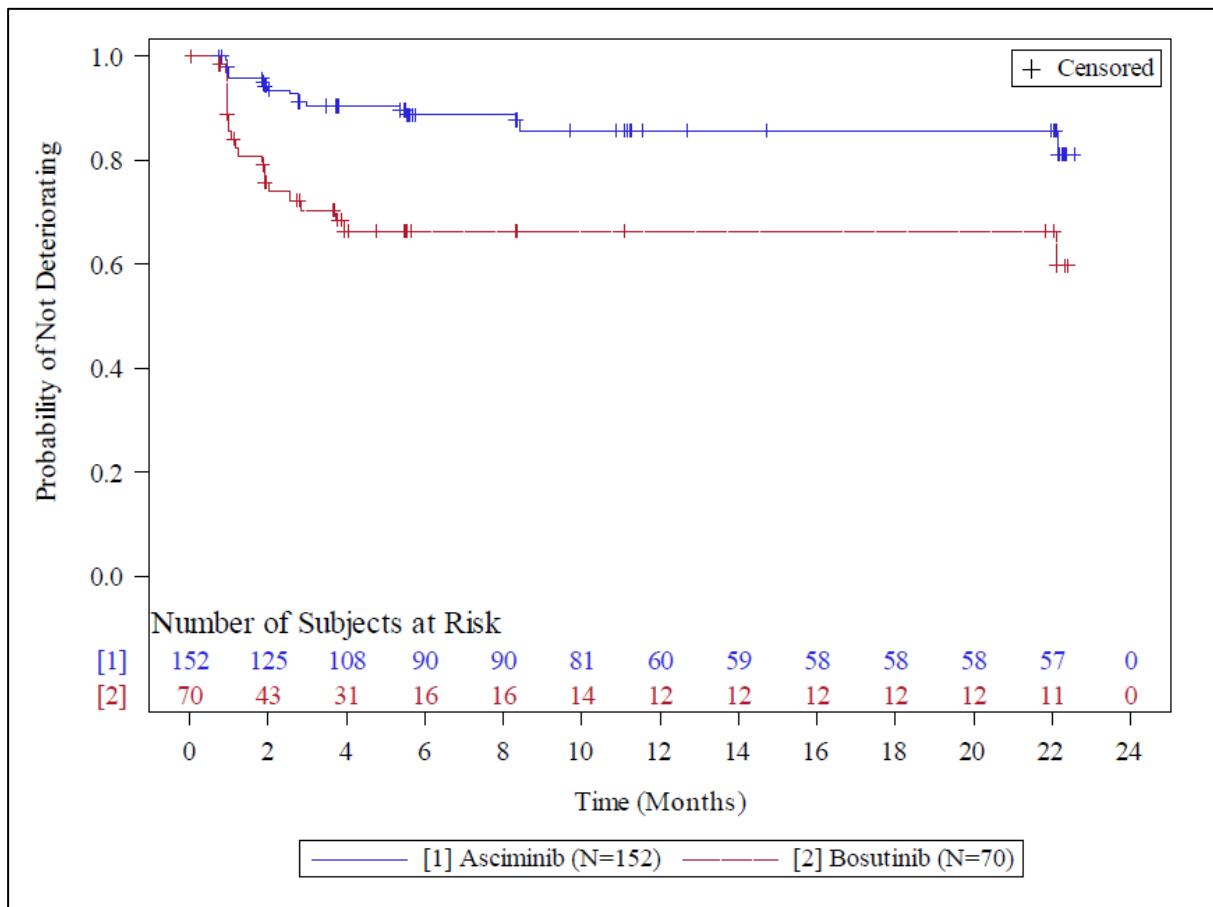


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomschwere (MDASI-CML Total Symptom Severity – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023])

Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML)

