Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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 (Ph+ CML-CP)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 20
Abkürzungsverzeichnis ... 73
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 78
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 79
4.2 Methodik ... 108
4.2.1 Fragestellung ... 108
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 113
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 116
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 116
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 116
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 117
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 119
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 120
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 120
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 122
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 122
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 123
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 141
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 145
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 148
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 151
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 153
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 154
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 161
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 164
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 165
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 166
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 173
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 173
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 209
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 210
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT ... 213
ASC4FIRST ... 218
ASC4START ... 220
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 222

Meta-Analyse ... 222
4.3.1.3.2 Ansprechen – RCT ... 225
4.3.1.3.2.1 Ergebnisse zum Endpunkt MMR – RCT ... 228
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse zum Endpunkt MR4,0/MR4,5 – RCT ... 254
4.3.1.3.3 Therapieversagen – RCT ... 281
ASC4FIRST ... 283
ASC4START ... 285
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 287
Meta-Analyse ... 287
4.3.1.3.4 PFS – RCT ... 291
ASC4FIRST ... 293
ASC4START ... 295
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 296
Meta-Analyse ... 297
4.3.1.3.5 EFS – RCT ... 300
ASC4FIRST ... 302
ASC4START ... 304
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 306
Meta-Analyse ... 306
4.3.1.3.6 FFS – RCT ... 310
ASC4FIRST ... 312
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 314
4.3.1.3.7 Progression in die Blastenkrise – RCT ... 315
ASC4FIRST ... 317
ASC4START ... 319
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 320
Meta-Analyse ... 321
4.3.1.3.8 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT ... 324
ASC4FIRST ... 326
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 331
4.3.1.3.9 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT ... 333
ASC4FIRST ... 336
ASC4START ... 351
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 366
Meta-Analyse ... 369
4.3.1.3.10 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 – RCT ... 384
ASC4FIRST ... 387
ASC4START ... 392
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 397
Meta-Analyse ... 398
4.3.1.3.11 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30– RCT ... 402
ASC4FIRST ... 405
ASC4START ... 416
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 427
Meta-Analyse ... 428
4.3.1.3.12 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 – RCT ... 440
ASC4FIRST ... 443
ASC4START ... 453

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 462
Meta-Analyse ... 464
4.3.1.3.13 Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 – RCT ... 473
ASC4FIRST ... 476
ASC4START ... 484
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 491
Meta-Analyse ... 492
4.3.1.3.14 Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE – RCT ... 496
ASC4FIRST ... 500
ASC4START ... 532
Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 567
Meta-Analyse ... 572
4.3.1.3.15 Nebenwirkungen (UE) – RCT ... 603
4.3.1.3.15.1 Gesamtraten UE – RCT ... 606
Meta-Analyse ... 621
4.3.1.3.15.2 Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT ... 628
Meta-Analyse ... 646
4.3.1.3.15.3 UE von besonderem Interesse – RCT ... 656
Meta-Analyse ... 843
4.3.1.3.15.4 UE nach SOC – RCT ... 933
Meta-Analyse ... 1004
4.3.1.3.15.5 UE nach PT – RCT ... 1050
Meta-Analyse ... 1193
4.3.1.3.15.6 Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – RCT ... 1315
4.3.1.3.16 Subgruppenanalysen – RCT ... 1328
4.3.1.3.16.1 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT ... 1347
4.3.1.3.16.2 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT ... 1363
4.3.1.3.16.3 Patientenberichtete Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 – RCT ... 1374
4.3.1.3.16.4 Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE – RCT ... 1383
4.3.1.3.16.5 UE ... 1418
4.3.1.3.16.6 Fazit zu den Subgruppenanalysen ... 1505
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 1506
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 1506
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 1506
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 1506
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 1507
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 1507
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 1508
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 1510
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 1510
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1510
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1511

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 1511
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 1512
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1512
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 1514
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 1514
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 1514
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 1514
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 1515
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 1515
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 1515
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 1516
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 1516
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 1517
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 1517
4.4.1.1 Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) 1518
4.4.1.2 Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) 1520
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 1522
4.4.2.1 Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) 1523
4.4.2.2 Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) 1554
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 1569
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 1570
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 1570
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 1570
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 1570
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 1570
4.6 Referenzliste 1572
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 1586
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 1589
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 1592
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 1593
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 1604
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 1660

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht Subpopulationen der Zielpopulation, zVT und Evidenz 80
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung 81
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikanten Heterogenitätstest in der Meta-Analyse 84
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 22.03.2023[a]) 96
Tabelle 4-5: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Meta-Analyse zu den Studien ASC4FIRST und ASC4START 100
Tabelle 4-6: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL basierend auf Modul 4 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 (Datenschnitt: 22.03.2023[a]) 105
Tabelle 4-7: Übersicht Subpopulationen der Zielpopulation, zVT und Evidenz 110
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung 114
Tabelle 4-9: Darstellung der Patientencharakteristika je Studie 124
Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte Endpunkte pro Studie 125
Tabelle 4-11: Analysierte Subgruppen für die Studie ASC4FIRST 149
Tabelle 4-12: Analysierte Subgruppen für die Studie ASC4START 149
Tabelle 4-13: Analysierte Subgruppen für die Meta-Analyse 150
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASC4FIRST-Studie) 178
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASC4START-Studie) 179
Tabelle 4-22: Demografie und Krankheitscharakteristika der Patienten in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-23: Patientendisposition und Compliance in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-24: Tatsächliche Behandlungsdauer in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-25: Tatsächliche Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-26: Tatsächliche Dosierungen der Studienmedikation in der Studie ASC4FIRST (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-27: Tatsächliche Dosierungen der Studienmedikation in der Studie ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-28: Dosisänderungen der Studienmedikation in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-29: Dosisänderungen der Studienmedikation pro Behandlung in der Studie ASC4FIRST (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-30: Dosisunterbrechungen in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192
Tabelle 4-31: Dosisunterbrechungen in der Studie ASC4FIRST je Studienmedikation (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-32: Dauerhafte Abbrüche der Studienmedikation pro Behandlungsarm in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-33: Dauerhafte Abbrüche je Studienmedikation in der Studie ASC4FIRST (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-34: Verabreichte Therapien nach Abbruch der Studienmedikation in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-35: Datenschnitte der Studie ASC4FIRST 202
Tabelle 4-36: Datenschnitte der Studie ASC4START 204
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben 216
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 218
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 220
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 223

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen 225
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MMR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 227
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST..... 229
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „kumulative Inzidenz des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST..... 231
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST..... 233
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die MMR Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST..... 235
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 237
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „kumulative Inzidenz des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 239
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 241
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die MMR Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 243
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse..... 247
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „kumulative Inzidenz des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Meta-Analyse..... 249
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse..... 252
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST..... 255
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST..... 257
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST..... 259
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST..... 261
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 263
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 265
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 267
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 269

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 274
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 275
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 277
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 279
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Therapieversagen 281
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 283
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 285
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 289
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts PFS 291
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 291
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 293
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 295
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Meta-Analyse 298
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts EFS 300
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 301
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „EFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 302
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „EFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 304
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „EFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 308
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts FFS 310
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „FFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 312

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts Progression in die Blastenkrise 315
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 315
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 317
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 319
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 322
Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS 324
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 325
Tabelle 4-94: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 326
Tabelle 4-95: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 328
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 329
Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 333
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 334
Tabelle 4-99: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 336
Tabelle 4-100: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 337
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 339
Tabelle 4-102: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 351
Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 353
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 354
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 372

Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 ... 384
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 385
Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 387
Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 388
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST ... 390
Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 392
Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 393
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START ... 395
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse ... 400
Tabelle 4-115: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ... 402
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 403
Tabelle 4-117: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 405
Tabelle 4-118: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 406
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST ... 408
Tabelle 4-120: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 416
Tabelle 4-121: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 418
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START ... 419
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse ... 431

Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 ... 440
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 442
Tabelle 4-126: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 443
Tabelle 4-127: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 444
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST ... 446
Tabelle 4-129: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 453
Tabelle 4-130: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 454
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START ... 455
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse ... 466
Tabelle 4-133: Operationalisierung des Endpunkts Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 ... 473
Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 474
Tabelle 4-135: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 476
Tabelle 4-136: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 479
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST ... 482
Tabelle 4-138: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 484
Tabelle 4-139: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 486
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START ... 489

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse ... 494

Tabelle 4-142: Operationalisierung des Endpunkts Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE ... 496

Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 498

Tabelle 4-144: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 500

Tabelle 4-145: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 503

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Häufigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST ... 506

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST ... 516

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST ... 526

Tabelle 4-149: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 532

Tabelle 4-150: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 534

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Häufigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START ... 537

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START ... 548

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START ... 560

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Häufigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse ... 577

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse ... 587

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse ... 597

Tabelle 4-157: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen 603
Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 606
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 608
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 610
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 612
Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 614
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE des CTCAE-Grads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 616
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 618
Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 622
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 624
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 626
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 629
Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 631
Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 633
Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 635
Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 637
Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 639

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 641

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 643

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 648

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 650

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 652

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 654

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 657

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 681

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 704

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 725

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 745

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 771

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 797

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 821

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 845

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 868

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 891

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 913

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 934

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 961

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 968

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 970

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 995

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START..... 1001

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse..... 1006

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse..... 1034

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 1045

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 1051

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST 1116

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 1124

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START 1184

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 1196

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse 1304

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1316

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von schweren UE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1318

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von SUE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1320

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1321

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von schweren UE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1324

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von SUE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1326

Tabelle 4-213 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 1330

Tabelle 4-214: p-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse bei einem p_H-Wert des Heterogenitätstest ≥ 0,05 in der Hauptanalyse 1332

Tabelle 4-215: P-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Einzelstudien bei einem p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) < 0,05 in der Hauptanalyse und bei Endpunkten/Operationalisierungen, die nur in je einer der Studien erhoben wurden 1340

Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1347

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1363

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST) 1374

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4START) 1378

Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST) 1383

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4START) 1393

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4START) 1397

Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4START) 1401

Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1405

Tabelle 4-225: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1410

Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1418

Tabelle 4-227: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1424

Tabelle 4-228: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST) 1431

Tabelle 4-229: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1435

Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1452

Tabelle 4-231: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1468

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST) 1481

Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1484

Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST) 1496
Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse) 1500
Tabelle 4-236: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 1507
Tabelle 4-237: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 1508
Tabelle 4-238: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 1508
Tabelle 4-239: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 1509
Tabelle 4-240: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 1509
Tabelle 4-241: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 1512
Tabelle 4-242: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 1512
Tabelle 4-243: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 1513
Tabelle 4-244: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 1513
Tabelle 4-245: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 1515
Tabelle 4-246: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 1516
Tabelle 4-247: Übersicht Subpopulationen der Zielpopulation, zVT und Evidenz..... 1517
Tabelle 4-248: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikantem Heterogenitätstest in der Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität..... 1527
Tabelle 4-249: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikantem Heterogenitätstest in der Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität 1530
Tabelle 4-250: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem signifikantem Heterogenitätstest in der Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen 1540
Tabelle 4-251: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte..... 1548
Tabelle 4-252: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Meta-Analyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START..... 1550

Tabelle 4-253: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt: 22.03.2023[a]) 1556

Tabelle 4-254: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen (Datenschnitt: 22.03.2023[a]) 1561

Tabelle 4-255: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte (Datenschnitt: 22.03.2023[a]) 1563

Tabelle 4-256: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL basierend auf Modul 4 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 (Datenschnitt: 22.03.2023[a]) 1566

Tabelle 4-257: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 1569

Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASC4FIRST (CABL001J12301) 1605

Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASC4START (CABL001J12302) 1627

Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ASCEMBL 1644

Tabelle 4-261 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CABL001J12301 (ASC4FIRST)** 1661

Tabelle 4-262 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CABL001J12302 (ASC4START)** 1680

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie ASC4FIRST 201
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie ASC4START 203
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben – ASC4FIRST 219
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben – ASC4START 221
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 224
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR – ASC4FIRST 230
Abbildung 4-8: kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt MMR – ASC4FIRST 232
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MMR – ASC4FIRST 234
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR – ASC4START 238
Abbildung 4-11: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt MMR – ASC4START 240
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MMR – ASC4START 242
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum MMR aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 248
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt kumulative Inzidenz des MMR aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 251
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt Dauer des MMR aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 253
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MR4,0 – ASC4FIRST 256
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MR4,5 – ASC4FIRST 258
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,0 – ASC4FIRST 260
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,5 – ASC4FIRST 262
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MR4,0 – ASC4START 264
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MR4,5 – ASC4START 266
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,0 – ASC4START 268
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,5 – ASC4START 270
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum MR4,0 aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 273
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum MR4,5 aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 276
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt Dauer des MR4,0 aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 278

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt Dauer des MR4,5 aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 280
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen – ASC4FIRST 284
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen – ASC4START 286
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 290
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS – ASC4FIRST 294
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS – ASC4START 296
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt PFS aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 299
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt EFS – ASC4FIRST 303
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt EFS – ASC4START 305
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt EFS aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 309
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt FFS – ASC4FIRST 313
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise – ASC4FIRST 318
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise – ASC4START 320
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 323
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte – ASC4FIRST 330
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung) – ASC4FIRST 342
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen) – ASC4FIRST 343
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen) – ASC4FIRST 344
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Dyspnoe) – ASC4FIRST 345
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit) – ASC4FIRST 346

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust) – ASC4FIRST 347
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation) – ASC4FIRST 348
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö) – ASC4FIRST 349
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Finanzielle Schwierigkeiten) – ASC4FIRST 350
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung) – ASC4START 357
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen) – ASC4START 358
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen) – ASC4START 359
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Dyspnoe) – ASC4START 360
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit) – ASC4START 361
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust) – ASC4START 362
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation) – ASC4START 363
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö) – ASC4START 364
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Finanzielle Schwierigkeiten) – ASC4START 365
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 375

Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 376

Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 377

Abbildung 4-63: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Dyspnoe) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 378

Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 379

Abbildung 4-65: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 380

Abbildung 4-66: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 381

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 382

Abbildung 4-68: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (finanzielle Schwierigkeiten) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 383

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast) – ASC4FIRST 391

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast) – ASC4START 396

Abbildung 4-71: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunkts EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 401

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) – ASC4FIRST 410

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (körperliche Funktionsfähigkeit) – ASC4FIRST 411

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Rollenfunktion) – ASC4FIRST 412

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale Funktionsfähigkeit) – ASC4FIRST 413

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- C30 um ≥ 10 Punkte (kognitive Funktionsfähigkeit) – ASC4FIRST 414

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit) – ASC4FIRST 415

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) – ASC4START 421

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (körperliche Funktionsfähigkeit) – ASC4START 422

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Rollenfunktion) – ASC4START 423

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale Funktionsfähigkeit) – ASC4START 424

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (kognitive Funktionsfähigkeit) – ASC4START 425

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit) – ASC4START 426

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 434

Abbildung 4-85: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (körperliche Funktionsfähigkeit) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 435

Abbildung 4-86: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 436

Abbildung 4-87: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktionsfähigkeit) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 437

Abbildung 4-88: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktionsfähigkeit) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 438

Abbildung 4-89: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (soziale Funktionsfähigkeit) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 439

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Probleme mit dem Körperbild) – ASC4FIRST 448

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben) – ASC4FIRST 449

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung) – ASC4FIRST 450

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit der Versorgung und Information) – ASC4FIRST 451

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit dem sozialen Leben) – ASC4FIRST 452

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Probleme mit dem Körperbild) – ASC4START 457

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben) – ASC4START 458

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung) – ASC4START 459

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit der Versorgung und Information) – ASC4START 460

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit dem sozialen Leben) – ASC4START 461

Abbildung 4-100: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Probleme mit dem Körperbild) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 468

Abbildung 4-101: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 469

Abbildung 4-102: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 470

Abbildung 4-103: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit der Versorgung/Information) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 471

Abbildung 4-104: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit dem sozialen Leben) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 472

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt – ASC4FIRST..... 483

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt – ASC4START..... 490

Abbildung 4-107: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 495

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Häufigkeit) – ASC4FIRST 509

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag; Präsenz/Abwesenheit) – ASC4FIRST..... 510

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit) – ASC4FIRST 511

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Häufigkeit) – ASC4FIRST 512

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit) – ASC4FIRST..... 513

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Häufigkeit) – ASC4FIRST 514

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Häufigkeit) – ASC4FIRST..... 515

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Schweregrad) – ASC4FIRST..... 519

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Schweregrad) – ASC4FIRST..... 520

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Schweregrad) – ASC4FIRST 521

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad) – ASC4FIRST 522

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad) – ASC4FIRST 523

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Schweregrad) – ASC4FIRST 524

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad) – ASC4FIRST 525

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Beeinträchtigung) – ASC4FIRST 528

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Beeinträchtigung) – ASC4FIRST 529

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Beeinträchtigung) – ASC4FIRST 530

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Beeinträchtigung) – ASC4FIRST 531

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Häufigkeit) – ASC4START 540

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag; Präsenz/Abwesenheit) – ASC4START 541

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit) – ASC4START 542

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Häufigkeit) – ASC4START 543

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit) – ASC4START 544

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Häufigkeit) – ASC4START 545

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Häufigkeit) – ASC4START 546

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (erhöhtes Schwitzen; Häufigkeit) – ASC4START 547

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Schweregrad) – ASC4START 551

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Schweregrad) – ASC4START 552

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Schweregrad) – ASC4START 553

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad) – ASC4START 554

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad) – ASC4START 555

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Schweregrad) – ASC4START 556

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad) – ASC4START 557

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (erhöhtes Schwitzen; Schweregrad) – ASC4START 558

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad) – ASC4START 559

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Beeinträchtigung) – ASC4START 562

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Beeinträchtigung) – ASC4START 563

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Beeinträchtigung) – ASC4START 564

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Beeinträchtigung) – ASC4START 565

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung) – ASC4START 566

Abbildung 4-148: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 580

Abbildung 4-149: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag; Präsenz/Abwesenheit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 581

Abbildung 4-150: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 582

Abbildung 4-151: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 583

Abbildung 4-152: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 584

Abbildung 4-153: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 585

Abbildung 4-154: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 586

Abbildung 4-155: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erdmüdung; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI .. 590

Abbildung 4-156: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 591

Abbildung 4-157: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 592

Abbildung 4-158: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 593

Abbildung 4-159: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 594

Abbildung 4-160: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 595

Abbildung 4-161: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 596

Abbildung 4-162: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Beeinträchtigung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 599

Abbildung 4-163: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Beeinträchtigung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 600

Abbildung 4-164: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Beeinträchtigung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI ... 601

Abbildung 4-165: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Beeinträchtigung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 602

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads – ASC4FIRST 609

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – ASC4FIRST 611

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE – ASC4FIRST 613

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads – ASC4START 615

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – ASC4START 617

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE – ASC4START 619

Abbildung 4-172: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 623

Abbildung 4-173: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 625
Abbildung 4-174: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 627
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4FIRST 630
Abbildung 4-176: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse – ASC4FIRST 632
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis schweren UE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4FIRST 634
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4FIRST 636
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4START 638
Abbildung 4-180: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse – ASC4START 640
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4START 642
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4START 644
Abbildung 4-183: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 649
Abbildung 4-184: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 651
Abbildung 4-185: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 653
Abbildung 4-186: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 655
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [einschließlich isolierte Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4FIRST 663
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST 664
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4FIRST 665

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Herzinsuffizienz) – ASC4FIRST .. 666

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4FIRST 667

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Toxizität) – ASC4FIRST 668

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung) – ASC4FIRST 669

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion) – ASC4FIRST 670

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST 671

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4FIRST 672

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit) – ASC4FIRST 673

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4FIRST 674

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4FIRST 675

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4FIRST 676

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4FIRST 677

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Phototoxizität) – ASC4FIRST 678

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (QTc-Verlängerung) – ASC4FIRST 679

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (reproduktive Toxizität) – ASC4FIRST 680

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4FIRST 687

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST 688

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4FIRST 689

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4FIRST 690

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (gastrointestinale Toxizität) – ASC4FIRST 691

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Blutung) – ASC4FIRST 692

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion) – ASC4FIRST 693

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST 694

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4FIRST 695

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit) – ASC4FIRST 696

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4FIRST 697

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4FIRST 698

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4FIRST 699

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4FIRST 700

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Phototoxizität) – ASC4FIRST 701

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (QTc-Verlängerung) – ASC4FIRST 702

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (reproduktive Toxizität) – ASC4FIRST 703

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4FIRST 709

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST 710

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4FIRST 711

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Herzinsuffizienz) – ASC4FIRST 712

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4FIRST 713

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (gastrointestinale Toxizität) – ASC4FIRST 714

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Blutung) – ASC4FIRST 715

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST 716

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4FIRST 717

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Überempfindlichkeit) – ASC4FIRST 718

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4FIRST 719

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4FIRST 720

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4FIRST 721

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4FIRST ... 722

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (QTc-Verlängerung) – ASC4FIRST ... 723

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (reproduktive Toxizität) – ASC4FIRST ... 724

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4FIRST ... 730

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST ... 731

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4FIRST ... 732

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Herzinsuffizienz) – ASC4FIRST ... 733

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4FIRST ... 734

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (gastrointestinale Toxizität) – ASC4FIRST ... 735

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Blutung) – ASC4FIRST ... 736

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST ... 737

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4FIRST ... 738

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4FIRST ... 739

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4FIRST ... 740

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4FIRST ... 741

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4FIRST ... 742

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (QTc-Verlängerung) – ASC4FIRST ... 743

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (reproduktive Toxizität) – ASC4FIRST ... 744

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [einschließlich isolierte Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4START 751

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4START 752

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4START 753

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Herzinsuffizienz) – ASC4START 754

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4START 755

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Toxizität) – ASC4START 756

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung) – ASC4START 757

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4START 758

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4START 759

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit) – ASC4START 760

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4START 761

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische ZNS-Erkrankungen) – ASC4START 762

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herzerkrankungen) – ASC4START 763

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression) – ASC4START 764

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4START 765

Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4START 766

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4START 767

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Phototoxizität) – ASC4START 768

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (QTc-Verlängerung) – ASC4START 769

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (reproduktive Toxizität) – ASC4START 770

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4START 777

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4START 778

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4START 779

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Herzinsuffizienz) – ASC4START 780

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4START 781

Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (gastrointestinale Toxizität) – ASC4START 782

Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Blutung) – ASC4START 783

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4START 784

Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4START 785

Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit) – ASC4START 786

Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4START 787

Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische ZNS-Erkrankungen) – ASC4START 788

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herzerkrankungen) – ASC4START 789

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression) – ASC4START 790

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4START 791

Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4START 792

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4START 793

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Phototoxizität) – ASC4START 794

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (QTc-Verlängerung) – ASC4START 795

Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (reproduktive Toxizität) – ASC4START 796

Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4START 803

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4START 804

Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4START 805

Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Herzinsuffizienz) – ASC4START 806

Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (gastrointestinale Toxizität) – ASC4START 807

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Blutung) – ASC4START 808
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4START 809
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4START 810
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Überempfindlichkeit) – ASC4START 811
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4START 812
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische ZNS-Erkrankungen) – ASC4START 813
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herzerkrankungen) – ASC4START 814
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression) – ASC4START. 815
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4START 816
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4START 817
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4START 818
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (QTc-Verlängerung) – ASC4START 819
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (reproduktive Toxizität) – ASC4START 820
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ – ASC4START 826
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ – ASC4START 827

Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (arterielle Gefäßverschlüsse)“ – ASC4START 828

Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Herzinsuffizienz)“ – ASC4START 829

Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (gastrointestinale Toxizität)“ – ASC4START 830

Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Blutung)“ – ASC4START 831

Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ – ASC4START . 832

Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ – ASC4START 833

Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ – ASC4START 834

Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische ZNS-Erkrankungen)“ – ASC4START..... 835

Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische Herzerkrankungen)“ – ASC4START..... 836

Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression)“ – ASC4START..... 837

Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Leukopenie])“ – ASC4START..... 838

Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ – ASC4START 839

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (QTc-Verlängerung)“ – ASC4START 840

Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (reproduktive Toxizität)“ – ASC4START 841

Abbildung 4-327: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 851

Abbildung 4-328: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [einschließlich isolierte Pankreasenzymerhöhungen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 852

Abbildung 4-329: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (arterielle Gefäßverschlüsse [arterial occlusive events; AOE])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 853

Abbildung 4-330: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Herzinsuffizienz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 854

Abbildung 4-331: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 855

Abbildung 4-332: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 856

Abbildung 4-333: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 857

Abbildung 4-334: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 858

Abbildung 4-335: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 859

Abbildung 4-336: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 860

Abbildung 4-337: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 861

Abbildung 4-338: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 862

Abbildung 4-339: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 863

Abbildung 4-340: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 864

Abbildung 4-341: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Phototoxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 865

Abbildung 4-342: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (QTc-Verlängerung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 866

Abbildung 4-343: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (reproduktive Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 867

Abbildung 4-344: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 874

Abbildung 4-345: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 875

Abbildung 4-346: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (arterielle Gefäßverschlüsse [arterial occlusive events; AOE])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 876

Abbildung 4-347: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Herzinsuffizienz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 877

Abbildung 4-348: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 878

Abbildung 4-349: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (gastrointestinale Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 879

Abbildung 4-350: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Blutung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 880

Abbildung 4-351: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 881

Abbildung 4-352: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 882

Abbildung 4-353: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 883

Abbildung 4-354: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 884

Abbildung 4-355: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 885

Abbildung 4-356: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 886

Abbildung 4-357: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 887

Abbildung 4-358: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Phototoxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 888

Abbildung 4-359: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (QTc-Verlängerung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 889

Abbildung 4-360: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (reproduktive Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 890

Abbildung 4-361: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 897

Abbildung 4-362: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 898

Abbildung 4-363: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (arterielle Gefäßverschlüsse [arterial occlusive events; AOE])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 899

Abbildung 4-364: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Herzinsuffizienz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 900

Abbildung 4-365: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 901

Abbildung 4-366: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (gastrointestinale Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 902

Abbildung 4-367: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Blutung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 903

Abbildung 4-368: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 904

Abbildung 4-369: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 905

Abbildung 4-370: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Überempfindlichkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 906

Abbildung 4-371: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 907

Abbildung 4-372: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 908

Abbildung 4-373: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 909

Abbildung 4-374: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 910

Abbildung 4-375: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (QTc-Verlängerung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 911

Abbildung 4-376: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (reproduktive Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 912

Abbildung 4-377: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 918

Abbildung 4-378: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 919

Abbildung 4-379: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (arterielle Gefäßverschlüsse [arterial-occlusive events; AOE])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 920

Abbildung 4-380: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Herzinsuffizienz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 921

Abbildung 4-381: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 922

Abbildung 4-382: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (gatrointestinale Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 923

Abbildung 4-383: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Blutung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 924

Abbildung 4-384: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 925

Abbildung 4-385: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 926

Abbildung 4-386: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 927

Abbildung 4-387: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 928

Abbildung 4-388: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 929

Abbildung 4-389: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 930

Abbildung 4-390: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (QTc-Verlängerung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 931

Abbildung 4-391: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (reproduktive Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 932

Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ – ASC4FIRST 941

Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Herzerkrankungen)“ – ASC4FIRST 942

Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths)“ – ASC4FIRST 943

Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ – ASC4FIRST 944

Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)“ – ASC4FIRST 945

Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)“ – ASC4FIRST 946

Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Leber- und Gallenerkrankungen)“ – ASC4FIRST. 947

Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4FIRST 948

Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)“ – ASC4FIRST 949

Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Untersuchungen)“ – ASC4FIRST 950
Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)“ – ASC4FIRST 951
Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ – ASC4FIRST 952
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen])“ – ASC4FIRST 953
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Nervensystems)“ – ASC4FIRST 954
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (psychiatrische Erkrankungen)“ – ASC4FIRST 955
Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Nieren und Harnwege)“ – ASC4FIRST 956
Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse)“ – ASC4FIRST 957
Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)“ – ASC4FIRST 958
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ – ASC4FIRST 959
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Gefäßerkrankungen)“ – ASC4FIRST 960
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ – ASC4FIRST 963
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4FIRST 964
Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Untersuchungen)“ – ASC4FIRST 965
Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ – ASC4FIRST 966
Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Gefäßerkrankungen)“ – ASC4FIRST 967

Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4FIRST 969

Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ – ASC4START 976

Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Herzerkrankungen)“ – ASC4START 977

Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ – ASC4START..... 978

Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Erkrankungen)“ – ASC4START 979

Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (allgemeine Erkrankungen und Beschweren am Verabreichungsort)“ – ASC4START..... 980

Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Leber- und Gallenerkrankungen)“ – ASC4START 981

Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4START 982

Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)“ – ASC4START..... 983

Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Untersuchungen)“ – ASC4START 984

Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)“ – ASC4START 985

Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ – ASC4START..... 986

Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen])“ – ASC4START..... 987

Abbildung 4-430: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Nervensystems)“ – ASC4START 988

Abbildung 4-431: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (psychiatrische Erkrankungen)“ – ASC4START.... 989

Abbildung 4-432: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Nieren und Harnwege)“ – ASC4START 990

Abbildung 4-433: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse)“ – ASC4START 991

Abbildung 4-434: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)“ – ASC4START 992

Abbildung 4-435: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ – ASC4START 993

Abbildung 4-436: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Gefäßerkrankungen)“ – ASC4START 994

Abbildung 4-437: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ – ASC4START 997

Abbildung 4-438: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4START 998

Abbildung 4-439: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Untersuchungen)“ – ASC4START 999

Abbildung 4-440: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Gefäßerkrankungen)“ – ASC4START 1000

Abbildung 4-441: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4START 1002

Abbildung 4-442: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1013

Abbildung 4-443: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Herzerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1014

Abbildung 4-444: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1015

Abbildung 4-445: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (endokrine Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1016

Abbildung 4-446: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1017

Abbildung 4-447: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1018

Abbildung 4-448: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1019

Abbildung 4-449: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Leber- und Gallenerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1020

Abbildung 4-450: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1021

Abbildung 4-451: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1022

Abbildung 4-452: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Untersuchungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1023

Abbildung 4-453: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1024

Abbildung 4-454: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1025

Abbildung 4-455: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1026

Abbildung 4-456: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Nervensystems)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1027

Abbildung 4-457: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (psychiatrische Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1028

Abbildung 4-458: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Nieren und Harnwege)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1029

Abbildung 4-459: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1030

Abbildung 4-460: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1031

Abbildung 4-461: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1032

Abbildung 4-462: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Gefäßerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1033

Abbildung 4-463: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1037

Abbildung 4-464: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Herzerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1038

Abbildung 4-465: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1039

Abbildung 4-466: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1040

Abbildung 4-467: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Untersuchungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1041

Abbildung 4-468: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1042

Abbildung 4-469: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1043

Abbildung 4-470: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Gefäßerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1044

Abbildung 4-471: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Herzerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1047

Abbildung 4-472: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1048

Abbildung 4-473: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1049

Abbildung 4-474: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Abdominalschmerz)“ – ASC4FIRST 1066

Abbildung 4-475: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alaninaminotranferase erhöht)“ – ASC4FIRST 1067

Abbildung 4-476: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alopezie)“ – ASC4FIRST 1068

Abbildung 4-477: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Amylase erhöht)“ – ASC4FIRST 1069
Abbildung 4-478: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ – ASC4FIRST 1070
Abbildung 4-479: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Arthralgie)“ – ASC4FIRST 1071
Abbildung 4-480: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Aspartataminotransferase erhöht)“ – ASC4FIRST . 1072
Abbildung 4-481: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Asthenie)“ – ASC4FIRST 1073
Abbildung 4-482: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Rückenschmerzen)“ – ASC4FIRST 1074
Abbildung 4-483: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (alkalische Phosphatase im Blut erhöht)“ – ASC4FIRST 1075
Abbildung 4-484: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bilirubin im Blut erhöht)“ – ASC4FIRST 1076
Abbildung 4-485: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kreatinphosphokinase im Blut erhöht)“ – ASC4FIRST 1077
Abbildung 4-486: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (COVID-19)“ – ASC4FIRST 1078
Abbildung 4-487: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Obstipation)“ – ASC4FIRST 1079
Abbildung 4-488: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Husten)“ – ASC4FIRST 1080
Abbildung 4-489: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Diarrhö)“ – ASC4FIRST 1081
Abbildung 4-490: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockenes Auge)“ – ASC4FIRST 1082
Abbildung 4-491: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockene Haut)“ – ASC4FIRST 1083
Abbildung 4-492: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Dyspepsie)“ – ASC4FIRST 1084
Abbildung 4-493: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gesichtsödem)“ – ASC4FIRST 1085
Abbildung 4-494: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ermüdung)“ – ASC4FIRST 1086
Abbildung 4-495: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gamma-Glutamyltransferase erhöht)“ – ASC4FIRST 1087

Abbildung 4-496: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kopfschmerzen)“ – ASC4FIRST 1088
Abbildung 4-497: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperlipidämie)“ – ASC4FIRST 1089
Abbildung 4-498: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertonie)“ – ASC4FIRST 1090
Abbildung 4-499: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertriglyceridämie)“ – ASC4FIRST 1091
Abbildung 4-500: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperurikämie)“ – ASC4FIRST 1092
Abbildung 4-501: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypokalziämie)“ – ASC4FIRST 1093
Abbildung 4-502: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypophosphatämie)“ – ASC4FIRST 1094
Abbildung 4-503: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (grippeähnliche Erkrankung)“ – ASC4FIRST 1095
Abbildung 4-504: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Leukopenie)“ – ASC4FIRST 1096
Abbildung 4-505: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lipase erhöht)“ – ASC4FIRST 1097
Abbildung 4-506: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lymphozytenzahl erniedrigt)“ – ASC4FIRST 1098
Abbildung 4-507: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Muskelspasmen)“ – ASC4FIRST 1099
Abbildung 4-508: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Myalgie)“ – ASC4FIRST 1100
Abbildung 4-509: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Nasopharyngitis)“ – ASC4FIRST 1101
Abbildung 4-510: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Übelkeit)“ – ASC4FIRST 1102
Abbildung 4-511: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutropenie)“ – ASC4FIRST 1103
Abbildung 4-512: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutrophilenzahl erniedrigt)“ – ASC4FIRST 1104
Abbildung 4-513: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ödem peripher)“ – ASC4FIRST 1105
Abbildung 4-514: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerz in einer Extremität)“ – ASC4FIRST 1106
Abbildung 4-515: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Periorbitalödem)“ – ASC4FIRST 1107

Abbildung 4-516: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytenzahl vermindert)“ – ASC4FIRST 1108
Abbildung 4-517: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Juckreiz)“ – ASC4FIRST 1109
Abbildung 4-518: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Fieber)“ – ASC4FIRST 1110
Abbildung 4-519: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ – ASC4FIRST 1111
Abbildung 4-520: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytopenie)“ – ASC4FIRST 1112
Abbildung 4-521: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Infektion der oberen Atemwege)“ – ASC4FIRST .. 1113
Abbildung 4-522: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Erbrechen)“ – ASC4FIRST 1114
Abbildung 4-523: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Leukozytenzahl erniedrigt)“ – ASC4FIRST 1115
Abbildung 4-524: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Anämie)“ – ASC4FIRST 1118
Abbildung 4-525: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Hypertonie)“ – ASC4FIRST 1119
Abbildung 4-526: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutropenie)“ – ASC4FIRST 1120
Abbildung 4-527: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutrophilenzahl erniedrigt)“ – ASC4FIRST 1121
Abbildung 4-528: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytenzahl vermindert)“ – ASC4FIRST 1122
Abbildung 4-529: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytopenie)“ – ASC4FIRST 1123
Abbildung 4-530: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Abdominalschmerz)“ – ASC4START 1138
Abbildung 4-531: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerzen Oberbauch)“ – ASC4START 1139
Abbildung 4-532: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alaninaminotransferase erhöht)“ – ASC4START .. 1140
Abbildung 4-533: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alopezie)“ – ASC4START 1141
Abbildung 4-534: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Amylase erhöht)“ – ASC4START 1142
Abbildung 4-535: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ – ASC4START 1143

Abbildung 4-536: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Arthralgie)“ – ASC4START 1144
Abbildung 4-537: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Aspartataminotransferase erhöht)“ – ASC4START 1145
Abbildung 4-538: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Asthenie)“ – ASC4START 1146
Abbildung 4-539: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Rückenschmerzen)“ – ASC4START 1147
Abbildung 4-540: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bilirubin im Blut erhöht)“ – ASC4START..... 1148
Abbildung 4-541: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Cholesterin im Blut erhöht)“ – ASC4START..... 1149
Abbildung 4-542: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Knochenschmerzen)“ – ASC4START 1150
Abbildung 4-543: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bronchitis)“ – ASC4START 1151
Abbildung 4-544: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (COVID-19)“ – ASC4START 1152
Abbildung 4-545: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Obstipation)“ – ASC4START 1153
Abbildung 4-546: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Husten)“ – ASC4START 1154
Abbildung 4-547: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Diarrhö)“ – ASC4START 1155
Abbildung 4-548: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schwindelgefühl)“ – ASC4START 1156
Abbildung 4-549: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockenes Auge)“ – ASC4START 1157
Abbildung 4-550: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockene Haut)“ – ASC4START 1158
Abbildung 4-551: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Dyspnoe)“ – ASC4START 1159
Abbildung 4-552: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ermüdung)“ – ASC4START 1160
Abbildung 4-553: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gamma-Glutamyltransferase erhöht)“ – ASC4START 1161
Abbildung 4-554: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kopfschmerzen)“ – ASC4START 1162
Abbildung 4-555: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperbilirubinämie)“ – ASC4START 1163

Abbildung 4-556: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypercholesterinämie)“ – ASC4START 1164
Abbildung 4-557: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertonie)“ – ASC4START 1165
Abbildung 4-558: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (grippeähnliche Erkrankung)“ – ASC4START..... 1166
Abbildung 4-559: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lipase erhöht)“ – ASC4START 1167
Abbildung 4-560: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Low density Lipoprotein erhöht)“ – ASC4START 1168
Abbildung 4-561: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Muskelspasmen)“ – ASC4START..... 1169
Abbildung 4-562: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Myalgie)“ – ASC4START 1170
Abbildung 4-563: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Nasopharyngitis)“ – ASC4START 1171
Abbildung 4-564: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Übelkeit)“ – ASC4START..... 1172
Abbildung 4-565: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutropenie)“ – ASC4START..... 1173
Abbildung 4-566: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerz in einer Extremität)“ – ASC4START 1174
Abbildung 4-567: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytenzahl vermindert)“ – ASC4START... 1175
Abbildung 4-568: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Juckreiz)“ – ASC4START 1176
Abbildung 4-569: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Fieber)“ – ASC4START 1177
Abbildung 4-570: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ – ASC4START..... 1178
Abbildung 4-571: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag makulo-papulös)“ – ASC4START..... 1179
Abbildung 4-572: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytopenie)“ – ASC4START..... 1180
Abbildung 4-573: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Infektion der oberen Atemwege)“ – ASC4START 1181
Abbildung 4-574: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Erbrechen)“ – ASC4START..... 1182
Abbildung 4-575: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gewicht erhöht)“ – ASC4START..... 1183

Abbildung 4-576: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Alaninaminotransferase erhöht)“ – ASC4START 1186
Abbildung 4-577: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Anämie)“ – ASC4START 1187
Abbildung 4-578: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Hypertonie)“ – ASC4START 1188
Abbildung 4-579: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutropenie)“ – ASC4START 1189
Abbildung 4-580: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytopenie)“ – ASC4START 1190
Abbildung 4-581: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bauch aufgetrieben)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1221
Abbildung 4-582: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Abdominalschmerz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1222
Abbildung 4-583: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerzen Oberbauch)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1223
Abbildung 4-584: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alaninaminotransferase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1224
Abbildung 4-585: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alopezie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1225
Abbildung 4-586: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Amylase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1226
Abbildung 4-587: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1227
Abbildung 4-588: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Angst)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1228
Abbildung 4-589: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Arthralgie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1229
Abbildung 4-590: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Aspar-tataminotransferase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1230
Abbildung 4-591: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Asthenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1231

Abbildung 4-592: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Rückenschmerzen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1232

Abbildung 4-593: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (alkalische Phosphatase im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1233

Abbildung 4-594: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bilirubin im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1234

Abbildung 4-595: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Cholesterin im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1235

Abbildung 4-596: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kreatinphosphokinase im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1236

Abbildung 4-597: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kreatinin im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1237

Abbildung 4-598: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Knochenschmerzen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1238

Abbildung 4-599: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bronchitis)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1239

Abbildung 4-600: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Brustkorbschmerzen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1240

Abbildung 4-601: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Obstipation)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1241

Abbildung 4-602: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Husten)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1242

Abbildung 4-603: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (COVID-19)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1243

Abbildung 4-604: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Appetit vermindert)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1244

Abbildung 4-605: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Depression)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1245

Abbildung 4-606: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Diarrhö)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1246
Abbildung 4-607: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schwindelgefühl)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1247
Abbildung 4-608: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockenes Auge)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1248
Abbildung 4-609: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockene Haut)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1249
Abbildung 4-610: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Dyspepsie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1250
Abbildung 4-611: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Dyspnoe)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1251
Abbildung 4-612: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ekzem)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1252
Abbildung 4-613: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gesichtsödem)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1253
Abbildung 4-614: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ermüdung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1254
Abbildung 4-615: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Follikulitis)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1255
Abbildung 4-616: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gamma-Glutamyltransferase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1256
Abbildung 4-617: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gastroenteritis)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1257
Abbildung 4-618: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gastroösophageale Refluxerkrankung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1258
Abbildung 4-619: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kopfschmerzen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1259

Abbildung 4-620: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperbilirubinämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1260

Abbildung 4-621: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypercholesterinämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1261

Abbildung 4-622: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperlipidämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1262

Abbildung 4-623: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertonie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1263

Abbildung 4-624: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertriglyzeridämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1264

Abbildung 4-625: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperurikämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1265

Abbildung 4-626: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypokalzämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1266

Abbildung 4-627: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypokaliämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1267

Abbildung 4-628: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypophosphatämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1268

Abbildung 4-629: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Grippe)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1269

Abbildung 4-630: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (grippeähnliche Erkrankung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1270

Abbildung 4-631: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schlaflosigkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1271

Abbildung 4-632: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Leukopenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1272

Abbildung 4-633: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lipase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1273

Abbildung 4-634: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Low-density Lipoprotein erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1274

Abbildung 4-635: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lymphozytenzahl erniedrigt)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1275

Abbildung 4-636: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Muskelspasmen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1276

Abbildung 4-637: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Myalgie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1277

Abbildung 4-638: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Nasopharyngitis)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1278

Abbildung 4-639: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Übelkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1279

Abbildung 4-640: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutropenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1280

Abbildung 4-641: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutrophilenzahl erniedrigt)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1281

Abbildung 4-642: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (nächtliche Schweißausbrüche)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1282

Abbildung 4-643: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ödem peripher)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1283

Abbildung 4-644: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerz in einer Extremität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1284

Abbildung 4-645: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Parästhesie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1285

Abbildung 4-646: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Periorbitalödem)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1286

Abbildung 4-647: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytenzahl vermindert)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1287

Abbildung 4-648: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Pleuraerguss)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1288
Abbildung 4-649: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Pneumonie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1289
Abbildung 4-650: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Juckreiz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1290
Abbildung 4-651: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Fieber)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1291
Abbildung 4-652: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1292
Abbildung 4-653: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag makulo-papulös)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1293
Abbildung 4-654: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Atemwegsinfektion)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1294
Abbildung 4-655: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Rhinorrhö)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1295
Abbildung 4-656: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytopenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1296
Abbildung 4-657: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Infektion der oberen Atemwege)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1297
Abbildung 4-658: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Harnwegsinfektion)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1298
Abbildung 4-659: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Vertigo)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1299
Abbildung 4-660: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Vitamin-D-Mangel)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1300
Abbildung 4-661: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Erbrechen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1301

Abbildung 4-662: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gewicht erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1302

Abbildung 4-663: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Leukozytenzahl erniedrigt)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1303

Abbildung 4-664: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Alaninaminotransferase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1307

Abbildung 4-665: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Anämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1308

Abbildung 4-666: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Hypertonie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1309

Abbildung 4-667: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Lipase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1310

Abbildung 4-668: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutropenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1311

Abbildung 4-669: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutrophilenzahl erniedrigt)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1312

Abbildung 4-670: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytenzahl vermindert)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1313

Abbildung 4-671: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytopenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1314

Abbildung 4-672: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse 1350

Abbildung 4-673: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse 1351

Abbildung 4-674: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse 1352

Abbildung 4-675: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1353

Abbildung 4-676: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ nach Subgruppe „Abstammung: Asiatisch“ – Meta-Analyse 1354

Abbildung 4-677: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ nach Subgruppe „Abstammung: Weiß“ – Meta-Analyse 1355

Abbildung 4-678: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ nach Subgruppe „Abstammung: Andere“ – Meta-Analyse 1356

Abbildung 4-679: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ nach Subgruppe „Abstammung“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI.. 1357

Abbildung 4-680: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – Meta-Analyse 1358

Abbildung 4-681: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – Meta-Analyse..... 1359

Abbildung 4-682: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – Meta-Analyse 1360

Abbildung 4-683: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ nach Subgruppe „Geografische Region“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1361

Abbildung 4-684: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT: Niedrig“ – Meta-Analyse 1365

Abbildung 4-685: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT: Mittel“ – Meta-Analyse 1366

Abbildung 4-686: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT: Hoch“ – Meta-Analyse..... 1367

Abbildung 4-687: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche

Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1368

Abbildung 4-688: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen: 18 - < 65 Jahre“ – Meta-Analyse 1369

Abbildung 4-689: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen: 65 - < 75 Jahre“ – Meta-Analyse 1370

Abbildung 4-690: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen: ≥ 75 Jahre“ – Meta-Analyse 1371

Abbildung 4-691: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1372

Abbildung 4-692: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – ASC4FIRST 1375

Abbildung 4-693: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – ASC4FIRST 1376

Abbildung 4-694: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – ASC4FIRST 1377

Abbildung 4-695: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – ASC4START 1379

Abbildung 4-696: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – ASC4START..... 1380

Abbildung 4-697: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – ASC4START..... 1381

Abbildung 4-698: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – ASC4FIRST 1385

Abbildung 4-699: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – ASC4FIRST 1386

Abbildung 4-700: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Altersgruppen: 18 – < 65 Jahre“ – ASC4FIRST 1387

Abbildung 4-701: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Altersgruppen: 65 – < 75 Jahre“ – ASC4FIRST 1388

Abbildung 4-702: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Altersgruppen: ≥ 75 Jahre“ – ASC4FIRST 1389

Abbildung 4-703: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – ASC4FIRST 1390

Abbildung 4-704: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – ASC4FIRST 1391

Abbildung 4-705: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – ASC4FIRST 1392

Abbildung 4-706: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – ASC4START 1394

Abbildung 4-707: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – ASC4START 1395

Abbildung 4-708: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – ASC4START 1396

Abbildung 4-709: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – ASC4START 1398

Abbildung 4-710: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – ASC4START 1399

Abbildung 4-711: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – ASC4START 1400

Abbildung 4-712: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 18 – 65 Jahre“ – ASC4START 1402

Abbildung 4-713: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 65 – < 75 Jahre“ – ASC4START 1403

Abbildung 4-714: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung“ nach Subgruppe „Altersgruppe: ≥ 75 Jahre“ – ASC4START 1404

Abbildung 4-715: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse 1406

Abbildung 4-716: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse 1407

Abbildung 4-717: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse 1408

Abbildung 4-718: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1409

Abbildung 4-719: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse 1411

Abbildung 4-720: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse 1412

Abbildung 4-721: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse 1413

Abbildung 4-722: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1414

Abbildung 4-723: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ nach Subgruppe „Abstammung: Asiatisch“ – Meta-Analyse..... 1420

Abbildung 4-724: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ nach Subgruppe „Abstammung: Weiß“ – Meta-Analyse 1421

Abbildung 4-725: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ nach Subgruppe „Abstammung: Andere“ – Meta-Analyse 1422

Abbildung 4-726: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ nach Subgruppe „Abstammung“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1423

Abbildung 4-727: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE “ nach Subgruppe „Abstammung: Asiatisch“ – Meta-Analyse 1426

Abbildung 4-728: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ nach Subgruppe „Abstammung: Weiß“ – Meta-Analyse 1427

Abbildung 4-729: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ nach Subgruppe „Abstammung: Andere“ – Meta-Analyse 1428

Abbildung 4-730: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ nach Subgruppe „Abstammung“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1429

Abbildung 4-731: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – ASC4FIRST 1432

Abbildung 4-732: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – ASC4FIRST 1433

Abbildung 4-733: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – ASC4FIRST 1434

Abbildung 4-734: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und

Flüssigkeitsretention)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – Meta-Analyse 1438

Abbildung 4-735: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – Meta-Analyse 1439

Abbildung 4-736: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – Meta-Analyse 1440

Abbildung 4-737: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ nach Subgruppe „Geografische Region“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1441

Abbildung 4-738: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse 1442

Abbildung 4-739: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse 1443

Abbildung 4-740: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1444

Abbildung 4-741: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse 1445

Abbildung 4-742: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse 1446

Abbildung 4-743: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1447

Abbildung 4-744: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 18 - < 65 Jahre“ – Meta-Analyse 1448

Abbildung 4-745: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 65 - < 75 Jahre“ – Meta-Analyse 1449

Abbildung 4-746: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: ≥ 75 Jahre“ – Meta-Analyse 1450

Abbildung 4-747: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1451

Abbildung 4-748: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse 1454

Abbildung 4-749: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse 1455

Abbildung 4-750: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI..... 1456

Abbildung 4-751: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse..... 1457

Abbildung 4-752: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse 1458

Abbildung 4-753: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1459

Abbildung 4-754: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 18 - < 65 Jahre“ – Meta-Analyse 1460

Abbildung 4-755: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 65 - < 75 Jahre“ – Meta-Analyse 1461

Abbildung 4-756: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: ≥ 75 Jahre“ – Meta-Analyse..... 1462

Abbildung 4-757: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1463

Abbildung 4-758: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse 1464

Abbildung 4-759: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse 1465

Abbildung 4-760: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse 1466

Abbildung 4-761: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1467

Abbildung 4-762: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse 1470

Abbildung 4-763: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse 1471

Abbildung 4-764: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse 1472

Abbildung 4-765: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1473

Abbildung 4-766: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse..... 1474

Abbildung 4-767: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse..... 1475

Abbildung 4-768: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse.... 1476

Abbildung 4-769: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1477

Abbildung 4-770: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen)“ nach Subgruppe „Abstammung: Weiß“ – ASC4FIRST..... 1482

Abbildung 4-771: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen)“ nach Subgruppe „Abstammung: Asiatisch/Andere“ – ASC4FIRST 1483

Abbildung 4-772: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse..... 1486

Abbildung 4-773: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse 1487

Abbildung 4-774: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse 1488

Abbildung 4-775: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1489

Abbildung 4-776: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse 1490

Abbildung 4-777: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse 1491

Abbildung 4-778: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse 1492

Abbildung 4-779: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1493

Abbildung 4-780: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – ASC4FIRST 1497

Abbildung 4-781: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – ASC4FIRST 1498

Abbildung 4-782: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – ASC4FIRST 1499

Abbildung 4-783: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse 1501

Abbildung 4-784: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse 1502

Abbildung 4-785: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI 1503

Abbildung 4-786 (Anhang): Patientenfluss der Studie ASCEMBL (Datenschnitt vom 22.03.2023)..... 1659

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	First-Line (Erstlinientherapie)
2G TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor der 2. Generation
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AOE	Arterielle Verschlusserkrankung (Arterial Occlussive Event)
AP	Akzelierte Phase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BAT	Beste verfügbare Therapie (Best Available Therapy)
BCR::ABL1	Breakpoint Cluster Region Abelson-Gen1
BID	Zweimal täglich (Bis in die)
BK	Blastenkrise
BMI	Body-Mass-Index
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHR	Vollständiges hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
cm	Centimeter
c_{max}	Maximale Konzentration (Maximum Concentration)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CML-CP	Chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
Cox-PH-Modell	Cox-Proportional-Hazards-Modell
CS	Compound Symmetry
CSH	Heterogenous Compound Symmetry
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
d. h.	das heißt
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
e.g.	zum Beispiel (exempli gratia)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	EUTOS Long-Term Survival Score
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC-QLQ-CML24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items
EOT	Ende der Behandlung (End of Treatment)
EQ-5D-5L	EuroQol-5-Dimensionen-5-Level
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy – General Item 5
FAS	Full Analysis Set
FFS	Versagensfreies Überleben (Failure Free Survival)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBc	Hepatitis-B-Core-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLGT	High Level Group Term nach MedDRA
HLT	High Level Term nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Interkurrierende Erreignisse
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LLN	Untere Normgrenze (Lower Limit of Normal)
MAR	Missing At Random
Max	Maximum
MCAR	Missing Completely At Random
MCyR	Major Cytogenetic Response
MDASI-CML	M. D. Anderson Symptom Inventory – CML
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Relevanzschwelle (Minimal Important Difference)
Min	Minimum
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures)
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
MR4,0	Tiefes molekulares Ansprechen (4,0-Log-Reduktion)
MR4,5	Tiefes molekulares Ansprechen (4,5-Log-Reduktion)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten

Abkürzung	Bedeutung
n (%)	Anzahl (Anteil) der Patienten
N*	Anzahl der Patienten in der Analyse
n. b.	nicht berechenbar
n. z.	nicht zutreffend
NCI	National Cancer Institute
NMQ	Narrow MedDRA Query
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
p_H	p-Wert des Heterpgenitätstests
Ph+ CML-CP	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PROC MI	SAS-Prozedur für Multiple Imputation
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
QTc	korrigiertes QT-Intervall
QTcF	korrigiertes QT-Intervall / Fridericia-Korrektur
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RQ-PCR	Quantitative Echtzeit-PCR (Real-Time Quantitative PCR)
RR	Relatives Risiko
s. u.	siehe unten
SAF	Safety Set
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
sHR	Subdistribution Hazard Ratio
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	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 UE
TdP	Torsade de Pointes
TFR	Therapiefreie Remission (Treatment Free Remission)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
t_{max}	Zeit bis zur maximalen Konzentration (Time to Maximum Concentration)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRI	Wiederaufnahme der Behandlung (Treatment Re-Initiation)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WPAI-CML	Work Productivity and Activity Impairment - CML
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Asciminib bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) gemäß Zulassung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet. In Modul 3 wurde die zVT für dieses Anwendungsgebiet bereits hergeleitet. In Tabelle 4-1 ist die zVT sowie die für die jeweilige Fragestellung vorliegende Evidenz je Subpopulation zusammenfassend dargestellt.

Die Unterteilung des Anwendungsgebietes in Subpopulationen ergibt sich aus der Historie der Zulassung, aus früheren G-BA-Beratungen (Vorgangsnummern 2021-B-058, 2023-B-340 und 2024-B-301) sowie aus den Leitlinienempfehlungen (1-6). In der vorherigen Version der deutschen Onkopedia-Leitlinie aus dem Jahr 2018 wurde bei der Behandlung der Ph+ CML-CP noch nach Anzahl der Vortherapien entschieden (4). Zudem umfasste die Erstzulassung von Asciminib nur Patienten, die mit mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt waren (5). Inzwischen unterscheidet die aktuelle deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2025 (6) nur noch zwischen therapienaiven Patienten und vorbehandelten Patienten.

Scemblix® wurde am 25.08.2022 für eine Teilpopulation des aktuellen Anwendungsgebiets erstmals zugelassen. Das initiale Anwendungsgebiet lautete: „*Scemblix wird angewendet 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 behandelt wurden*“ (5).

Mit der aktuellen Zulassungserweiterung wurde die Indikation auf alle erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP ausgeweitet (7). Damit umfasst die aktuelle Zulassung im Vergleich zur vorherigen zusätzlich zwei Populationen:

- **therapienaive Patienten (Subpopulation a)**
- **Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie (Teilpopulation b1A)**

Diese beiden Populationen sind Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Die ursprüngliche Population (erwachsene Ph+ CML-CP-Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien) wurde bereits im Rahmen vorheriger AMNOG-Verfahren bewertet (Verfahrensnummer 2022-10-01-D-865 und 2025-06-01-D-1197) (8, 9). In beiden Verfahren wurde vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib im festgestellt (8, 9). Die Teilpopulation b1B aus Tabelle 4-1 (Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt) ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt (9). Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommenen Subpopulationen.

Tabelle 4-1: Übersicht Subpopulationen der Zielpopulation, zVT und Evidenz

<table>
<tr><th>Neues Anwendungsgebiet von Asciminib</th><th colspan="3">Bezeichnung der Patientengruppen</th><th>zVT</th><th>Evidenz</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP</td><td colspan="3">Subpopulation a: Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP)</td><td>Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib</td><td>Meta-Analyse der RCTs ASC4FIRST und ASC4START</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Subpopulation b:
Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP</td><td rowspan="2">Teilpopulation b1: Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt</td><td>Teilpopulation b1A: Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie</td><td rowspan="3">Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib</td><td>Extrapolierte Evidenz (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5)</td></tr>
<tr><td>Teilpopulation b1B: Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien</td><td>RCT ASCEMBL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Teilpopulation b2: Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib keine individualisierte Therapieoption darstellt</td><td>Keine Evidenz</td></tr>
<tr><td colspan="6">RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, Ph+ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Hinweis: Die aktuelle Zulassungserweiterung umfasst im Vergleich zu den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zwei neue Populationen: Subpopulation a (therapienaive Patienten) und Teilpopulation b1A (Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt mit genau einer TKI-Vortherapie). Diese beiden Populationen sind Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Teilpopulation b1B ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt (9). Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommene Subpopulationen.</td></tr>
</table>

Der Zusatznutzen von Asciminib wird in diesem Dossier für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) im Vergleich zu allen TKI-Optionen der zVT (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) abgeleitet.

Für Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) liegt mit der ASCEMBL-Studie Evidenz für eine Teilpopulation vor. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt (b1). Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus in Modul 4 ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (10). Der G-BA stellte in seinem Beschluss zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 vom 20.11.2025 im Gegensatz zu Novartis einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib fest (9). In diesem Verfahren bezog sich das Anwendungsgebiet jedoch nur auf Patienten, die mit mindesten zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt waren. In der vorliegenden Nutzen-

bewertung ist die Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) breiter und umfasst alle vorbehandelten Patienten. Die Evidenz der ASCEMBL-Studie kann auch für Patienten aus Subpopulation b, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind und für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, herangezogen werden. Dies ist medizinisch und methodisch vertretbar, da der zugrundeliegende Krankheitsmechanismus basierend auf dem BCR::ABL1-Fusionsgen sowie die Resistenz- und Intoleranzmuster unabhängig von der Therapielinie sind, aktuelle Leitlinien ein „linien-agnostisches" Vorgehen empfehlen und vom G-BA die gleiche zVT für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien festgelegt wurde. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCELATE, unterstützt durch prädiktive Modellierungen, dass der Zusatznuten für Asciminib auch für Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind, anhand der vorliegenden Evidenz bewertet werden kann. Weitere Details hierzu sind in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben. Die vollumfänglichen und bereits bewerteten Ergebnisse der RCT ASCEMBL befinden sich in Anhang 4-G zu Modul 4 und werden nicht erneut im Rahmen des vorliegenden Moduls 4 gezeigt. Es werden lediglich die statistisch signifikanten Ergebnisse der ASCEMBL-Studie für die Ableitung des Zusatznutzens für Teilpopulation b1A erneut gezeigt.

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Grundlage zur Bewertung für Subpopulation a (neu diagnostizierter Patienten) ist die Evidenz aus den beiden randomisierten, kontrollierten Studien CABL001J12301 (ASC4FIRST) und CABL001J12302 (ASC4START), auf Basis derer eine Meta-Analyse durchgeführt wurde. Für Teilpopulation b1A (Patienten mit genau einer TKI-Vorbehandlung, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt) erfolgt die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Evidenz aus der RCT CABL001A2301 (ASCEMBL). Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (9).

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 4-2: 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). Davon folgende Subpopulationen:	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
		a) Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP b) Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP	
2	**Intervention**	Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	Intervention abweichend
3	**Vergleichstherapie**	Vergleichstherapie je Subpopulation: a) Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib b) 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 chronische 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 Studien wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCTs erfolgte anhand der Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) Statements. Die Informationen zu den Items wurden, soweit möglich, jeweils dem Studienbericht, dem statistischen Analyseplan (SAP) und dem Studienprotokoll entnommen und sind in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten)

Der medizinische Zusatznutzen für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) wurde im direkten Vergleich zu allen drei TKI-Optionen der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib anhand der Meta-Analyse der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START bewertet. Die beiden Studien sind RCTs mit sehr ähnlichem Studienprotokoll und aus medizinischer und methodischer Sicht daher für eine Meta-Analyse geeignet. Zudem sind die beiden Studien aufgrund der Population, Studiengröße, Studiendauer, Art der Intervention und Vergleichstherapie sowie der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Aufgrund des randomisierten Studiendesigns, der adäquaten Komparatoren, des 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 beiden Studie ASC4FIRST und ASC4START als „hoch“ einzustufen. Insgesamt bietet die Meta-Analyse der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse sowie die Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikanten Heterogenitätstest in der Meta-Analyse zu Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst:

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikanten Heterogenitätstest in der Meta-Analyse

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Morbidität				
Zeit bis zum MMR	ASC4FIRST	HR: 1,78 [1,40; 2,27]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	HR: 0,99 [0,81; 1,20]	0,921	
Kumulative Inzidenz des MMR	ASC4FIRST	sHR: 1,89 [1,50; 2,38]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	sHR: 1,11 [0,91; 1,34]	0,243	
MMR zu Woche 12[b]	ASC4FIRST	RR: 3,60 [2,16; 6,01]	< 0,001	n. z.[c]
	ASC4START	RR: 2,21 [1,49; 3,27]	< 0,001	
MMR zu Woche 24[b]	ASC4FIRST	RR: 1,76 [1,40; 2,21]	< 0,001	n. z.[c]
	ASC4START	RR: 1,08 [0,91; 1,27]	0,376	
MMR zu Woche 48[b]	ASC4FIRST	RR: 1,44 [1,21; 1,72]	< 0,001	n. z.[c]
	ASC4START	RR: 1,01 [0,88; 1,16]	0,912	
MMR zu Woche 96[b]	ASC4FIRST	RR: 1,47 [1,26; 1,73]	< 0,001	n. z.[c]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte	ASC4FIRST	HR: 0,49 [0,28; 0,86]	0,011	n. z.[d]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung)	Meta-Analyse	HR: 0,68 [0,52; 0,90]	0,007	0,501
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,43; 0,82]	0,001	0,087

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen)	ASC4FIRST	HR: 0,51 [0,33; 0,78]	< 0,001	0,040
	ASC4START	HR: 0,90 [0,66; 1,23]	0,453	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,52; 0,92]	0,020	0,510
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,41; 0,85]	0,004	0,081
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,51; 0,93]	0,031	0,367
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö)	Meta-Analyse	HR: 0,60 [0,44; 0,83]	< 0,001	0,227
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast)	Meta-Analyse	HR: 0,38 [0,24; 0,61]	< 0,001	0,404
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale Funktionsfähigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,68 [0,50; 0,92]	0,031	0,973
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,72 [0,54; 0,95]	0,024	0,565
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Rollenfunktion)	ASC4FIRST	HR: 0,58 [0,36; 0,93]	0,025	0,037
	ASC4START	HR: 1,08 [0,76; 1,55]	0,587	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben)	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,42; 0,83]	0,003	0,282

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Nebenwirkungen				
FACT-GP5				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,33; 0,69]	< 0,001	0,015
	ASC4START	HR: 0,85 [0,65; 1,12]	0,484	
PRO-CTCAE				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö)				
Häufigkeit	ASC4FIRST	HR: 0,62 [0,44; 0,89]	0,009	0,042
	ASC4START	HR: 1,00 [0,75; 1,33]	0,945	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme)				
Häufigkeit	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,26; 0,57]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	HR: 0,95 [0,67; 1,35]	0,762	
Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,35 [0,23; 0,54]	< 0,001	0,002
	ASC4START	HR: 0,88 [0,60; 1,28]	0,512	
Beeinträchtigung	ASC4FIRST	HR: 0,40 [0,25; 0,65]	< 0,001	0,024
	ASC4START	HR: 0,85 [0,55; 1,30]	0,450	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,57; 0,87]	0,003	0,352
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,61; 0,94]	0,035	0,567
Beeinträchtigung	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,60; 0,96]	0,033	0,717
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,79 [0,64; 0,97]	0,022	0,067

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,67 [0,54; 0,84]	<0,001	0,065
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,49 [0,38; 0,63]	< 0,001	0,086
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,48 [0,37; 0,62]	< 0,001	0,083
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag)				
Präsenz/Abwesenheit	Meta-Analyse	HR: 0,63 [0,50; 0,80]	< 0,001	0,320
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,27; 0,56]	< 0,001	0,745
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,40 [0,27; 0,58]	< 0,001	0,448
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung)				
Beeinträchtigung	ASC4FIRST	HR: 0,57 [0,40; 0,80]	0,001	0,007
	ASC4START	HR: 1,05 [0,79; 1,40]	0,505	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz)				
Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,94 [0,65; 1,35]	0,521	0,031
	ASC4START	HR: 0,56 [0,42; 0,74]	< 0,001	
Gesamtraten UE				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads	Meta-Analyse	HR: 0,74 [0,65; 0,85]	< 0,001	0,346
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,62; 0,92]	0,006	0,446
Therapieabbrüche aufgrund von UE				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse	HR: 0,43 [0,29; 0,66]	< 0,001	0,494

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse	HR: 0,54 [0,33; 0,90]	0,016	0,883
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse)	Meta-Analyse	sHR: 0,46 [0,31; 0,69]	< 0,001	0,984
UE von besonderem Interesse				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])				
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,08 [0,00; 2,02]	0,021	1,000
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,44 [0,22; 0,91]	0,023	0,210
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Ödeme und Flüssigkeitsretention)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,38 [0,22; 0,65]	< 0,001	0,255
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,23; 0,67]	< 0,001	0,307
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n.b.[e]
	Meta-Analyse	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n.b.[e]
Schwerwiegend	ASC4FIRST	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n.b.[e]
	Meta-Analyse	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n.b.[e]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschl. Laborwerte])				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,68 [0,45; 1,03]	0,069	0,021
	ASC4START	HR: 0,35 [0,23; 0,51]	< 0,001	
CTCAE-Grad 1 – 2	ASC4FIRST	HR: 0,71 [0,46; 1,08]	0,114	0,020
	ASC4START	HR: 0,35 [0,24; 0,53]	< 0,001	
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,16; 0,58]	< 0,001	0,393

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeit)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,51 [0,40; 0,65]	< 0,001	0,657
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,50 [0,39; 0,64]	< 0,001	0,657
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (ischämische Herzerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4START	HR: 0,43 [0,19; 1,01]	0,045	n.z.[f]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Erythropenie])				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,45 [0,28; 0,73]	<0,001	0,030
	ASC4START	HR: 1,01 [0,58; 1,75]	0,982	
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,58 [0,40; 0,84]	0,004	0,126
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,28 [0,09; 0,87]	0,019	0,004
	ASC4START	HR: 2,91 [0,94; 9,03]	0,053	
UE nach SOC				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)				
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,28; 0,84]	0,008	0,022
	ASC4START	HR: 1,14 [0,70; 1,86]	0,594	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Herzerkrankungen)				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,10; 0,98]	0,036	0,992
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,29 [0,11; 0,80]	0,011	0,030
	ASC4START	Es sind nicht genügend Ereignisse aufgetreten (siehe Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1)		

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Augenerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,67 [0,47; 0,95]	0,023	0,120
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,79 [0,63; 0,99]	0,041	0,208
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Leber- und Gallenerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 1,56 [0,65; 3,70]	0,312	0,016
	ASC4START	HR: 0,39 [0,19; 0,79]	0,007	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)				
Schwerwiegend	ASC4FIRST	HR: 0,26 [0,09; 0,72]	0,006	0,006
	ASC4START	HR: 2,09 [0,73; 6,01]	0,162	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Untersuchungen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,74 [0,61; 0,90]	0,002	0,599
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,85 [0,55; 1,32]	0,464	0,031
	ASC4START	HR: 0,40 [0,24; 0,68]	< 0,001	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,71 [0,52; 0,96]	0,028	0,029
	ASC4START	HR: 1,13 [0,85; 1,50]	0,399	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,64 [0,52; 0,78]	< 0,001	0,055
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Gefäßerkrankungen)				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 2,05 [1,07; 3,94]	0,028	0,421

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
UE nach PT				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bauch aufgetrieben)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,08 [0,01; 0,59]	0,001	0,994
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Alaninaminotransferase erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,44 [0,28; 0,67]	< 0,001	0,129
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Alopezie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,30 [0,17; 0,55]	< 0,001	0,885
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Anämie)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,45 [0,28; 0,73]	< 0,001	0,026
	ASC4START	HR: 1,06 [0,59; 1,88]	0,860	
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,28 [0,09; 0,87]	0,019	0,006
	ASC4START	HR: 2,66 [0,85; 8,37]	0,081	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Aspartataminotransferase erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,22; 0,63]	< 0,001	0,366
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Rückenschmerzen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,44 [0,21; 0,91]	0,024	0,004
	ASC4START	HR: 1,94 [0,97; 3,88]	0,056	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bilirubin im Blut erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,54 [0,22; 1,30]	0,161	0,033
	ASC4START	HR: 0,14 [0,06; 0,33]	< 0,001	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Kreatinin im Blut erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,42 [0,17; 1,02]	0,048	0,933
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Knochenschmerzen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 3,14 [1,15; 8,58]	0,018	0,249

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Diarrhö)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,62 [0,40; 0,97]	0,034	0,046
	ASC4START	HR: 1,26 [0,74; 2,15]	0,396	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Gesichtsödem)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,05 [0,00; 0,92]	0,001	n.b.[e]
	Meta-Analyse	HR: 0,05 [0,00; 0,92]	0,001	n.b.[e]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hyperbilirubinämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,10; 0,96]	0,032	0,203
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypercholesterinämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,49 [0,25; 0,98]	0,040	0,078
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypertonie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 2,13 [1,26; 3,61]	0,004	0,428
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypokaliämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,25 [0,07; 0,93]	0,026	0,211
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypophosphatämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,17 [0,05; 0,59]	0,002	0,168
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Muskelspasmen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,22; 0,70]	0,001	0,066
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Übelkeit)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,27; 0,85]	0,010	0,004
	ASC4START	HR: 1,52 [0,88; 2,63]	0,134	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Neutropenie)				
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,17; 0,83]	0,012	0,039
	ASC4START	HR: 1,12 [0,58; 2,15]	0,743	

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (peripheres Ödem)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,16; 0,84]	0,014	0,380
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Periorbitalödem)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,16 [0,04; 0,71]	0,006	n.b.[e]
	Meta-Analyse	HR: 0,16 [0,04; 0,71]	0,006	n.b.[e]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Pleuraerguss)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,03 [0,00; 0,55]	< 0,001	1,000
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Ausschlag)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,50; 0,98]	0,038	0,372
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Ausschlag makulo-papulös)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,14; 0,95]	0,031	0,211
Ergänzend dargestellte Endpunkte[g]				
Zeit bis zum MR4,0	Meta-Analyse	HR: 1,47 [1,20; 1,81]	< 0,001	0,204
Zeit bis zum MR4,5	Meta-Analyse	HR: 1,48 [1,15; 1,90]	0,002	0,529
Zeit bis zum Therapieversagen	ASC4FIRST	HR: 0,36 [0,24; 0,54]	< 0,001	0,018
	ASC4START	HR: 0,68 [0,48; 0,95]	0,022	
Ereignisfreies Überleben (EFS)	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,25; 0,60]	< 0,001	0,047
	ASC4START	HR: 0,69 [0,48; 1,00]	0,046	
Versagensfreies Überleben (FFS)	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,22; 0,66]	< 0,001	n.z.[h]

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EFS: ereignisfreies Überleben (event free survival), EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, FFS: versagensfreies Überleben (failure free survival), KI: Konfidenzintervall, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MR4,0/4,5: tiefes molekulares Ansprechen, n.b: nicht berechenbar, n.z.: nicht zutreffend, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis

a: Der p_H-Wert des Heterogenitätstest zeigt an, ob die Ergebnisse der Meta-Analyse oder der Einzelstudien relevant sind. Ist der p_H-Wert < 0,05 so sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Ist der p_H-Wert ≥ 0,05 so sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

b: Es werden exemplarisch und zur besseren Lesbarkeit nur jeweils die Ergebnisse zu Woche 12, 24, 48 und 96 in dieser Tabelle berichtet. Die vollständigen Ergebnisse zu allen Erhebungszeitpunkten können der Tabelle 4-49 und der Tabelle 4-53 entnommen werden.

c: Für die Responderanalyse zum MMR wurde keine Meta-Analyse berechnet.

d: Der EQ-5D-5L wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden.

e: In der ASC4START-Studie sind keine Ereignisse dieser Art aufgetreten, deshalb konnte kein Heterogenitätstest berechnet werden.

f: Ischämische Herzerkrankungen wurden nur in der Studie ASC4START als UE von besonderem Interesse erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden.

g: Diese Endpunkte sind laut der Definition des G-BA nicht per se patientenrelevant und werden daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur ergänzend dargestellt.

h: Das FFS wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Subpopulation b (vorbehandelte Patienten)

Die Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) umfasst sowohl Patienten mit Ph+ CML-CP, die genau eine TKI-Vortherapie erhalten haben, als auch Patienten mit Ph+ CML-CP, die zwei oder mehr TKI-Vortherapien erhalten haben. Gleichzeitig umfasst die Subpopulation b auch Patienten, unabhängig von ihrer Anzahl der TKI-Vortherapien, für die Bosutinib eine geeignete individualisierte Therapieoption darstellt, sowie Patienten, für die dies nicht der Fall ist.

Die Studie ASCEMBL bildet, wie in 4.3.1.1.5 beschrieben ist, eine geeignete Datengrundlage zur Bewertung von allen vorbehandelten Patienten, für die Bosutinib eine geeignete individualisierte Therapieoption darstellt. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde der Zusatznutzen für Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien bereits im Modul 4 des Dossiers zum Nutzenbewertungsverfahren von Asciminib nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan Drugs gezeigt (2025-06-01-D-1197) (10). Der G-BA stellte in diesem Verfahren einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zVT fest (9). Diese Teilpopulation (b1B) ist daher nicht erneut Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse sind zur erstmaligen Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten mit Ph+ CML-CP geeignet, die genau eine Vortherapie erhalten haben und für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt (Teilpopulation b1A).

Die vollumfänglichen und bereits bewerteten Ergebnisse der RCT ASCEMBL befinden sich in Anhang 4-G zu Modul 4 und werden nicht erneut im Rahmen des vorliegenden Moduls 4 gezeigt. Es werden lediglich die statistisch signifikanten Ergebnisse der ASCEMBL-Studie und die Ableitung des Zusatznutzen für Teilpopulation b1A im vorliegenden Abschnitt 4.1 sowie in Abschnitt 4.4 erneut gezeigt.

In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie ASCEMBL wurde 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. Die statistisch signifikanten Ergebnisse der ASCEMBL-Studie sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-4: 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
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
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[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
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
Ergänzend dargestellte Endpunkte[h]		
Zeit bis zum Therapieversagen	HR: 0,41 [0,29; 0,56]	< 0,001
MR4,5 zu Woche 24[i]	RR: 6,77 [0,90; 51,05]	0,026
MR4,5 bis zu Woche 24[i]	RR: 7,25 [0,96; 54,48]	0,019
MR4,5 zu Woche 48[i]	RR: 5,80 [0,76; 44,27]	0,048
CCyR zu/bis zu Woche 24[j]	RR: 1,72 [1,06; 2,79]	0,019
CCyR zu Woche 48[j]	RR: 1,90 [1,11; 3,27]	0,012
CCyR zu Woche 96[j]	RR: 2,46 [1,32; 4,58]	0,001

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest), CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D: EuroQol 5-dimension, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MR: Molekulares Ansprechen (molecular response), PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), SUE: schwerwiegende UE, UE: unerwünschte Ereignisse, VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus

a: Die im vorherigen Dossier berichteten Auswertungen basierten 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.

i: Bei den verbleibenden Operationalisierungen zum MR4 und MR4,5 ergaben sich keine statisch 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).

j: Bei den verbleibenden Operationalisierungen zum CCyR ergaben sich keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib (CCyR bis zu Woche 48/96, Dauer des CCyR).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten)

Durch große Fortschritte in der Therapie hat sich die Ph+-CML-CP von einer potenziell tödlichen Erkrankung zu einem chronischen Leiden entwickelt, bei dem die Patienten eine normale Lebenserwartung aufweisen und somit eine langfristige medikamentöse Behandlung benötigen; damit steigt der Bedarf an hochwirksamen und verträglichen Behandlungsoptionen. Insbesondere für neu diagnostizierte CML-CP-Patienten besteht ein ungedeckter Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen, die hochwirksam sind und gleichzeitig unerwünschte Ereignisse minimieren.

Asciminib ist der erste Vertreter der STAMP-Klasse (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket). Als einziger zugelassener TKI hemmt Asciminib die Kinaseaktivität von BCR::ABL1 über eine allosterische ABL1-Bindung (11). Im Gegensatz zu bisherigen Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib), deren geringe Spezifität vielfach zu Off-Target-Nebenwirkungen führt, vermeidet Asciminib durch die hohe Selektivität solche Effekte weitgehend (11, 12).

Ein wichtiges Therapieziel bei CML ist die behandlungsfreie Remission (Treatment Free Remisssion; TFR), was das Absetzen der Therapie nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission bedeutet, ohne dass die Erkrankung erneut auftritt (13). Für Patienten bedeutet dies den Wegfall einer Dauertherapie mit potenziell vielen Nebenwirkungen, weniger langfristige Risiken (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse) sowie eine bessere Lebensqualität (z. B. Möglichkeit einer Schwangerschaft ohne Dauertherapie mit TKI und somit mit geringerem Risiko für Fehlbildungen beim Kind) (14). Viele Betroffene streben eine TFR an, doch mit den aktuellen TKIs gelingt es nur etwa der Hälfte der Patienten, die Behandlung dauerhaft absetzen zu können (15, 16). Daher werden nach wie vor gut verträgliche und hochwirksame Therapien benötigt, um mehr Patienten eine dauerhafte TFR zu ermöglichen (16). Asciminib könnte aufgrund seines günstigen Wirk- und Nebenwirkungsprofils einen solchen bedeutsamen Zusatznutzen für neu diagnostizierte CML-Patienten bieten.

Die vorliegende Bewertung der Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) beruht auf der Meta-Analyse der beiden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien ASC4FIRST und ASC4START. Die Vergleichstherapie in der Studie ASC4FIRST ist ein vom Prüfarzt ausgewählter TKI – Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib – wobei Patienten, für die vor Randomisierung Bosutinib vom Prüfarzt ausgewählt wurde, nicht in die Analysepopulation für die Auswertungen in diesem Dossier aufgenommen wurden, da Bosutinib nicht Bestandteil der zVT ist. In der Studie ASC4START stellt Nilotinib die Vergleichstherapie dar. Die Patienten aus dem Nilotinib-Arm der ASC4START-Studie wurden für die Meta-Analyse, die auf individuellen Patientendaten basierte, zu den Patienten gezählt, welche in der ASC4FIRST-Studie mit Nilotinib behandelt wurden. Die Meta-Analyse der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START liefert somit Evidenz gegenüber allen drei TKI-Optionen der zVT (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

Die Meta-Analyse der beiden RCTs bietet eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (Evidenzstufe 1a) bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Meta-Analyse ist daher als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Eine Übersicht über den abgeleiteten Zusatznutzen von Asciminib für Patienten der Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) ist in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Meta-Analyse zu den Studien ASC4FIRST und ASC4START

Endpunkte	Zusatznutzen
Morbidität	**+**
Zeit bis zum MMR	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Items Ermüdung, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Skala Symptomlast)	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	**+**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale/soziale Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion)	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben)	+
Nebenwirkungen	**+**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö, Ödeme, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Ausschlag, Erbrechen, Ermüdung, Juckreiz)	+
Gesamtraten UE (Zeit bis zum ersten Auftreten von UE/schweren UE)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE/schweren UE, die zum Therapieabbruch führten	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis, Ödeme und Flüssigkeitsretention, Hepatotoxizität, Überempfindlichkeit, ischämische Herzerkrankungen, Erythropenie)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Herzerkrankungen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Augenerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Leber- und Gallenerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Gefäßerkrankungen)	-

Endpunkte	Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bauch aufgetrieben, Alaninaminotransferase erhöht, Alopezie, Anämie, Aspartataminotransferase erhöht, Rückenschmerzen, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Diarrhö, Gesichtsödem, Hyperbilirubinämie, Hypercholesterinämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Muskelspasmen, Übelkeit, Neutropenie, peripheres Ödem, Periorbitalödem, Pleuraerguss, Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Knochenschmerzen, Hypertonie)	-
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis + statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib – statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib	

Da auf Basis der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START eine Meta-Analyse im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) durchgeführt wurde, besteht der Zusatznutzen gegenüber allen drei TKI-Optionen der zVT (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib). Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber allen zVT-Optionen begründet sich wie folgt:

- Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie **Mortalität** ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

- Für den Endpunkt **Zeit bis zum MMR** in der Kategorie **Morbidität** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib). Im Median erreichten die Patienten aus dem Asciminib-Arm ein MMR nach 24,3 Wochen, während es bei den Patienten im Vergleichsarm mit 47,1 Wochen fast doppelt so lange dauerte, bis sie im Median ein MMR erreichten. 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 ≤ 0,1 % reduziert wurden. Da ein Fortschreiten der Krankheit nach Erreichen dieses Grades der Zytoreduktion selten ist, ist das Erreichen eines MMR prädiktiv für eine CML-spezifische Überlebensrate von nahezu 100 %. Es handelt sich somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.

- Für den Endpunkt **Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte**, ebenfalls aus der Kategorie **Morbidität,** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

- Im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) wurden mit Asciminib statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegender bzw. belastender **Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30** und **EORTC QLQ-CML24** nachgewiesen. Asciminib-Patienten berichteten eine insgesamt geringere Verschlechterung der Symptomlast (EORTC QLQ-CML24) als Patienten, die mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib behandelt wurden. Darüber hinaus wurde über den Fragebogen EORTC-QLQ-C30 festgestellt, dass sich unter Asciminib vor allem die Symptome „Ermüdung", „Übelkeit und Erbrechen", „Schmerzen", „Schlaflosigkeit", „Appetitverlust", „Obstipation" und „Diarrhö" statistisch signifikant weniger verschlechterten als unter Imatinib, Nilotinib und Dasatinib.

- Insgesamt handelt es sich bei den Endpunkten zur Morbidität (MMR, EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30, EOTC-QLQ-CML24) um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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 dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

- Für die Endpunkte **Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte** und **Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte** in der Kategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib). Bei den Skalen „Emotionale Funktionsfähigkeit", „Soziale Funktionsfähigkeit", „Rollenfunktion" und „Auswirkungen auf das tägliche Leben" berichteten Asciminib-Patienten eine statistisch signifikante geringere Verschlechterung als Patienten aus dem Vergleichsarm. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** damit ein **geringer Zusatznutzen**.

- Wie die Ergebnisse zu **Nebenwirkungen** zeigen, ist Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) insgesamt mit einer relevanten Vermeidung von unter anderem schweren UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von schweren UE assoziiert. Zudem traten unter Asciminib zahlreiche UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT statistisch signifikant seltener auf als unter Imatinib/Nilotinib/Dasatinib. So traten z. B. schwere Herzerkrankungen, Augenerkrankungen, Alopezie, Ödeme, Muskelspasmen, Pleuraergüsse und Ausschläge statistisch signifikant seltener unter Asciminib als unter Imatinib/Nilotinib/Dasatinib auf. Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Asciminib zeigten sich demgegenüber bei nur sehr wenigen UE (Gefäßerkrankungen, Hypertonie, Knochenschmerzen), die gut behandelbar bzw. nicht schwerwiegend waren.

- Bestätigt werden die Vorteile von Asciminib bei den UE durch zwei patientenberichtete Endpunkte, die mit den Fragebögen **FACT-GP5** und **PRO-CTCAE** erhoben wurden. In diesen Fragebögen zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib und kein einziger Nachteil von Asciminib. Beispielsweise wurde in diesen Fragebögen durch die Patienten berichtet, dass das UE „Kopfschmerzen“ im Asciminib-Arm weniger häufig, weniger stark und weniger beeinträchtigend war als unter Imatinib/Nilotinib/Dasatinib. Weitere statistisch signifikante Vorteile zeigten sich zudem bei den UE „Ausschlag“, „Erbrechen“, „Übelkeit“, „Muskelschmerzen“, „Ödeme“, „Ermüdung“, „Diarrhö“ und „Juckreiz“.

- Unter Abwägung des Schweregrades, der Häufigkeit und der klinischen Relevanz der UE überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit gemäß den Kriterien der AM-NutzenV in der Kategorie **Nebenwirkungen** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

Zusammenfassend zeigte sich unter Asciminib gegenüber Imatinib, Nilotinib und Dasatinib gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Zeit bis zum MMR, Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CML24), einer Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CML24) sowie einer relevanten Vermeidung von schweren UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von schweren UE bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer UE (geringere Gesamtraten UE, UE von besonderem Interesse, UE nach SOC und PT). Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib konnten in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse gezeigt werden, was die Konsistenz und Aussagekraft der Ergebnisse unterstreicht.

In der Gesamtschau ergibt sich für Asciminib **ein Beleg für einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für neu diagnostizierte erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Subpopulation b (vorbehandelte Patienten)

Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus vom G-BA ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (9). Die untersuchte Patientenpopulation waren erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellte (Teilpopulation b1B).