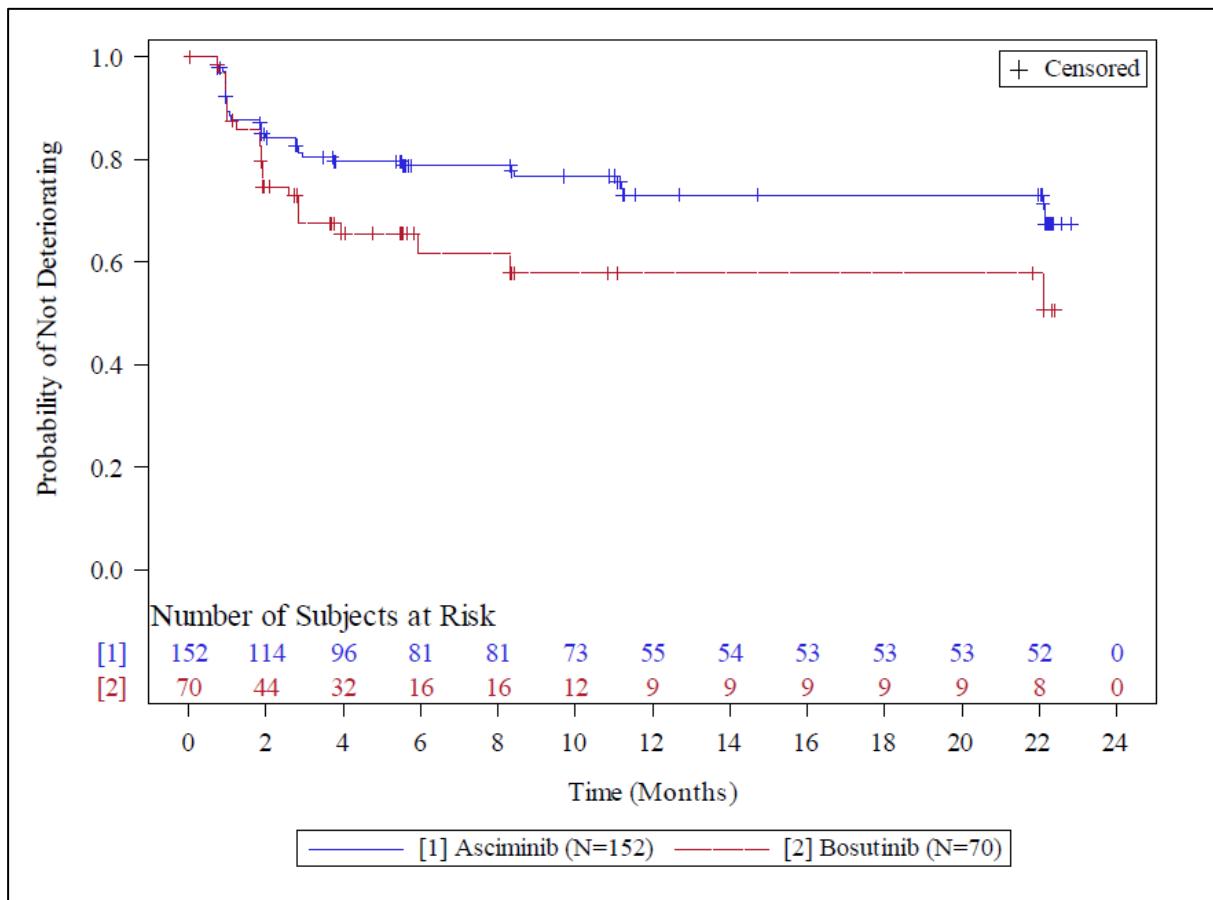


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023])

**Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML) -
aufgeteilt nach dem Merkmal Geschlecht**

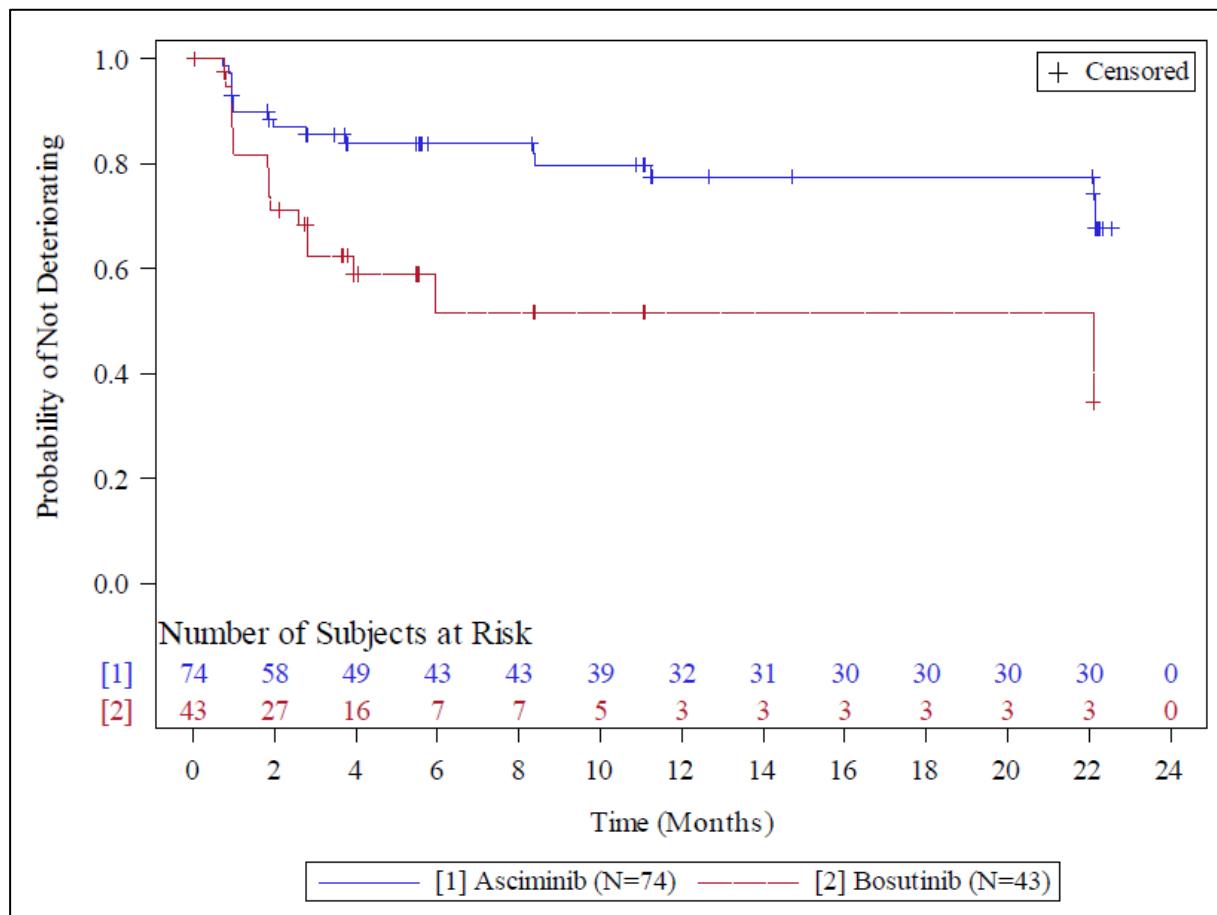


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023]); Geschlecht: weiblich

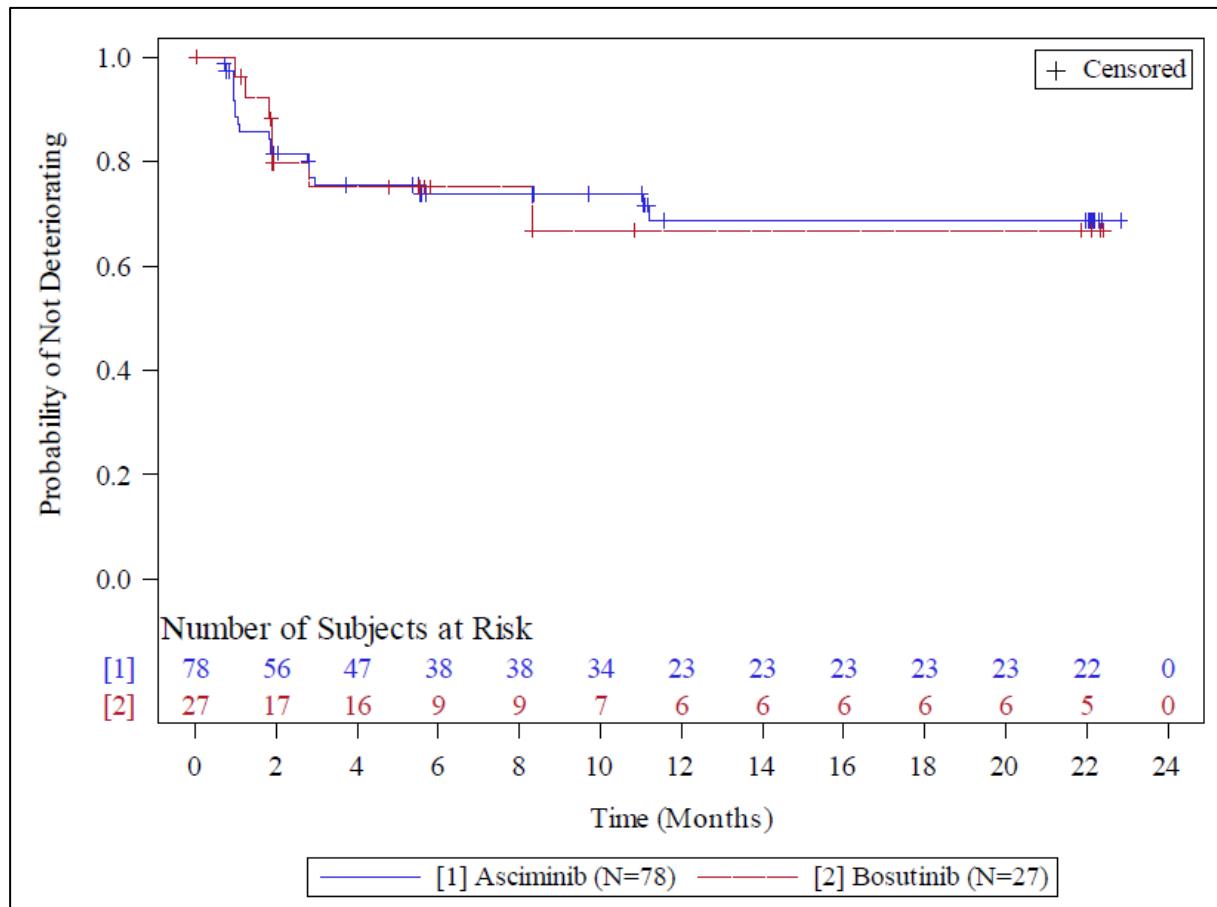


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-CML Symptom Interference – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023]); Geschlecht: männlich

Endpunkt Symptomatik (PGIC)