Die Ergebnisse der Studie ASCEMBL gelten auch für das neue Anwendungsgebiet für die Teilpopulation b1A von Subpopulation b. Diese Teilpopulation umfasst Patienten mit Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt und die genau eine TKI-Vortherapie erhalten haben. Dies ist medizinisch und methodisch vertretbar, da der zugrunde-

liegende Krankheitsmechanismus basierend auf dem *BCR::ABL1*-Fusionsgen sowie die Resistenz- und Intoleranzmuster unabhängig von der Therapielinie sind, aktuelle Leitlinien ein „linien-agnostisches“ Vorgehen empfehlen und vom G-BA die gleiche zVT für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien festgelegt wurde. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCELATE, unterstützt durch prädiktive Modellierungen, dass der Zusatznuten für Asciminib auch für Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind, anhand der vorliegenden Evidenz bewertet werden kann. Weitere Details hierzu sind in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben. Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert (10) und daraus vom G-BA ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (9). In Tabelle 4-6 ist der Zusatznutzen für die Teilpopulation b1A von Subpopulation b zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-6: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL basierend auf Modul 4 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 (Datenschnitt: 22.03.2023[a])

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib (gemäß Modul 4, Verfahren 2025-06-01-D-1197)
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, Hepatotoxizität[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)	–

MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory for chronic myeloid leukemia, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PT: Preferred Term, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), UE: unerwünschte Ereignisse, vs.: versus

\+ statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib

– statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib

a: Die im vorherigen Dossier (2025-06-01-D-1197) (10) berichteten Auswertungen basierten 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)

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib (gemäß Modul 4, Verfahren 2025-06-01-D-1197)
d: Relevanzschwelle in Höhe von 1,5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) e: Einschließlich Laborparameter	

Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus in Modul 4 ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (10). In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu diesem Verfahren wurde im Gegensatz zu Novartis ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet (9).

Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib für Teilpopulation b1A begründet sich aus Sicht von Novartis und gemäß Modul 4 aus dem Verfahren 2025-06-01-D-1197 wie folgt (10):

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

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

- Im Vergleich zu Bosutinib wurden mit Asciminib statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegender bzw. belastender **Symptomatik gemäß M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI-CML)** nachgewiesen **(„Übelkeit", „Appetitlosigkeit", „Erbrechen", „Diarrhö")**. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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 gemäß den Kriterien der AM-NutzenV 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 UE von besonderem Interesse und UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (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 (UE von besonderem Interesse/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 gemäß den Kriterien der AM-NutzenV in der Kategorie **Nebenwirkungen** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

Zusammenfassend zeigte sich nach der Einschätzung von Novartis in Modul 4 zum Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 unter Asciminib gegenüber Bosutinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Verdoppelung des Anteils an 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, UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT). In der Gesamtschau ergab sich für Asciminib aus Sicht von Novartis ein Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation b1B von Subpopulation b. Diese Teilpopulation umfasst Patienten mit Ph+ CML-CP mit mindestens zwei TKI-Vortherapien, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt. Der G-BA veröffentlichte am 20.11.2025 den Beschluss zu diesem Nutzenbewertungsverfahren (2025-06-01-D-1197) und leitete auf Basis der Evidenz aus der ASCEMBL-Studie im Gegensatz zu Novartis einen **Hinweis auf einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zur zVT für erwachsene Patienten mit Ph+-CML-CP ab, die bereits mit mindestens zwei TKI vorbehandelt waren und für die Bosutinib die individualisierte Therapie darstellt. Die Teilpopulation b1B ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt (9). Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommenen Subpopulationen.

Da die Evidenz der Studie ASCEMBL aus Sicht von Novartis auch für Patienten der Teilpopulation b1A geeignet ist, ergibt sich analog zum G-BA-Beschluss vom 20.11.2025 ein **Hinweis auf einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zur zVT für erwachsene Patienten mit Ph+-CML-CP, die mit genau einem TKI vorbehandelt waren und für die Bosutinib die individualisierte Therapie darstellt (**Teilpopulation b1A**).

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.

Zielsetzung und betrachtetes Patientenkollektiv

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Asciminib bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) gemäß Zulassung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet. In Modul 3 wurde die zVT für dieses Anwendungsgebiet bereits hergeleitet. In Tabelle 4-7 ist die zVT sowie die für die jeweilige Fragestellung vorliegende Evidenz je Subpopulation zusammenfassend dargestellt.

Die Unterteilung des Anwendungsgebietes in Subpopulationen ergibt sich aus der Historie der Zulassung, aus früheren G-BA-Beratungen (Vorgangsnummern 2021-B-058, 2023-B-340 und 2024-B-301) sowie aus den Leitlinienempfehlungen (1-6). In der vorherigen Version der deutschen Onkopedia-Leitlinie aus dem Jahr 2018 wurde bei der Behandlung der Ph+ CML-CP noch nach Anzahl der Vortherapien entschieden (4). Zudem umfasste die Erstzulassung von Asciminib nur Patienten, die mit mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt waren (5). Inzwischen unterscheidet die aktuelle deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2025 (6) nur noch zwischen therapienaiven Patienten und vorbehandelten Patienten.

Scemblix® wurde am 25.08.2022 für eine Teilpopulation des aktuellen Anwendungsgebiets erstmals zugelassen. Das initiale Anwendungsgebiet lautete: „*Scemblix wird angewendet 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 behandelt wurden*“ (5).

Mit der aktuellen Zulassungserweiterung wurde die Indikation auf alle erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP ausgeweitet (7). Damit umfasst die aktuelle Zulassung im Vergleich zur vorherigen zusätzlich zwei Populationen:

- **therapienaive Patienten (Subpopulation a)**
- **Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie (Teilpopulation b1A)**

Diese beiden Populationen sind Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Die ursprüngliche Population (erwachsene Ph+ CML-CP-Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien) wurde bereits im Rahmen vorheriger AMNOG-Verfahren bewertet (Verfahrensnummer 2022-10-01-D-865 und 2025-06-01-D-1197) (8, 9). In beiden Verfahren wurde vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib festgestellt. Die Teilpopulation b1B aus Tabelle 4-1 (Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt) ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt (9). Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommene Subpopulationen.

Tabelle 4-7: Übersicht Subpopulationen der Zielpopulation, zVT und Evidenz

<table>
<tr><th>Neues Anwendungsgebiet von Asciminib</th><th colspan="3">Bezeichnung der Patientengruppen</th><th>zVT</th><th>Evidenz</th></tr>
<tr><td rowspan="5">Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP</td><td colspan="3">Subpopulation a: Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP)</td><td>Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib</td><td>Meta-Analyse der RCTs ASC4FIRST und ASC4START</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Subpopulation b:
Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP</td><td rowspan="2">Teilpopulation b1: Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt</td><td>Teilpopulation b1A: Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP mit genau einer TKI-Vortherapie</td><td rowspan="3">Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib</td><td>Extrapolierte Evidenz (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5)</td></tr>
<tr><td>Teilpopulation b1B: Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien</td><td>RCT ASCEMBL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Teilpopulation b2: Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib keine individualisierte Therapieoption darstellt</td><td>Keine Evidenz</td></tr>
<tr><td colspan="5">RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, Ph+ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Hinweis: Die aktuelle Zulassungserweiterung umfasst im Vergleich zu den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zwei neue Populationen: Subpopulation a (therapienaive Patienten) und Teilpopulation b1A (Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt mit genau einer TKI-Vortherapie). Diese beiden Populationen sind Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Teilpopulation b1B ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt. Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommene Subpopulationen.</td></tr>
</table>

Der Zusatznutzen von Asciminib wird in diesem Dossier für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) im Vergleich zu allen TKI-Optionen der zVT (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) abgeleitet.

Für Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) liegt mit der ASCEMBL-Studie Evidenz für eine Teilpopulation vor (b1). Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt. Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus in Modul 4 ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (10). Der G-BA stellte in seinem Beschluss zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 vom 20.11.2025 im Gegensatz zu Novartis einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib fest (9). In diesem Verfahren bezog sich das Anwendungsgebiet jedoch nur auf Patienten, die mit min-

destens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt waren. In der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) breiter und umfasst alle vorbehandelten Patienten. Die Evidenz der ASCEMBL-Studie kann auch für Patienten aus Subpopulation b, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind und für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, herangezogen werden. Dies ist medizinisch und methodisch vertretbar, da der zugrundeliegende Krankheitsmechanismus basierend auf dem *BCR::ABL1*-Fusionsgen sowie die Resistenz- und Intoleranzmuster unabhängig von der Therapielinie sind, aktuelle Leitlinien ein „linien-agnostisches" Vorgehen empfehlen und vom G-BA die gleiche zVT für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien festgelegt wurde. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCELATE, unterstützt durch prädiktive Modellierungen, dass der Zusatznuten für Asciminib auch für Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind, anhand der vorliegenden Evidenz bewertet werden kann. Weitere Details hierzu sind in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben. Die vollumfänglichen und bereits bewerteten Ergebnisse der RCT ASCEMBL befinden sich in Anhang 4-G zu Modul 4 und werden nicht erneut im Rahmen des vorliegenden Moduls 4 gezeigt. Es werden lediglich die statistisch signifikanten Ergebnisse der ASCEMBL-Studie und die Ableitung des Zusatznutzens für Teilpopulation b1A erneut gezeigt.

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung und die damit hier relevante Intervention ist der Inhibitor der ABL/BCR::ABL1-Tyrosinkinase **Asciminib** (Scemblix®). Die gemäß Fachinformation empfohlene Tagesgesamtdosis von Asciminib beträgt 80 mg. Asciminib kann oral entweder mit 80 mg einmal täglich etwa zur gleichen Tageszeit oder mit 40 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden (7). Die Behandlung mit Asciminib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Anfangsdosis beträgt 80 mg einmal täglich oder 40 mg zweimal täglich, während die reduzierte Dosis 40 mg einmal täglich bzw. 20 mg zweimal täglich beträgt. Die Dosis kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit gemäß den Angaben der Fachinformation angepasst werden (7).

Vergleichstherapie

In diesem Dossier werden die Daten der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START in einer Meta-Analyse für die Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) sowie im Anhang 4-G zu Modul 4 die bereits bewerteten Daten der RCT ASCEMBL für die Teilpopulation b1A (Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt) gezeigt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) wurde in Modul 3 Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib hergeleitet. Die Meta-Analyse der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START liefert Evidenz für den Vergleich von Asciminib gegenüber allen Therapieoptionen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) wurde in Modul 3 eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib hergeleitet. Die RCT ASCEMBL ist eine direkt vergleichende Studie mit Bosutinib als Komparator. Diese Studie liefert im vorliegenden Dossier Evidenz für die Patienten der Teilpopulation b1A (Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt). Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus in Modul 4 ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (10). Der G-BA leitete im Gegensatz zu Novartis in diesem Nutzenbewertungsverfahren basierend auf den Daten der ASCEMBL-Studie einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Asciminib ab (9). Dieser Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bezog sich im Verfahren 2025-06-01-D-1197 auf erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die mit mindestens zwei TKI vorbehandelt waren und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt (Teilpopulation b1B). Die Teilpopulation b1B aus ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt (9). Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommenen Subpopulationen.

Gemäß Fachinformation von **Imatinib** (Glivec®) beträgt die empfohlene Dosierung bei erwachsenen Patienten in der chronischen Phase der CML 400 mg pro Tag. Eine Dosiserhöhung von 400 mg auf 600 mg oder 800 mg kann bei Abwesenheit schwerer Nebenwirkungen und bei Fehlen nicht-Leukämiebedingter Neutropenie oder Thrombozytopenie unter Umständen in Betracht gezogen werden. Voraussetzung für die Dosiserhöhung ist eine Progression der Erkrankung, keine zufriedenstellende hämatologische Remission nach mindestens 3 Monaten Behandlung, eine fehlende zytogenetische Remission nach 12 Monaten Behandlung oder der Verlust einer vorher erreichten hämatologischen und/oder zytogenetischen Remission (17).

Gemäß Fachinformation von **Nilotinib** (Tasigna®) beträgt die empfohlene Dosis 300 mg zweimal täglich bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase und 400 mg zweimal täglich bei Patienten mit CML in der chronischen Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung. Bei geeigneten erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) CML in der chronischen Phase, die über mindestens drei Jahre mit 300 mg Nilotinib zweimal täglich behandelt wurden, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden, wenn eine tiefe molekulare Remission unmittelbar vor Absetzen der Therapie mindestens ein Jahr angedauert hat. Toxizitätsanzeichen können eine Unterbrechung der Therapie oder eine Dosisreduktion gemäß den Angaben der Fachinformation erforderlich machen (18).

Gemäß Fachinformation von **Dasatinib** (Sprycel®) erfolgt die Dosierung abhängig vom Körpergewicht. Es wird einmal täglich oral entweder als Pulver zur Herstellung einer Suspension oder als Filmtabletten verabreicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg beträgt die tägliche Dosis 12 ml bzw. 120 mg. Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht gelten geringere Dosen entsprechend den Angaben in der Fachinformation von Dasatinib. Je nach Ansprechen der Patienten und Verträglichkeit wird in der Fachinformation eine Steigerung oder Reduktion der Dosis empfohlen (19).

Gemäß Fachinformation von **Bosutinib** (Bosulif®) beträgt die empfohlene Dosis 400 mg einmal täglich bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP und 500 mg täglich bei Patienten mit Ph+ CML-CP mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung. Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen oder bei besonderen Patientengruppen sind entsprechend den Angaben in der Fachinformation möglich (20).

Gemäß Fachinformation von **Ponatinib** (Iclusig®) beträgt die empfohlene Startdosis 45 mg einmal täglich. Für Patienten mit einem guten zytogenetischen Ansprechen sollte eine Dosisreduktion auf 15 mg erwogen werden. Zudem sollte bei Auftreten von Nebenwirkungen eine Dosisanpassung oder das Aussetzen der Behandlung gemäß Fachinformation in Betracht gezogen werden (21).

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. Weitere Details zu den Endpunkten und Operationalisierungen, die diesem Dossier zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2 im Detail beschrieben.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden nur RCTs (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCTs (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 tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP). Davon folgende Subpopulationen: a) Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP b) Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	**Intervention**	Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	Intervention abweichend
3	**Vergleichstherapie**	Vergleichstherapie je Subpopulation: a) Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib b) 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**	RCTs, Meta-Analysen von RCTs	Andere Studientypen als RCTs (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 chronische 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. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974).

Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde ab 1991 bis einschließlich September 2025 vollständig durchsucht. 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 Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

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

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

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

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Studienregistersuche erfolgte eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce).

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 –ergebnissen[1]. 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 RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Asciminib im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht. Für Asciminib liegen im relevanten Anwendungsgebiet zwei Nutzenbewertungen mit den Vorgangsnummern 2022-10-01-D-865 und 2025-06-01-D-1197 vor. Diese entsprechen der Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan Drug zum Zeitpunkt der Markteinführung sowie der erneuten Nutzenbewertung aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzschwelle. Beide Nutzenbewertungen basieren auf der Studie ASCEMBL. Es wurden keine weiteren Nutzenbewertungen zu Asciminib im relevanten Anwendungsgebiet auf der

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

Internetseite des G-BA identifiziert. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Verfahrensordnung nicht.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und 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-Statements[4] 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 RCTs 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.

[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.

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 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 vorliegende Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter oder vorbehandelter Ph+ CML-CP wurden die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START identifiziert, die für die Nutzenbewertung der Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) herangezogen werden können. Für die Nutzenbewertung der Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) wurde die ASCEMBL-Studie identifiziert. Da die Daten der ASCEMBL-Studie bereits in einem früheren Verfahren in Modul 4 präsentiert wurden (10) und daraus vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib abgeleitet wurde (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (9), werden die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte der ASCEMBL-Studie nicht erneut in diesem Modul 4 aufgeführt. Die Ergebnisse zur ASCEMBL-Studie können dem Anhang 4-G entnommen werden.

Im Folgenden sind die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den Studien ASC4FIRST und ASC4START erhoben wurden, sowie deren Ergebnisdarstellung und Statistik für das vorliegende Dossier beschrieben.

Patientencharakteristika

Für die Teilnehmer der Studien ASC4FIRST und ASC4START werden die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt:

Tabelle 4-9: Darstellung der Patientencharakteristika je Studie

Patientencharakteristika	ASC4FIRST	ASC4START
Alter	ja	ja
Altersgruppe	ja	ja
Körpergröße	ja	ja
Körpergewicht	ja	ja
Body Mass Index (BMI)	ja	ja
Zeit seit der ersten Diagnose der CML	ja	ja
Anteil der Blasten im Knochenmark	ja	ja
Anteil der Promyelozyten im Knochenmark	ja	ja
Anteil der Blasten und Promyelozyten im Knochenmark	ja	ja
Anteil der Ph+-Metaphasen im Knochenmark	ja	ja
Geschlecht	ja	ja
Abstammung	ja	ja
Ethnische Zugehörigkeit	ja	ja
Geographische Region	ja	ja
European Treatment and Outcome Study (EUTOS) long-term survival (ELTS)-Score	ja	ja
Vor der Randomisierung ausgewählter TKI	ja	nein[a]
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status	ja	ja
Extramedulläre Beteiligung	ja	ja
Majores zytogenetisches Ansprechen (MCyR) im Knochenmark	ja	nein[b]
Vorherige Therapie mit TKI	ja	ja
Vorherige Therapie mit Nicht-TKI	ja	ja

BMI: Body Mass Index, CML: chronische myeloische Leukämie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ELTS-Score: EUTOS long-term survival-Score, EUTOS: European Treatment and Outcome Study for Chronic Myeloid Leukemia, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen, Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

a: Da in der Studie ASC4START Nilotinib die einzige Vergleichstherapie darstellt, war keine Auswahl eines TKI vor der Randomisierung nötig.

b: Das MCyR wurde in der Studie ASC4START nicht erhoben.

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (22). Im Speziellen sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen patienten-

relevante Zielgrößen. Ein Überblick der in diesem Dossier dargestellten Endpunkte ist in Tabelle 4-10 zusammengefasst.

Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte Endpunkte pro Studie

Endpunkte und Operationalisierung[a]	ASC4FIRST	ASC4START
Mortalität		
Gesamtüberleben		
• Zeit bis zum Todesfall	ja	ja
Morbidität		
Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response; MMR)		
• Zeit bis zum MMR (Hauptanalyse)	ja	ja
• Dauer des MMR (ergänzend)	ja	ja
• Kumulative Inzidenz (Competing Risk Analyse, ergänzend)	ja	ja
• Responderanalyse zu allen geplanten Zeitpunkten der Datenerhebung (ergänzend)	ja	ja
Tiefes molekulares Ansprechen (MR4,0; MR4,5) (ergänzend)		
• Zeit bis zum MR4,0	ja	ja
• Zeit bis zum MR4,5	ja	ja
• Dauer des MR4,0	ja	ja
• Dauer des MR4,5	ja	ja
Therapieversagen (ergänzend)		
• Zeit bis zum Therapieversagen	ja	ja
Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)		
• Zeit bis zur Progression oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache	ja	ja
Ereignisfreies Überleben (event free survival, EFS) (ergänzend)		
• Zeit bis zum Ereignis oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache	ja	ja
Versagensfreies Überleben (failure free survival, FFS) (ergänzend)		
• Zeit bis zum Rezidiv oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache	ja	nein[b]
Progression in die Blastenkrise		
• Zeit bis zur Progression in die Blastenkrise	ja	ja
Gesundheitszustand gemäß EuroQol 5 Dimensions EQ-5D visuelle Analogskala (VAS)		
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	ja	nein[c]
Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)		
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	ja	ja
Symptomskalen des EORTC QLQ-CML24		
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	ja	ja
Lebensqualität		
Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30		
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	ja	ja

Endpunkte und Operationalisierung[a]	ASC4FIRST	ASC4START
Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-CML24		
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	ja	ja
Nebenwirkungen		
Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5 (FACT-GP5)		
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt	ja	ja
Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)		
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
• Zeit bis zum ersten Auftreten von UE:		
o Gesamtraten UE (jeglichen Schweregrads, schwere UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE)	ja	ja
o UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads, CTCAE-Grad 1 – 2, CTCAE-Grad ≥ 3, schwerwiegende UE von besonderem Interesse	ja	ja
o UE, schwere UE, SUE nach SOC und PT	ja	ja

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EFS: ereignisfreies Überleben (event free survival), EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, FFS: versagensfreies Überleben (failure free survival), MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MR4,0/4,5: Tiefes molekulares Ansprechen, PFS: progression free survival, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis

a: Details zur Operationalisierung siehe Kapitel 4.3.1.3

b: Das FFS wurde in der Studie ACS4START nicht erhoben.

c: Der EQ-5D wurde in der Studie ASC4START nicht erhoben.

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 (23). 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. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-Up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten unter anderem die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer (23). Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

Therapieansprechen

a) 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*$^{IS} \leq 0{,}1$ % (24). 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 (25, 26).

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 Gesamtüberleben (95,3 % vs. 89,8 %) und PFS (95,3 % vs. 86,8 %) nach 5 Jahren assoziiert (Responder vs. Non-Responder) (27). 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 (28). 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 (6, 25, 26). 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]*" (29). Des Weiteren erkennt der G-BA das MMR als „*relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung*" in der klinischen Praxis an (30).

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 (31, 32). 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 (33). 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 (34).

Insgesamt ist das Erreichen eines MMR 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 verhindert werden kann.

Für das Dossier wurde die Zeit bis zum MMR und die Dauer des MMR über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Des Weiteren wurde die kumulative Inzidenz über ein *Competing Risk Model* berechnet und es wurden Responderanalysen zu allen geplanten Zeitpunkten der Datenerhebung durchgeführt.

b) Ergänzende Darstellung: Tiefes molekulares Ansprechen (MR4,0/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*$^{IS} \leq 0{,}01$ % (MR4,0) bzw. $\leq 0{,}0032$ % (MR4,5) mittels RQ-PCR. In der vorherigen Nutzenbewertung von Asciminib (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197), wurde dieser Endpunkt vom G-BA aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt (9). Das tiefe molekulare Ansprechen wird daher in diesem Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für das Dossier wurde die Zeit bis zum MR4,0 bzw. MR4,5 und die Dauer des MR4,0 bzw. MR4,5 über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Ergänzende Darstellung: Therapieversagen
Der Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ war wie folgt definiert:

- Bestätigter Verlust des MMR (zwei aufeinanderfolgende Tests) zu jeglicher Zeit während der Behandlung mit der Studienmedikation
- Abbruch der Studienmedikation aus jeglichem Grund
- Therapieversagen gemäß der European LeukemiaNet (ELN)-Kriterien (24):
  - *BCR::ABL1*$^{IS} > 10$ % zu Monat 3, falls in den nächsten 1 – 3 Monaten bestätigt
  - *BCR::ABL1*$^{IS} > 10$ % zu Monat 6
  - *BCR::ABL1*$^{IS} > 1$ % zu oder nach Monat 12
  - Feststellen einer *BCR-ABL1*-Mutation zu jeglichem Zeitpunkt nach Beginn der Studienbehandlung, die potenziell zu einer Resistenz gegenüber der Studienmedikation (Asciminib oder TKI des Vergleichsarm) führen könnte.

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 (35). Das Thera-

pieversagen sei außerdem durch das molekulare Ansprechen bzw. das zytogenetische Ansprechen sowie bei den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen bereits erfasst (35). Der Endpunkt *Zeit bis zum Therapieversagen* wird in diesem Dossier daher ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen.

Im Dossier wird die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieversagens über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Progressionsfreies Überleben (progression free survival; PFS)

Das PFS 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 (inkl. Progressionen oder Todesfälle in der Nachbeobachtungsphase). 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 (36). Heutzutage wird die Bezeichnung der akzelerierten Phase gemäß WHO-Klassifizierung aus dem Jahr 2022 nicht mehr verwendet (37). Man spricht nur noch von einer chronischen Phase und einer Blastenphase. Da die Studie noch vor der Einführung der neuen WHO-Klassifizierung geplant wurde, enthält dieser Endpunkt noch den alten Begriff „akzelerierte Phase“.

Beim Endpunkt PFS 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 (38-40). In der ersten Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan-Drug wurde das PFS 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 (8). In der ersten Nutzenbewertung zu Bosutinib als Orphan-Drug wurde das PFS hingegen durch den G-BA in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt und bewertet (39). 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]*“ (39).

Novartis ist der Ansicht, dass das PFS 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 TKI ist (6, 25, 26, 41). 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 PFS ist für die Patienten von hoher Bedeutung, da ein Voranschreiten der Erkrankung eine hohe Belastung darstellt. Darüber hinaus ist die Langzeitprognose einer weiteren Behandlung mit TKI bei Patienten in der Blastenkrise schlecht (25). 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 PFS als Endpunkt bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht dem PFS 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*“ (42).

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

Für das Dossier wurde das PFS als Dauer bis zum ersten Auftreten einer Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise oder dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Ereignisfreies Überleben (event free survival; EFS)

Das EFS war definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses, das wie folgt festgelegt war:

- Therapieversagen gemäß ELN-Kriterien (vgl. Definition unter Endpunkt „Therapieversagen“ oben)
- Bestätigter Verlust eines MMR (in zwei aufeinanderfolgenden Tests) zu jeglichem Zeitpunkt während der Behandlungsphase
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
- Progression in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise (inklusive Progressionen, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten)
- Tod aufgrund jeglicher Ursache (inkl. Todesfälle in der Nachbeobachtungsphase)

Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keines der genannten Ereignisse aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-Up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert.

Der Endpunkt EFS beinhaltet das Therapieversagen als Kriterium, welches vom G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft wurde (35) und in diesem Dossier nur ergänzend dargestellt wird. Analog zum Endpunkt Therapieversagen wird auch der Endpunkt EFS in diesem Dossier nur ergänzend dargestellt.

Für das Dossier wurde das EFS als Dauer bis zum ersten Auftreten einer Progression wie oben definiert über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Versagensfreies Überleben (failure free survival; FFS)

Das FFS war definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses, das wie folgt festgelegt war:

- Therapieversagen gemäß ELN-Kriterien (vgl. Definition unter Endpunkt „Therapieversagen“ weiter oben)
- Bestätigter Verlust eines MMR (in zwei aufeinanderfolgenden Tests) zu jeglichem Zeitpunkt während der Behandlungsphase
- Progression in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise (inklusive Progressionen, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten)
- Tod aufgrund jeglicher Ursache (inkl. Todesfälle in der Nachbeobachtungsphase)

Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keines der genannten Ereignisse aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-Up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert.

Der Endpunkt FFS beinhaltet das Therapieversagen als Kriterium, welches vom G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft wurde (35) und in diesem Dossier nur ergänzend dargestellt wird. Analog zum Endpunkt Therapieversagen wird auch der Endpunkt FFS in diesem Dossier nur ergänzend dargestellt.

Für das Dossier wurde das FFS als Dauer bis zum ersten Auftreten einer Progression wie oben definiert 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 (43). 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 (43, 44). 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 (45). 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 (8, 30, 46).

Eine Blastenkrise war definiert durch das Vorhandensein von mindestens 30 % Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmarkaspirat. Eine Blastenkrise konnte alternativ als Nachweis extramedullärer Beteiligung (ausgenommen Hepatosplenomegalie) mittels Biopsie definiert werden. Die Art der Erhebung kann als valide angesehen werden, da es sich um eine objektive

Bewertung handelt. Die Validität des Endpunkts wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren von Asciminib (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197)bereits durch den G-BA bestätigt (9).

Im Dossier wird die Dauer bis zum ersten Auftreten einer Progression in die Blastenkrise über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

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 visuellen Analogskala (VAS) (47). Laut G-BA wird der EQ-5D-Index lediglich als Nutzwert interpretiert und für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (48).

Mit der EQ-5D VAS bewertet der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von null (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) (47). Die EQ-5D VAS wurde vom G-BA bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Asciminib als Orphan-Drug 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 (35).

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), dargestellt. Zudem werden Sensitivitätsanalysen dargestellt, welche in Abschnitt 4.2.5.4 genau beschrieben sind. Des Weiteren werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatienten (49-52). Zusätzlich zu den Items, die die Lebensqualität abfragen (siehe dazu Absatz Gesundheitsbezogene Lebensqualität), umfasst der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Symptomskalen bzw. Einzelitems, welche die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome erfassen (49).

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bzw. Einzelitems dienen der Bewertung der Symptomatik aus Sicht des Patienten. Damit gibt die Erhebung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Auskunft über die Veränderung des Gesundheitszustandes und ist somit patientenrelevant. Die Patientenrelevanz sowie Validität des Instruments wurden zudem bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren in hämatologischen Indikationen durch den G-BA bestätigt (53-56). Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Erfassung der Krankheitssymptomatik dienen.

Der Fragebogen umfasst 30 Items, zu welchen der Patient Auskunft über seinen Zustand in der letzten Woche gibt. Bezüglich der Morbidität werden die drei Symptomskalen Ermüdung, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen abgebildet. Zudem werden sechs Einzelitems zu den Symptomen Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Auswirkung erhoben (49). Da finanzielle Auswirkungen nicht direkt patientenrelevant sind, wird dieses Item lediglich ergänzend in diesem Dossier dargestellt. Alle Skalen und Items werden über einen Score von 0 – 100 ausgewertet, wobei ein hoher Score-Wert eine hohe Symptomlast widerspiegelt. Das Scoring erfolgte im Einklang mit dem EORTC Scoring-Handbuch (50, 57).

Im Allgemeinen wird einer Punktwertänderung um 5 bis 10 Punkte eine geringe, einer Punktwertänderung um 10 bis 20 Punkte eine moderate und einer Punktwertänderung um mehr als 20 Punkte eine sehr große Verschlechterung/Verbesserung zugeordnet (58, 59). Eine minimale klinisch relevante Veränderung (MID) von 10 Punkten wurde in früheren Nutzenbewertungen akzeptiert (60, 61).

Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten, dargestellt. Zudem werden Sensitivitätsanalysen dargestellt, welche in Abschnitt 4.2.5.4 genau beschrieben sind. Des Weiteren werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

EORTC QLQ-CML24 – Symptomskala

Der EORTC QLQ-CML24 wurde entwickelt, um den EORTC QLQ-C30 zu ergänzen. Er dient nicht als eigenständiger Fragebogen, sondern soll in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 angewendet werden (62).

Beim EORTC QLQ-CML24 handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur gesundheitsspezifischen Lebensqualität sowie zur Symptomlast, der speziell für Patienten mit CML entwickelt wurde und aus 24 Items besteht (63). Analog zum EORTC QLQ-C30 wird im Rahmen dieser Bewertung die Symptomskala des EORTC QLQ-CML24 der Morbidität zugeordnet und die verbleibenden Skalen/Items der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Skala zur Symptombelastung umfasst 13 Items, die von den Patienten für die vergangene Woche bewertet werden und die folgenden Symptome abdecken (62): Bauchschmerzen/-krämpfe, trockener Mund, Hautprobleme, Kopfschmerzen, Muskel-/Gelenkschmerzen, Haarausfall, Schwitzen, Verdauungsprobleme/Sodbrennen, Schläfrigkeit, Schwellungen, häufiger Harndrang, Augenprobleme und Muskelkrämpfe. Da der Fragebogen direkt die von CML-Patienten selbst bewertete Symptomlast wiedergibt, ist er als patientenrelevant einzustufen.

Die Items des QLQ-CML24 werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ bewertet. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine Zunahme des Scores spiegelt eine Verschlechterung der Symptomlast wider (63).

Die Validität des Fragebogens wurde innerhalb einer internationalen Studie mit über 700 CML-Patienten nachgewiesen. Insgesamt waren die Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität der Skalen gut, und es gab nur sehr wenige fehlende Werte, was laut den Autoren auf eine hohe Akzeptanz aus Sicht der Patienten hindeutet (63).

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 gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)), dargestellt. Zudem werden Sensitivitätsanalysen dargestellt, welche in Abschnitt 4.2.5.4 genau beschrieben sind. Des Weiteren werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Skalen zur Lebensqualität

Die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen dienen der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Sicht des Patienten und sind somit patientenrelevant. Die Patientenrelevanz des Instruments wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA bestätigt (53-56).

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 beinhaltet u. a. fünf Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion). Zusätzlich sind Fragen zum allgemeinen Gesundheitsstatus/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten. Ein höherer Score bedeutet einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere Funktion (d. h. höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität). Angaben zur Validität und Bewertung der klinischen Relevanz des EORTC QLQ-C30 sind bereits im Abschnitt Morbidität dargestellt.

Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten, dargestellt. Zudem werden Sensitivitätsanalysen dargestellt, welche in Abschnitt 4.2.5.4 genau beschrieben sind. Des Weiteren werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

EORTC QLQ-CML24 – Skalen zur Lebensqualität

Wie bereits bei der Morbidität beschrieben wurde, dient der EORTC QLQ-CML24 nicht als eigenständiger Fragebogen, sondern soll den EORTC QLQ-C30 Fragebogen mit Fragen ergänzen, die spezifisch für CML-Patienten entwickelt wurden. Neben der Skala zur Symptomlast (siehe Morbidität) werden mit dem EORTC QLQ-CML24 die folgenden Skalen/Items zur Lebensqualität von den Patienten für die vergangene Woche bewertet (63):

- Probleme mit dem Körperbild (Einzelitem)
- Auswirkungen auf das tägliche Leben (Skala mit 3 Items)
- Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung (Skala mit 4 Items)

- Zufriedenheit mit der Versorgung/Information (Skala mit 2 Items)
- Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (Einzelitem)

Mit Ausnahme der Skala zur Zufriedenheit mit der Versorgung/Information gibt der Fragebogen direkt die von CML-Patienten selbst bewertete gesundheitsbezogenen Lebensqualität wieder. Somit ist er als patientenrelevant einzustufen. Die Skala zur Zufriedenheit mit der Versorgung/Information ist nicht patientenrelevant und wird in diesem Dossier lediglich ergänzend dargestellt.

Eine Zunahme des Scores spiegelt eine Verschlechterung bei den folgenden Skalen/Items wider: Auswirkungen auf das tägliche Leben, Sorgen/Stimmung und Probleme mit dem Körperbild. Eine Abnahme des Scores spiegelt wiederum eine Verschlechterung bei den folgenden Skalen/Items wider: Zufriedenheit mit der Versorgung/Information und dem sozialen Leben.

Angaben zur Validität des EORTC QLQ-CML24 sind bereits im Abschnitt Morbidität dargestellt.

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 gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)), dargestellt. Zudem werden Sensitivitätsanalysen dargestellt, welche in Abschnitt 4.2.5.4 genau beschrieben sind. Des Weiteren werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im 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 (23). Folgende Endpunkte zu Nebenwirkungen werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

FACT-GP5

Der FACT-GP5 ist eines von 27 Items des *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) Fragebogens, der vier Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten abdeckt: körperliches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden. Der FACT-G-Fragebogen wurde 1993 von Cella et al. (64) validiert und die Validität wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen durch den G-BA bestätigt (65, 66).

Bei dem Einzelitem FACT-GP5 des FACT-G-Fragebogens handelt es sich um ein Item aus der Domäne „körperliches Wohlbefinden“. Mit der Aussage „*I am bothered by side effects of treatment*“ wird bewertet, wie störend/einschränkend Patienten die Nebenwirkungen ihrer Krebsbehandlung wahrnehmen. Das Item wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ vom Patienten bewertet.

Da CML eine chronische Erkrankung ist und in der Regel lebenslang behandelt werden muss, hat das Nebenwirkungsprofil der CML-Therapie einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der CML-Patienten (67). Die Nebenwirkungen einer CML-Behandlung sind davon abhängig,

welcher konkrete TKI verwendet wird (37). Häufige vom Patienten direkt wahrnehmbare Nebenwirkungen, die bei einer TKI-Behandlung auftreten können, sind z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Ausschlag, Fatigue, Muskel-/Gelenkschmerzen, Verstopfung und Ödeme (17-19, 21). Da der FACT-GP5 von den Patienten selbst ausgefüllt wird und damit ihr Wohlbefinden in Bezug zu den Nebenwirkungen abgefragt wird, kann dieser Endpunkt als patientenrelevant angesehen werden.

Das FACT-GP5-Item wurde im Jahr 2018 in einer Studie von Pearman et al. validiert (68). In dieser Untersuchung wurde anhand von vier Datensätzen (zwei RCTs; zwei Querschnittstudien) geprüft, in welchem Maße das Einzelitem sowohl mit unerwünschten Ereignissen, die vom Arzt berichtet wurden, als auch mit der von Patienten berichteten Fähigkeit, das Leben genießen zu können, korreliert. Der Score für das Einzelitem wies eine konsistente und signifikante Korrelation mit den vom Arzt berichteten Schweregraden der UE sowie mit dem Maß an Einschränkung durch die UE, das die Patienten berichteten, auf. Darüber hinaus wurde eine umgekehrte signifikante Korrelation zwischen dem Score für das Einzelitem des FACT-GP5 und der Antwort der Patienten auf die Frage, ob sie ihr Leben genießen können, festgestellt. Patienten, die stärker von den Nebenwirkungen der Behandlung belastet waren, gaben also statistisch signifikant seltener an, ihr Leben genießen zu können. Dies galt über alle untersuchten Krebs- und Therapiearten hinweg. Das FACT-GP5-Item dient somit als einzelnes patientenberichtetes Maß für die negative Gesamtbelastung der Patienten, die sie aufgrund aller therapiebedingten Nebenwirkungen erfahren.

Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt (beste Annäherung an die 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)), dargestellt. Zudem werden Sensitivitätsanalysen dargestellt, welche in Abschnitt 4.2.5.4 genau beschrieben sind. Des Weiteren werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

PRO-CTCAE

Die patientenberichtete Version der *Common Terminology Criteria for AEs* (PRO-CTCAE) ist ein Fragebogen, der vom National Cancer Institute (NCI) als Ergänzung zur UE-Erfassung gemäß CTCAE entwickelt wurde. Der Fragebogen dient dazu, die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der UE-Erfassung in onkologischen klinischen Studien zu verbessern. Informationen zu UE, die von Prüfärzten erfasst werden, sollen durch den PRO-CTCAE ergänzt und erweitert werden, um die Sichtweise der Patienten in Bezug zur Wahrnehmung von symptomatischen UE einzubeziehen (69). Da durch den PRO-CTCAE-Fragebogen direkt die vom Patienten wahrgenommenen symptomatischen UE erfasst werden, ist er als patientenrelevant einzustufen.

Die PRO-CTCAE-Item-Bibliothek Version 1.0 umfasst 78 symptomatische UE. Jedes UE wird durch ein bis mehrere Attributfragen erfasst; nicht jedes UE wird durch alle Attributfragen abgefragt. Diese Attributfragen beziehen sich auf die Häufigkeit, den Schweregrad, die Menge und/oder das Ausmaß der Beeinträchtigung durch das jeweilige UE. Insgesamt ergeben sich

hierdurch 124 Einzelfragen, welche die 78 symptomatischen UE abbilden (69). Die Patienten werden gebeten, ihre Antwort auf einer 5-Punkte-Likert-Skala für jedes Item anzugeben, wodurch sich ein Score von 0 – 4 pro Item ergibt (69). Für die beiden Studien ASC4START und ASC4FIRST wurde die Version des Fragebogens verwendet, in welcher die Patienten die letzten sieben Tage bei der Beantwortung der Fragen einbeziehen sollten. Die Antwortoptionen des PRO-CTCAE-Fragebogens variieren je nach Art der Frage (70):

- Antwortoptionen bei Fragen zur Häufigkeit: nie, selten, gelegentlich, häufig, fast immer
- Antwortoptionen bei Fragen zum Schweregrad/zur Beeinträchtigung/zur Menge: gar nicht, ein wenig, mäßig, ziemlich, sehr

Gemäß den Entwicklern des PRO-CTCAE-Fragebogens sollen bei jeder klinischen Studie, in welcher der Fragebogen angewendet wird, bestimmte symptomatische UE, die für die jeweilige Studienpopulation und die angewendeten Therapieschemata am wichtigsten sind, aus der Bibliothek vorausgewählt werden. Nicht jedes UE ist für jede Erkrankung oder jeden Behandlungskontext relevant, und es wäre unpraktikabel, immer alle Items der PRO-CTCAE -Bibliothek abzufragen (69).

Da es jedoch keinen vorgeschriebenen Standard für die Auswahl bestimmter UE aus der PRO-CTCAE-Item-Bibliothek gibt, wurden symptomatische UE anhand der folgenden Kriterien für die beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START aus der PRO-CTCAE-Item-Bibliothek ausgewählt:

- symptomatische UE, die bei mindestens drei von vier TKI, die im Vergleichsarm der ASC4FIRST-Studie verwendet werden durften, auftreten können bzw. die bei Nilotinib (Vergleichsarm der ASC4START-Studie) auftreten können (basierend auf den zugelassenen Anwendungsgebieten)
- Symptomatische UE, die unter Asciminib auftreten können (basierend auf der *Investigator Brochure*)
- Symptomatische UE von Interesse

Die auf diese Weise aus der PRO-CTCAE-Item-Bibliothek ausgewählten Items konzentrieren sich auf diejenigen symptomatischen UE, die für die Studienpopulation und die angewendeten Studienbehandlungen am relevantesten sind. Konkret wurden die folgenden UE mit Hilfe des PRO-CTCAE-Fragebogens sowohl für die Studie ASC4FIRST als auch für die Studie ASC4START abgefragt: Ermüdung, Kopfschmerzen, Ausschlag, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Ödeme, Muskelschmerzen und Juckreiz. Bei der Studie ASC4START wurden zusätzlich noch die beiden UEs Husten und verstärktes Schwitzen abgefragt.

Die inhaltliche Validität des PRO-CTCAE-Fragebogens wurde durch eine Studie mit kognitiven Interviews nachgewiesen (71). Darüber hinaus wurden die Konstruktvalidität, Reliabilität und Sensitivität für Veränderungen in einer multizentrischen Studie mit 940 Patienten mit diversen Krebsarten, unter anderem mit Leukämie, untersucht (72). Die Validität wurde bewertet,

indem die Korrelation von PRO-CTCAE-Items mit den Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens sowie mit dem vom Arzt angegebenen ECOG-Performance-Status berechnet wurde.

Bei fast allen Items des PRO-CTCAE-Fragebogens wurde ein signifikanter Zusammenhang in der erwarteten Richtung mit den Skalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens gezeigt (111 von 124, $p < 0,05$). Darüber hinaus waren die PRO-CTCAE-Scores bei Patienten mit schlechterem ECOG-Performance-Status im Vergleich zu Patienten mit besserem ECOG-Performance-Status höher (bei 94 von 124 Items; für 58 Items $p < 0,05$). Insgesamt erfüllten 119 von 124 Items mindestens ein Kriterium der Konstruktvalidität. Des Weiteren konnte eine hohe Test-Retest-Reliabilität gezeigt werden und bei 27 vordefinierten Items wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Veränderungen der PRO-CTCAE-Werte und entsprechenden Veränderungen in den EORTC-QLQ-C30-Skalen nachgewiesen (72). Die Autoren schlussfolgern, dass der PRO-CTCAE -Fragebogen eine gute Validität, hohe Reliabilität sowie angemessene Sensitivität für Veränderung aufweist und sich somit als Instrument zur Erfassung patientenberichteter Nebenwirkungen eignet (72).

Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt (beste Annäherung an die 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)), dargestellt. Zudem werden Sensitivitätsanalysen dargestellt, welche in Abschnitt 4.2.5.4 genau beschrieben sind. Des Weiteren werden stetige Analysen mit der Veränderung seit Baseline sowie deskriptive Werte zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Nebenwirkungen in Form von unerwünschten Ereignissen (UE) waren in den Studien ASC4FIRST und ASC4START 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 gemäß den MedDRA Versionen 27.1 (ASC4FIRST) und 28.0 (ASC4START) dokumentiert und gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 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 4.3.1.3.15):

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

- UE/SUE/schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gesamt sowie nach SOC und PT

- UE/SUE/schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die zum Abbruch der Studienmedikation führten

- UE/SUE von besonderem Interesse nach Schweregrad

Statistische Analyse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START 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)

Für die Ereigniszeitanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Zur Schätzung des Hazard Ratios (HR) und des entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet und nach den im IRT-System erfassten Stratifizierungsfaktoren stratifiziert. Zweiseitige p-Werte wurden mithilfe eines Log-Rank-Tests berechnet. Bei gleichzeitigen Ereignissen (*Ties*) wurde das approximierte Likelihood-Verfahren von Efron verwendet. Im Fall von extremen HR-Werten (z. B. bei sehr wenigen oder gar keinen Ereignissen), wurde die Firth-Korrektur eingesetzt.

Im Dossier werden die Kaplan-Meier-Kurven grafisch pro Behandlungsgruppe dargestellt. Die Tabellen und Abbildungen enthalten die Anzahl der Patienten mit Ereignis/zensierten Daten, Medianwerte, Hazard Ratios, die jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle sowie die p-Werte.

Competing Risk Analyse

Eine Competing Risk Analyse wurde für die Auswertung der kumulativen Inzidenz des MMR und für die Auswertung zu den Therapieabbrüchen aufgrund von UE durchgeführt, um für konkurrierende Ereignisse zu adjustieren. Ein Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund, ohne dass zuvor ein MMR erreicht wurde, wurde für das MMR als konkurrierendes Ereignis gewertet. Therapieabbrüche aufgrund anderer Gründe als UE wurden als konkurrierende Ereignisse bei der Auswertung der Therapieabbrüche aufgrund von UE gewertet.

Die zweiseitigen 95 %-KIs für die kumulative Inzidenzfunktion wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Subdistribution HR- und 95 %-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Fine-Gray-Proportional-Hazard-Modell zur konkurrierenden Risikoanalyse mit den im IRT-System erfassten Stratifizierungsfaktoren sowie der Kovariate Behandlungsarm. Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Gray-Test für konkurrierende Risiken mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).

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 basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor und den Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT als Kovariaten berechnet. Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten sind, wurde kein OR berechnet. Falls nur in einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, wurde pro Behandlungsarm jeweils ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzuaddiert.

- Relatives Risiko (RR)
  - Das RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert wurde mit Hilfe des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT, 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, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT, berechnet. Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten sind, wurde keine RD berechnet.

Stetige Analyse

Bei stetigen Analysen wurde die Veränderung gegenüber Baseline mithilfe eines *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) analysiert. In das Modell wurden die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT, die Visite sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte aufgenommen. Der Ausgangswert wurde als Kovariate berücksichtigt und es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix über die Visiten innerhalb jedes Behandlungsarmes verwendet. Bei Konvergenzproblemen wurden alternative Kovarianzstrukturen herangezogen: zunächst eine Kovarianzmatrix mit *Heterogenous Compound Symmetry* (CSH), anschließend eine Kovarianzmatrix mit *Compound Symmetry* (CS).

Für die geplanten Visiten werden Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen und Effektschätzer, einschließlich zweiseitiger 95 %-Konfidenzintervalle, berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Full Analysis Set (FAS)-Population und wurde nach der Likelihood-Methode unter der Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlten (*Missing at Random* [MAR]), durchgeführt.

Zusätzlich werden für beide Behandlungsgruppen die geschätzten Least-Square-Mittelwertänderungen (*Least square mean changes*) gegenüber Baseline dargestellt sowie der Gesamteffekt der Behandlung, ermittelt gemäß dem MMRM.

Darüber hinaus werden Liniendiagramme mit den Least-Square-Mittelwertänderungen für jede Visite gegenüber Baseline präsentiert. Zudem wird die Anzahl der Teilnehmer pro Behandlungsgruppe zu jedem Besuchszeitpunkt angegeben.

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 Ergebnistabellen.

Fehlende Werte

Bei den Responderanalysen zum Endpunkt MMR zu allen Erhebungszeitpunkten 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“). Ausgenommen hiervon waren Patienten, bei denen ein Erhebungszeitpunkt fehlte, aber bei beiden direkt anliegenden Erhebungszeitpunkten je eine Response vorlag. In diesen Fällen wurden die Patienten für den fehlenden Erhebungszeitpunkt als Responder gewertet. Für alle weiteren Endpunkte wurden in den Hauptanalysen fehlende Werte nicht ersetzt. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalysen der patientenberichteten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.4) fehlende Werte zu Baseline ersetzt.

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 Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine 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

[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.

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 verwendet[6] 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.

Für diese Nutzenbewertung wurden für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) des Anwendungsgebiets von Asciminib zwei RCTs (ASC4FIRST und ASC4START) mit einem direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib" als relevante Studien identifiziert (vgl. Tabelle 4-18). Die ASC4FIRST-Studie bietet einen Vergleich gegenüber allen drei Therapieoptionen der zVT und die ASC4START-Studie bietet einen Vergleich gegenüber Nilotinib.

Die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START sind RCTs mit sehr ähnlichem Studienprotokoll (siehe Anhang 4-E):

- Die Ein- und Ausschlusskriterien sind nahezu identisch.
- Die Intervention ist identisch.
- Die Operationalisierungen der Endpunkte sind nahezu identisch.

[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.

Unterschiede zwischen den beiden RCT bestehen insbesondere bei den eingeschlossenen Studienzentren aus verschiedenen Ländern (siehe Tabelle 4-19) sowie beim jeweiligen Kontrollarm. In der ASC4FIRST-Studie wurde ein Vergleich mit der vom Prüfarzt festgelegten Vergleichstherapie unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib durchgeführt während bei der ASC4START-Studie ein direkter Vergleicht mit Nilotinib durchgeführt wurde. Da Bosutinib nicht Bestandteil der zVT ist, waren Patienten aus der Studie ASC4FIRST, deren vor Randomisierung ausgewählter TKI Bosutinib war, nicht Teil der für dieses Dossier ausgewerteten Subpopulation.

In der Niederschrift zu einem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 15.02.2024 wurde für neu diagnostizierte Patienten mit Ph+ CML-CP als zVT „*Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib*“ definiert (2023-B-340, (2)). Der G-BA betrachtete „ *[…] Imatinib, Dasatinib sowie Nilotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie […]*“ (2). Somit kann angenommen werden, dass die drei TKIs untereinander vergleichbar sind und auch der Nilotinib-Vergleichsarm in der Studie ASC4START vergleichbar ist mit der Teilpopulation der Studie ASC4FIRST, welche Imatinib, Nilotinib bzw. Dasatinib erhalten hat. Mögliche Unterschiede in der Behandlung werden darüber hinaus über den Stratifizierungsfaktor „vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT)“ im jeweiligen statistischen Modell berücksichtigt.

Aufgrund der sehr ähnlichen Studiendesigns ist davon auszugehen, dass die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START für die Durchführung einer Meta-Analyse hinreichend ähnlich sind.

Für das vorliegende Dossier wurde eine Meta-Analyse auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) durchgeführt und Asciminib mit dem vom Prüfarzt festgelegten TKI verglichen. Bei der ASC4FIRST-Studie wurden nur diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei welchen der vor Randomisierung festgelegte TKI einer der zVT-Optionen Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib entsprach. Zudem wurden die Patienten aus dem Nilotinib-Arm der ASC4START-Studie zu den Patienten gezählt, welche in der ASC4FIRST-Studie mit Nilotinib behandelt wurden. Für die Meta-Analyse wurde ein Modell mit festen Effekten gewählt, da es sich um Studien mit sehr ähnlichem Design handelt und daher aus methodischer und medizinischer Sicht keine systematische Heterogenität zu erwarten ist. Zudem wird den Empfehlungen von Bender et al. und des IQWiG (22, 73) gefolgt, bei Vorliegen von nur zwei Studien einem Modell mit festen Effekten den Vorzug vor einem Modell mit zufälligen Effekten zu geben, da die Heterogenität sonst nicht verlässlich geschätzt werden kann.

Die Analysen, welche für die Einzelstudien pro Endpunkt durchgeführt wurden (vgl. Abschnitt „Statistische Analyse der Einzelstudien“, S. 139), wurden analog für die Meta-Analyse durchgeführt und hinsichtlich der folgenden Aspekte angepasst:

Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse)

In das Cox-Proportional-Hazards Modell der Einzelstudien wurde der Faktor Studie als zusätzlicher fester Effekt aufgenommen. Der p-Wert des Heterogenitätstests basiert auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung. Zusätzlich wurde der p-Wert eines nach Studie stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet.

Darstellung im Dossier

Im Dossier werden die Ergebnisse der beiden Einzelstudien sowie der Meta-Analyse für jeden der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Endpunkte dargestellt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen, falls der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) ≥ 0,05 ist. Falls bei einem Endpunkt eine Heterogenität (p_H < 0,05) festgestellt wird, werden die Effektschätzer der beiden Einzelstudien qualitativ betrachtet. Ist der p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) nicht berechenbar, wird für den jeweiligen Endpunkt eine Einzelfallbetrachtung vorgenommen. Zur Visualisierung der Ergebnisse werden im Dossier zusätzlich Forest-Plots für alle Endpunkte dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

Während der Durchführung der beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START wurde ein großer Anteil fehlender Baseline-Werte bei den patientenberichteten Endpunkten (patient reported outcomes; PRO) festgestellt. Dies war hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten.

Einer der Hauptgründe für die administrativen Herausforderungen bei den PRO-Daten war, dass es bezüglich des vorgeschriebenen Zeitpunktes der Baseline-Fragebogenerhebung Diskrepanzen zwischen den Angaben im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll bei beiden Studien gab. Gemäß Studien-SAP beider Studien musste die erste Fragebogen-Erhebung zum Datum der Randomisierung erfolgen:

- SAP ASC4FIRST/ASC4START: "*The reference start date for each participant:*
  - *For safety assessments (…) is the start of the study treatment.*
  - *For all other, non-safety assessments (e.g. […] patient reported outcomes (PRO) […]) is the date of the randomization.*" (74, 75)

Gemäß Studienprotokoll hingegen durfte in beiden Studien die Baseline-Fragebogen-Erhebung auch noch bis vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation und vor allen anderen Untersuchungen erfolgen. Dies bedeutet, dass gemäß Protokoll in beiden Studien die Baseline-Fragebogen-Erhebung im Gegensatz zum SAP auch nach der Randomisierung erfolgen durfte:

- Protokoll ASC4FIRST: "*The baseline PRO assessment at the Baseline/Week 1 visit will be completed at the site prior to all other study assessments and administration of study treatment.*" (76)
- Protokoll ASC4START: "*The baseline PRO assessment at the Baseline/ Day 1 visit will be completed prior to all other study assessments and administration of study treatment.*" (77)

Detaillierte Informationen zu weiteren identifizierten administrativen Gründen für die fehlenden Baseline-Werte der PRO-Endpunkte können zwei speziell zu dieser Thematik verfassten Memoranden zur PRO-Datenerhebung für die Studien ASC4FIRST und ASC4START entnommen werden (siehe (78, 79)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Patientenpopulation handelt. Eine Reihe von Analysen wurde durchgeführt, um den Einfluss der fehlenden Baseline-Werte zu untersuchen. Hierbei sollte die Annahme, dass diese Daten missing-at-random (MAR) oder missing-completely-at-random (MCAR) sind, geprüft werden sowie die Eignung dieser Daten für die multiple Imputation untersucht werden (80).

In der Analyse wurden demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Abstammung, Land, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) der Patienten mit und ohne fehlende Baseline-Werte miteinander verglichen. Des Weiteren wurden die beobachteten Mittelwerte der PROs nach Baseline für die beiden Patientengruppen gegenübergestellt. Außerdem wurden in der Analyse Propensity-Score-Modelle mit logistischen Regressionen erstellt, um die Wahrscheinlichkeit fehlender Baseline-Daten zu schätzen und die Unterschiede zwischen den Modellen zu analysieren.

Der Vergleich der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zeigte Unterschiede in Bezug auf die Abstammung, was auf geografische und standortspezifische Unterschiede hindeutet. Ein Propensity-Score-Modell zeigte, dass trotz des Einflusses der ethnischen Herkunft die Wahrscheinlichkeit fehlender Daten innerhalb der Gruppen ähnlich war. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Annahme, die Daten seien MAR, wahrscheinlich zutreffend ist. Basierend darauf wird geschlussfolgert, dass statistische Methoden, die eine MAR-Annahme treffen, wie die multiple Imputation, geeignete Sensitivitätsanalysen darstellen.

Im Dossier werden daher für alle PROs eine Hauptanalyse sowie zwei Sensitivitätsanalysen dargestellt:

1) **Ereigniszeitanalyse ohne Imputation (Hauptanalyse):** Es werden ausschließlich tatsächlich erhobene Werte in der Analyse berücksichtigt.

2) **Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline (Sensitivitätsanalyse):** In dieser Sensitivitätsanalyse werden fehlende Werte zu Baseline durch den letzten erhobenen Wert vor oder am Tag des Behandlungsbeginns ersetzt, sofern eine solche Bewertung vorliegt.

3) **Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation (Sensitivitätsanalyse):** Fehlende Werte zu Baseline werden mittels multipler Imputation (PROC MI) unter der MAR-Annahme ersetzt. Aufgrund des indirekten Zusammenhangs wird die multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by“-Argument, durchgeführt. Weitere demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht,

ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) gehen als Variablen ins Modell ein.

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 4.3.1.3.15.6).

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

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

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

penanalysen wurden die in Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 angegebenen Subgruppenmerkmale für die Studien ASC4FIRST und ASC4START sowie deren Meta-Analyse herangezogen.

Tabelle 4-11: Analysierte Subgruppen für die Studie ASC4FIRST

Subgruppenmerkmal	Subgruppendefinition	Im SAP präspezifiziert
ELTS-Score (Stratifizierungsfaktor gemäß IRT)	niedrig, mittel, hoch	ja
ELTS-Score (Stratifizierungsfaktor gemäß eCRF)	niedrig, mittel, hoch	ja
Geschlecht	weiblich, männlich	ja
Abstammung	weiß, asiatisch/andere[a]	ja
Altersgruppen	≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	ja
Vor der Randomisierung ausgewählter TKI	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib	nein
Geografische Region	Europa, andere	nein
eCRF: electronic Case Report Form, ELTS: EUTOS Longterm-Survival, IRT: Interactive Response Technology, SAP: statistischer Analyseplan, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor a: Die Subgruppen „asiatisch“ und „andere“ beim Subgruppenmerkmal Abstammung wurden gemeinsam ausgewertet, weil die Subgruppe „andere“ weniger als 10 Patienten umfasste.		

Tabelle 4-12: Analysierte Subgruppen für die Studie ASC4START

Subgruppenmerkmal	Subgruppendefinition	Im SAP präspezifiziert
ELTS-Score (Stratifizierungsfaktor gemäß IRT)	niedrig, mittel, hoch	ja
Geschlecht	weiblich, männlich	ja
Abstammung	weiß, asiatisch, andere	ja
Altersgruppen	≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	ja
Geografische Region	Deutschland, Europa ohne Deutschland, andere	ja
ELTS: EUTOS Longterm-Survival, IRT: Interactive Response Technology, SAP: statistischer Analyseplan		

Tabelle 4-13: Analysierte Subgruppen für die Meta-Analyse

Subgruppenmerkmal	**Subgruppendefinition**	**Im SAP präspezifiziert**	
		ASC4FIRST	**ASC4START**
ELTS-Score (Stratifizierungsfaktor gemäß IRT)	niedrig, mittel, hoch	ja	ja
Geschlecht	weiblich, männlich	ja	ja
Abstammung	weiß, asiatisch, andere	ja	ja
Altersgruppen	≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	ja	ja
Vor der Randomisierung ausgewählter TKI	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib	nein	nein
Geografische Region	Deutschland, Europa ohne Deutschland, andere	nein	ja
ELTS: EUTOS Longterm-Survival, IRT: Interactive Response Technology, SAP: statistischer Analyseplan, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

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 × 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 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.

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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 ist[12].

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 Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[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, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[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.

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.

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 4-14: 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**
CABL001A2202	nein (nur für China)	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer: 96 Wochen, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. Nachbeobachtung: 30 Tage Datenschnitte: • Woche 24 (primärer Endpunkt) • Woche 48 • Studienende	• Asciminib 40 mg BID • Beste verfügbare Therapie[a] (best available therapy; BAT)
CABL001A2301 (ASCEMBL)	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer: 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. Nachbeobachtung: Bis zu fünf Jahre beginnend ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.	• Asciminib 40 mg BID • Bosutinib 500 mg QD

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer** **ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
				Datenschnitte: • Woche 24 (primärer Endpunkt) • Woche 48 • Woche 96 • 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung • Studienende	
CABL001AUS04	nein	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer: Bis zu 72 Wochen nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde. Nachbeobachtung: 30 Tage Datenschnitte: • Woche 24 (primärer Endpunkt) • Studienende	• Asciminib 40 mg BID (nur für Patienten ohne T315I-Mutation) • Asciminib 80 mg QD (nur für Patienten ohne T315I-Mutation) • Asciminib 200 mg BID (nur für Patienten mit T315I-Mutation)
CABL001J12301 (ASC4FIRST)	ja	ja	laufend	Behandlungsdauer: Bis zu 8 Jahre nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde oder in eine optionale Phase der behandlungsfreien Remission gewechselt wurde.	• Asciminib 80 mg QD • Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (Imatinib 400 mg QD, Nilotinib 300 mg BID, Dasatinib 100 mg QD oder Bosutinib 400 mg QD)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Nachbeobachtung: Bis Studienende, auch wenn die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen wurde. Datenschnitte: • Woche 48 (primärer Endpunkt) • Woche 96 (sekundäre Analyse) • 5-Jahres-Follow-Up • Studienende	
CABL001J12302 (ASC4START)	nein	ja	laufend	Behandlungsdauer: Mindestens 3 bis maximal 5 Jahre, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde oder in eine optionale Phase der behandlungsfreien Remission gewechselt wurde. Nachbeobachtung: Bis Studienende, auch wenn die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen wurde. Datenschnitte: • Interim-Analyse, wenn ca. 46 Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE stattgefunden haben.	• Asciminib 80 mg QD • Nilotinib 300 mg BID

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				• Primäre Analyse, wenn ca. 65 Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE stattgefunden haben. • Woche 48 der optionalen Phase der behandlungsfreien Remission • Woche 96 der optionalen Phase der behandlungsfreien Remission • Studienende	
CABL001A2302 (ASC4OPT)	nein	ja	laufend	<u>Behandlungsdauer:</u> • 144 Wochen + 4 Wochen Nachbeobachtung <u>Datenschnitte:</u> • Woche 48 (primäre Analyse) • Woche 96 (Analyse weiterer Endpunkte) • Ende der Behandlungsphase	• Asciminib 40 mg BID • Asciminib 80 mg QD
CABL001J12202T (PEARL)	nein	nein	laufend	<u>Behandlungsdauer:</u> • Hauptbehandlungsphase: 2 Jahre • Konsolidierungsphase: 2 Jahre • TFR-Phase: 1 Jahr <u>Datenschnitte:</u> • HRQoL (Health related Quality of Life) Score bis zu Mo-	• Asciminib 80 mg QD • Asciminib 80 mg QD für 90 Tage, dann Asciminib 40 mg BID + Nilotinib 300 mg BID oder 300 QD je nach Nebenwirkungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				nat 24 (primäre Analyse) gemessen mit EORTC QLQ-C30 und QLQ-CML24 (Analyse weiterer Endpunkte)	

BAT: beste verfügbare Therapie (best available therapy), mg: Milligramm, QD: einmal täglich, BID: zweimal täglich, TFR: treatment free remission, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response)

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 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-14 bildet den Studienstatus zum 10. Oktober 2025 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: 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[a] (Erklärung: siehe Anmerkung unter der Tabelle).
CABL001AUS04	Kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
CABL001A2302 (ASC4OPT)	Kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
CABL001J12202T (PEARL)	Kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
a: Die Nicht-Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie A2202 auf den deutschen Versorgungskontext wurde im vorherigen Dossier zu Asciminib (Verfahrensnummer 2025-06-01-D-1197) (10) bereits ausführlich begründet. Aus diesem Grund wurde die Studie A2202 bereits im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren (2025-06-01-D-1197) von Novartis nicht für die Nutzenbewertung von Asciminib herangezogen.	

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 Nilotinib[16], 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 denjenigen Patienten reduziert werden, die eine Behandlung mit Flumatinib oder Imatinib (keine zweckmäßige Vergleichstherapie) erhalten hätten, wenn sie in den BAT-Arm randomisiert worden wären.

[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.

Darüber hinaus sind die Ergebnisse der Studie A2202 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, weil sich die Versorgung von CML-CP-Patienten in China wesentlich von der Versorgung dieser Patienten in Deutschland unterscheidet. Die Nicht-Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie A2202 auf den deutschen Versorgungskontext wurde im vorherigen Dossier zu Asciminib (Verfahrensnummer 2025-06-01-D-1197) (10) bereits ausführlich in Modul 4 begründet. Weder das IQWiG noch der G-BA gaben im Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 an, dass die Studie A2202 bewertungsrelevant sei (9, 81). Auch für das vorliegende Dossier wird die Studie A2202 daher nicht für die Nutzenbewertung von Asciminib herangezogen.

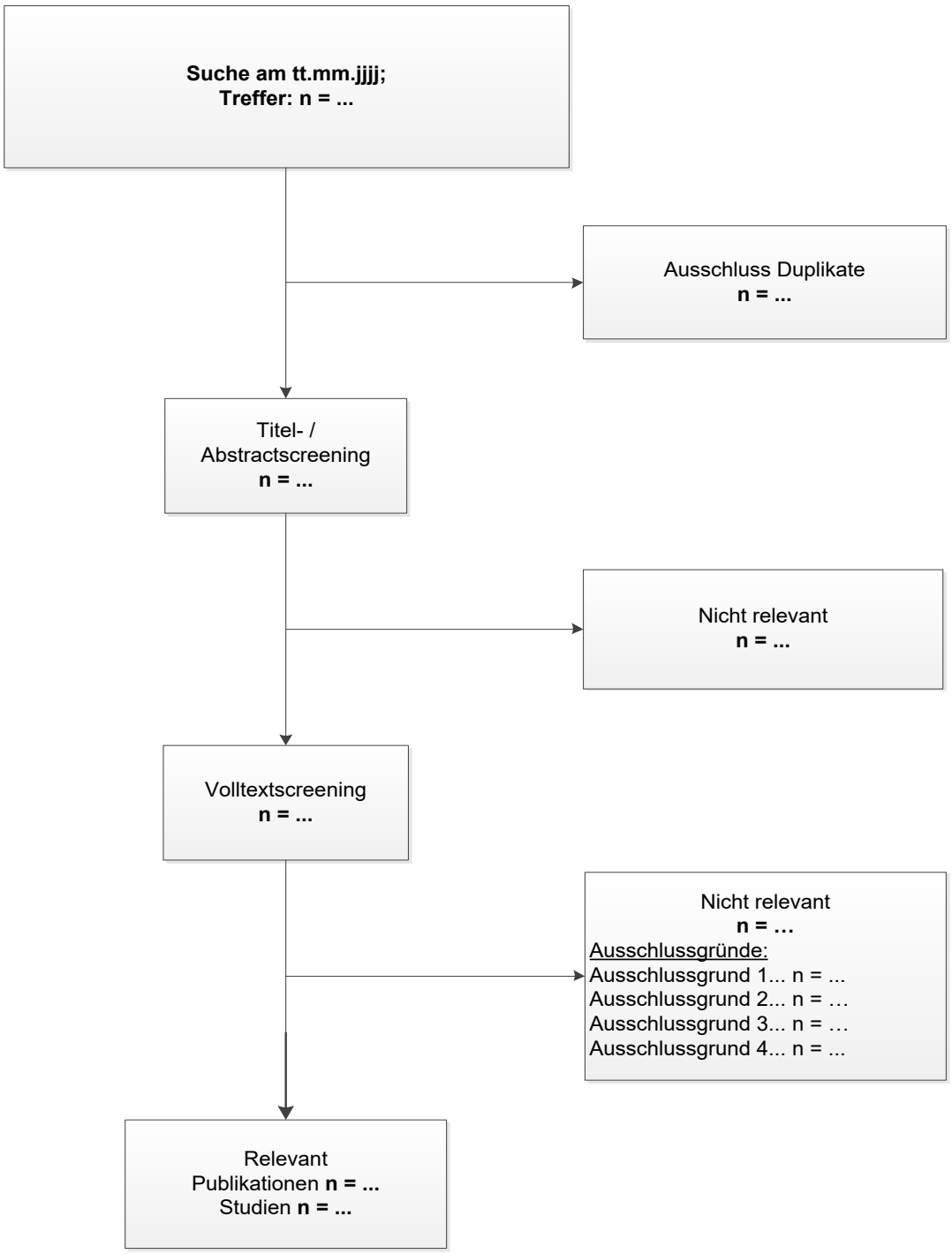
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

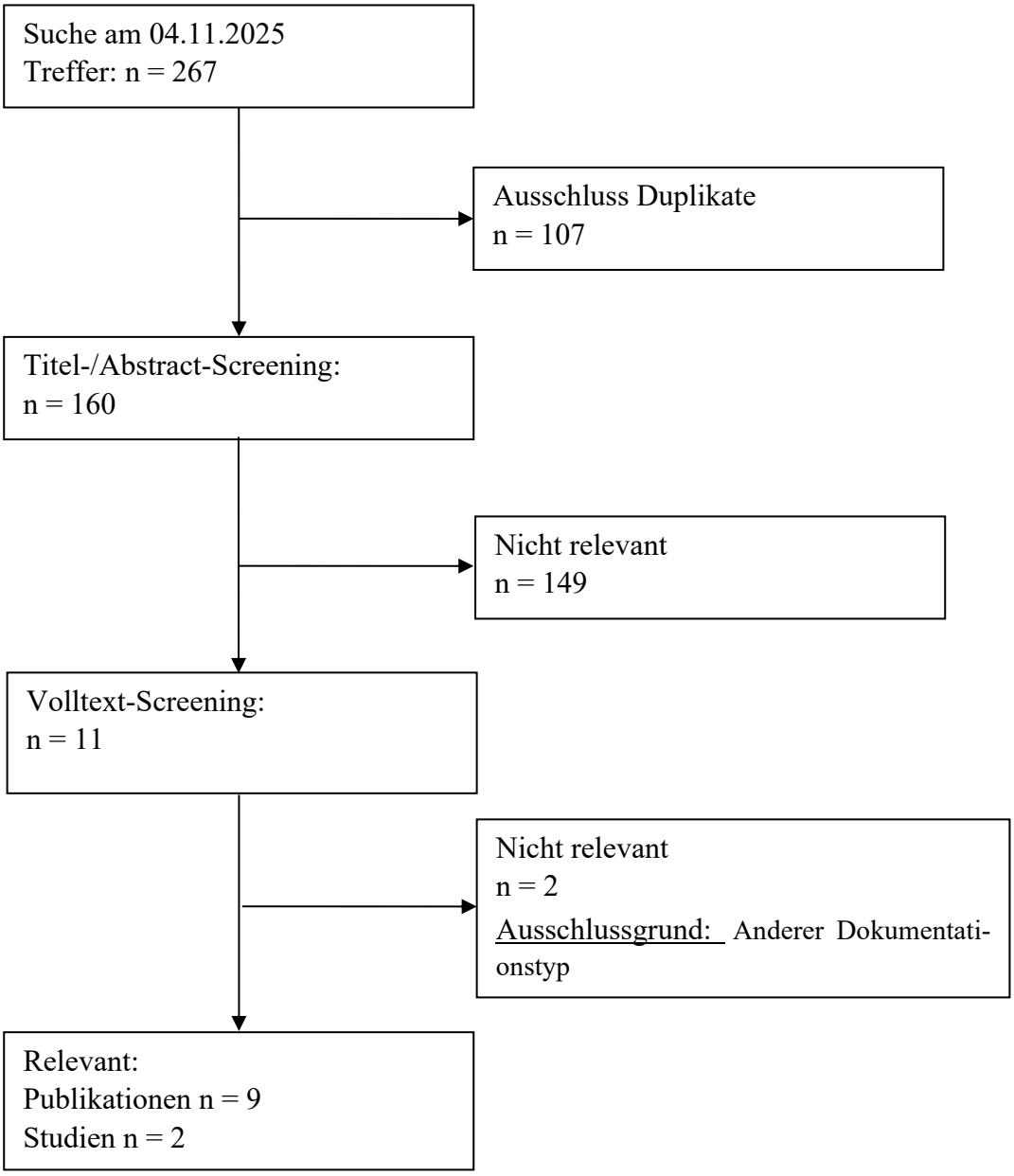


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche am 04.11.2025 wurden insgesamt 267 Treffer gefunden. Nach Bereinigung der Treffer um Dubletten verblieben für die Erstselektion 160 Treffer. Nach einer Durchsicht von Titel und Abstract konnten 149 Titel ausgeschlossen werden. Von den 11 im Volltext gesichteten Literaturquellen wurden 9 Publikationen als relevant identifiziert. Hierbei handelt es sich um Publikationen zur Studie ASCEMBL (82-88) und zur Studie ASC4FIRST (89, 90).

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 4-14) 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 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ASCEMBL	ClinicalTrials.gov: NCT03106779 (91)	ja	ja	abgeschlossen
	EU Clinical Trials Register: 2016-002461-66 (92)			
	ICTRP: NCT03106779 (93), EUCTR2016-002461-66-BG (94)			
	AMIce: keine Ergebnisberichte			
	Clinical Data (EMA): keine Ergebnisberichte			
	CTIS: kein Eintrag			
ASC4FIRST	ClinicalTrials.gov: NCT04971226 (95)	ja	ja	laufend
	EU Clinical Trials Register: 2021-000678-27 (96)			
	ICTRP: CTRI/2021/12/038740 (97), EUCTR2021-000678-27-DE (98), NCT04971226 (99)			

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	AMIce: keine Ergebnisberichte			
	Clinical Data (EMA): keine Ergebnisberichte			
	CTIS: 2023-508838-33-00 (100)			
ASC4START	ClinicalTrials.gov: NCT05456191 (101)	ja	ja	laufend
	EU Clinical Trials Register: 2022-000995-21 (102)			
	ICTRP: EUCTR2022-000995-21-HU (103), NCT05456191 (104)			
	AMIce: keine Ergebnisberichte			
	Clinical Data (EMA): keine Ergebnisberichte			
	CTIS: 2024-510947-71-00 (105)			

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, EMA: European Medicines Agency

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 4-16 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 4-16 bildet den Recherchestand zum 04.11.2025 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 4-14) 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 4-17: 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) (106) G-BA Nutzenbewertung (D-865) (8, 35)	Ja	Ja	Ja
ASCEMBL	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1197) (10) IQWiG- Nutzenbewertung (Projekt A25-70 , Nr. 2077) (81) IQWiG-Addendum (Projekt A25-129, Nr. 2127) (107) Tragende Gründe zum G-BA-Beschluss (40)	Ja	Ja	Ja
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 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 4-17 bildet den Recherchestand zum 04.11.2025 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 4-18: 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])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ASCEMBL	Ja	Ja	Nein	Ja (108-112)	Ja (91-94)	Ja (8, 10, 81-88, 106, 107)
ASC4FIRST	Ja	Ja	Nein	Ja (113-115)	Ja (95-100)	Ja (89, 90)
ASC4START	Nein	Ja	Nein	Ja (116, 117)	Ja (101-105)	Nein

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.

Evidenz aus der Studie ASCEMBL

Für Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) liegt mit der ASCEMBL-Studie Evidenz für die Teilpopulation b1 vor. Diese Teilpopulation umfasst diejenigen Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt. Die ASCEMBL-Studie war bereits Gegenstand zweier vorheriger Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA (Verfahrensnummern 2022-10-01-D-865 und 2025-06-01-D-1197) (8, 9). Beim ersten Nutzenbewertungsverfahren handelte es sich um die Bewertung von Asciminib als Orphan Drug und beim zweiten Verfahren handelte es sich um eine Neubewertung aufgrund einer Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan Drugs. In beiden Verfahren wurde vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib festgestellt (8, 9). Da die Ergebnisse der Studie ASCEMBL bereits zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 ausführlich im Modul 4 (10) dargestellt wurden, wird auf eine erneute Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3 in diesem Modul 4 verzichtet.

Die vollumfänglichen Ergebnisse werden im Anhang 4-G zu diesem Modul 4 erneut dargestellt. Zudem werden die statistisch signifikanten Ergebnisse der ASCEMBL-Studie sowie der davon abgeleitete Zusatznutzen in den Abschnitten 4.1 und 4.4 berichtet.

Evidenz aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST, ASC4START und ASC2ESCELATE für einmalig vorbehandelte erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP

In den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bezog sich das Anwendungsgebiet von Asciminib ausschließlich und explizit auf Patienten mit Ph+ CML-CP, die mit mindestens zwei TKIs vorbehandelt waren, und Novartis hat hierfür direkt vergleichende Evidenz aus der RCT ASCEMBL vorgelegt (10, 106). In der vorliegenden Nutzenbewertung ist das Anwendungsgebiet breiter und umfasst alle neu diagnostizierten sowie alle vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP (7). Für die neu hinzugekommene Patientenpopulation mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP wird in diesem Modul 4 die Evidenz aus den beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START gezeigt. Für Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit genau einem TKI behandelt wurden, liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zVT vor. Die in Modul 3 hergeleitete zVT umfasst für alle vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Mutationsstatus und der Komorbiditäten unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib oder Ponatinib (siehe Tabelle 4-1).

Basierend auf der EMA Guidance „*Wording of therapeutic indication*“ (EMA/CHMP/483022/2019) (118) hat Novartis die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet, das neu diagnostizierte und alle vorbehandelten Patienten umfasst (erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP), beantragt und dieses wurde von der EMA sowie der Europäischen Kommission genehmigt (119, 120). Medizinisch und methodisch lässt sich das neue Anwendungsgebiet wie folgt begründen:

1. Therapielinienunabhängige Behandlungsempfehlung und Therapiestandard

Die Ph+ CML-CP ist eine gut erforschte Erkrankung, bei der die Ursache auf das *BCR::ABL1*-Fusionsgen zurückzuführen ist. Das *BCR::ABL1*-Fusionsgen bzw. dessen exprimierte BCR::ABL1-Tyrosinkinase stellt den entscheidenden Treiber der Ph+ CML-CP dar (6, 121). Solange eine CML in der chronischen Phase mit dem *BCR::ABL1*-Fusionsgen vorliegt, ist der zugrundeliegende Krankheitsmechanismus unabhängig von der Anzahl der Vortherapien (6). Die Wahl einer neuen Therapie erfolgt nach heutigem Standard anhand der Betrachtung der biologischen Ursache des Versagens einer Therapie. Daher wird auch in der kürzlich aktualisierten Onkopedia-Leitlinie der Fachgesellschaften ein „linien-agnostisches” Vorgehen empfohlen, und die Therapieempfehlung soll sich auf die Intoleranz und/oder Resistenz gegenüber einer Therapie beziehen, unabhängig davon in welcher Reihenfolge diese angewendet wird (6).

In der klinischen Praxis sind alle für neu diagnostizierte Patienten mit Ph+ CML-CP zugelassenen TKIs unabhängig von der Vortherapie auch in späteren Therapielinien wirksam, sofern

sie in früheren Therapielinien keine Intoleranz oder Resistenz aufwiesen. Des Weiteren ist das Therapieziel gemäß der aktuellen Leitlinie für Patienten unabhängig von der Anzahl der Vortherapien identisch, solange nachgewiesen ist, dass die BCR::ABL1-Tyrosinkinase den entscheidenden Treiber der CML darstellt. Auch in zwei Beratungsgesprächen mit dem G-BA wurde die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien festgelegt (2, 3).

Die Mechanismen, die zu einer Resistenz gegenüber bestimmten TKIs führen, können entweder BCR::ABL1-abhängig oder BCR::ABL1-unabhängig sein und sind in allen Behandlungslinien bei Ph+ CML-CP ähnlich. Die primäre Resistenz stellt eine BCR::ABL1-unabhängige Resistenz dar, und in der Regel ist die erworbene Resistenz BCR::ABL1-abhängig (122, 123). Mutationen in der Kinasedomäne von BCR::ABL1 sind der am umfangreichsten untersuchte Resistenzmechanismus, können aber 20 – 40 % der resistenten Fälle nicht erklären (124), bei denen wahrscheinlich BCR::ABL1-unabhängige Mechanismen beteiligt sind. Es wird davon ausgegangen, dass sich Mutationen in späteren Therapielinien hauptsächlich aufgrund des Selektionsdrucks verschiedener TKIs entwickeln. Obwohl bei Ph+ CML-CP verschiedene Resistenzmechanismen eine Rolle spielen, lassen sich gemeinsame Muster in den Mutationsprofilen erkennen. Zudem ist die Wirksamkeit von TKIs bei Vorliegen bestimmter Mutationen unabhängig von der Therapielinie. Ebenso steht die Unverträglichkeit durch TKIs nicht in Verbindung mit der Therapielinie, sondern wird überwiegend vom spezifischen Nebenwirkungsprofil des jeweiligen TKI bestimmt.

Diese Daten und auch die aktuellen Leitlinien zur linien-agnostischen Therapieempfehlung unterstützen die Anwendung von Asciminib für ein breites Anwendungsgebiet für neu diagnostizierte und alle vorbehandelten Ph+ CML-CP-Patienten.

2. Zugrundeliegende Evidenz für die Zulassung des breiten Anwendungsgebiets durch die EMA

Obwohl für CML-Patienten mit genau einer Vortherapie keine direkt vergleichenden Daten zur Verfügung stehen, wurde von der EMA ein breites Anwendungsgebiet für neu diagnostizierte und für alle vorbehandelten Ph+ CML-CP-Patienten zugelassen. Diese Zulassung basiert auf der folgenden Evidenz (119, 125):

a) Wirksamkeit

Neu diagnostizierte Patienten:

- Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der Daten aus der Studie ASC4FIRST (CABL001J12301).

- Asciminib zeigte z. B. signifikant höhere MMR-Raten im Vergleich zu den TKIs aus dem Vergleichsarm:

- Woche 48: 67,7 % vs. 49,0 %; p < 0,001
- Woche 96: 74,1 % vs. 52,0 %; p < 0,001

Patienten, die mit mindestens zwei TKIs vorbehandelt sind:

- Bestehende Zulassung basierend auf der Studie ASCEMBL (CABL001A2301), in welcher das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Asciminib durch die EMA bestätigt wurde (5).
- Asciminib zeigte z. B. signifikant höhere MMR-Raten als Bosutinib:
  - Woche 48: 29,3 % vs. 13,2 %; p = 0,007
  - Woche 96: 37,6 % vs. 15,8 %; p < 0,001

Patienten, die mit einem TKI vorbehandelt sind:

- Basierend auf den Ansprechraten therapienaiver Patienten (Studie ASC4FIRST) und mindestens zweimalig vorbehandelter Patienten (Studie ASCEMBL) kann die Wirksamkeit von Asciminib auch auf einmalig vorbehandelte Patienten extrapoliert werden. Dies wurde in einer modellbasierten Analyse basierend auf den Wirksamkeitsdaten aus den Studien ASC4FIRST und ASCEMBL sowie einem großen Nilotinib-Datensatz bestätigt. Gemäß der durchgeführten prädiktiven Modellierung ist zu erwarten, dass das Ausmaß der Wirksamkeit bei einmalig vorbehandelten Patienten zwischen der festgestellten Wirksamkeit bei therapienaiven Patienten und bei mindestens zweimalig vorbehandelten Patienten liegt. So ist laut der Modellierung bei einmalig vorbehandelten Patienten mit den folgenden MMR-Raten zu rechnen (119, 125):
  - Woche 48: 54 % – 63 % ± 2 %
  - Woche 96: 66 % – 74 % ± 2 %
- Asciminib führte in der einarmigen Studie ASC2ESCELATE (CABL001AUS08) zu einer hohen MMR-Rate bei Patienten, die mit einem TKI vorbehandelt waren (126):
  - Monat 6 (längster verfügbarer Datenschnitt): 44,4 %

b) Sicherheit

In allen Asciminib-Studien zeigte sich ein günstiges und konsistentes Sicherheitsprofil von Asciminib mit niedrigen Raten schwerer Nebenwirkungen sowie Therapieabbrüchen aufgrund

von UE. Das günstige Sicherheitsprofil von Asciminib umfasst die gesamte Patientenpopulation von Erwachsenen mit Ph+ CML-CP unabhängig von der Therapielinie.

Basierend auf dem vorteilhaften Sicherheitsprofil von Asciminib in der ASCEMBL-Studie leitete der G-BA sowohl in der ersten Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan-Drug (Verfahrensnummer 2022-10-01-D-865) als auch in der Nutzenbewertung zur Überschreitung der 30 Mio.-Euro-Grenze (Verfahrensnummer 2025-06-01-D-1197) bereits einen geringen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib bei Patienten mit Ph+ CML-CP, die mit mindestens zwei TKI vorbehandelt waren, ab (8, 9).

Wie die Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus der Zulassungsstudie ASC4FIRST in Abschnitt 4.3.1.3.15 in diesem Modul 4 zeigen, weist Asciminib auch bei neu diagnostizierten Patienten mit Ph+ CML-CP deutliche Vorteile bei den UE im Vergleich zu den TKIs aus dem Vergleichsarm auf. Insgesamt traten in der ASC4FIRST-Studie weniger schwere UE und SUE auf als bei Patienten, die bereits mit mindestens zwei TKI vorbehandelt waren (Patientenpopulation der ASCEMBL-Studie). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten in späteren Therapielinien älter sind und mehr Komorbiditäten aufweisen als neu diagnostizierte Patienten. Zudem weisen mehrfach vorbehandelte Patienten ein höheres Risiko für Kreuzintoleranzen auf als neu diagnostizierte Patienten (127). Patienten, die mit nur einem TKI vorbehandelt sind, haben somit ebenfalls eine günstigere Prognose hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund geringerer Komorbiditäten im Vergleich zu Patienten, die bereits mit mindestens zwei TKI vorbehandelt sind. Es ist daher davon auszugehen, dass das Sicherheitsprofil für Asciminib bei Patienten, die mit einem TKI vorbehandelt sind, mindestens so günstig ist wie das von Patienten, die mit mindestens zwei TKI vorbehandelt sind.

Neue Sicherheitsdaten aus der einarmigen Studie ASC2ESCELATE zeigen darüber hinaus, dass das Sicherheitsprofil von Asciminib auch bei Patienten mit Ph+ CML-CP, die mit einem TKI vorbehandelt waren, mit dem zuvor etablierten Sicherheitsprofil von Asciminib übereinstimmt und keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet wurden. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten aus einer Interimsanalyse zu Monat 6 zeigte die Studie ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Asciminib bei Patienten mit Ph+ CML-CP nach einer TKI-Vorbehandlung. Beispielsweise brachen nur 3 (3,0 %) Patienten die Behandlung aufgrund von UE jeglichen Schweregrads ab (126).

c) Fazit

Die vorliegenden Daten zur Zulassung des neuen Anwendungsgebiets aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCELATE, unterstützt durch prädiktive Modellierungen zur Wirksamkeit, zeigen, dass der Zusatznutzen für Asciminib auch für Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind, anhand der vorliegenden Evidenz bewertet werden kann.