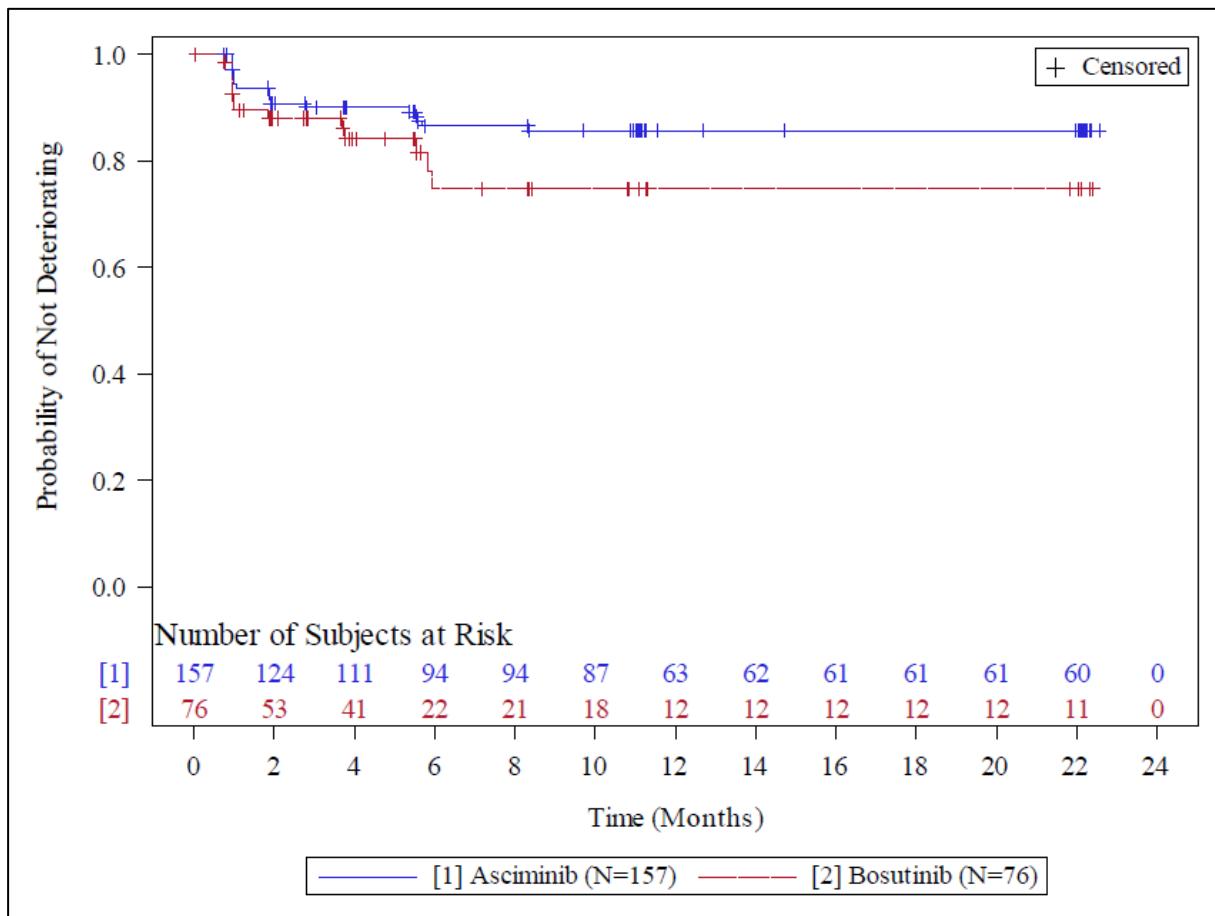


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (PGIC – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023])

Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D)

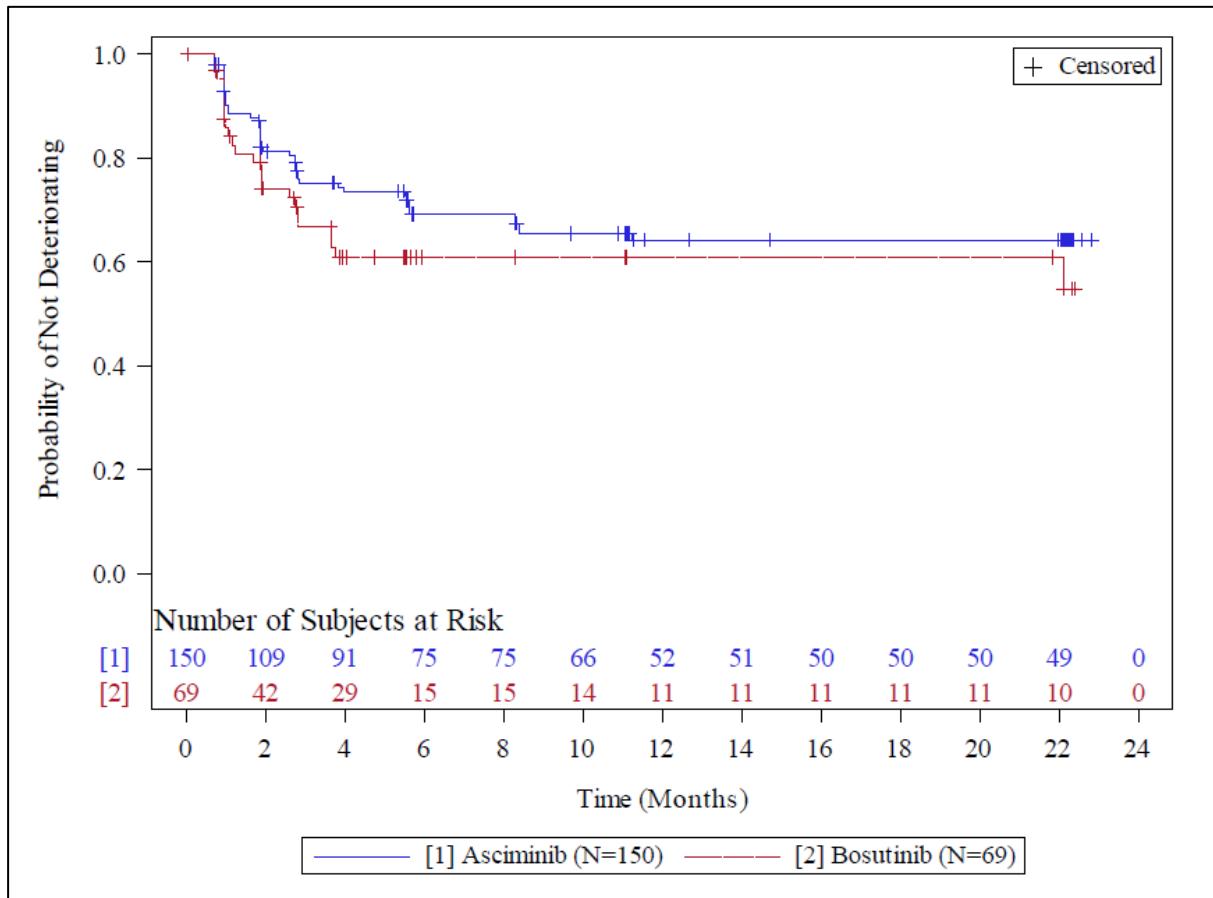


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung [Datenschnitt 22.03.2023])

B.3 Nebenwirkungen

Endpunkt SUEs

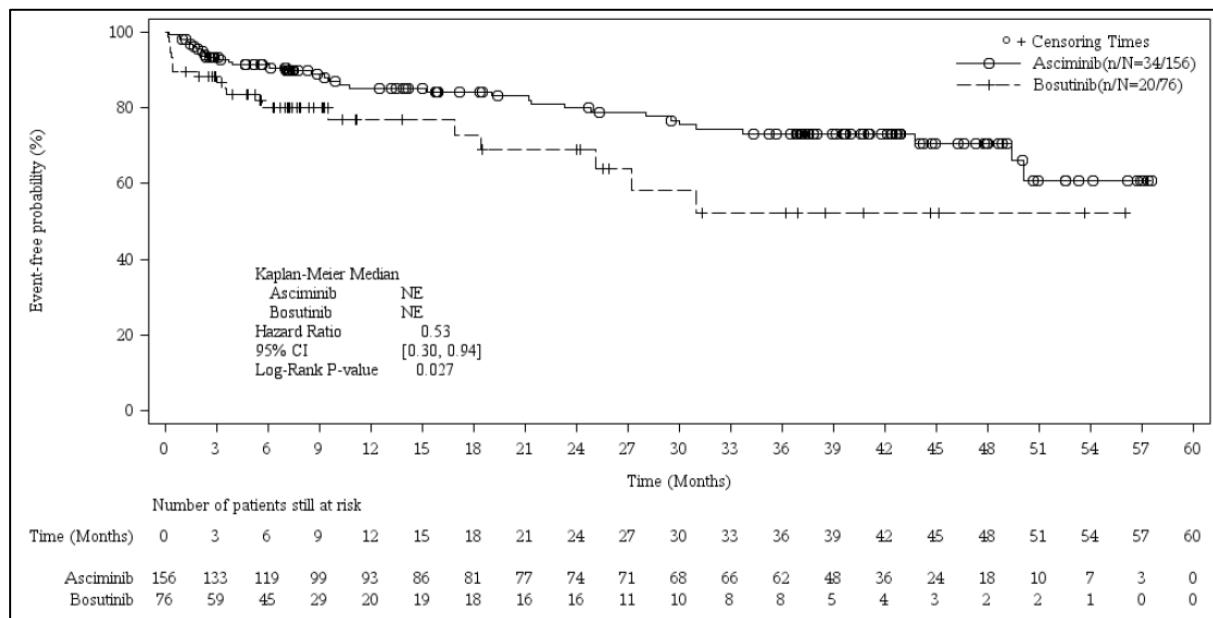


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt 22.03.2023)

Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)

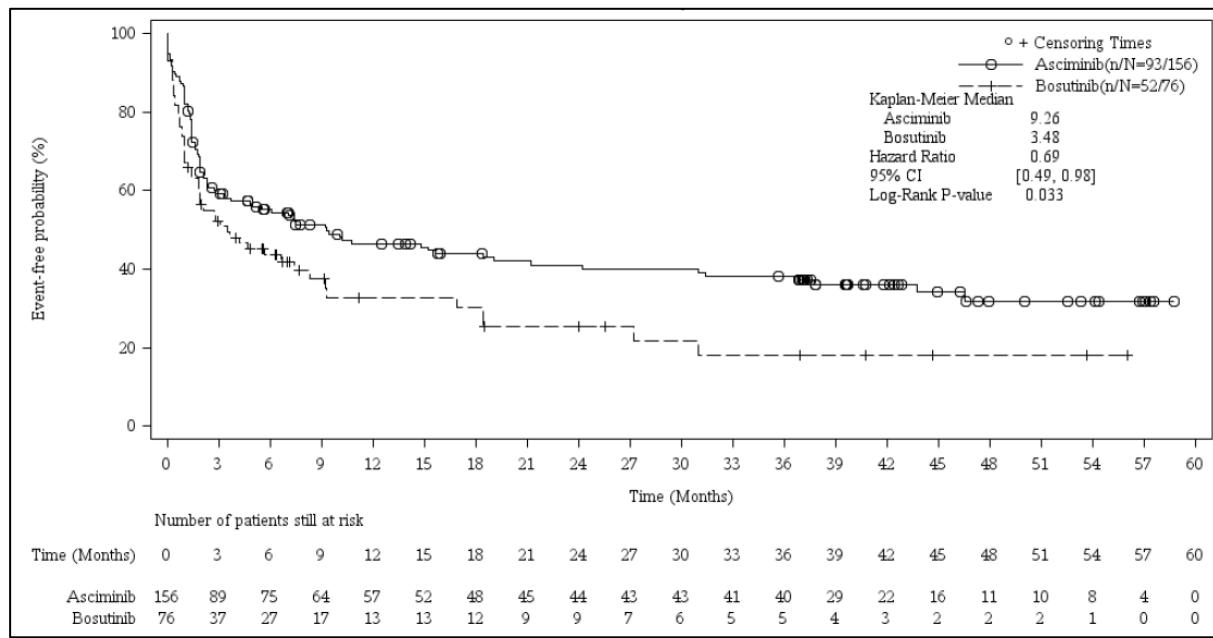


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3 [Datenschnitt 22.03.2023])