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 4-19: 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
ASC4FIRST	randomisiert, offen, aktiv-kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP.	Gesamte Studienpopulation: Asciminib (n=201) Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) (n=204) Subpopulation, die diesem Dossier zugrunde liegt[a]: Asciminib (n=197) Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib) (n=193)	Behandlungsdauer: Bis zu 8 Jahre nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde oder in eine optionale Phase der behandlungsfreien Remission gewechselt wurde. Nachbeobachtung: Bis Studienende, auch wenn die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen wurde. Datenschnitte: • Siehe Tabelle 4-35	Ort: 116 Zentren in 29 Ländern mit gescreenten Patienten (Australien, Belgien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Finnland, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Republik Korea, Malaysia, Niederlande, Norwegen, Portugal, Schweden, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich [UK], Vereinigte Staaten von Amerika [USA]) Zeitraum: • Studienbeginn: 06.10.2021 • Studienende: ca. Oktober 2031	Primäre Endpunkte: • MMR zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: • Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE • MMR zu/bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten • MR4,0/MR4,5 zu/bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten • Dauer der MMR/MR4,0/MR 4,5 • Zeit bis zur ersten MMR/MR4,0/MR 4,5 • Zeit bis zum Therapieversagen • FFS • EFS • PFS • OS

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• UE • Veränderung der Gesamt- und Einzel-Scores ggü. Baseline des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CML24 <u>Explorative Endpunkte:</u> • Veränderung des Gesamt-Scores ggü. Baseline des EQ-5D-5L • PRO-CTCAE-Item Scores • FACT-GP5
ASC4START	randomisiert, offen, aktiv-kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP.	Asciminib (n=284) Nilotinib (n=284)	<u>Behandlungsdauer:</u> Mindestens 3 bis maximal 5 Jahre, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde oder in eine optionale Phase der behandlungsfreien Remission gewechselt wurde. <u>Nachbeobachtung:</u> Bis Studienende, auch wenn die Stu-	<u>Ort:</u> 120 Zentren in 24 Ländern mit gescreenten Patienten (Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Italien, Jordanien, Kanada, Malaysia, Niederlande, Republik Korea, Rumänien, Schweiz, Singapur, Slowakei, Südafrika, Tschechien, Türkei, Vereinigte Arabische Emirate,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • MMR zu/bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten • MR4,0/MR4,5 zu/bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				dienbehandlung vorzeitig abgebrochen wurde. <u>Datenschnitte:</u> Siehe Tabelle 4-36	Ungarn, Vereinigtes Königreich ([UK], Vereinigte Staaten von Amerika [USA]) <u>Zeitraum:</u> • Studienbeginn: 21.11.2022 • Studienende: ca. August 2031	• CHR zu/bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten • Dauer des MMR, MR4,0/MR4,5 • Zeit bis zum ersten MMR, MR4,0/MR4,5 • Zeit bis zum Therapieversagen • EFS • PFS • OS • UE • Veränderung der Gesamt- und Einzel-Scores des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CML24 ggü. Baseline <u>Explorative Endpunkte:</u> • PRO-CTCAE-Item Scores • FACT-GP5

Ph+ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase , TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), MR4,0/4,5: Tiefes molekulares Ansprechen, CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (complete hematologic response), OS: Gesamtüberleben (overalls survival) , PFS: progressionsfreies Überleben (progression free survival), EFS: Ereignisfreies Überleben (event free survival), FFS: Versagensfreies Überleben (failure free survival), UE: unerwünschte Ereignisse, EORTC QLQ-C30: EORTC Core Quality of Life questionnaire Core 30, EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5 a: Da Bosutinib nicht Bestandteil der zVT ist, waren Patienten, deren vor Randomisierung ausgewählter TKI Bosutinib war, nicht Teil der für dieses Dossier ausgewerteten Subpopulation.						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASC4FIRST-Studie)

Studie	**Asciminib**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ASC4FIRST	Asciminib 80 mg oral QD (nüchtern)	Imatinib 400 mg oral QD (zu einer Mahlzeit) oder Nilotinib 300 mg BID (nüchtern) oder Dasatinib 100 mg QD (nüchtern oder zu einer Mahlzeit) oder Bosutinib[a] 400 mg 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: • Beide Behandlungsarme: Andere antineoplastische Therapien inkl. Chemotherapien und biologische Therapien (außer antineoplastische Therapien für neu diagnostizierte solide Tumore, z. B. Prostatakrebs); andere TKIs zur Behandlung der CML; Hydroxyharnstoff zur schnellen Kontrolle von hohen Zellzahlen während der ersten beiden Behandlungswochen war erlaubt • Vom Prüfarzt ausgewählte TKI: die lokal zugelassenen Anwendungsgebiete mussten bezüglich möglicher Kontraindikationen bei Begleitmedikationen beachtet werden <u>Dosisanpassungen</u> • Beide Behandlungsarme: Im Falle von Unverträglichkeiten bezüglich der Studienmedikation konnte die Gabe unterbrochen oder die Dosis reduziert werden. Falls ein Patient eine Dosisunterbrechung von mehr als 28 Tagen für ein nicht-hämatologisches UE benötigte, musste die Studienbehandlung abgebrochen werden. Falls ein hämatologisches UE (Zytopenie Grad 3 oder 4) trotz Behandlungsunterbrechung und adäquater Behandlung (inkl. hämatopoetischen Wachstumsfaktoren) mehr als 42 Tage ohne Verbesserung auf mindestens Grad 2 andauerte, musste der Patient die Studienbehandlung abbrechen. • Asciminib-Arm: Für Asciminib war eine Dosisreduktion von 80 mg QD auf 40 mg QD erlaubt. Dosiserhöhungen über 80 mg QD hinaus waren nicht erlaubt. • Vergleichsarm: Dosisreduktionen der vom Prüfarzt ausgewählten TKI lagen im Ermessen des Prüfarztes und sollten im Einklang mit den zugelassenen lokalen Anwendungsgebieten erfolgen. Dosiserhöhungen waren für Imatinib (400 mg QD auf 600 mg QD), für Dasatinib (100 mg QD auf 140 mg QD) und für Bosutinib (400 mg auf 500 mg und auf 600 mg in 100 mg-Schritten) erlaubt. Eine Dosiserhöhung von Nilotinib war nicht erlaubt. <u>Therapiewechsel:</u> Es war kein Therapiewechsel zwischen den Behandlungsarmen erlaubt.

mg: Milligramm, QD: einmal täglich, BID: zweimal täglich, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, CML: chronische myeloische Leukämie, UE: unerwünschte Ereignisse

a: Da Bosutinib nicht Bestandteil der zVT ist, waren Patienten, deren vor Randomisierung ausgewählter TKI Bosutinib war, nicht Teil der für dieses Dossier ausgewerteten Subpopulation.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASC4START-Studie)

Studie	**Asciminib**	**Nilotinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ASC4START	Asciminib 80 mg oral QD (nüchtern)	Nilotinib 300 mg oral BID (nüchtern)	<u>Begleitmedikation</u> Jede Begleitmedikation, die zur unterstützenden Behandlung des Patienten als notwendig erachtet wurde, war erlaubt. Explizit verboten waren, je nach Studienmedikation: • Beide Behandlungsarme: Andere antineoplastische Therapien inkl. Chemotherapien und biologische Therapien (außer antineoplastische Therapien für neu diagnostizierte solide Tumore, z. B. Prostatakrebs); andere TKIs zur Behandlung der CML; Hydroxyharnstoff zur schnellen Kontrolle von hohen Zellzahlen während der ersten beiden Behandlungswochen war erlaubt und sollte dann ausgeschlichen werden. <u>Dosisanpassungen</u> • Beide Behandlungsarme: Im Falle von Unverträglichkeiten bezüglich der Studienmedikation konnte die Gabe unterbrochen oder die Dosis reduziert werden. Falls ein Patient eine Dosisunterbrechung von mehr als 28 Tagen für ein nicht-hämatologisches UE benötigte, musste die Studienbehandlung abgebrochen werden. Falls ein hämatologisches UE (Zytopenie Grad 3 oder 4) trotz Behandlungsunterbrechung und adäquater Behandlung (inkl. hämatopoetischen Wachstumsfaktoren) mehr als 42 Tage ohne Verbesserung auf mindestens Grad 2 andauerte, musste der Patient die Studienbehandlung abbrechen. Patienten mussten die Studienbehandlung darüber hinaus abbrechen, falls das UE, aufgrund dessen eine Dosisreduktion vorgenommen wurde, erneut im gleichen oder höheren Schweregrad auftritt (ausgenommen Zytopenien). • Asciminib-Arm: Für Asciminib war eine Dosisreduktion von 80 mg QD auf 40 mg QD erlaubt. Dosiserhöhungen über 80 mg QD hinaus waren nicht erlaubt. • Vergleichsarm: Für Nilotinib war eine Dosisreduktion von 300 mg BID auf 400 mg QD erlaubt <u>Therapiewechsel:</u> Es war kein Therapiewechsel zwischen den Behandlungsarmen und innerhalb des Vergleichsarms erlaubt.

mg: Milligramm, QD: einmal täglich, BID: zweimal täglich, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, CML: chronische myeloische Leukämie, UE: unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-22: Demografie und Krankheitscharakteristika der Patienten in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ASC4FIRST		ASC4START	
Patientencharakteristika	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Alter (Jahre)				
N	197	193	284	284
Mittelwert (SD)	50,6 (15,4)	50,1 (16,0)	48,3 (14,7)	48,8 (15,0)
Median	52,0	50,0	49,0	50,0
Spanne (Min - Max)	18,0-79,0	19,0-86,0	19,0-82,0	18,0-84,0
Gepoolte Altersgruppe (n, %)				
18 – < 65 Jahre	153 (77,7)	150 (77,7)	237 (83,5)	247 (87,0)
65 – < 75 Jahre	34 (17,3)	29 (15,0)	38 (13,4)	24 (8,5)
>= 75 Jahre	10 (5,1)	14 (7,3)	9 (3,2)	13 (4,6)
Geschlecht (n, %)				
Weiblich	68 (34,5)	75 (38,9)	107 (37,7)	126 (44,4)
Männlich	129 (65,5)	118 (61,1)	177 (62,3)	158 (55,6)
Körpergröße zu Baseline (cm)				
N	196	190	283	284
Mittelwert (SD)	170,2 (9,2)	169,1 (10,5)	171,2 (10,0)	170,6 (10,2)
Median	171,0	170,0	171,0	170,0
Spanne (Min - Max)	148,0-194,0	142,7-194,7	144,0-196,0	140,0-196,0
Gewicht zu Baseline (kg)				
N	196	190	283	282
Mittelwert (SD)	75,1 (19,1)	72,5 (16,6)	76,0 (16,1)	74,1 (16,9)
Median	73,0	70,0	75,5	72,0
Spanne (Min - Max)	34,9-149,8	36,8-132,0	41,0-134,0	38,7-145,8
BMI zu Baseline (kg/m2)				
N	196	190	282	282
Mittelwert (SD)	25,7 (5,4)	25,2 (4,4)	25,9 (5,2)	25,4 (4,7)
Median	24,9	24,7	25,1	24,6
Spanne (Min - Max)	13,6-51,2	16,6-38,6	16,4-45,9	15,8-46,6

	ASC4FIRST		ASC4START	
Patientencharakteristika	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Zeit seit der ersten CML-Diagnose (Wochen)				
N	197	192	284	284
Mittelwert (SD)	5,4 (2,5)	5,4 (2,8)	4,9 (2,7)	5,1 (2,8)
Median	5,0	4,9	4,1	4,5
Spanne (Min - Max)	1,9-16,1	1,3-14,9	0,0-15,4	0,7-16,0
Blasten im Knochenmark (%)				
N	196	189	270	273
Mittelwert (SD)	2,1 (2,3)	1,9 (1,7)	2,3 (2,4)	2,1 (2,0)
Median	1,2	1,4	2,0	2,0
Spanne (Min - Max)	0,0-14,0	0,0-7,6	0,0-23,8	0,0-11,0
Promyelozyten im Knochenmark (%)				
N	193	187	256	256
Mittelwert (SD)	3,6 (4,4)	4,3 (5,2)	5,5 (5,7)	5,3 (6,2)
Median	2,0	3,0	4,0	3,0
Spanne (Min - Max)	0,0-25,0	0,0-27,4	0,0-28,0	0,0-30,0
Blasten und Promyelozyten im Knochenmark (%)				
N	196	189	270	273
Mittelwert (SD)	5,7 (5,3)	6,2 (5,8)	7,5 (6,3)	7,1 (6,6)
Median	4,1	4,8	6,0	5,0
Spanne (Min - Max)	0,0-29,0	0,0-29,0	0,0-30,4	0,0-40,0
Ph+-Metaphasen im Knochenmark (%)				
N	182	179	254	254
Mittelwert (SD)	96,3 (12,3)	96,5 (12,6)	92,1 (22,1)	91,4 (22,9)
Median	100,0	100,0	100,0	100,0
Spanne (Min - Max)	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0
Abstammung (n, %)				
Indigene Völker Amerikas	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Asiatisch	88 (44,7)	86 (44,6)	40 (14,1)	46 (16,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (1,0)	2 (1,0)	12 (4,2)	10 (3,5)
Mehrere	0	0	0	2 (0,7)

	ASC4FIRST		ASC4START	
Patientencharakteristika	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner	0	0	0	1 (0,4)
Keine Angabe	0	0	2 (0,7)	6 (2,1)
Weiß	106 (53,8)	103 (53,4)	227 (79,9)	217 (76,4)
Unbekannt	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (0,7)	1 (0,4)
Ethnische Zugehörigkeit (n, %)				
Hispanisch oder Latino	4 (2,0)	7 (3,6)	16 (5,6)	24 (8,5)
Nicht Hispanisch oder Latino	181 (91,9)	168 (87,0)	254 (89,4)	247 (87,0)
Keine Angabe	10 (5,1)	16 (8,3)	10 (3,5)	10 (3,5)
Unbekannt	2 (1,0)	2 (1,0)	4 (1,4)	3 (1,1)
Geografische Region (n, %)				
Amerika	22 (11,2)	25 (13,0)	20 (7,0)	36 (12,7)
Asien	89 (45,2)	86 (44,6)	45 (15,8)	47 (16,5)
Europa ohne Deutschland	64 (32,5)	62 (32,1)	138 (48,6)	141 (49,6)
Deutschland	19 (9,6)	15 (7,8)	72 (25,4)	53 (18,7)
Andere	3 (1,5)	5 (2,6)	9 (3,2)	7 (2,5)
ELTS-Score (IRT) (n, %)				
Hoch	23 (11,7)	20 (10,4)	38 (13,4)	37 (13,0)
Mittel	54 (27,4)	53 (27,5)	75 (26,4)	75 (26,4)
Niedrig	120 (60,9)	120 (62,2)	171 (60,2)	172 (60,6)
Vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) (n, %)				
Dasatinib	41 (20,8)	42 (21,8)	Nicht zutreffend, da Nilotinib die einzige Vergleichstherapie darstellt.	
Imatinib	101 (51,3)	102 (52,8)		
Nilotinib	55 (27,9)	49 (25,4)		
ECOG zu Baseline (n, %)				
Fehlender Wert	0	1 (0,5)	0	0
0	167 (84,8)	160 (82,9)	226 (79,6)	235 (82,7)
1	30 (15,2)	32 (16,6)	57 (20,1)	49 (17,3)
2	0	0	1 (0,4)	0

	ASC4FIRST		ASC4START	
Patientencharakteristika	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Jegliche extramedulläre Beteiligung (n, %)				
Nein	184 (93,4)	178 (92,2)	252 (88,7)	248 (87,3)
Ja	13 (6,6)	13 (6,7)	32 (11,3)	36 (12,7)
Unbekannt	0	2 (1,0)	0	0
Blasten (%) im Knochenmark, kategorisiert (n, %)				
Fehlender Wert	1 (0,5)	4 (2,1)	14 (4,9)	11 (3,9)
= 0%	19 (9,6)	32 (16,6)	41 (14,4)	43 (15,1)
> 0% - 5%	155 (78,7)	138 (71,5)	184 (64,8)	193 (68,0)
>= 5% - 15%	22 (11,2)	19 (9,8)	44 (15,5)	37 (13,0)
>= 15%	0	0	1 (0,4)	0
Ph+-Metaphasen (%) im Knochenmark, kategorisiert (n, %)				
Fehlender Wert	15 (7,6)	14 (7,3)	30 (10,6)	30 (10,6)
= 0%	2 (1,0)	1 (0,5)	8 (2,8)	2 (0,7)
> 0% - 35%	0	2 (1,0)	5 (1,8)	14 (4,9)
> 35% - 65%	1 (0,5)	4 (2,1)	6 (2,1)	7 (2,5)
> 65% - 95%	33 (16,8)	21 (10,9)	38 (13,4)	37 (13,0)
> 95%	146 (74,1)	151 (78,2)	197 (69,4)	194 (68,3)
MCyR im Knochenmark (n, %)				
Fehlender Wert	15 (7,6)	14 (7,3)	Dieser Parameter wurde in der Studie ASC4START nicht erhoben	
Nein	180 (91,4)	176 (91,2)		
Ja	2 (1,0)	3 (1,6)		
Vorherige TKI[a] (n, %)				
Dasatinib	1 (0,5)	0	0	0
Imatinib	20 (10,2)	9 (4,7)	0	0
Imatinib-Mesilat	3 (1,5)	1 (0,5)	0	0
Keine	173 (87,8)	183 (94,8)	284 (100,0)	284 (100,0)
Vorherige Nicht-TKI-Therapie[b] (n, %)				
Nein	78 (39,6)	82 (42,5)	87 (30,6)	99 (34,9)
Ja	119 (60,4)	111 (57,5)	197 (69,4)	185 (65,1)

	ASC4FIRST		ASC4START	
Patientencharakteristika	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**

BMI: Body-Mass-Index, IRT: Interactive Response Technology, kg: Kilogramm, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation), TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ELTS: European Treatment and Outcome Study long-term survival, IRT: interactive response technology, SD: standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response)

a: In der ASC4FIRST-Studie war eine kurzzeitige Behandlung mit Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib für maximal zwei Wochen vor Studienbeginn erlaubt.

b: Eine vorherige antineoplastische Therapie war gemäß den Studienprotokollen beider Studien nicht erlaubt, mit Ausnahme einer vorausgegangenen Behandlung mit Hydroxycarbamid und/oder Anagrelid.

Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-23: Patientendisposition und Compliance in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ASC4FIRST		ASC4START	
Patientendisposition und Compliance	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Anzahl (%) der behandelten Patienten	196 (99,5)	190 (98,4)	284 (100,0)	282 (99,3)
Anzahl (%) der Patienten, die noch behandelt werden	160 (81,2)	113 (58,5)	234 (82,4)	204 (71,8)
Anzahl (%) der Patienten mit Eintritt in die Nachbeobachtung zum Überleben	29 (14,7)	67 (34,7)	44 (15,5)	68 (23,9)
Anzahl (%) der Patienten insgesamt, die die Behandlungsphase abgebrochen haben	36 (18,3)	77 (39,9)	50 (17,6)	78 (27,5)
Hauptgrund für den Abbruch der Behandlungsphase insgesamt				
Unerwünschtes Ereignis	12 (6,1)	25 (13,0)	20 (7,0)	44 (15,5)
Tod	0	0	2 (0,7)	1 (0,4)
Entscheidung des Arztes	1 (0,5)	0	2 (0,7)	3 (1,1)
Schwangerschaft	0	1 (0,5)	0	2 (0,7)
Fortschreiten der Erkrankung	2 (1,0)	4 (2,1)	3 (1,1)	1 (0,4)
Protokollabweichung	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (0,7)	1 (0,4)
Entscheidung des Patienten	1 (0,5)	3 (1,6)	1 (0,4)	3 (1,1)
Unzureichender Therapieeffekt	19 (9,6)	42 (21,8)	19 (6,7)	21 (7,4)
Benötigte nicht erlaubte Begleitmedikation	0	0	0	1 (0,4)
Technische Probleme	0	0	0	1 (0,4)
Widerruf der Einverständniserklärung	0	0	1 (0,4)	0

N: Anzahl der Patienten gesamt, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-24: Tatsächliche Behandlungsdauer in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib (N = 196)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 282)**
Behandlungsdauer (n, %)				
< 24 Wochen	13 (6,6)	22 (11,6)	18 (6,3)	31 (11,0)
24 – 48 Wochen	7 (3,6)	17 (8,9)	13 (4,6)	25 (8,9)
48 – 96 Wochen	13 (6,6)	32 (16,8)	199 (70,1)	179 (63,5)
≥ 96 Wochen	163 (83,2)	119 (62,6)	54 (19,0)	47 (16,7)
Behandlungsdauer in Patientenjahren	400,90	327,93	394,17	362,87

N: Anzahl der Patienten gesamt, n, %: Anzahl und Anteil der Patienten, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-25: Tatsächliche Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib (N = 197)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Beobachtungsdauer Gesamtüberleben (Monate)				
N	197	193	284	284
Mittelwert (SD)	25,7 (5,3)	24,6 (6,1)	17,2 (5,0)	16,9 (5,2)
Median	26,4	24,9	16,7	16,6
Spanne (Min - Max)	0,0-35,0	0,0-33,6	1,2-27,9	0,0-29,4
Beobachtungsdauer Progressionsfreies Überleben (Monate)				
N	197	193	284	284
Mittelwert (SD)	25,0 (5,7)	23,8 (7,0)	17,0 (5,1)	16,8 (5,3)
Median	25,0	24,9	16,7	16,6
Spanne (Min - Max)	0,0-34,3	0,0-33,6	1,2-27,9	0,0-29,4
Beobachtungsdauer EORTC QLQ-C30 (Monate)				
N	189	180	276	272
Mittelwert (SD)	15,9 (8,1)	12,6 (8,4)	10,0 (5,5)	9,6 (6,1)
Median	22,0	11,1	11,1	11,1

	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib (N = 197)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Spanne (Min - Max)	0,0-24,9	0,0-24,9	0,0-22,6	0,0-26,4
Beobachtungsdauer EORTC QLQ-CML24 (Monate)				
N	189	179	274	272
Mittelwert (SD)	15,7 (8,2)	12,6 (8,4)	9,9 (5,5)	9,6 (6,1)
Median	22,0	11,1	11,1	11,1
Spanne (Min - Max)	0,0-24,9	0,0-24,9	0,0-22,6	0,0-26,4
Beobachtungsdauer EQ-5D-5L (Monate)				
N	187	179	Dieser Endpunkt wurde in der Studie ASC4START nicht erhoben.	
Mittelwert (SD)	15,9 (8,1)	12,5 (8,4)		
Median	22,0	11,1		
Spanne (Min - Max)	0,0-24,9	0,0-24,9		
Beobachtungsdauer FACT-ITEM GP5 (Monate)				
N	186	182	277	275
Mittelwert (SD)	20,8 (9,1)	17,4 (9,6)	13,7 (6,4)	12,6 (7,0)
Median	23,9	19,6	13,8	12,1
Spanne (Min - Max)	0,1-35,0	0,7-33,1	0,3-27,6	0,0-27,7
Beobachtungsdauer PRO-CTCAE (Monate)				
N	187	182	277	275
Mittelwert (SD)	20,8 (9,1)	17,4 (9,6)	13,7 (6,4)	12,6 (7,0)
Median	23,9	19,6	13,8	12,1
Spanne (Min - Max)	0,1-35,0	0,7-33,1	0,3-27,6	0,0-27,7
Beobachtungsdauer UE (Monate)				
N	196	190	284	282
Mittelwert (SD)	24,7 (7,6)	21,1 (9,1)	16,8 (5,9)	15,6 (6,7)
Median	26,6	24,8	16,9	15,8
Spanne (Min - Max)	1,1-35,6	1,3-33,6	1,2-29,0	1,1-29,0

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes, SD: Standardabweichung (standard deviation), UE: Unerwünschtes Ereignis, EORTC QLQ-C30: EORTC Core Quality of Life questionnaire Core 30, EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Level, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
N bei patientenberichteten Endpunkten sind die Patienten, die den Fragebogen zu jeglichem Zeitpunkt ausgefüllt haben.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-26: Tatsächliche Dosierungen der Studienmedikation in der Studie ASC4FIRST (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen			
	Asciminib (N = 196)	**Dasatinib (N = 42)**	**Imatinib (N = 99)**	**Nilotinib (N = 49)**
Tatsächliche kumulative Dosis (mg)				
N	196	42	99	49
Mittelwert (SD)	57.084 (20.173)	64.800 (26.352)	215.832 (123.178)	387.645 (180.703)
Median	62.160	66.576	268.000	462.600
Spanne (Min - Max)	400-86.640	900-101.000	7.600-548.200	16.500-613.800
Durchschnittliche Tagesdosis (mg/Tag)				
N	196	42	99	49
Mittelwert (SD)	76,9 (8,9)	90,0 (17,2)	389,3 (59,4)	570,1 (67,1)
Median	80,0	100,0	400,0	599,6
Spanne (Min - Max)	40,1-80,4	44,1-113,5	130,9-575,8	296,5-600,4
Dosisintensität (mg/Tag)				
N	196	42	99	49
Mittelwert (SD)	75,7 (10,5)	87,7 (18,4)	381,5 (63,8)	561,1 (76,1)
Median	80,0	98,3	400,0	596,1
Spanne (Min - Max)	39,9-80,3	34,5-113,0	128,4-575,8	268,8-600,0
Relative Dosisintensität				
N	196	42	99	49
Mittelwert (SD)	94,7 (13,1)	87,1 (18,0)	93,6 (12,8)	93,5 (12,7)
Median	100,0	97,3	100,0	99,3
Spanne (Min - Max)	49,9-100,4	34,5-100,0	32,1-100,0	44,8-100,0

N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation), mg: Milligramm, Min: Minimum, Max: Maximum
Datenschnitt: 22.10.2024

Tabelle 4-27: Tatsächliche Dosierungen der Studienmedikation in der Studie ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	**Behandlungsgruppen**	
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 282)**
Tatsächliche kumulative Dosis (mg)		
N	284	282
Mittelwert (SD)	38.645 (15.197)	266.007 (127.401)
Median	38.680	274.800
Spanne (Min - Max)	800-70.640	1.200-522.000
Durchschnittliche Tagesdosis (mg/Tag)		
N	284	282
Mittelwert (SD)	77,3 (8,6)	568,6 (77,9)
Median	80,0	600,0
Spanne (Min - Max)	42,4-109,3	0,0-827,6
Dosisintensität (mg/Tag)		
N	284	282
Mittelwert (SD)	75,2 (11,3)	550,9 (87,2)
Median	80,0	599,8
Spanne (Min - Max)	18,1-101,7	91,8-725,3
Relative Dosisintensität		
N	284	282
Mittelwert (SD)	94,0 (14,2)	91,8 (14,5)
Median	100,0	100,0
Spanne (Min - Max)	22,6-127,1	15,3-120,9

N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation), mg: Milligramm, Min: Minimum, Max: Maximum
Datenschnitt: 15.05.2025

Tabelle 4-28: Dosisänderungen der Studienmedikation in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib (N = 196)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 282)**
Dosisänderungen (n, %)				
Keine Veränderung	150 (76,5)	110 (57,9)	246 (86,6)	204 (72,3)
Eskalation	9 (4,6)	8 (4,2)	2 (0,7)	4 (1,4)
Geplant	6 (3,1)	5 (2,6)	11 (3,9)	25 (8,9)
Reduktion	37 (18,9)	72 (37,9)	36 (12,7)	73 (25,9)
Gründe für Dosisänderungen (n, %)				
Fehlender Wert	0	0	0	0
Unerwünschtes Ereignis	29 (14,8)	58 (30,5)	22 (7,7)	35 (12,4)
Entspricht Protokollvorgaben	1 (0,5)	0	18 (6,3)	29 (10,3)
Fehlerhafte Verabreichung der Studienmedikation	0	1 (0,5)	0	2 (0,7)
Dosierungsfehler	16 (8,2)	10 (5,3)	4 (1,4)	16 (5,7)
Entscheidung des Arztes	1 (0,5)	25 (13,2)	0	14 (5,0)
Entscheidung des Patienten	6 (3,1)	8 (4,2)	0	7 (2,5)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-29: Dosisänderungen der Studienmedikation pro Behandlung in der Studie ASC4FIRST (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**			
	Asciminib (N = 196)	**Dasatinib (N = 42)**	**Imatinib (N = 99)**	**Nilotinib (N = 49)**
Dosisänderungen (n, %)				
Keine Veränderung	150 (76,5)	23 (54,8)	70 (70,7)	17 (34,7)
Eskalation	9 (4,6)	1 (2,4)	6 (6,1)	1 (2,0)
Geplant	6 (3,1)	0	3 (3,0)	2 (4,1)
Reduktion	37 (18,9)	19 (45,2)	23 (23,2)	30 (61,2)
Gründe für Dosisänderungen (n, %)				
Unerwünschtes Ereignis	29 (14,8)	19 (45,2)	21 (21,2)	18 (36,7)
Entspricht Protokollvorgaben	1 (0,5)	0	0	0
Fehlerhafte Verabreichung der Studienmedikation	0	0	0	1 (2,0)
Dosierungsfehler	16 (8,2)	0	2 (2,0)	8 (16,3)
Entscheidung des Arztes	1 (0,5)	8 (19,0)	11 (11,1)	6 (12,2)
Entscheidung des Patienten	6 (3,1)	0	2 (2,0)	6 (12,2)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt
Datenschnitt: 22.10.2024

Tabelle 4-30: Dosisunterbrechungen in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib (N = 196)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 282)**
Unterbrechung der Dosierung (n, %)				
Nein	104 (53,1)	86 (45,3)	190 (66,9)	193 (68,4)
Ja	92 (46,9)	104 (54,7)	94 (33,1)	89 (31,6)
Gründe für Dosisunterbrechungen (n, %)				
Unerwünschtes Ereignis	65 (33,2)	81 (42,6)	77 (27,1)	83 (29,4)
Gemäß Protokoll	0	0	1 (0,4)	0
Fehlerhafte Verabreichung der Studienmedikation	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,4)
Dosierungsfehler	34 (17,3)	27 (14,2)	13 (4,6)	4 (1,4)
Entscheidung des Arztes	4 (2,0)	10 (5,3)	3 (1,1)	3 (1,1)
Entscheidung des Patienten	9 (4,6)	11 (5,8)	4 (1,4)	6 (2,1)
Technische Probleme	0	3 (1,6)	2 (0,7)	2 (0,7)
Dauer der Unterbrechungen (Tage)				
N	92	104	94	89
Mittelwert (SD)	20,5 (21,8)	23,0 (25,7)	18,0 (17,3)	18,0 (17,9)
Median	13,5	13,5	13,0	14,0
Spanne (Min - Max)	1,0-116,0	1,0-156,0	1,0-114,0	1,0-138,0

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation), TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-31: Dosisunterbrechungen in der Studie ASC4FIRST je Studienmedikation (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen			
	Asciminib (N = 196)	**Dasatinib (N = 42)**	**Imatinib (N = 99)**	**Nilotinib (N = 49)**
Unterbrechung der Dosierung (n, %)				
Nein	104 (53,1)	14 (33,3)	52 (52,5)	20 (40,8)
Ja	92 (46,9)	28 (66,7)	47 (47,5)	29 (59,2)
Gründe für Dosisunterbrechungen (n, %)				
Unerwünschtes Ereignis	65 (33,2)	24 (57,1)	37 (37,4)	20 (40,8)
Fehlerhafte Verabreichung der Studienmedikation	1 (0,5)	0	1 (1,0)	0
Dosierungsfehler	34 (17,3)	8 (19,0)	12 (12,1)	7 (14,3)
Entscheidung des Arztes	4 (2,0)	2 (4,8)	5 (5,1)	3 (6,1)
Entscheidung des Patienten	9 (4,6)	3 (7,1)	4 (4,0)	4 (8,2)
Technische Probleme	0	2 (4,8)	1 (1,0)	0
Dauer der Unterbrechungen (Tage)				
N	92	28	47	29
Mittelwert (SD)	20,5 (21,8)	30,4 (29,2)	19,3 (18,1)	21,9 (31,6)
Median	13,5	20,0	12,0	10,0
Spanne (Min - Max)	1,0-116,0	1,0-101,0	1,0-71,0	1,0-156,0

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation)
Datenschnitt: 22.10.2024

Tabelle 4-32: Dauerhafte Abbrüche der Studienmedikation pro Behandlungsarm in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ASC4FIRST		ASC4START	
	Asciminib (N = 196)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 282)**
Dauerhafte Abbrüche (n, %)				
Nein	160 (81,6)	113 (59,5)	232 (81,7)	202 (71,6)
Ja	36 (18,4)	77 (40,5)	52 (18,3)	80 (28,4)
Gründe für dauerhafte Abbrüche (n, %)				
Unerwünschtes Ereignis	12 (6,1)	25 (13,2)	20 (7,0)	44 (15,6)
Tod	0	0	2 (0,7)	1 (0,4)
Entscheidung des Arztes	1 (0,5)	0	2 (0,7)	4 (1,4)
Schwangerschaft	0	1 (0,5)	0	2 (0,7)
Fortschreiten der Erkrankung	2 (1,0)	4 (2,1)	3 (1,1)	2 (0,7)
Protokollabweichung	1 (0,5)	2 (1,1)	2 (0,7)	1 (0,4)
Entscheidung des Patienten	1 (0,5)	3 (1,6)	1 (0,4)	3 (1,1)
Unzureichender Therapieeffekt	19 (9,7)	42 (22,1)	21 (7,4)	21 (7,4)
Benötigte nicht erlaubte Begleitmedikation	0	0	0	1 (0,4)
Widerruf der Einverständniserklärung	0	0	1 (0,4)	0

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-33: Dauerhafte Abbrüche je Studienmedikation in der Studie ASC4FIRST (Safety Set) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen			
	Asciminib (N = 196)	Dasatinib (N = 42)	Imatinib (N = 99)	Nilotinib (N = 49)
Dauerhafte Abbrüche (n, %)				
Nein	160 (81,6)	28 (66,7)	52 (52,5)	33 (67,3)
Ja	36 (18,4)	14 (33,3)	47 (47,5)	16 (32,7)
Gründe für dauerhafte Abbrüche (n, %)				
Unerwünschtes Ereignis	12 (6,1)	8 (19,0)	13 (13,1)	4 (8,2)
Entscheidung des Arztes	1 (0,5)	0	0	0
Schwangerschaft	0	0	0	1 (2,0)
Fortschreiten der Erkrankung	2 (1,0)	0	3 (3,0)	1 (2,0)
Protokollabweichung	1 (0,5)	0	1 (1,0)	1 (2,0)
Entscheidung des Patienten	1 (0,5)	1 (2,4)	1 (1,0)	1 (2,0)
Unzureichender Therapieeffekt	19 (9,7)	5 (11,9)	29 (29,3)	8 (16,3)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt
Datenschnitt: 22.10.2024

Tabelle 4-34: Verabreichte Therapien nach Abbruch der Studienmedikation in den Studien ASC4FIRST und ASC4START (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ASC4FIRST		ASC4START	
Folgetherapie nach ATC-Code	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Erste verabreichte Therapie nach Abbruch der Studienmedikation				
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Therapie, n (%)	26 (13,2)	65 (33,7)	43 (15,1)	70 (24,6)
Alimentäres System und Stoffwechsel, n (%)	0	1 (0,5)	0	0
Granisetron-Hydrochlorid	0	1 (0,5)	0	0
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, n (%)	0	1 (0,5)	0	0
Valaciclovir-Hydrochlorid	0	1 (0,5)	0	0
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, n (%)	26 (13,2)	65 (33,7)	43 (15,1)	70 (24,6)
Dasatinib	13 (6,6)	26 (13,5)	16 (5,6)	29 (10,2)
Dasatinib-Monohydrat	2 (1,0)	4 (2,1)	0	2 (0,7)

	ASC4FIRST		ASC4START	
Folgetherapie nach ATC-Code	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Imatinib	3 (1,5)	10 (5,2)	10 (3,5)	10 (3,5)
Imatinib-Mesilat	1 (0,5)	0	0	1 (0,4)
Nilotinib	3 (1,5)	9 (4,7)	9 (3,2)	7 (2,5)
Nilotinib-Hydrochlorid-Monohydrat	0	0	3 (1,1)	2 (0,7)
Bosutinib	1 (0,5)	3 (1,6)	3 (1,1)	7 (2,5)
Ponatinib	2 (1,0)	3 (1,6)	1 (0,4)	2 (0,7)
Cyclophosphamid	1 (0,5)	0	0	0
Flumatinib-Mesylat	0	3 (1,6)	0	0
Asciminib	0	2 (1,0)	0	6 (2,1)
Cytarabin	0	2 (1,0)	0	1 (0,4)
Hydroxycarbamid	0	2 (1,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Peginterferon Alfa-2a	0	0	0	2 (0,7)
Andere antineoplastische Mittel	0	1 (0,5)	0	0
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline, n (%)	0	1 (0,5)	0	1 (0,4)
Prednisolon-Natriumsuccinat	0	1 (0,5)	0	0
Prednison	0	0	0	1 (0,4)
Weitere Folgetherapien, n (%)	0	1 (0,5)	0	0
Radiotherapeutika	0	1 (0,5)	0	0
Alle verabreichten Therapien nach Abbruch der Studienmedikation				
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Therapie	26 (13,2)	65 (33,7)	43 (15,1)	70 (24,6)
Alimentäres System und Stoffwechsel, n (%)	0	1 (0,5)	0	0
Granisetron-Hydrochlorid	0	1 (0,5)	0	0
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, n (%)	0	1 (0,5)	0	0
Valaciclovir-Hydrochlorid	0	1 (0,5)	0	0
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, n (%)	26 (13,2)	65 (33,7)	43 (15,1)	70 (24,6)
Dasatinib	14 (7,1)	31 (16,1)	19 (6,7)	32 (11,3)
Dasatinib-Monohydrat	2 (1,0)	4 (2,1)	0	2 (0,7)
Imatinib	4 (2,0)	11 (5,7)	11 (3,9)	11 (3,9)

	ASC4FIRST		ASC4START	
Folgetherapie nach ATC-Code	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Imatinib-Mesilat	1 (0,5)	0	0	1 (0,4)
Nilotinib	3 (1,5)	11 (5,7)	10 (3,5)	7 (2,5)
Nilotinib-Hydrochlorid-Monohydrat	0	0	3 (1,1)	2 (0,7)
Ponatinib	3 (1,5)	6 (3,1)	3 (1,1)	5 (1,8)
Ponatinib-Hydrochlorid	0	2 (1,0)	1 (0,4)	0
Bosutinib	1 (0,5)	4 (2,1)	3 (1,1)	7 (2,5)
Cytarabin	1 (0,5)	2 (1,0)	0	1 (0,4)
Olverembatinib	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0
Cyclophosphamid	1 (0,5)	0	0	0
Cyclophosphamid-Monohydrat	0	1 (0,5)	0	0
Doxorubicin	1 (0,5)	0	0	0
Fludarabin	1 (0,5)	0	0	1 (0,4)
Fludarabin-Phosphat	0	1 (0,5)	0	0
Vincristin	1 (0,5)	0	0	1 (0,4)
Vincristin-Sulfat	0	0	1 (0,4)	0
Asciminib	0	12 (6,2)	0	17 (6,0)
Asciminib-Hydrochlorid	0	1 (0,5)	0	0
Flumatinib-Mesylat	0	3 (1,6)	0	0
Hydroxycarbamid	0	3 (1,6)	2 (0,7)	1 (0,4)
Daunorubicin	0	1 (0,5)	0	0
Idarubicin-Hydrochlorid	0	1 (0,5)	0	0
Interferon	0	1 (0,5)	0	0
Peginterferon Alfa-2a	0	0	0	3 (1,1)
Methotrexat	0	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,4)
Mitoxantron-Hydrochlorid	0	1 (0,5)	0	0
Mycophenolat-Mofetil	0	1 (0,5)	0	0
Tacrolimus-Monohydrat	0	1 (0,5)	0	0
Blinatumomab	0	0	1 (0,4)	0
Pegaspargase	0	0	1 (0,4)	0
Ruxolitinib	0	0	1 (0,4)	0
Rituximab	0	0	0	1 (0,4)

	ASC4FIRST		ASC4START	
Folgetherapie nach ATC-Code	**Asciminib (N = 197)**	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**Asciminib (N = 284)**	**Nilotinib (N = 284)**
Andere antineoplastische Mittel	0	1 (0,5)	0	0
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline, n (%)	0	1 (0,5)	0	1 (0,4)
Prednisolon-Natriumsuccinat	0	1 (0,5)	0	0
Methylprednisolon	0	0	0	1 (0,4)
Prednison	0	0	0	1 (0,4)
Weitere Folgetherapien, n (%)	0	1 (0,5)	0	0
Mesna	0	1 (0,5)	0	0
Radiotherapeutika	0	1 (0,5)	0	0

ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation, n: Anzahl der Patienten mit Folgetherapie, N: Anzahl der Patienten gesamt, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

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.

Studiendesign der Studie ASC4FIRST

Die Studie ASC4FIRST ist eine multizentrische, offene und randomisierte Phase-III-Studie, in welcher Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP untersucht wird. Für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten musste vor der Randomisierung vom Prüfarzt festgelegt werden, welcher TKI aus dem Vergleichsarm bei einer Randomisierung in diesen Arm angewendet werden sollte. **Da Bosutinib nicht Bestandteil der zVT ist, sind Patienten, deren vor Randomisierung ausgewählter TKI Bosutinib war, nicht Teil der für dieses Dossier ausgewerteten Subpopulation.**

Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 entweder auf Asciminib oder den Vergleichsarm randomisiert. In der gesamten Studienpopulation wurden 201 Patienten auf den Asciminib-Arm randomisiert und 204 Patienten auf den Vergleichsarm mit Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib. Die Subpopulation der Studienpopulation, welche diesem Dossier zugrunde liegt, umfasst 197 Patienten im Asciminib-Arm und 193 Patienten im Vergleichsarm mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib.

Mit den folgenden Variablen wurde die Randomisierung stratifiziert:

- ELTS-Score: niedrig vs. mittel vs. hoch
- Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib vs. TKI der 2. Generation (2G TKI: Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib)
    - Vor der Randomisierung musste der Prüfarzt in Rücksprache mit dem Patienten angeben, ob Imatinib oder ein 2G TKI präferiert wird, für den Fall, dass der Patient in den Vergleichsarm randomisiert wird. In die Entscheidung sollten die aktuelle Behandlung, Patientencharakteristika und Komorbiditäten einbezogen werden. Zudem sollte die Entscheidung zeitlich so nah wie möglich am Datum

der Randomisierung liegen, wenn alle relevanten klinischen Information zur Verfügung standen.