Endpunkt Abbruch wegen UEs

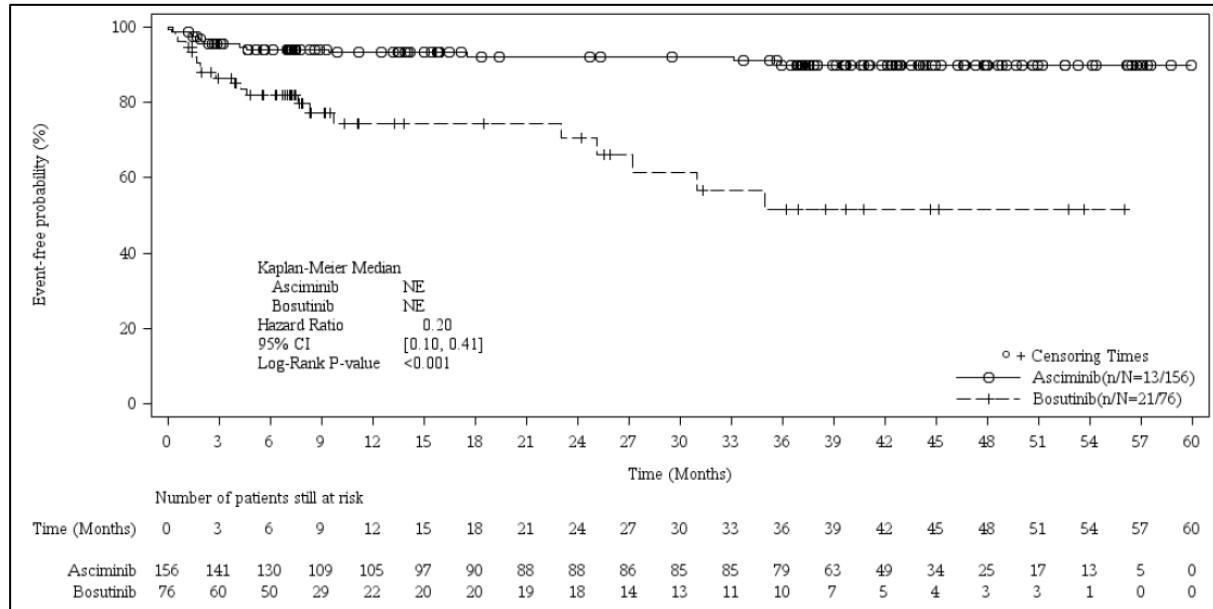


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt 22.03.2023)

Spezifische UEs

Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)

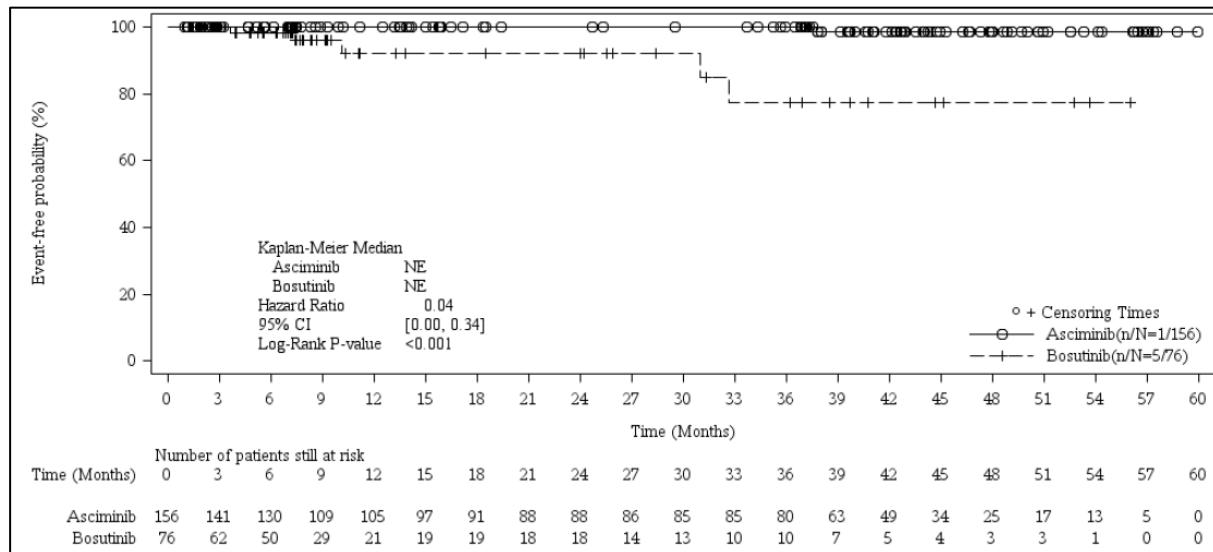


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])

Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)

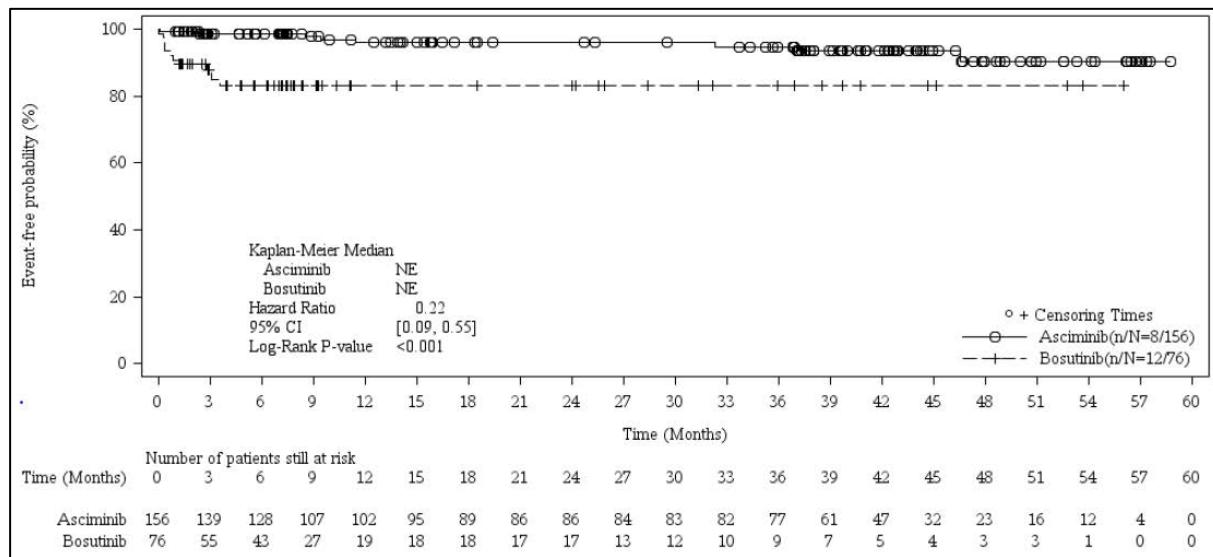


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])

Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs)

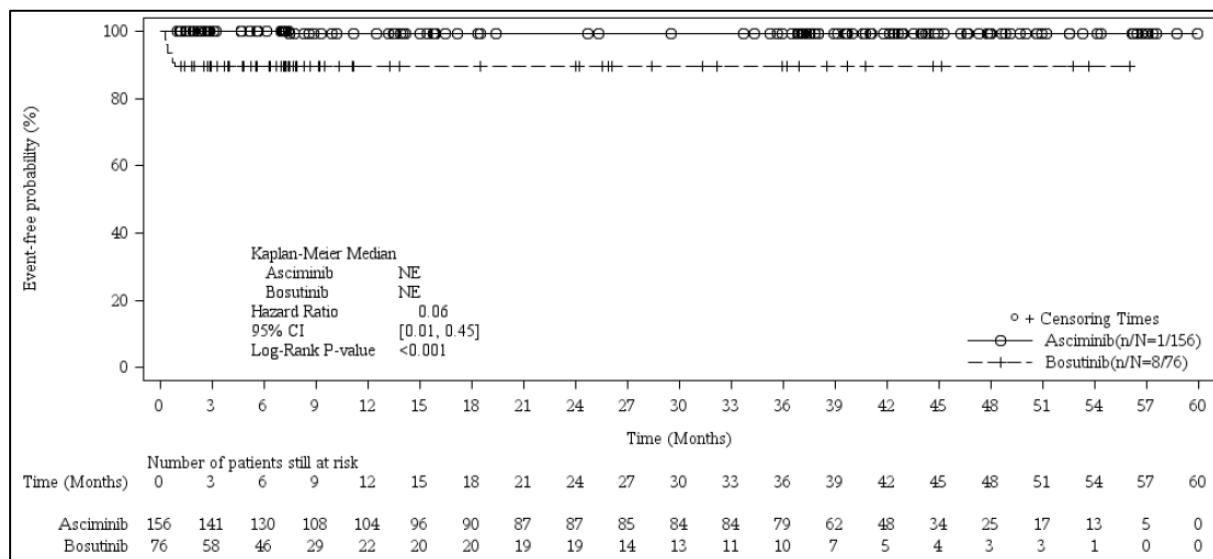


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])

Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)

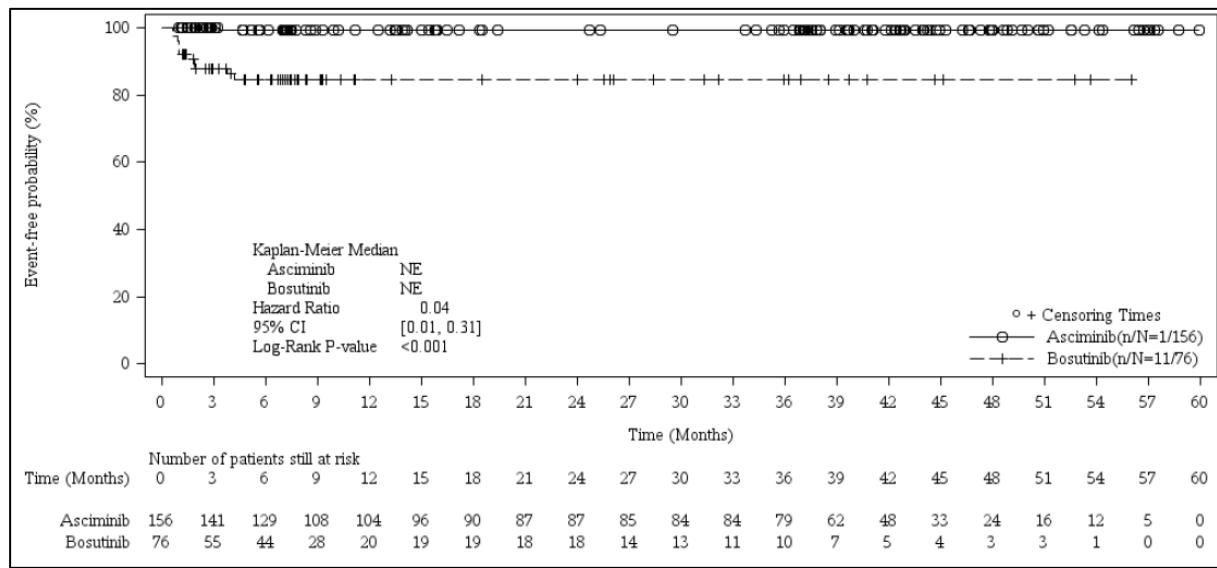


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])

Endpunkt Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)