Die stratifizierte Randomisierung mit den beiden erwähnten Stratifizierungsfaktoren diente dazu, dass die möglichen Komorbiditäten und Baseline-Charakteristika der Patienten zwischen den Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt sind. Darüber hinaus wurde sichergestellt, dass das Verhältnis des vor der Randomisierung ausgewählten TKI (Imatinib vs. 2G TKI) ungefähr 1:1 ist, um die Versorgungsrealität korrekt abzubilden.

Nach der Randomisierung umfasst die Studie ASC4FIRST drei Phasen (siehe Abbildung 4-2):

1) Behandlungsphase: für alle randomisierten Patienten

2) Optionale Phase der behandlungsfreien Remission (treatment free remissison; TFR): für alle Patienten, welche die Kriterien dafür erfüllen

3) Phase der Wiederaufnahme der Behandlung (Treatment Re-Initiation; TRI): nur für Patienten, die nach einem TFR-Versuch einen Rückfall erleiden

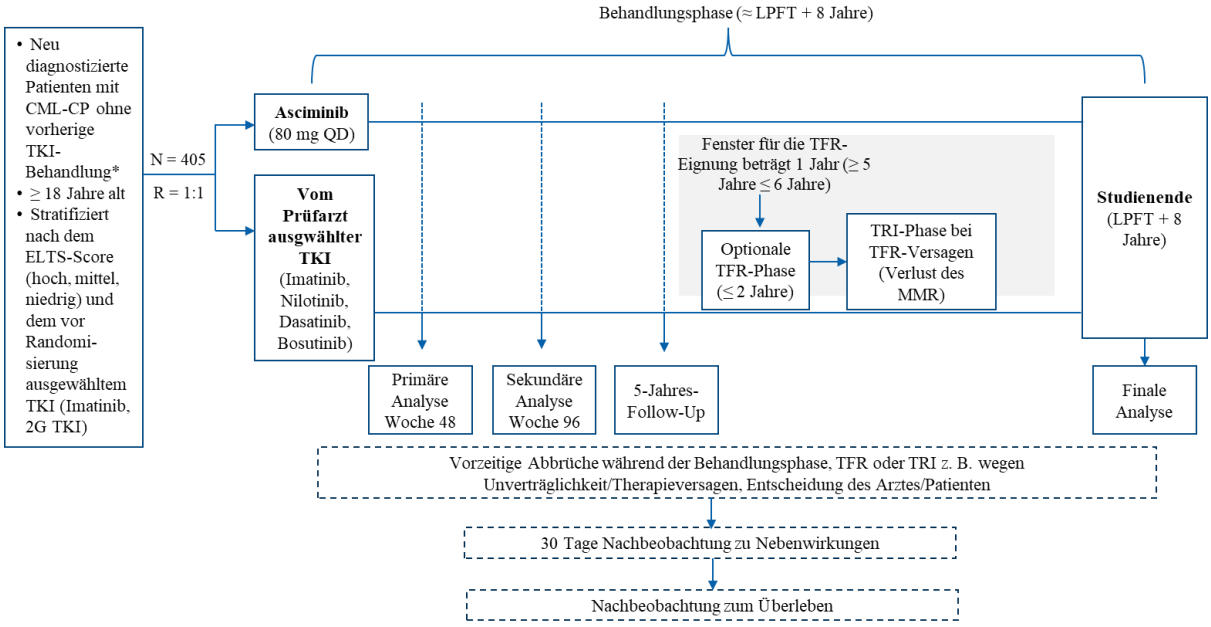
Patienten, die in die optionale TFR-Phase eintreten möchten, müssen die folgenden Kriterien erfüllen:

- Behandlung mit der Studienmedikation seit mindestens fünf Jahren bis maximal sechs Jahre
- Anhaltendes Ansprechen: MR4,0 (*BCR::ABL* $^{IS} \leq 0{,}01$ %) oder besser für mindestens zwei Jahre, beurteilt durch das Zentrallabor, einschließlich MR4,5 (*BCR::ABL1*^{IS} $\leq 0{,}0032\%$) für mindestens ein Jahr unmittelbar vor Eintritt in die TFR-Phase, mit den letzten fünf aufeinanderfolgenden RQ-PCR-Bewertungen bei/oder unter MR 4,5. Der Eintritt in die TFR-Phase soll spätestens 12 Wochen nach der letzten MR4,5 RQ-PCR-Bewertung erfolgen.

Patienten, die in die TFR-Phase eintreten und anschließend das Kriterium für ein TFR-Versagen (MMR-Verlust, angezeigt durch > 0,1 % *BCR::ABL1*^{IS} bei einer einzigen Messung) erfüllen, müssen in die TRI-Phase übergehen. Darüber hinaus kann die Wiederaufnahme der Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten entschieden werden. In der TRI-Phase sollen die Patienten aus dem Asciminib-Arm Asciminib in der gleichen Dosis wie vor der TFR-Phase erhalten. Patienten aus dem Vergleichsarm können entweder den gleichen TKI in der gleichen Dosis wie vor der TFR-Phase fortführen, oder mit einer Anfangsdosis von 80 mg QD auf Asciminib wechseln.

Da ab der optionalen TFR-Phase Patienten basierend auf ihrem Therapieansprechen selektiert und vorerst nicht mehr behandelt werden, liegt ab diesem Zeitpunkt kein randomisierter Ver-

gleich zwischen Asciminib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr vor. Die Ergebnisse der ASC4FIRST-Studie sind daher ab diesem Zeitpunkt nicht mehr relevant für die Nutzenbewertung.



Abkürzungen: 2G TKI: TKI der 2. Generation, CML-CP: Chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase, ELTS: EUTOS Long Term Survival, R: Randomisierung, LPFT: Last Patient First Treatment, MMR: Major Molecular Response, N: Gesamtzahl der randomisierten Patienten, QD: einmal täglich, TFR: Treatment Free Remission, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, TRI: Treatment Re-Initiation

*eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib für maximal zwei Wochen war erlaubt. Keine andere Behandlung mit TKI vor der Randomisierung war erlaubt.

Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie ASC4FIRST

Alle Patienten in der Studie können eine Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Studienende erhalten. Das Studienende ist erreicht, wenn alle Patienten, nachdem der letzte Patient seine erste Behandlung erhalten hat, acht Jahre lang behandelt wurden oder sie vorher in die TFR-Phase eingetreten sind oder sie aufgrund von UE, einer Krankheitsprogression, Tod oder aus anderen Gründen die Studienmedikation vorher abgebrochen haben. Patienten, die eine der Studienphasen aus jeglichem Grund vorzeitig abbrechen, werden bis zum Ende der Studie bezüglich des Überlebens, des BCR::ABL1-Transkriptspiegels und der Progression zur akzelerierten Phase/Blastenkrise nachbeobachtet.

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung des MMR zu Woche 48 von Asciminib im Vergleich zum vor Randomisierung ausgewählten TKI sowie im Vergleich zu den Patienten im Vergleichsarm, bei denen Imatinib ausgewählt wurde. Die Analyse dieses Endpunkts war geplant, nachdem alle Patienten 48 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden

waren oder die Studienmedikation zuvor abgebrochen hatten. Der diesbezüglich geplante und alle weiteren Datenschnitte sind in Tabelle 4-35 zusammengefasst.

Tabelle 4-35: Datenschnitte der Studie ASC4FIRST

Datum	Beschreibung	A priori geplant
28.11.2023	Analyse des primären Endpunkts, sobald alle Patienten 48 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben.	Ja
22.10.2024	Analyse des sekundären Endpunkts, sobald alle Patienten 96 Wochen lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben.	Ja
Erwartet für Oktober 2028	5-Jahres-Follow-Up Analyse: Sobald alle Patienten 5 Jahre lang mit der Studienmedikation behandelt worden sind oder diese zuvor abgebrochen haben.	Ja
Erwartet für Oktober 2031	Finale Analyse: Aktualisierte Analyse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben 8 Jahre nachdem der letzte randomisierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.	Ja

Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen zur Studie ASC4FIRST basieren auf dem Datenschnitt vom 22.10.2024, da dieser den längsten verfügbaren Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum berücksichtigt. Für die Analysen wurden für die Studie ASC4FIRST das Full Analysis Set (FAS) und das Safety Set herangezogen. Das FAS umfasst 197 Patienten im Asciminib-Arm und 193 Patienten im Vergleichsarm. Das Safety Set umfasst 196 Patienten im Asciminib-Arm und 190 Patienten im Vergleichsarm. Analysen zur Dauer des MMR/MR4.0/MR4.5 basieren auf dem MMR-Responder-Set bzw. dem MR4.0/4.5-Responder-Set. Das MMR-Responder Set bzw. MR4,0/4,5-Responder-Set umfasst alle Patienten aus dem FAS, die ein MMR bzw. MR4,0/4,5 zu jeglichem Zeitpunkt nach Baseline erreichen.

Studiendesign der Studie ASC4START

Die Studie ASC4START ist eine multizentrische, offene und randomisierte Phase-III-Studie, in welcher Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML-CP untersucht wird. Es wurden 568 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf Asciminib oder Nilotinib randomisiert. Die Randomisierung wurde nach dem ELTS-Score (niedrig vs. mittel vs. hoch) vor einer möglichen Behandlung mit Hydroxyharnstoff, falls zutreffend, stratifiziert.

Nach der Randomisierung umfasst die Studie ASC4START drei Phasen (siehe Abbildung 4-3):

1) Behandlungsphase: für alle randomisierten Patienten

2) Optionale TFR-Phase: für alle Patienten, welche die Kriterien dafür erfüllen

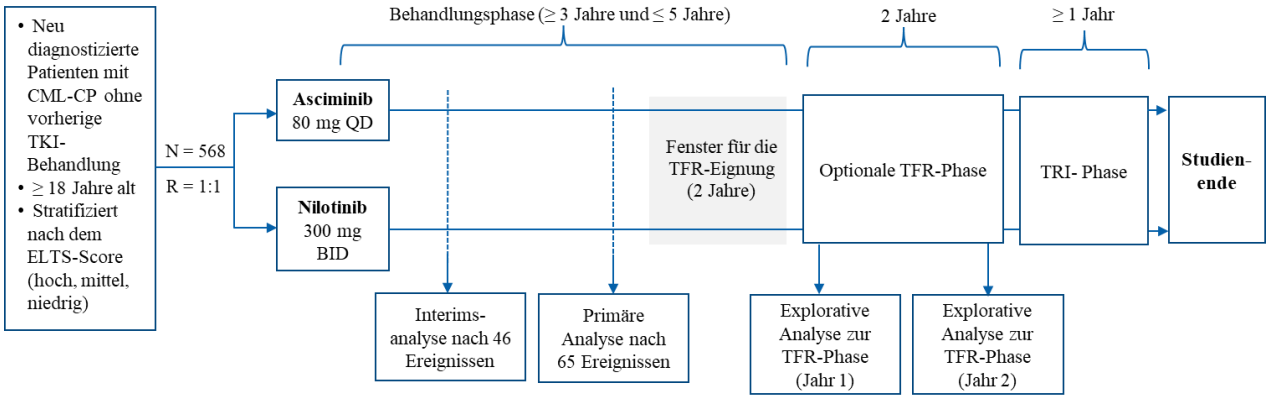
3) TRI-Phase: nur für Patienten, die nach einem TFR-Versuch einen Rückfall erleiden

Patienten, die in die optionale TFR-Phase eintreten möchten, müssen die folgenden Kriterien erfüllen:

- Behandlung mit der Studienmedikation seit mindestens drei Jahren bis maximal fünf Jahre
- Anhaltendes Ansprechen: MR4,5 (*BCR::ABL*^{IS} ≤ 0,0032 %) für mindestens 1 Jahr unmittelbar vor Eintritt in die TFR-Phase, definiert als MR4,5 an mindestens fünf aufeinanderfolgenden RQ-PCR-Untersuchungen alle 12 Wochen. Patienten müssen dem Eintritt in die TFR-Phase zustimmen.

Patienten, die in die TFR-Phase eintreten und anschließend das Kriterium für ein TFR-Versagen (MMR-Verlust, angezeigt durch > 0,1 % *BCR::ABL1*^{IS} bei einer einzigen Messung) erfüllen, müssen in die TRI-Phase übergehen. Darüber hinaus kann die Wiederaufnahme der Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten entschieden werden. In der TRI-Phase sollen die Patienten aus dem Asciminib-Arm Asciminib in der gleichen Dosis wie vor der TFR-Phase erhalten. Patienten aus dem Vergleichsarm können entweder Nilotinib in der gleichen Dosis wie vor der TFR-Phase fortführen, oder mit einer Anfangsdosis von 80 mg QD auf Asciminib wechseln.

Da ab der optionalen TFR-Phase Patienten basierend auf ihrem Therapieansprechen selektiert und vorerst nicht mehr behandelt werden, liegt ab diesem Zeitpunkt kein randomisierter Vergleich zwischen Asciminib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr vor. Die Ergebnisse der ASC4START-Studie sind daher ab diesem Zeitpunkt nicht mehr relevant für die Nutzenbewertung.



Abkürzungen: BID: zweimal täglich, CML-CP: Chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase, ELTS: EUTOS Long Term Survival, N: Gesamtzahl der randomisierten Patienten, QD: einmal täglich, R: Randomisierung, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, TFR: Treatment Free Remission, TRI: Treatment Re-Initiation

Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie ASC4START

Alle Patienten in der Studie können eine Behandlung mit der Studienmedikation für bis zu fünf Jahre erhalten. Die Behandlung wird so lange fortgeführt, bis die Patienten in die TFR-Phase eintreten oder bis die maximale Behandlungsdauer von fünf Jahren erreicht ist und die Patienten nicht in die TFR-Phase eintreten möchten oder bis die Patienten aufgrund von UE, einer Krankheitsprogression, Tod oder aus anderen Gründen die Studienmedikation abbrechen. Für Patienten, welche die Studienmedikation vorzeitig abbrechen, soll eine Visite nach Abschluss der Behandlung durchgeführt werden. Zudem ist für alle Patienten, die nicht in die TFR-Phase eintreten, eine Visite zur Nachbeobachtung von Nebenwirkungen ca. 30 Tage nach der Beendigung der Studienmedikation vorgesehen. Zusätzlich sollen drei Untersuchungen zu patientenberichteten Endpunkten nach dem Ende der Studienbehandlung durchgeführt werden. Eine Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben ist für alle Patienten bis zum Studienende vorgesehen.

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Verträglichkeit von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib gemessen anhand der Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE. Die primäre Analyse war geplant, nachdem bei 65 Patienten ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE stattgefunden hat. Der diesbezüglich geplante und alle weiteren Datenschnitte sind in Tabelle 4-36 zusammengefasst.

Tabelle 4-36: Datenschnitte der Studie ASC4START

Datum	Beschreibung	A priori geplant
03.09.2024	Interimsanalyse: nachdem 46 Therapieabbrüche aufgrund von UE stattgefunden haben. Falls eine statistische Signifikanz erreicht wird, wird diese Interimsanalyse als erste Analyse zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib genutzt.	Ja
15.05.2025	Primäre Analyse: nachdem 65 Therapieabbrüche aufgrund von UE stattgefunden haben.	Ja
Erwartet für September 2028	Explorative Analyse: nachdem sich die ersten 30 Patienten 48 Wochen lang in der TFR-Phase befunden haben.	Ja
Erwartet für ~ Mai 2030 oder früher	Explorative Analyse: sobald alle Patienten, die in die TFR-Phase eingetreten sind, 48 Wochen in dieser Phase verblieben sind oder sie vorher abgebrochen haben.	Ja
Erwartet für ~ Mai 2031 oder früher	Explorative Analyse: sobald alle Patienten, die in die TFR-Phase eingetreten sind, 96 Wochen in dieser Phase verblieben sind oder sie vorher abgebrochen haben.	Ja
Erwartet für ~ frühestens Juli 2029 bis spätestens 2032	Finale Analyse, wenn das letzte Ereignis aller wie folgt definierten Ereignisse aufgetreten ist: - Teilnehmer der Behandlungsphase, die nicht in die TFR-Phase eingetreten sind, haben entweder bis zu 260 Wochen die Behandlung abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen und die 30 Tage Nachbeobachtung zur Sicherheit abgeschlossen. - Teilnehmer der TFR-Phase haben entweder 96 Wochen der TFR-Phase abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen und die 30 Tage Nachbeobachtung zur Sicherheit abgeschlossen oder die Behandlung in der TRI-Phase erneut aufgenommen.	Ja

Datum	Beschreibung	A priori geplant
	- Der letzte Teilnehmer der TRI-Phase hat entweder 48 Wochen der Behandlung abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen und die 30 Tage Nachbeobachtung zur Sicherheit abgeschlossen.	
TFR: Treatment Free Remission, TRI: Treatment Re-Initiation, UE: unerwünschtes Ereignis		

Die im vorliegenden Dossier berichteten Auswertungen zur Studie ASC4START basieren auf dem Datenschnitt vom 15.05.2025, da dieser den längsten verfügbaren Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiträum berücksichtigt. Für die Analysen wurden für die Studie ASC4START das Full Analysis Set (FAS) und das Safety Set herangezogen. Das FAS umfasst 284 Patienten in beiden Behandlungsarmen. Das Safety Set umfasst 284 Patienten im Asciminib-Arm und 282 Patienten im Nilotinib-Arm. Analysen zur Dauer des MMR/MR4.0/MR4.5 basieren auf dem MMR-Responder-Set bzw. dem MR4.0/4.5-Responder-Set. Das MMR-Responder-Set bzw. MR4,0/4,5-Responder umfasst alle Patienten aus dem FAS, die ein MMR bzw. MR4,0/4,5 zu jeglichem Zeitpunkt nach Baseline erreichen.

Patientenpopulationen der Studien ASC4FIRST und ASC4START

Die jeweils eingeschlossenen Patienten der Studien ASC4FIRST und ASC4START waren erwachsene Patienten mit neu diagnostizierte Ph+ CML-CP und liegen somit im Anwendungsgebiet von Asciminib (Subpopulation a).

In beiden Studien wurden Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, deren Diagnose einer CML-CP nach den ELN-Kriterien aus dem Jahr 2020 (24) nicht länger als drei Monate zurückliegen durfte. Zudem musste ein zytogenetischer Nachweis für das Philadelphia-Chromosom vorliegen. Anhand der folgenden Kriterien wurde die chronische Phase der CML bestätigt:

- < 15% Blasten im peripheren Blut und Knochenmark,
- < 30% Blasten und Promyelozyten im peripheren Blut und Knochenmark,
- < 20% Basophile im peripheren Blut,
- Anzahl der Blutplättchen ≥ 100 $\times 10^9$/L (≥ 100,000/mm^3),
- Keine Hinweise auf eine extramedulläre leukämische Beteiligung, mit Ausnahme einer Hepatosplenomegalie.

Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien befinden sich in Anhang 4-E.

Compliance und Verabreichung der Studienmedikation in der Studie ASC4FIRST

Zum Datenschnitt vom 22.10.2024 war die Behandlungsdauer im Asciminib-Arm höher als im Vergleichsarm (siehe Tabelle 4-24). Im Asciminib-Arm wurden 83,2 % der Patienten für bereits mindestens 96 Wochen behandelt, im Vergleichsarm wurden hingegen nur 62,6 % der Patienten für mindestens 96 Wochen behandelt. Dies ist auf die höheren Therapieabbruchraten im Vergleichsarm zurückzuführen. Insgesamt haben in der Studie ASC4FIRST 18,3 % der Patienten aus dem Asciminib-Arm und 39,9 % der Patienten aus dem Vergleichsarm die Behandlungsphase abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch war in beiden Behandlungsarmen ein unzureichender Therapieeffekt (Asciminib: 9,6 %; Vergleichsarm: 21,8 %). Der zweithäufigste Grund waren unerwünschte Ereignisse (Asciminib: 6,1 %; Vergleichsarm: 13,0 %). Abbrüche aufgrund von Tod, Entscheidung des Arztes oder Patienten, Schwangerschaft, Fortschreiten der Erkrankung oder Protokollabweichung kamen in beiden Armen sehr selten oder gar nicht vor.

Die mittlere Dosisintensität betrug bei Patienten im Asciminib-Arm 75,7 mg/Tag, bei Patienten aus dem Dasatinib-Stratum 87,7 mg/Tag, bei Patienten aus dem Imatinib-Stratum 381,5 mg/Tag und bei Patienten aus dem Nilotinib-Stratum 561,1 mg/Tag. Dies entspricht einer mittleren relativen Dosisintensität von 94,7 % für Asciminib, 87,1 % für Dasatinib, 93,6 % für Imatinib und 93,5 % für Nilotinib (siehe Tabelle 4-26). Eine Dosisänderung wurde bei 23,5 % der Patienten im Asciminib-Arm und bei 42,1 % der Patienten im Vergleichsarm durchgeführt. Am häufigsten handelte es sich bei den Dosisänderungen um Dosisreduktionen, und der häufigste Grund für eine Dosisänderung waren in beiden Behandlungsarmen unerwünschte Ereignisse (Asciminib: 14,8 %; Vergleichsarm: 30,5 %) (siehe Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29)

Compliance und Verabreichung der Studienmedikation in der Studie ASC4START

Zum Datenschnitt vom 15.05.2025 waren die Behandlungsdauern im Asciminib-Arm und im Nilotinib-Arm annähernd gleich hoch (siehe Tabelle 4-24). Im Asciminib-Arm wurden 6,3 %, 4,6 %, 70,1 % bzw. 19,0 % der Patienten für weniger als 24 Wochen, mindestens 24 Wochen, mindestens 48 Wochen bzw. mindestens 96 Wochen behandelt. Im Nilotinib-Arm wurden 11,0 %, 8,9 %, 63,5 % bzw. 16,7 % der Patienten für weniger als 24 Wochen, mindestens 24 Wochen, mindestens 48 Wochen und mindestens 96 Wochen behandelt. Im Asciminib-Arm haben weniger Patienten die Behandlung abgebrochen (17,6 %) als im Nilotinib-Arm (27,5 %). Der häufigste Grund für den Abbruch waren in beiden Behandlungsarmen unerwünschte Ereignisse (Asciminib: 7,0 %; Vergleichsarm: 15,5 %). Der zweithäufigste Grund war ein unzureichender Therapieeffekt (Asciminib: 6,7 %; Vergleichsarm: 7,4 %). Abbrüche aufgrund von Tod, Entscheidung des Arztes oder Patienten, Schwangerschaft, Fortschreiten der Erkrankung oder Protokollabweichung kamen in beiden Armen sehr selten oder gar nicht vor.

Die mittlere Dosisintensität betrug bei Patienten im Asciminib-Arm 75,2 mg/Tag und bei Patienten aus dem Nilotinib-Arm 550,9 mg/Tag. Für Asciminib entspricht dies einer mittleren relativen Dosisintensität von 94,0 % und für Nilotinib von 91,8 % (siehe Tabelle 4-27). Eine Dosisänderung wurde bei 13,4 % der Patienten im Asciminib-Arm und bei 27,7 % der Patienten im Nilotinib-Arm durchgeführt. Am häufigsten handelte es sich bei den Dosisänderungen um Dosisreduktionen, und der häufigste Grund für eine Dosisänderung waren in beiden Behandlungsarmen unerwünschte Ereignisse (Asciminib: 7,7 %, Nilotinib: 12,4 %) (siehe Tabelle 4-28).

Patientencharakteristika in der Studie ASC4FIRST

Die in die Studie ASC4FIRST eingeschlossenen Patienten waren aufgrund der Randomisierung hinsichtlich der erhobenen Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar (siehe Tabelle 4-22). Die Patienten waren im Asciminib-Arm im Mittel 50,6 Jahre und im Vergleichsarm 50,1 Jahre alt. In die ASC4FIRST-Studie wurden insgesamt mehr Männer eingeschlossen. Im Asciminib-Arm waren 65,5 % der Patienten männlich und im Vergleichsarm 61,1 %. Im Mittel lag die Diagnose sowohl bei Patienten im Asciminib-Arm als auch bei Patienten im Vergleichsarm 5,4 Wochen zurück. Der mittlere Anteil an Blasten und Promyelozyten im Knochenmark war ebenfalls vergleichbar hoch und lag bei gerundet 6 % in beiden Behandlungsarmen. Gemäß ELTS-Score wurden sowohl im Asciminib-Arm (60,9 %) als auch im Vergleichsarm (62,2 %) die Mehrheit der Patienten in eine niedrige Risikoklasse eingestuft. Ungefähr die Hälfte der Patienten sowohl im Asciminib-Arm (53,8 %) als auch im Vergleichsarm (53,4 %) war weißer Abstammung und 9,6 % der Patienten aus dem Asciminib-Arm und 7,8 % der Patienten im Vergleichsarm waren aus Deutschland. Da in der ASC4FIRST-Studie eine kurzzeitige Behandlung mit Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib für maximal zwei Wochen vor Studienbeginn erlaubt war, wiesen wenige Patienten bereits eine Vorbehandlung mit einem TKI auf. Im Asciminib-Arm waren insgesamt 12,2 % der Patienten mit Dasatinib, Imatinib, oder Imatinib-Mesilat (dem Mesilat-Salz von Imatinib) vorbehandelt. Im Vergleichsarm waren 5,2 % der Patienten mit Imatinib oder Imatinib-Mesilat vorbehandelt. Mit anderen Therapien als TKI waren im Asciminib-Arm 60,4 % und im Vergleichsarm 57,5 % der Patienten vorbehandelt.

Patientencharakteristika in der Studie ASC4START

Die in die Studie ASC4START eingeschlossenen Patienten waren aufgrund der Randomisierung hinsichtlich der erhobenen Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar (siehe Tabelle 4-22). Die Patienten waren im Asciminib-Arm im Mittel 48,3 Jahre und im Nilotinib-Arm 48,8 Jahre alt. In die ASC4START-Studie wurden insgesamt mehr Männer eingeschlossen. Im Asciminib-Arm waren 62,3 % der Patienten männlich und im

Nilotinib-Arm 55,6 %. Im Mittel lag die Diagnose bei Patienten im Asciminib-Arm 4,9 Wochen und im Nilotinib-Arm 5,1 Wochen zurück. Der mittlere Anteil an Blasten und Promyelozyten im Knochenmark war ebenfalls vergleichbar hoch und lag bei 7,6 % bzw. 7,1 % im Asciminib- bzw. Nilotinib-Arm. Gemäß ELTS-Score wurden sowohl im Asciminib-Arm (60,2 %) als auch im Nilotinib-Arm (60,6 %) die Mehrheit der Patienten in eine niedrige Risikoklasse eingestuft. Der überwiegende Anteil der Patienten sowohl im Asciminib-Arm (79,9 %) als auch im Nilotinib-Arm (76,4 %) war weißer Abstammung und 25,4 % der Patienten aus dem Asciminib-Arm und 18,7 % der Patienten im Nilotinib-Arm waren aus Deutschland. Da in der ASC4START-Studie im Gegensatz zur ASC4FIRST-Studie keine kurzzeitige Behandlung mit Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib für maximal zwei Wochen vor Studienbeginn erlaubt war, wiesen keine Patienten eine Vorbehandlung mit TKI auf. Mit anderen Therapien als TKI waren im Asciminib-Arm 69,4 % und im Nilotinib-Arm 65,1 % der Patienten vorbehandelt.

Verabreichte Therapien nach Abbruch der Studienmedikation in der Studie ASC4FIRST

In der Studie ASC4FIRST erhielten 13,2 % der Patienten aus dem Asciminib-Arm und 33,7 % der Patienten aus dem Vergleichsarm mindestens eine Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation. Am häufigsten kamen dabei antineoplastische und immunmodulierende Stoffe zum Einsatz. In beiden Studienarmen wurde am häufigsten Dasatinib als erste Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation verabreicht (Asciminib-Arm: 6,6 %; Vergleichsarm: 13,5 %) (siehe Tabelle 4-34).

Verabreichte Therapien nach Abbruch der Studienmedikation in der Studie ASC4START

In der Studie ASC4START erhielten 15,1 % der Patienten aus dem Asciminib-Arm und 24,6 % der Patienten aus dem Nilotinib-Arm mindestens eine Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation. Am häufigsten kamen dabei antineoplastische und immunmodulierende Stoffe zum Einsatz. In beiden Studienarmen wurde am häufigsten Dasatinib als erste Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation verabreicht (Asciminib-Arm: 5,6 %; Nilotinib-Arm: 10,2 %) (siehe Tabelle 4-34).

Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Studien ASC4FIRST und ASC4START

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulationen der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START waren im Hinblick auf das Alter, das Geschlecht, den BMI, die Zeit seit der CML-Diagnose, der Blasten/Promyelozyten/Ph+-Metaphasen im

Knochenmark, des ELTS-Scores, des ECOG-Performance-Status und der extramedullären Beteiligung vergleichbar (siehe Tabelle 4-22).

Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen bestanden vor allem aufgrund der aus unterschiedlichen Regionen eingeschlossenen Studienzentren. Zum Beispiel waren in der ASC4FIRST-Studie 53,8 % bzw. 53,4 % der Patienten aus dem Asciminib- bzw. aus dem Vergleichsarm weißer Abstammung. In der ASC4START-Studie waren hingegen 79,9 % bzw. 76,4 % der Patienten aus dem Asciminib- bzw. Nilotinib-Arm weißer Abstammung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in die ASC4START-Studie mit 71 % der Patienten insgesamt mehr Patienten aus Europa eingeschlossen wurden als in die ASC4FIRST-Studie mit insgesamt 41 % der Patienten. In der ASC4FIRST-Studie war wiederum ein höherer Anteil der Patienten aus Asien (44,9 %) als in der ASC4START-Studie (16,2 %). Der Anteil an Patienten aus Amerika oder anderen Regionen war hingegen ähnlich hoch in beiden Studien. In den Subgruppenanalysen nach Region wurden jedoch keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg statistisch signifikanten Effekte festgestellt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die beiden Studienpopulationen der RCTs ASC4FIRST und ASC4START hinsichtlich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika vergleichbar sind.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START handelt es sich um multinationale Studien. In beiden Studien waren mehr als die Hälfte der Patienten insgesamt weißer Abstammung (ASC4FIRST: 53,6 %; ASC4START: 78,2 %), und ein Großteil der Patienten kam aus Europa ohne Deutschland (ASC4FIRST: 32,3 %; ASC4START: 49,1 %) oder Deutschland (ASC4FIRST: 8,7 %; ASC4START: 22,0 %). Darüber hinaus ergab sich in den bezüglich der Merkmale „Abstammung“ und „Geografische Region“ durchgeführten Subgruppenanalysen keine Fazit-relevante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.15.6). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der ASC4FIRST- und ASC4START-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-37: 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			
ASC4FIRST	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
ASC4START	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Studie ASC4FIRST als auch die Studie ASC4START wurden randomisiert durchgeführt. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat gemäß den Daten aus IRT erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT. Die Studien wurden unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen (z. B. Einnahme von Asciminib einmal täglich nüchtern vs. Einnahme von Imatinib zu einer Mahlzeit oder Nilotinib zweimal täglich) ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität per se zu bewerten, sondern betrifft vor allem die patientenberichteten subjektiven Endpunkte. Ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung liegt somit nur endpunktspezifisch und nicht auf Studienebene vor. Des Weiteren 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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	ASC4FIRST	ASC4START
Mortalität		
Gesamtüberleben	ja	ja
Morbidität		
Ansprechen • MMR • MR4,0/MR4,5[a]	ja	ja
Therapieversagen[a]	ja	ja
PFS	ja	ja
EFS[a]	ja	ja
FFS[a]	ja	nein
Progression in die Blastenkrise	ja	ja
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	ja	nein
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	ja	ja
Symptomskalen des EORTC QLQ-CML24	ja	ja
Lebensqualität		
Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30	ja	ja
Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-CML24	ja	ja
Verträglichkeit		
Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 Item	ja	ja
Patientenberichtete symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE	ja	ja
UE	ja	ja

EFS: ereignisfreies Überleben (event free survival), EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, FFS: versagensfreies Überleben (failure free survival), MMR: gutes molekulares Ansprechen, MR4,0/4,5: Tiefes molekulares Ansprechen, PFS: progression free survival, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis
a: ergänzend dargestellt

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.

- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.

- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

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 Verlaufs-beobachtungen 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 Einschät-

zung 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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	• Das 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. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-40: 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

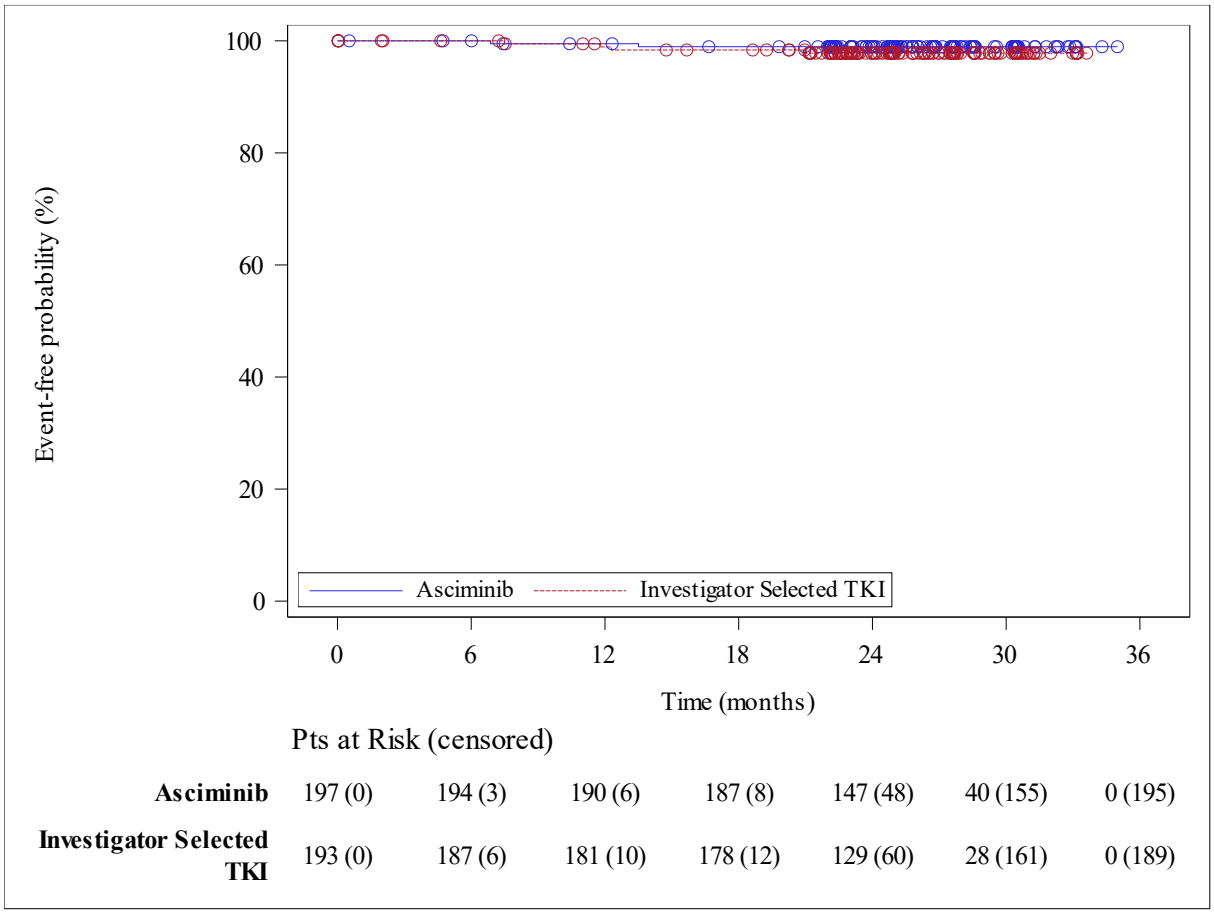
- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt $\geq 0{,}05$ ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt $< 0{,}05$ ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	197	193	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	4 (2,1)	[0,09; 2,65]
			0,393
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

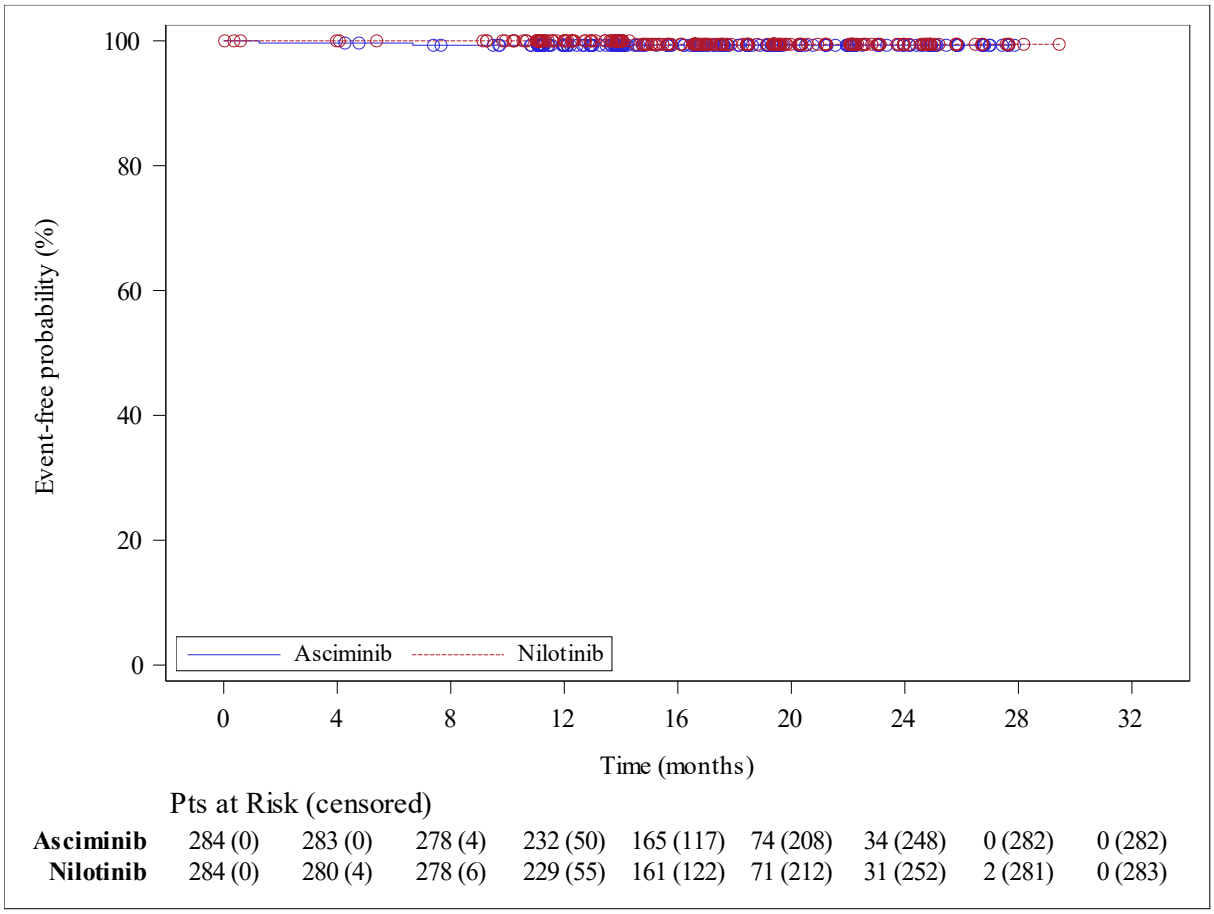
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	284	1,98
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	1 (0,4)	[0,18; 21,89]
			0,568
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

In der Studie ASC4FIRST traten 2 Todesfälle im Asciminib-Arm und 4 Todesfälle im Vergleichsarm auf. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Studie ASC4START

In der Studie ASC4START traten 2 Todesfälle im Asciminib-Arm und 1 Todesfall im Nilotinib-Arm auf. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Meta-Analyse

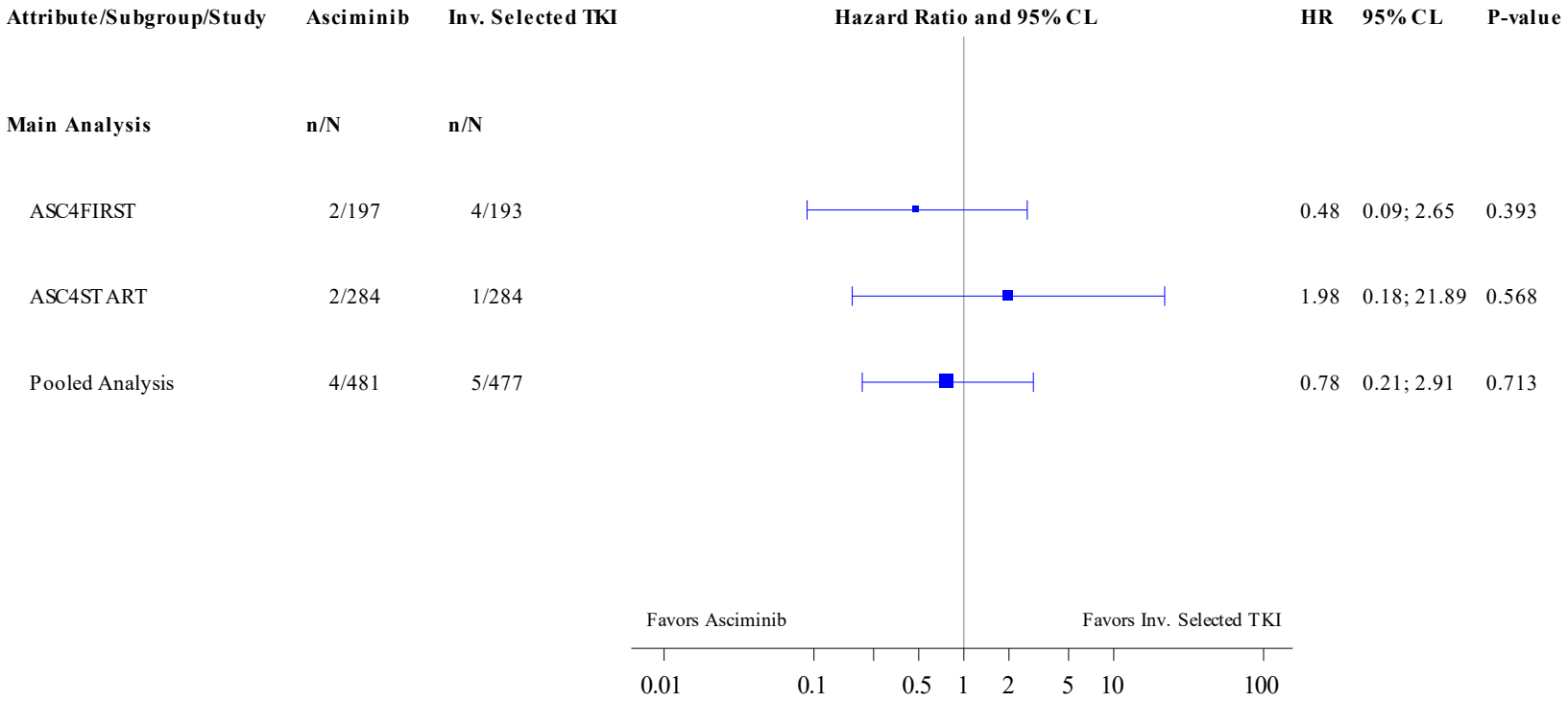
Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Der Test auf Heterogenität war nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse traten 4 Todesfälle im Asciminib-Arm und 5 Todesfälle im Vergleichsarm auf. Wie auch in den Einzelstudien ergab sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	481	477	0,78	0,347
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,8)	5 (1,0)	[0,21; 2,91]	
			0,713	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



CL: Konfidenzintervall (Confidence limits), HR: Hazard Ratio, n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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 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 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	Für den Endpunkt „Ansprechen“ werden die Operationalisierungen „Gutes molekulares Ansprechen“ und ergänzend das „Tiefe molekulare Ansprechen“ dargestellt. **Gutes molekulares Ansprechen (MMR)** • Gutes molekulares Ansprechen ist definiert als *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,1 % mittels RQ-PCR. • Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt MMR werden dargestellt: <u>Zeit bis zum MMR</u> • Für die Zeit bis zum MMR wurde eine Ereigniszeitanalyse über die Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. • Eine Zensierung bei Patienten, die noch kein MMR erreicht hatten, erfolgte zum Zeitpunkt der letzten PCR-Untersuchung oder zum Ende der Behandlungsphase, je nachdem, was zuerst auftrat. <u>Dauer des MMR (ergänzend)</u> • Die Dauer des MMR wurde berechnet als: (Enddatum bzw. Zensierungsdatum – Datum des ersten Ansprechens + 1)/7. Dies bedeutet die Zeit zwischen dem Datum des ersten Auftretens eines MMR und dem Enddatum des MMRs. Das Enddatum ist das früheste Datum des Verlustes des MMR. • 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. • Beim Verlust des MMR musste es sich um einen bestätigten Verlust handeln, der durch zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen innerhalb von 4 bis 6 Wochen bestätigt wurde. In der Untersuchung musste ein mindestens 5-facher Anstieg von BCR-ABL1 verglichen zum niedrigsten Wert, der in der Studie erreicht wurde, festgestellt werden, außer es war mit einem bestätigten Verlust von CHR, CCyR, Progression in die AP/BK oder einem CML-bezogenen Tod assoziiert. <u>Kumulative Inzidenz des MMR (ergänzend)</u> • Die Analyse der Zeit bis zum MMR wurde durchgeführt unter Berücksichtigung von Abbrüchen der Studienmedikation aus jeglichem Grund ohne vorheriges Erreichen eines MMR als konkurrierendes Risiko. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder zum Ende der 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>Anteil Patienten mit MMR zu allen geplanten Zeitpunkten der Datenerhebung (ergänzend)</u> • Patienten mit fehlenden Werten bei Erhebungszeitunkten, zu deren direkt angrenzende Erhebungszeitpunkten je eine Response festgestellt wurde, wurden als Responder imputiert.