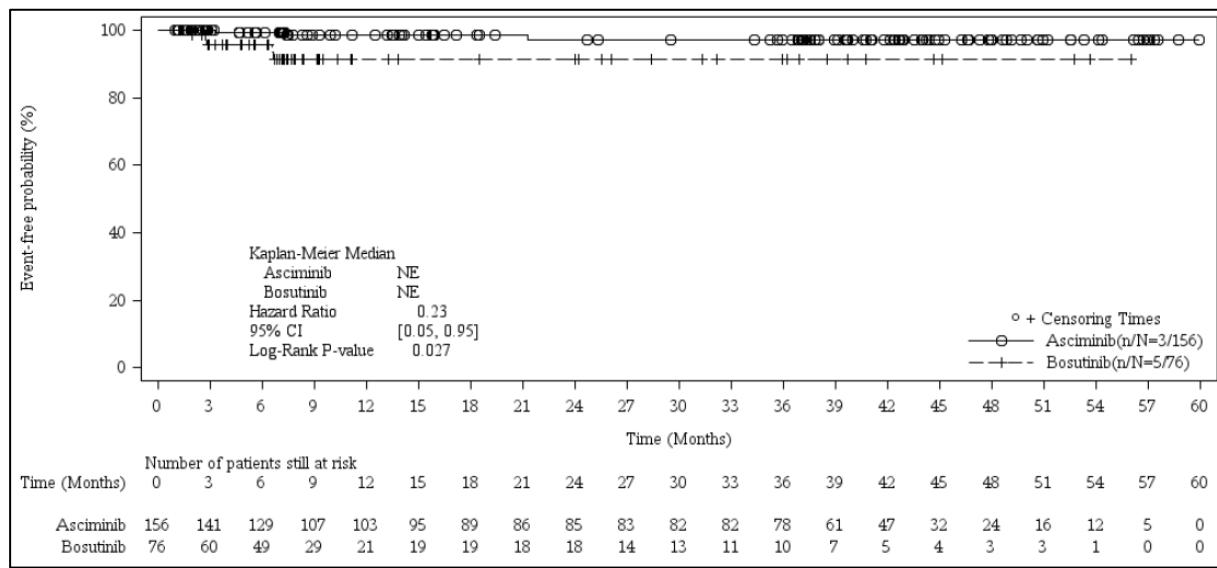


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [Datenschnitt 22.03.2023])

Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)

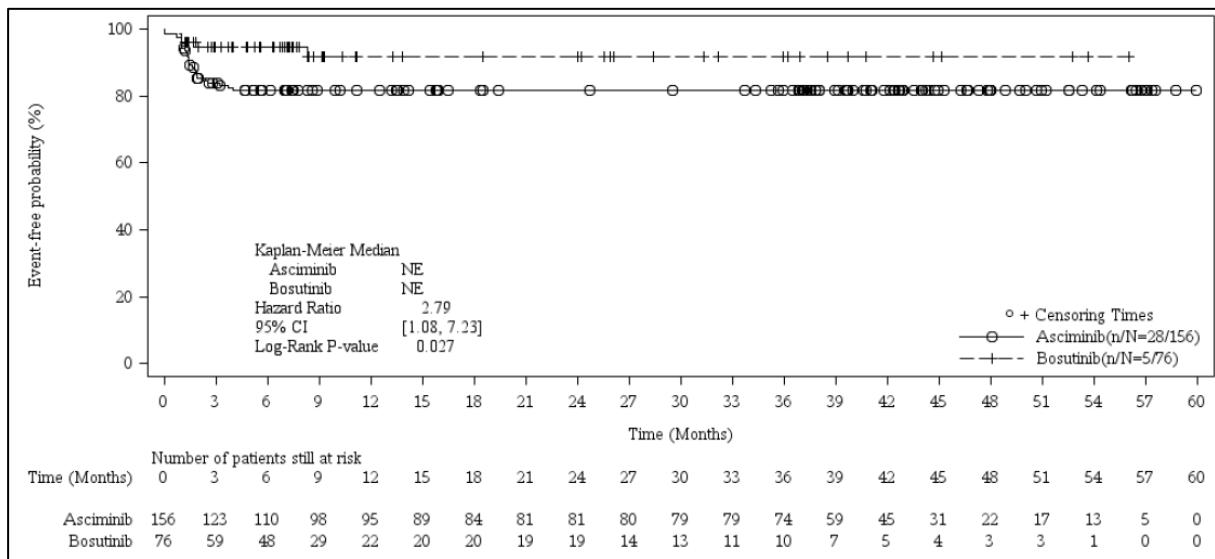


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)
[Datenschnitt 22.03.2023])

Anhang C Charakterisierung der Studienpopulation nach länderspezifischem Risiko gemäß ESC-SCORE2

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation nach länderspezifischem Risiko gemäß ESC-SCORE2^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. Bosutinib

Studie	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
Vorliegen einer Risikobewertung		
Risikoklasse		
Rekrutierungsland		
ASCEMBL		
Rekrutierungsland mit Risikobewertung (ESC-SCORE2 ^a), n (%)	95 (60,5)	45 (59,2)
niedriges Risiko, n (%)		
Frankreich	10 (6,4)	7 (9,2)
Israel	2 (1,3)	0 (0)
Niederlande	6 (3,8)	1 (1,3)
Spanien	7 (4,5)	4 (5,3)
Schweiz	1 (< 1)	1 (1,3)
Großbritannien	11 (7,0)	4 (5,3)
mittleres Risiko, n (%)		
Deutschland	11 (7,0)	7 (9,2)
Italien	3 (1,9)	4 (5,3)
hohes Risiko, n (%)		
Tschechische Republik	1 (< 1)	1 (1,3)
Ungarn	3 (1,9)	0 (0)
Türkei	9 (5,7)	1 (1,3)
sehr hohes Risiko, n (%)		
Bulgarien	2 (1,3)	1 (1,3)
Libanon	3 (1,9)	0 (0)
Rumänien	3 (1,9)	1 (1,3)
Russland	20 (12,7)	13 (17,1)
Serbien	3 (1,9)	0 (0)
Rekrutierungsland ohne Risikobewertung (ESC-SCORE2 ^a), n (%)	62 (39,5)	31 (40,8)
Argentinien	3 (1,9)	4 (5,3)
Australien	6 (3,8)	1 (1,3)
Brasilien	12 (7,6)	7 (9,2)
Kanada	3 (1,9)	2 (2,6)
Japan	13 (8,3)	3 (3,9)
Korea	6 (3,8)	5 (6,6)
Mexiko	1 (< 1)	0 (0)
Saudi-Arabien	5 (3,2)	0 (0)
USA	13 (8,3)	9 (11,8)
a. länderspezifische Risikobewertung zur Beurteilung des individuellen kardiovaskulären Risikos		
ESC: European Society of Cardiology; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORE2: Systematic Coronary Risk Evaluation 2		