Studie	Operationalisierung
	• Patienten, die die Studienbehandlung aus jeglichem Grund vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt abgebrochen haben oder Patienten ohne vorhandene Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, werden als Non-Responder gewertet (mit Ausnahme der oben erwähnten Patienten mit je einer Response zu den beiden direkt anliegenden Erhebungszeitpunkten). **Ergänzende Darstellung: Tiefes molekulares Ansprechen (MR4; MR4,5)** <u>Zeit bis zum MR4,0/4,5 (ergänzend)</u> • Tiefes molekulares Ansprechen ist definiert als *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,01 % (MR4,0) bzw. ≤ 0,0032 % (MR4,5) mittels RQ-PCR. • Für die Zeit bis zum MR4,0/MR4,5 wurde eine Ereigniszeitanalyse über die Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. • Eine Zensierung bei Patienten, die noch kein MR4,0/MR4,5 erreicht hatten, erfolgte zum Zeitpunkt der letzten PCR-Untersuchung oder zum Ende der Behandlungsphase, je nachdem, was zuerst auftrat. <u>Dauer des MR4,0/4,5 (ergänzend)</u> • Die Dauer des MR4,0/4,5 wurde berechnet als: (Enddatum bzw. Zensierungsdatum – Datum des ersten Ansprechens + 1)/7. Dies bedeutet die Zeit zwischen dem Datum des ersten Auftretens eines MR4,0/4,5 und dem Enddatum des MR4,0/4,5. Das Enddatum ist das früheste Datum des Verlustes des MR4,0/4,5. • Für Patienten mit MR4,0/4,5 ohne Ereignis (Verlust des MR4,0/4,5, Progression in die AP/BK, CML-bezogener Tod), erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten molekularen Erhebung (PCR) unter Therapie. • Beim Verlust des MR4,0/4,5 musste es sich um einen bestätigten Verlust handeln, der durch zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen innerhalb von 12 Wochen bestätigt wurde. In der Untersuchung musste ein mindestens 5-facher Anstieg von BCR-ABL1 verglichen zum niedrigsten Wert, der in der Studie erreicht wurde, festgestellt werden, außer es war mit einem bestätigten Verlust von CHR, CCyR, Progression in die AP/BK oder einem CML-bezogenen Tod assoziiert. Die Auswertung erfolgte für alle Operationalisierungen basierend auf dem Full Analysis Set, mit Ausnahme für die Auswertung der Dauer des MMR bzw. MR4,0/4,5, die basierend auf dem MMR Responder Set bzw. dem MR4,0/4,5-Responder erfolgte. Das MMR-Responder Set bzw. MR4,0/4,5-Responder umfasst alle Patienten aus dem FAS, die ein MMR bzw. MR4,0/4,5 zu jeglichem Zeitpunkt nach Baseline erreichen. Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MMR 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse zum Endpunkt MMR – RCT

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

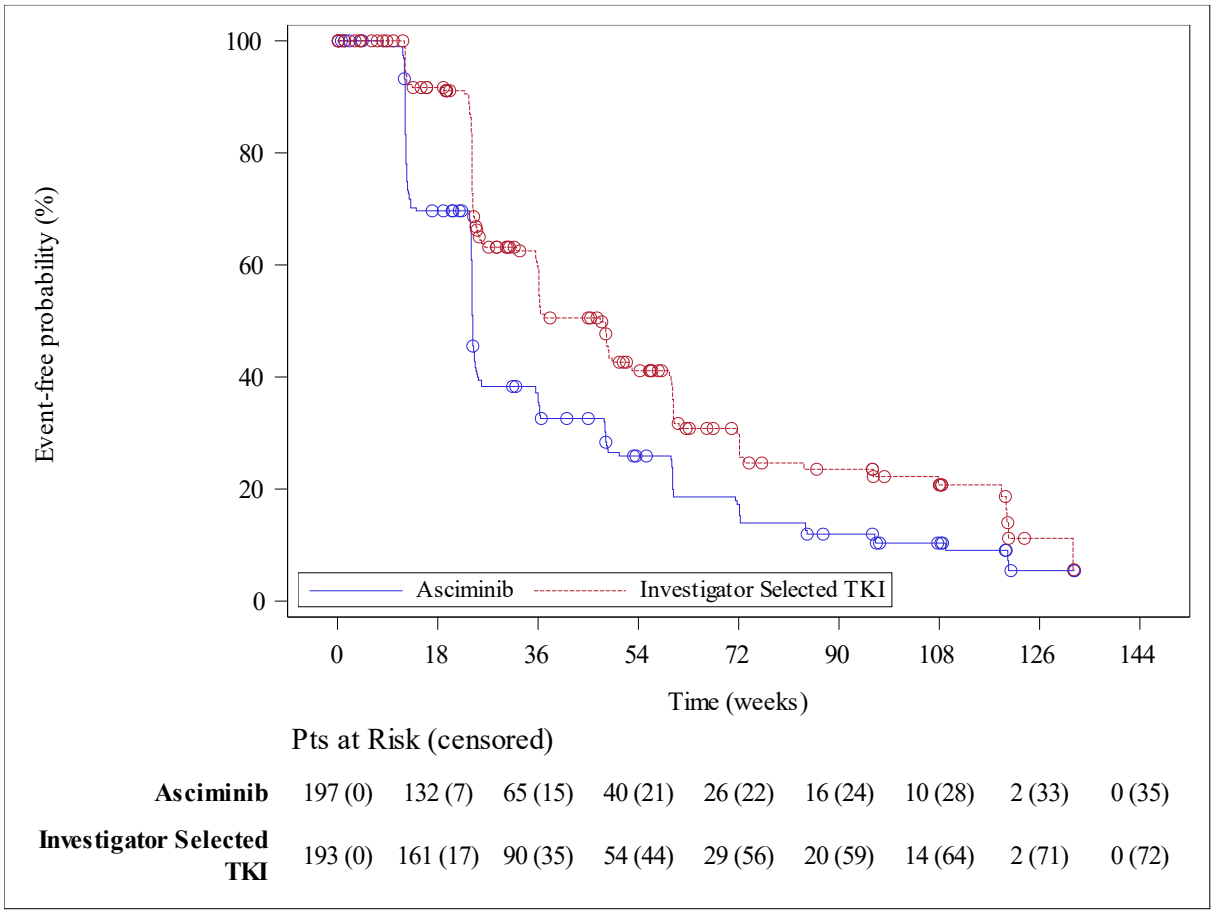
- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	197	193	1,78
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	162 (82,2)	121 (62,7)	[1,40; 2,27]
			<0,001
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	12,4 [12,3; 23,7]	24,1 [24,1; 24,4]	
Median	24,3 [24,1; 24,6]	47,1 [36,1; 52,3]	
75.	60,0 [48,0; 60,3]	73,0 [60,3; 120,1]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



Pts at Risk (censored)

Asciminib	197 (0)	132 (7)	65 (15)	40 (21)	26 (22)	16 (24)	10 (28)	2 (33)	0 (35)
Investigator Selected TKI	193 (0)	161 (17)	90 (35)	54 (44)	29 (56)	20 (59)	14 (64)	2 (71)	0 (72)

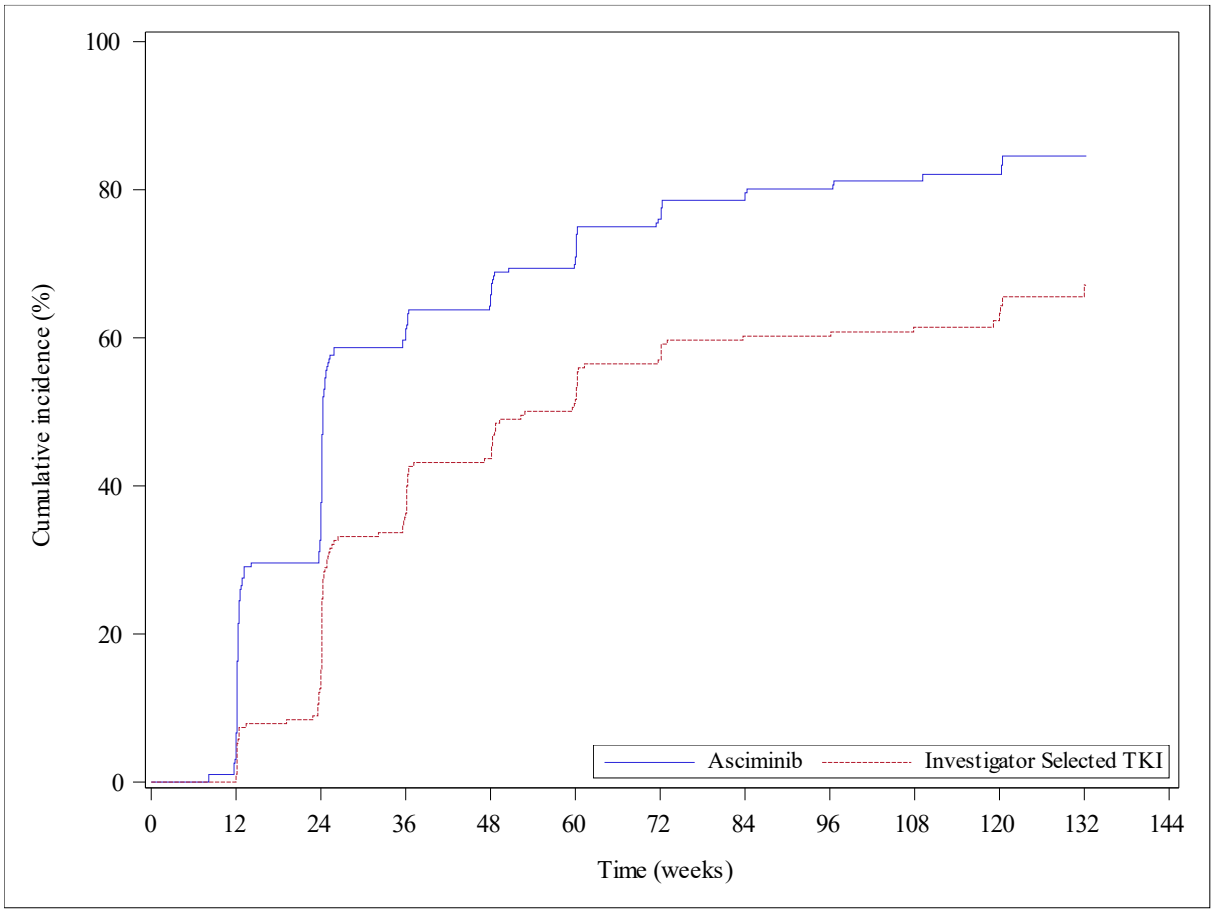
o = zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR – ASC4FIRST

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „kumulative Inzidenz des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	sHR	[95%-KI]	p-Wert
N*	197	193			
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	162 (82,2)	121 (62,7)	1,89	[1,50; 2,38]	<0,001
Anzahl der Patienten mit konkurrierendem Risiko, n (%)	23 (11,7)	57 (29,5)			
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	12 (6,1)	15 (7,8)			
Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]					
Woche 12	6,6 [3,7; 10,7]	1,1 [0,2; 3,5]			
Woche 24	37,8 [31,0; 44,5]	15,3 [10,6; 20,8]			
Woche 36	61,2 [54,0; 67,7]	36,3 [29,5; 43,1]			
Woche 48	65,8 [58,7; 72,0]	43,7 [36,5; 50,6]			
Woche 60	70,9 [64,0; 76,8]	51,7 [44,3; 58,5]			
Woche 72	76,0 [69,4; 81,4]	57,0 [49,6; 63,8]			
Woche 84	79,6 [73,2; 84,6]	60,2 [52,8; 66,8]			
Woche 96	80,1 [73,7; 85,1]	60,2 [52,8; 66,8]			
Woche 108	81,2 [74,9; 86,1]	61,4 [54,0; 68,0]			
Woche 120	82,1 [75,7; 86,9]	63,3 [55,7; 70,0]			
Woche 132	84,6 [77,8; 89,4]	67,2 [58,9; 74,2]			
Woche 144	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]			

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, sHR: Subdistribution Hazard Ratio, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Das Konkurrierende Risiko für das Ereignis von Interesse (MMR) war der vorzeitige Abbruch der Studienmedikation aus jeglichem Grund.
Zweiseitige 95 %-KI für die kumulativen Inzidenzfunktion wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
Die Subdistribution HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Fine-Gray-Proportional-Hazard-Modell zur konkurrierenden Risikoanalyse mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Gray-Test für konkurrierende Risiken mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Datenschnitt: 22.10.2024



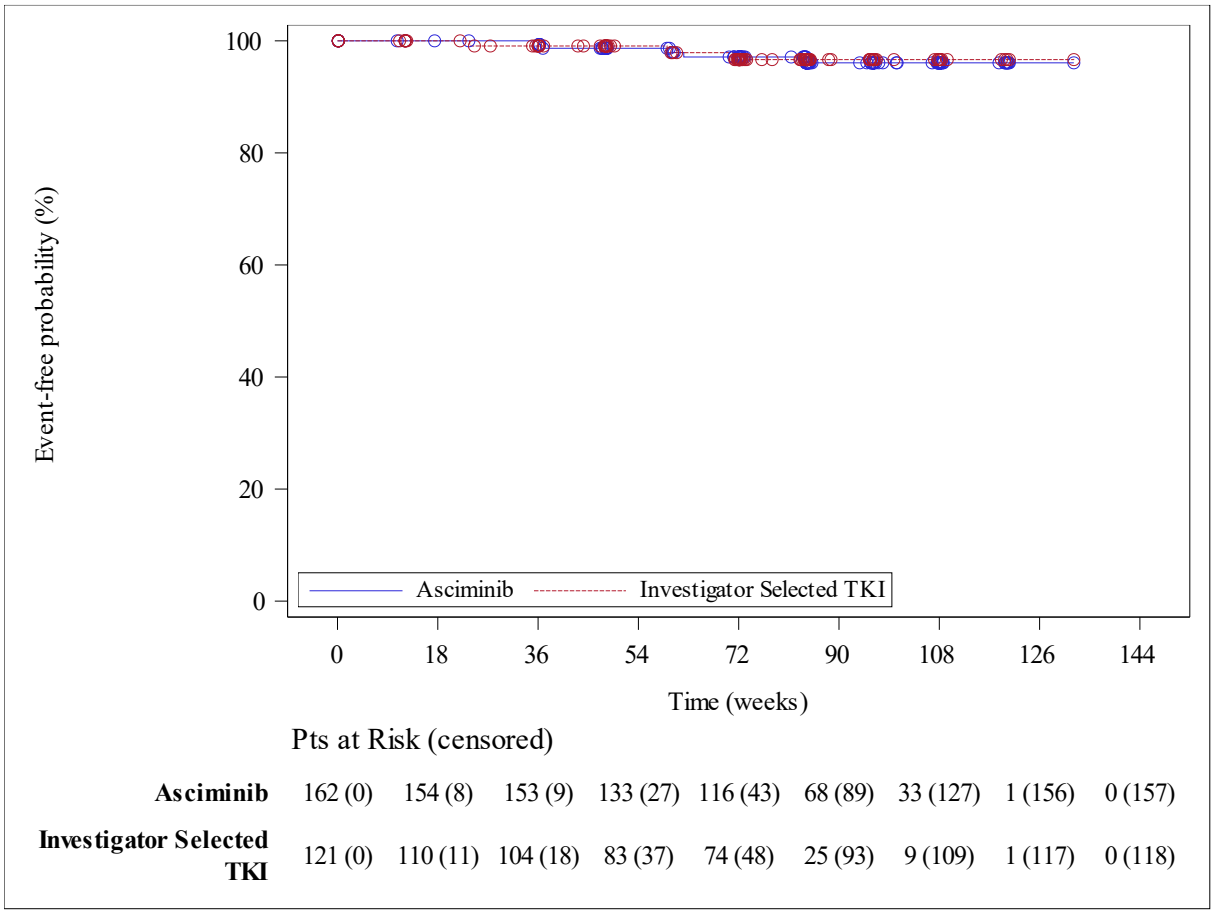
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-8: kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt MMR – ASC4FIRST

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 162)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 121)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	162	121	0,92
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (3,1)	3 (2,5)	[0,21; 4,00]
			0,914
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MMR – ASC4FIRST

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die MMR Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Woche 4	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Woche 8	2 (1,0)	0	1,63 [0,38; 6,91] 0,511	1,60 [0,39; 6,55] 0,511	0,01 [-0,02; 0,04] 0,507
Woche 12	58 (29,4)	15 (7,8)	4,84 [2,66; 8,81] <0,001	3,60 [2,16; 6,01] <0,001	0,21 [0,14; 0,29] <0,001
Woche 24	113 (57,4)	63 (32,6)	3,03 [1,97; 4,66] <0,001	1,76 [1,40; 2,21] <0,001	0,25 [0,16; 0,34] <0,001
Woche 36	122 (61,9)	81 (42,0)	2,41 [1,58; 3,66] <0,001	1,49 [1,22; 1,81] <0,001	0,20 [0,11; 0,30] <0,001
Woche 48	132 (67,0)	90 (46,6)	2,44 [1,60; 3,72] <0,001	1,44 [1,21; 1,72] <0,001	0,21 [0,11; 0,30] <0,001
Woche 60	141 (71,6)	100 (51,8)	2,53 [1,63; 3,91] <0,001	1,39 [1,19; 1,63] <0,001	0,20 [0,11; 0,29] <0,001
Woche 72	142 (72,1)	103 (53,4)	2,42 [1,56; 3,74] <0,001	1,36 [1,16; 1,58] <0,001	0,19 [0,10; 0,28] <0,001

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Woche 84	145 (73,6)	98 (50,8)	2,93 [1,88; 4,56] <0,001	1,46 [1,24; 1,71] <0,001	0,23 [0,14; 0,32] <0,001
Woche 96	145 (73,6)	97 (50,3)	3,07 [1,96; 4,81] <0,001	1,47 [1,26; 1,73] <0,001	0,24 [0,15; 0,33] <0,001

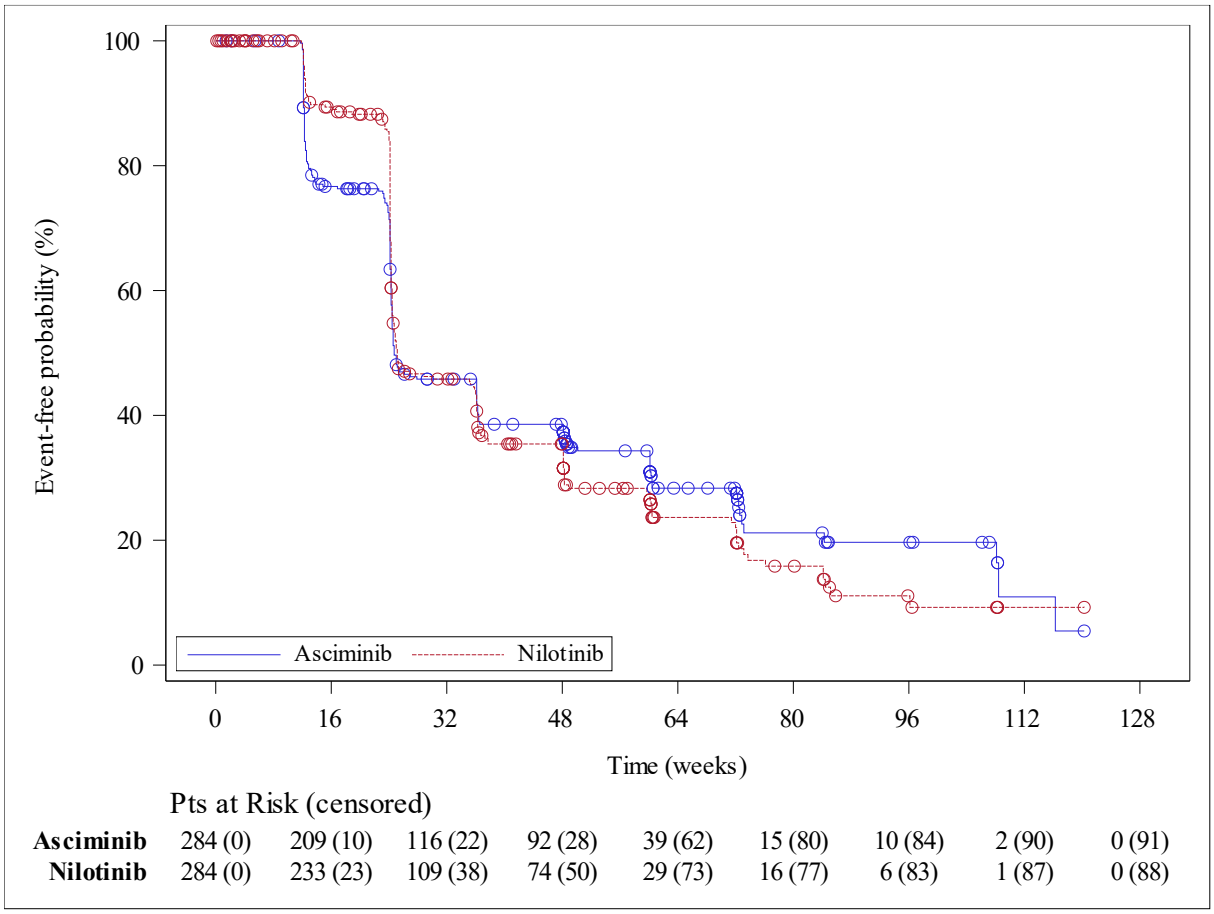
KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Das OR, 95%-KI und die entsprechenden p-Werte stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) als Stratifizierungsfaktoren sowie Behandlungsarm als Kovariate.
Das RR und die RD sowie die entsprechenden 95%-KIs und p-Werte wurden durch die (Cochran-) Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorische Daten mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) ermittelt.
Falls die Kontingenztabelle für ein Stratum mindestens ein Nullereignis enthielt, wurde jeder Zelle in der entsprechenden 2x2-Tabelle für diese Stratum 0,5 hinzugefügt.
Datenschnitt: 22.10.2024

ASC4START

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 284)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
N*	284	284	0,99
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	193 (68,0)	196 (69,0)	[0,81; 1,20]
			0,921
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	23,3 [12,9; 24,1]	24,1 [n.b.; n.b.]	
Median	24,7 [24,4; 36,1]	25,1 [24,4; 36,0]	
75.	72,6 [60,3; 108]	60,4 [48,3; 72,4]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



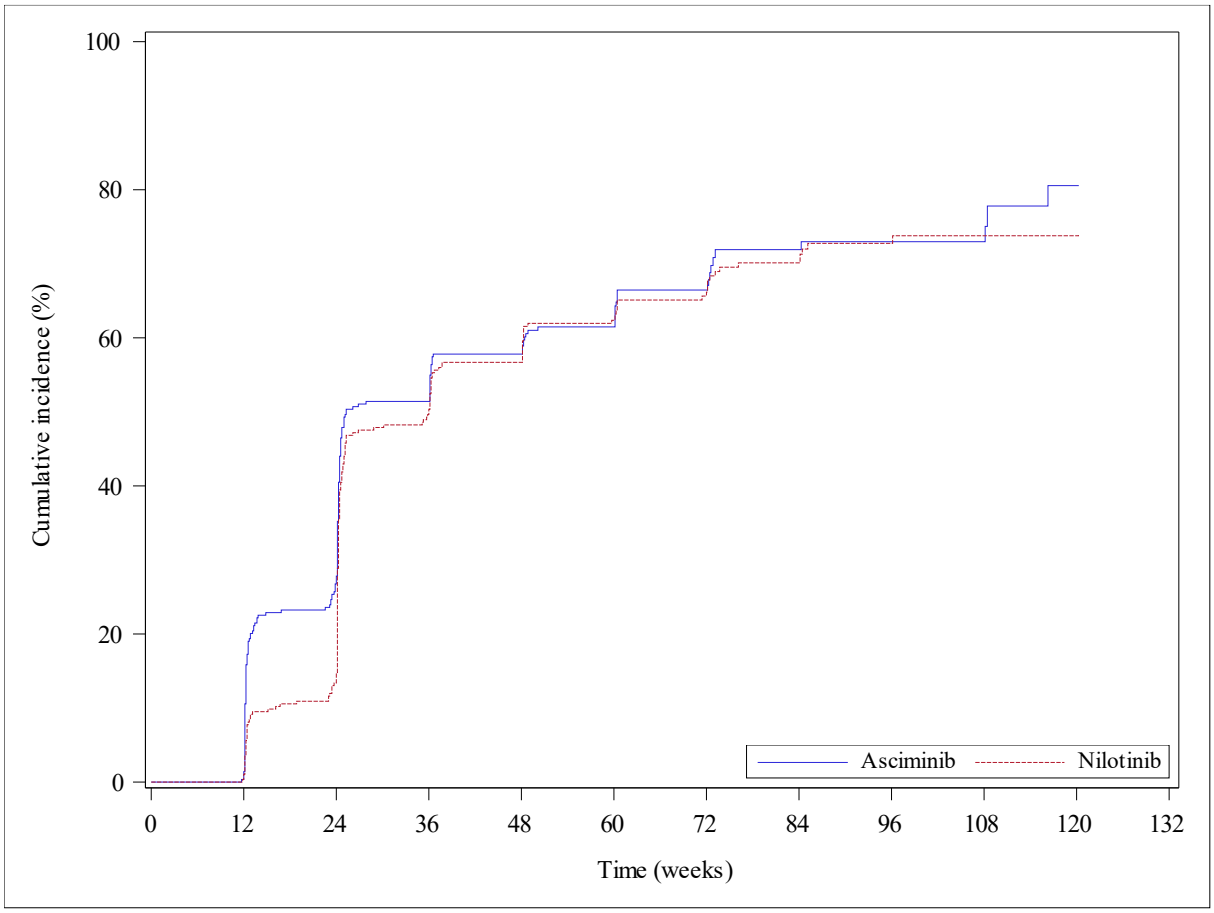
o = zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MMR – ASC4START

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „kumulative Inzidenz des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	sHR	[95%-KI]	p-Wert
N*	284	284			
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	193 (68,0)	196 (69,0)	1,11	[0,91; 1,34]	0,243
Anzahl der Patienten mit konkurrierendem Risiko, n (%)	34 (12,0)	57 (20,1)			
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	57 (20,1)	31 (10,9)			
Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]					
Woche 12	1,4 [0,5; 3,4]	1,1 [0,3; 2,9]			
Woche 24	27,8 [22,7; 33,1]	14,8 [10,9; 19,2]			
Woche 36	51,4 [45,4; 57,1]	50,4 [44,4; 56,0]			
Woche 48	57,8 [51,8; 63,3]	56,7 [50,7; 62,2]			
Woche 60	61,5 [55,5; 66,9]	62,4 [56,4; 67,8]			
Woche 72	66,5 [60,3; 71,9]	66,2 [60,1; 71,5]			
Woche 84	71,9 [65,0; 77,7]	70,1 [64,0; 75,4]			
Woche 96	73,0 [66,0; 78,8]	72,8 [66,6; 78,0]			
Woche 108	73,0 [66,0; 78,8]	73,8 [67,5; 79,0]			
Woche 120	80,6 [70,3; 87,6]	73,8 [67,5; 79,0]			
Woche 132	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]			

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, sHR: Subdistribution Hazard Ratio
Das konkurrierende Risiko für das Ereignis von Interesse (MMR) ist der vorzeitige Abbruch der Studienmedikation aus jeglichem Grund.
Zweiseitige 95 %-KI für die kumulativen Inzidenzfunktion wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
Das Subdistribution HR und die 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Fine-Gray-Proportional-Hazard-Modell für eine Competing-Risk-Analyse mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Gray-Test für konkurrierende Risiken mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Datenschnitt: 15.05.2025



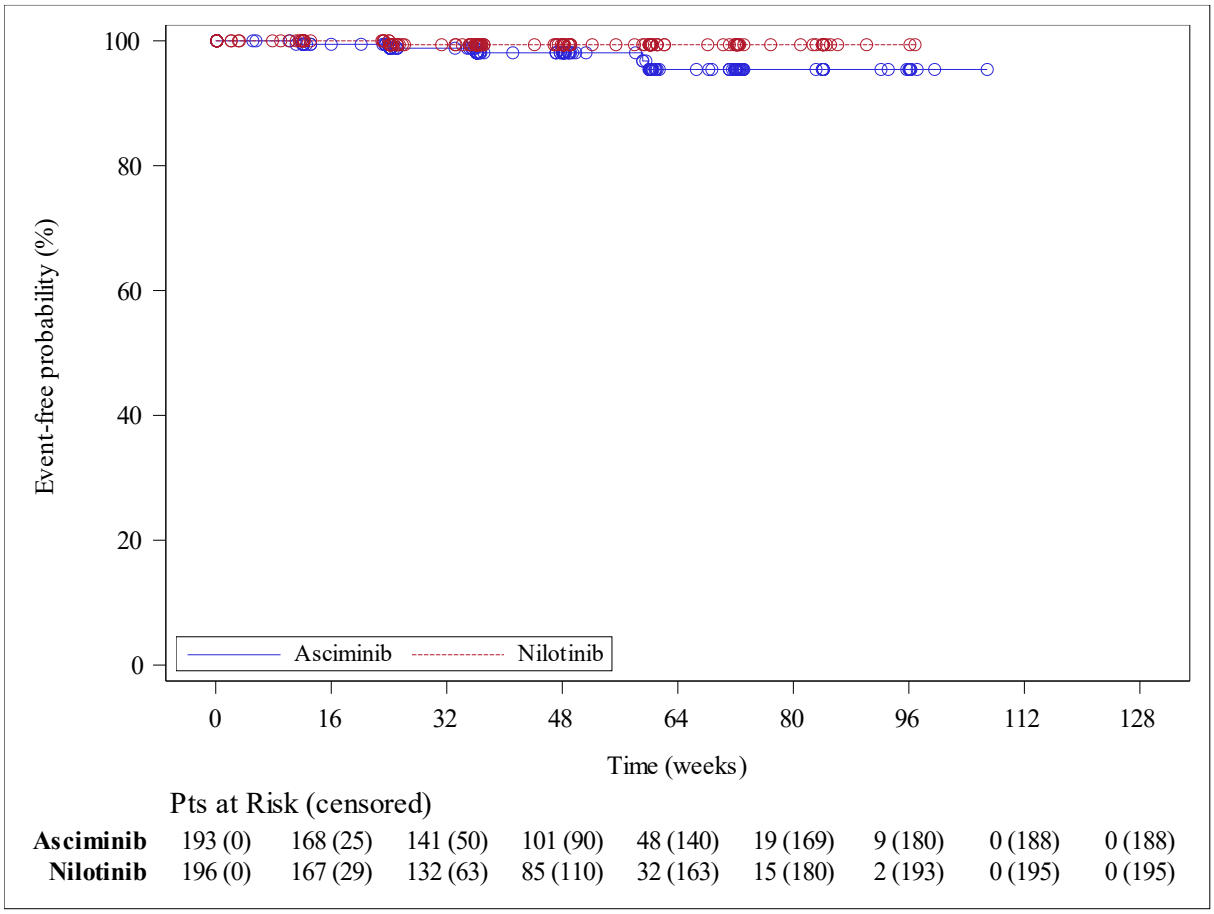
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-11: Kumulative-Inzidenz-Kurve zum Endpunkt MMR – ASC4START

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 193)	Nilotinib (N = 196)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	193	196	4,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	1 (0,5)	[0,54; 39,75]
			0,123
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MMR – ASC4START

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die MMR Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Woche 4	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 12	66 (23,2)	30 (10,6)	2,67 [1,66; 4,30] <0,001	2,21 [1,49; 3,27] <0,001	0,13 [0,07; 0,19] <0,001
Woche 24	144 (50,7)	134 (47,2)	1,17 [0,83; 1,63] 0,375	1,08 [0,91; 1,27] 0,376	0,04 [-0,04; 0,12] 0,374
Woche 36	157 (55,3)	154 (54,2)	1,05 [0,75; 1,47] 0,776	1,02 [0,88; 1,18] 0,776	0,01 [-0,07; 0,09] 0,776
Woche 48	164 (57,7)	163 (57,4)	1,02 [0,73; 1,43] 0,912	1,01 [0,88; 1,16] 0,912	0,00 [-0,08; 0,08] 0,912

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio
Das OR, 95%-KI und der entsprechende p-Wert stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit ELTS-Score (IRT) (Stratifizierungsfaktor) und Behandlungsarm als Kovariaten.
Das RR, die RD und die zugehörigen 95%-KIs und p-Werte wurden durch die (Cochran-) Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorische Daten mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) ermittelt.
Falls die Kontingenztabelle für eine Stratum mindestens ein Nullereignis enthielt, wurde jeder Zelle in der entsprechenden 2x2-Tabelle für diese Stratum 0,5 hinzugefügt.
Datenschnitt: 15.05.2025

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum MMR*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,78 [1,40; 2,27]; < 0,001). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum MMR deutlich kürzer als im Vergleichsarm (24,3 Wochen vs. 47,1 Wochen).

Für den Endpunkt ***Dauer des MMR*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und dem Vergleichsarm.

Für den Endpunkt ***kumulative Inzidenz des MMR*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Subdistribution Hazard Ratio (sHR) [95%-KI]; p-Wert: 1,89 [1,50; 2,38]; < 0,001). Unter Asciminib erreichten 82,2 % der Patienten ein MMR und unter den vom Prüfarzt ausgewählten TKIs erreichten 62,7 % der Patienten ein MMR. Ein konkurrierendes Risiko (Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache vor dem Erreichen eines MMR) trat bei 11,7 % der Patienten im Asciminib-Arm und bei 29,5 % der Patienten im Vergleichsarm auf.

Bei der ***Responderanalyse zum MMR*** zeigten sich ab Woche 12 bis einschließlich Woche 96 zu allen Erhebungszeitpunkten statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Beim primären Endpunkt MMR zu Woche 48 erreichten beispielsweise 67,0 % der Patienten im Asciminib-Arm und 46,6 % der Patienten im Vergleichsarm ein MMR. Hierdurch ergibt sich ein relatives Risiko von 1,44 (95 %-KI: [1,21; 1,72], p-Wert: < 0,001) zugunsten von Asciminib. Zu Woche 96 hat sich der Responder-Anteil in beiden Behandlungsarmen erhöht (Asciminib: 73,6 %; Vergleichsarm: 50,3 %), und das relative Risiko blieb ähnlich hoch im Vergleich zu Woche 48 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,47 [1,26; 1,73]; < 0,001).

Studie ASC4START

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum MMR*** zeigte sich in der Studie ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Nilotinib.

Für den Endpunkt ***Dauer des MMR*** zeigte sich in der Studie ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und dem Vergleichsarm.

Für den Endpunkt ***kumulative Inzidenz des MMR*** zeigte sich in der Studie ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Nilotinib.

Bei der ***Responderanalyse zum MMR*** zeigte sich zu Woche 4 noch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu Woche 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib. Unter Asciminib erreichten 23,2 % der Patienten ein MMR und unter Nilotinib 10,6 % der Patienten. Hierdurch ergibt sich ein relatives Risiko von 2,21 (95 %-KI: [1,49; 3,27], p-Wert: < 0,001) zugunsten von Asciminib. Zu den späteren Zeitpunkten bis Woche 48 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Nilotinib.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Die Meta-Analyse für den Endpunkt ***Zeit bis zum MMR*** zeigte ein heterogenes Ergebnis (p_H-Wert Heterogenitätstest: < 0,001). In den Einzelstudien zeigte sich beim Endpunkt Zeit bis zum MMR in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Bei der Studie ASC4START zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Analog zu den Ergebnissen der Studie ASC4FIRST zeigte sich auch in der Meta-Analyse beim Endpunkt Zeit bis zum MMR ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,26 [1,08; 1,47]; 0,003). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum MMR deutlich kürzer als im Vergleichsarm (24,6 Wochen vs. 36,0 Wochen).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt ***kumulative Inzidenz des MMR*** zeigte ein heterogenes Ergebnis (p_H-Wert Heterogenitätstest: < 0,001). In den Einzelstudien zeigte sich beim Endpunkt kumulative Inzidenz des MMR in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Bei der Studie ASC4START zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Analog zu den Ergebnissen der Studie ASC4FIRST zeigte sich auch in der Meta-Analyse beim Endpunkt ***kumulative Inzidenz des MMR*** ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im

Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Subdistribution Hazard Ratio (sHR) [95%-KI]; p-Wert: 1,38 [1,19; 1,60]; < 0,001). In der Meta-Analyse erreichten unter Asciminib 73,8 % der Patienten ein MMR und unter den vom Prüfarzt ausgewählten TKIs erreichten 66,5 % der Patienten ein MMR. Ein konkurrierendes Risiko (Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache vor dem Erreichen eines MMR) trat bei 11,9 % der Patienten im Asciminib-Arm und bei 23,9 % der Patienten im Vergleichsarm auf.

Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt ***Dauer des MMR*** war nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. Wie in den Einzelstudien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

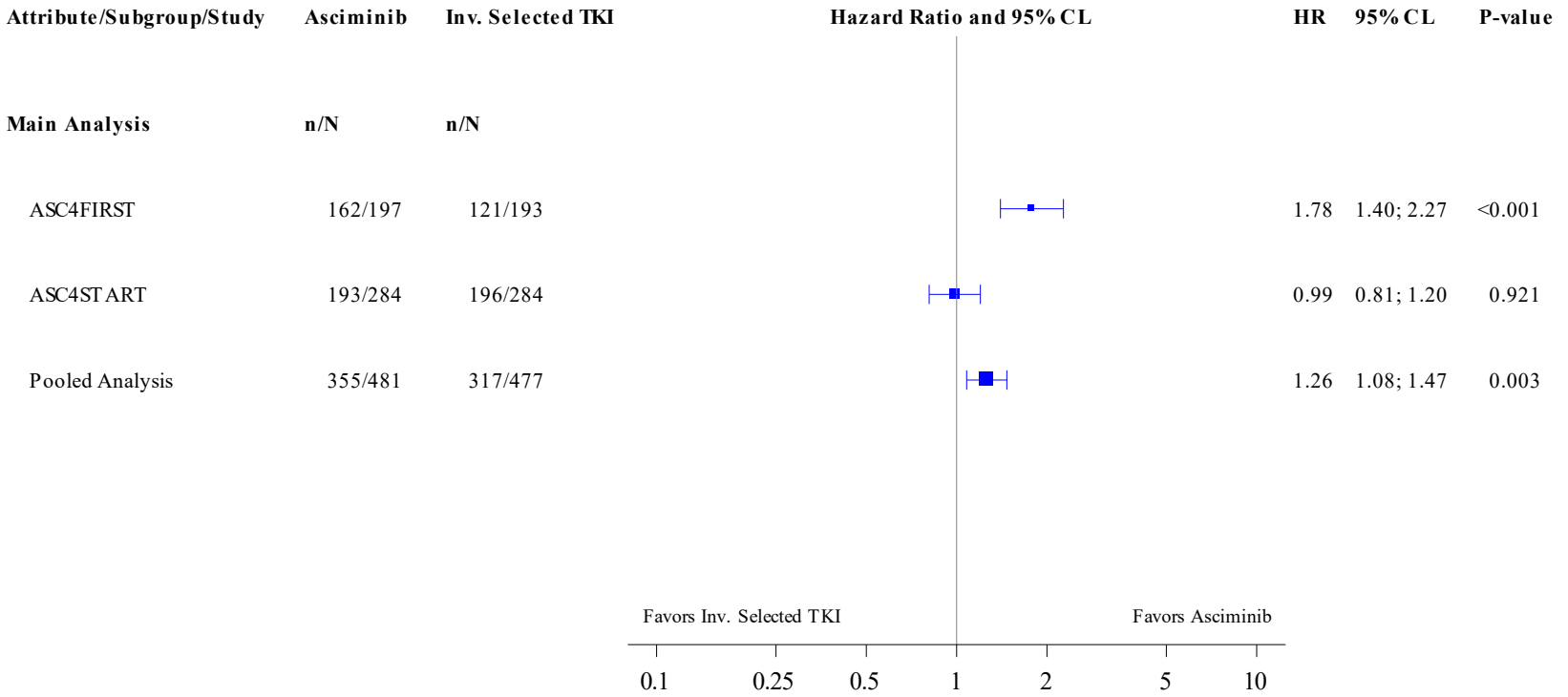
Für die MMR Responderanalyse wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
N*	481	477	1,26	<0,001
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	355 (73,8)	317 (66,5)	[1,08; 1,47]	
			0,003	
Perzentile (Wochen) [95% KI]				
25.	13,4 [12,6; 23,9]	24,1 [n. b.; n. b.]		
Median	24,6 [24,3; 25,0]	36,0 [25,3; 36,3]		
75.	60,4 [60,1; 72,3]	72,1 [60,3; 73,7]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



CL: Konfidenzintervall (Confidence limits), n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

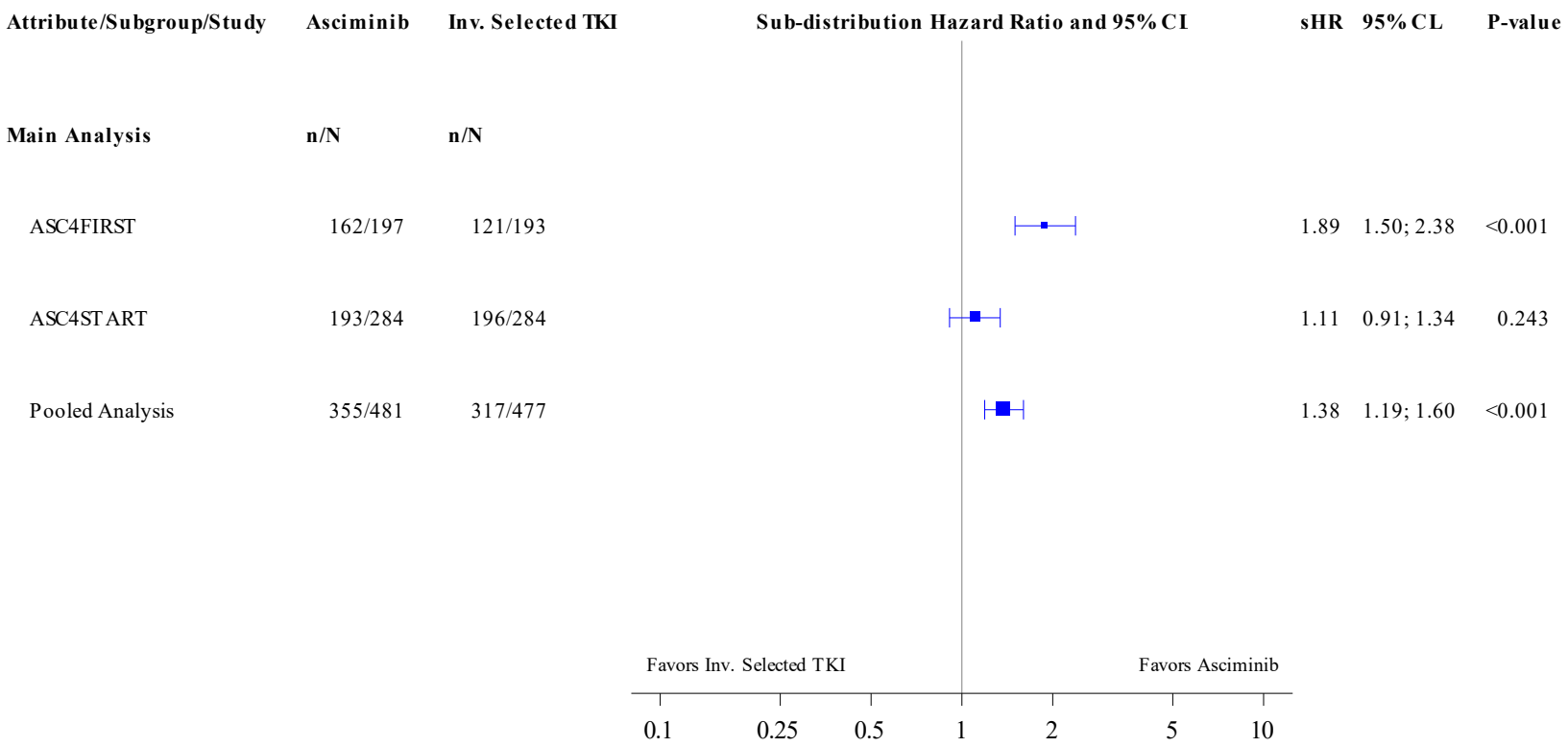
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum MMR aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „kumulative Inzidenz des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	sHR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
N*	481	477				
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	355 (73,8)	317 (66,5)	1,38	[1,19; 1,60]	<0,001	<0,001
Anzahl der Patienten mit konkurrierendem Risiko, n (%)	57 (11,9)	114 (23,9)				
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	69 (14,3)	46 (9,6)				
Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]						
Woche 12	3,5 [2,1; 5,5]	1,1 [0,4; 2,3]				
Woche 24	31,9 [27,7; 36,1]	15,0 [11,9; 18,4]				
Woche 36	55,4 [50,9; 59,7]	44,7 [40,2; 49,1]				
Woche 48	61,1 [56,6; 65,3]	51,5 [46,9; 55,9]				
Woche 60	65,5 [61,0; 69,6]	58,1 [53,5; 62,5]				
Woche 72	70,7 [66,2; 74,7]	62,5 [57,9; 66,8]				
Woche 84	75,2 [70,7; 79,2]	66,0 [61,4; 70,2]				
Woche 96	76,0 [71,5; 79,9]	67,1 [62,5; 71,3]				
Woche 108	77,0 [72,4; 80,9]	68,2 [63,5; 72,3]				
Woche 120	79,9 [75,0; 84,0]	69,5 [64,7; 73,8]				
Woche 132	82,3 [76,9; 86,6]	72,5 [66,9; 77,3]				
Woche 144	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]				

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	sHR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert

KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, sHR: Subdistribution Hazard Ratio, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Das konkurrierende Risiko für das Ereignis von Interesse (MMR) war der vorzeitige Abbruch der Studienmedikation aus jeglichem Grund.
Die zweiseitigen 95 %-KI für die kumulativen Inzidenzfunktionen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
Die Subdistribution HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Fine-Gray-Proportional-Hazard-Modell zur konkurrierenden Risikoanalyse mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Gray-Test für konkurrierende Risiken mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Fine-Gray Proportional Hazard Model mit zusätzlichem Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



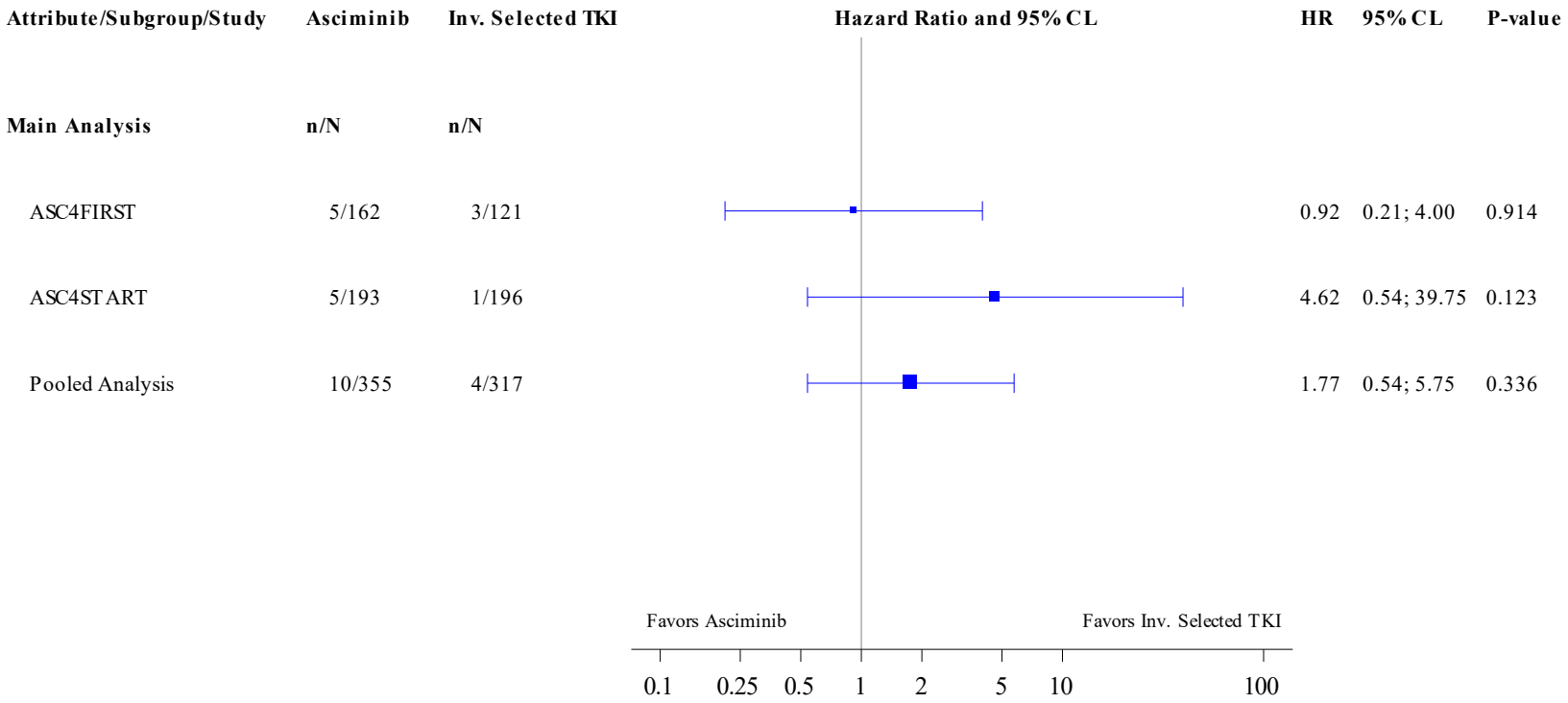
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits), sHR: Subdistribution Hazard Ratio.
p-Wert aus einem stratifizierten Gray-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt kumulative Inzidenz des MMR aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MMR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 355)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 317)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	355	317	1,77	0,225
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (2,8)	4 (1,3)	[0,54; 5,75]	
			0,336	
Pernzentile (Wochen) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt Dauer des MMR aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse zum Endpunkt MR4,0/MR4,5 – RCT

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

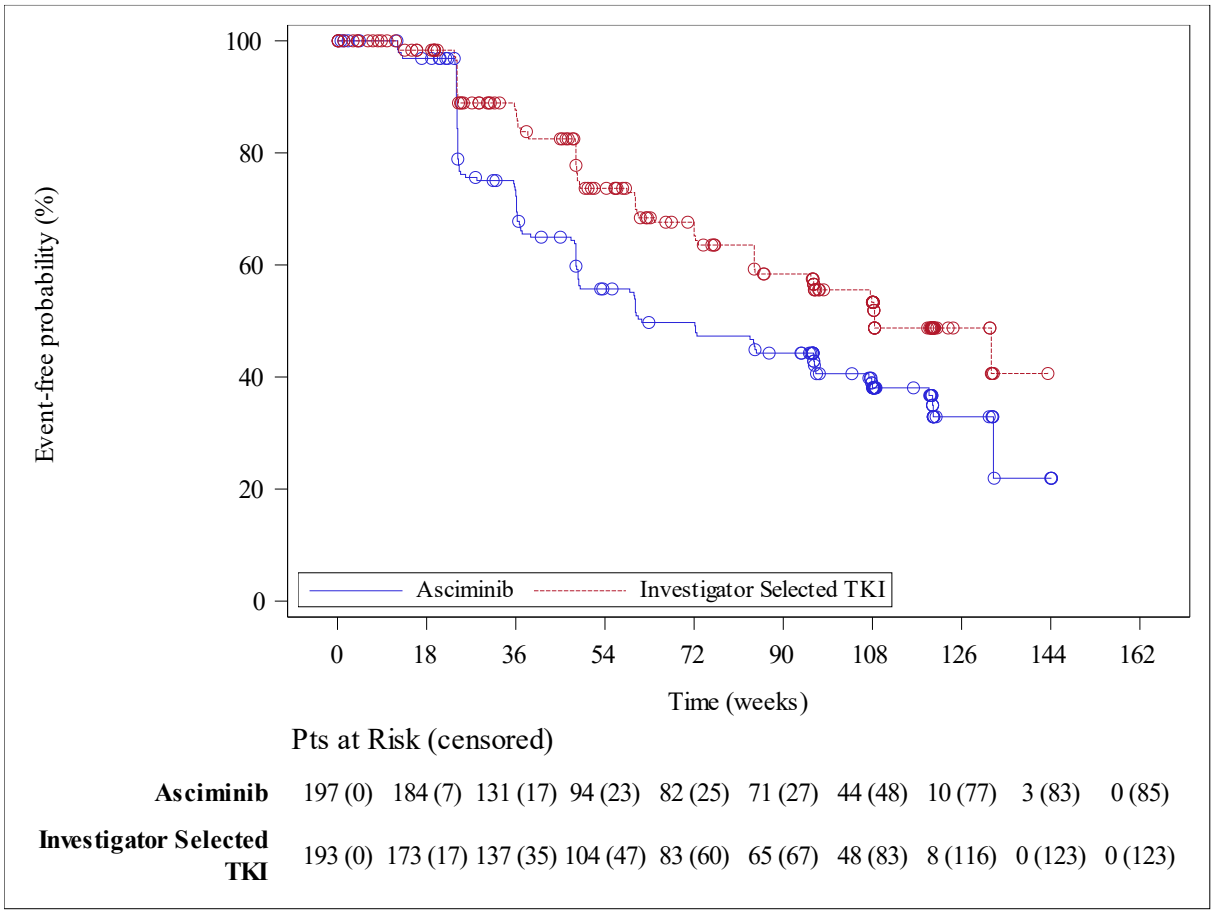
- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	197	193	1,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	112 (56,9)	70 (36,3)	[1,25; 2,30]
			<0,001
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	35,6 [24,3; 36,3]	48,9 [48,1; 64,0]	
Median	61,4 [48,6; 96,3]	108,4 [84,3; n.b.]	
75.	132,4 [120,3; n.b.]	n.b. [132,0; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



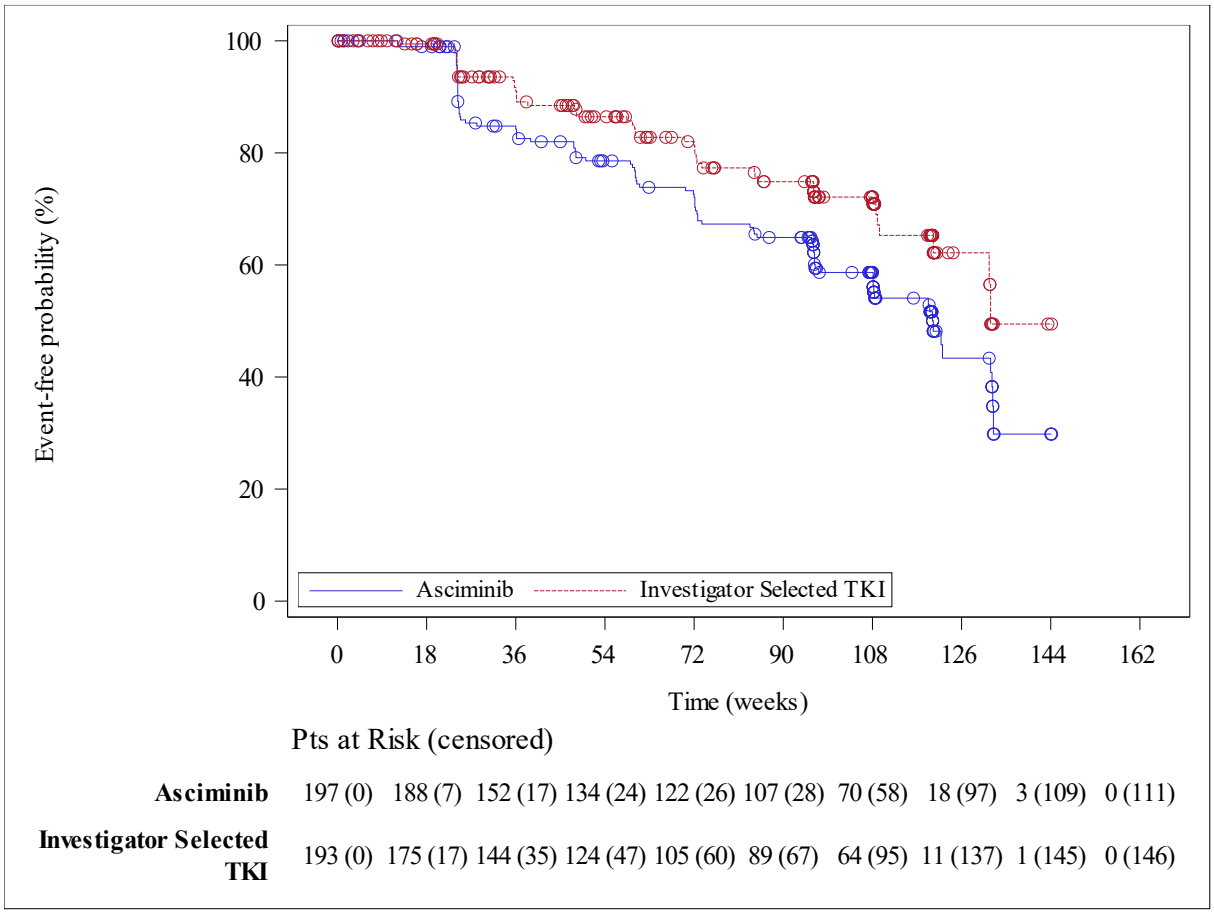
o = zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MR4,0 – ASC4FIRST

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	197	193	1,61
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	86 (43,7)	47 (24,4)	[1,12; 2,31]
			0,009
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	60,4 [47,7; 72,7]	84,9 [70,0; 109,4]	
Median	120,3 [108,1; 132,1]	131,9 [131,6; n.b.]	
75.	n.b. [132,3; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



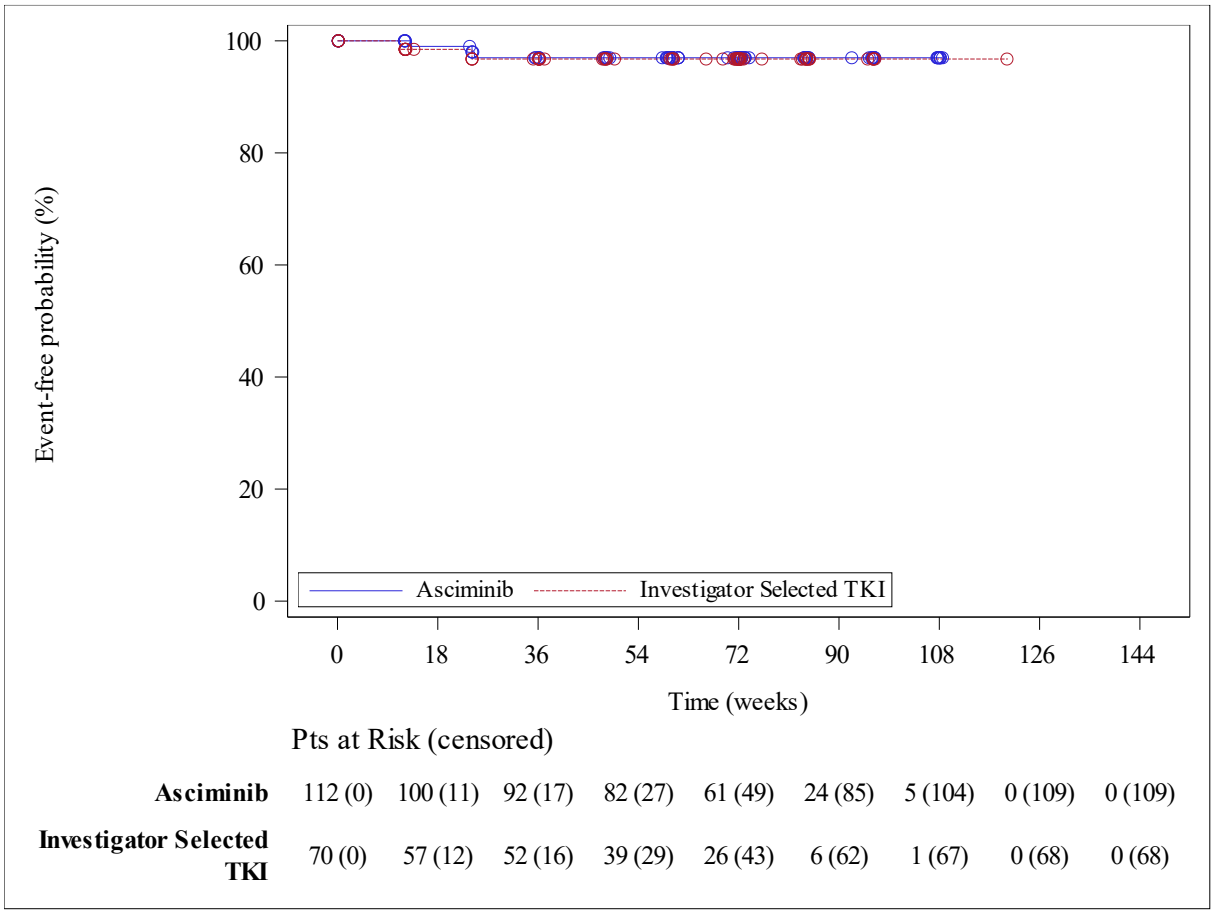
o = zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MR4,5 – ASC4FIRST

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 112)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 70)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	112	70	1,02
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (2,7)	2 (2,9)	[0,17; 6,17]
			0,987
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig ist.
Datenschnitt: 22.10.2024



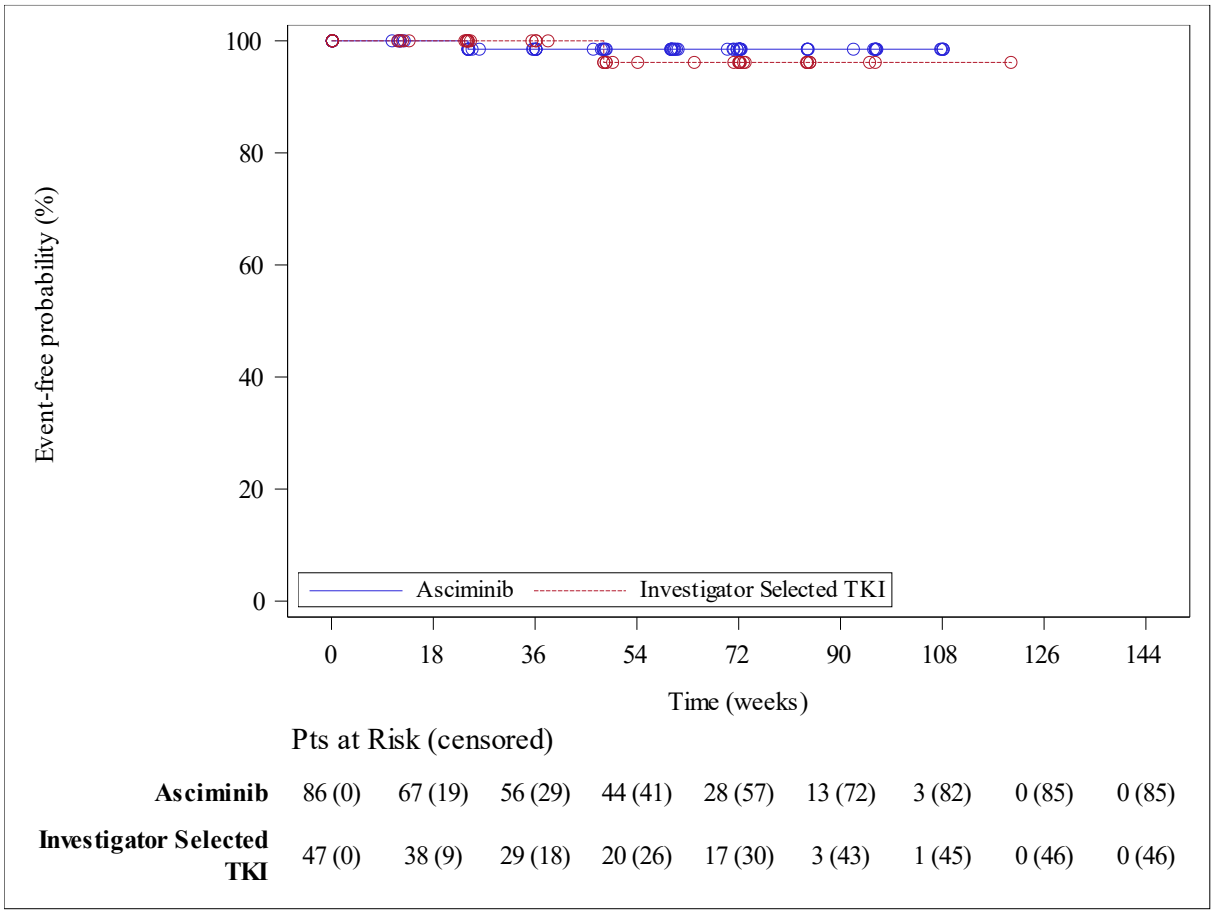
o = zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,0 – ASC4FIRST

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 86)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 47)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	86	47	0,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (1,2)	1 (2,1)	[0,04; 10,55]
			0,739
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

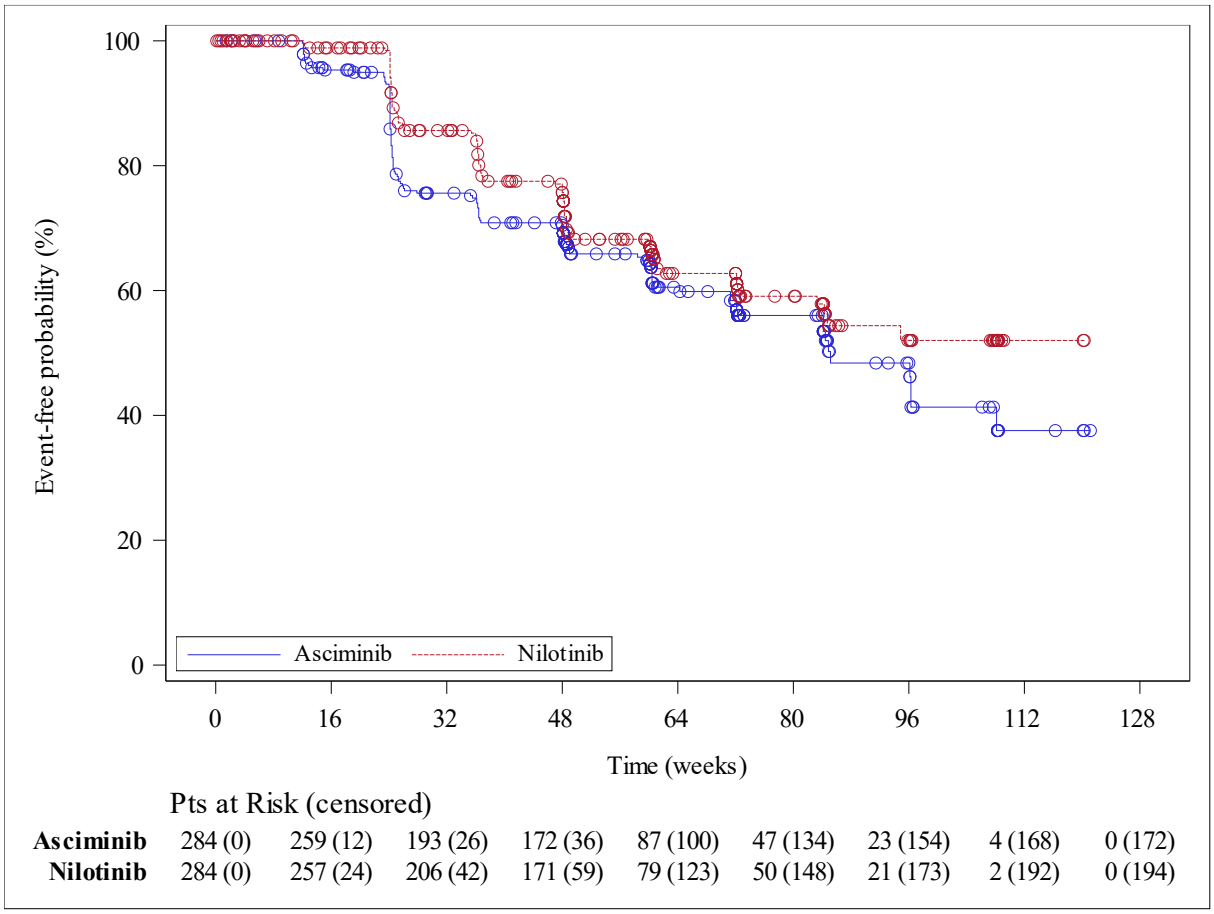
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,5 – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	284	1,30
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	112 (39,4)	90 (31,7)	[0,99; 1,72]
			0,063
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	35,6 [24,6; 48,1]	48,1 [36,4; 48,7]	
Median	85,1 [72,1; 108]	n.b. [84,3; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



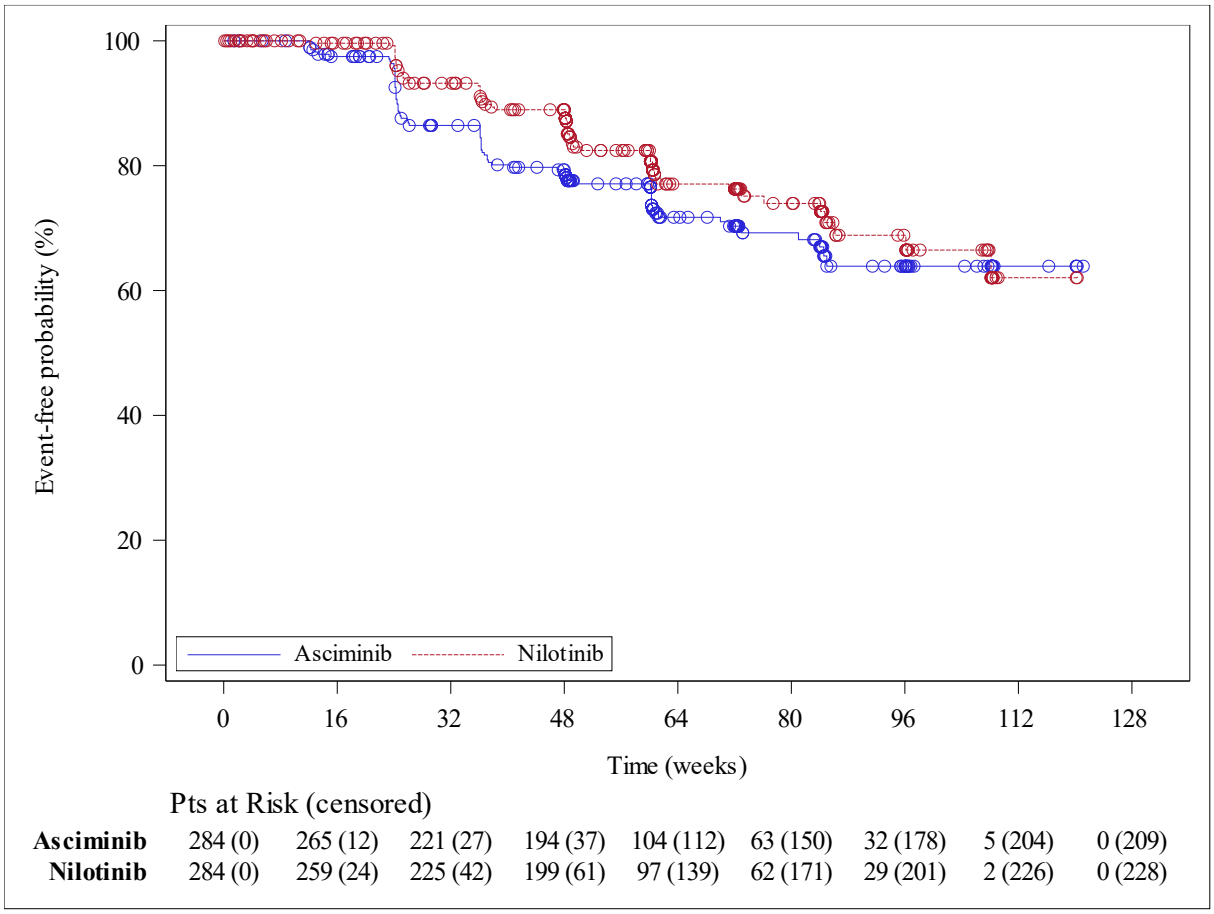
o = zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MR4,0 – ASC4START

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	284	1,37
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	75 (26,4)	56 (19,7)	[0,97; 1,94]
			0,075
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	60,3 [37,9; 81,0]	76,1 [60,1; 96,1]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [108; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wuurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



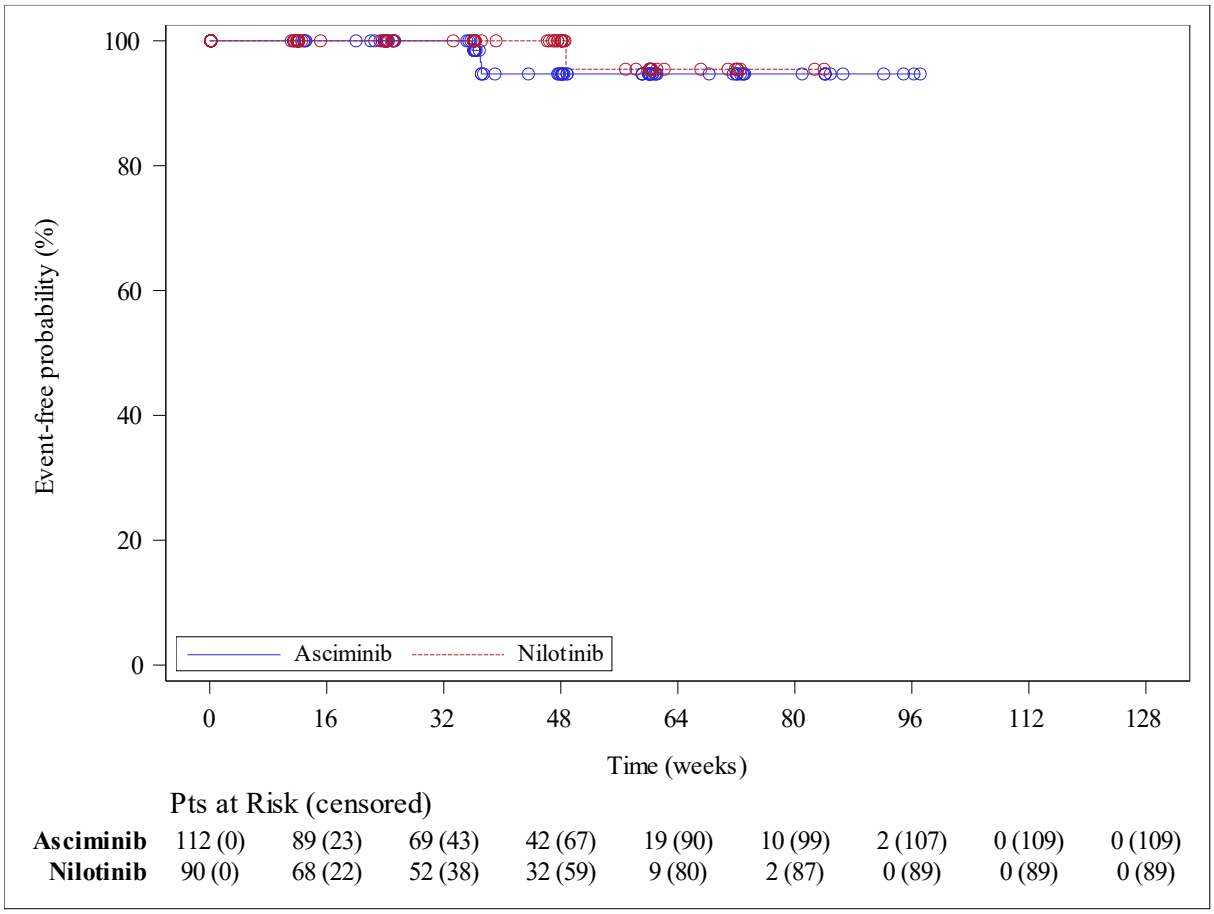
o = zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum MR4,5 – ASC4START

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 112)	Nilotinib (N = 90)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	112	90	2,44
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (2,7)	1 (1,1)	[0,25; 23,59]
			0,425
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [48,7; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



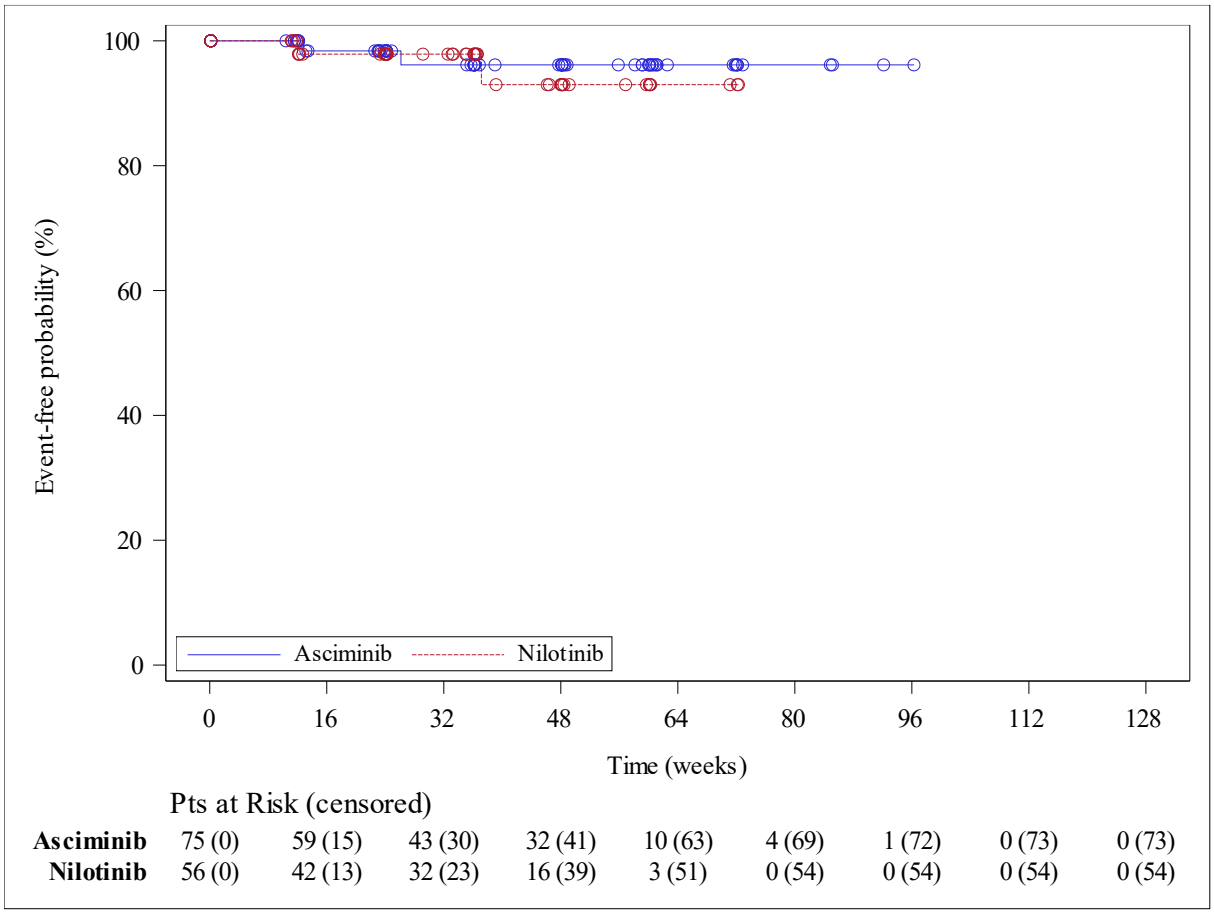
o = zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,0 – ASC4START

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 75)	Nilotinib (N = 56)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	75	56	0,58
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (2,7)	2 (3,6)	[0,08; 4,11]
			0,579
Perzentile (Wochen) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [37,1; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des MR4,5 – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum MR4,0*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,70 [1,25; 2,30]; < 0,001). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum MR4,0 um 47 Wochen kürzer als im Vergleichsarm (61,4 Wochen vs. 108,4 Wochen).

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum MR4,5*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,61 [1,12; 2,31]; 0,009). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum MR4,5 ca. 10 Wochen kürzer als im Vergleichsarm (120,3 Wochen vs. 131,9 Wochen).

Für die Endpunkte ***Dauer des MR4,0*** und ***Dauer des MR4,5*** zeigten sich in der Studie ASC4FIRST keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Studie ASC4START

Für die Endpunkte ***Zeit bis zum MR4,0*** und ***Zeit bis zum MR4,5*** zeigten sich in der Studie ASC4START keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte ***Dauer des MR4,0*** und ***Dauer des MR4,5*** zeigten sich in der Studie ASC4START keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt ***Zeit bis zum MR4,0*** war nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,47 [1,20; 1,81]; < 0,001). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum MR4,0 um ca. 24 Wochen kürzer als im Vergleichsarm (84,3 Wochen vs. 108,4 Wochen).

Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt ***Zeit bis zum MR4,5*** war nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,48 [1,15; 1,90]; 0,002). Unter Asciminib war die mediane Zeit bis zum MR4,5 um 10 Wochen kürzer als im Vergleichsarm (121,9 Wochen vs. 131,9 Wochen).

Die Tests auf Heterogenität für die Endpunkte ***Dauer des MR4,0*** und ***MR4,5*** waren nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse zeigten sich für beide Endpunkte analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

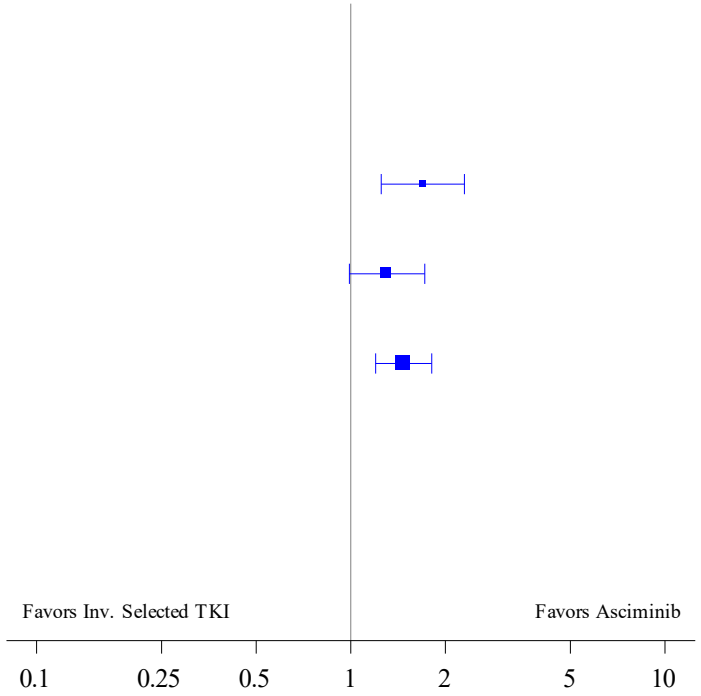
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum MR4,0 aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	481	477	1,47	0,204
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	224 (46,6)	160 (33,5)	[1,20; 1,81]	
			<0,001	
Perzentile (Wochen) [95% KI]				
25.	35,6 [24,6; 36,3]	48,3 [47,0; 49,1]		
Median	84,3 [71,3; 96,3]	108,4 [94,9; n.b.]		
75.	132,4 [132,4; n.b.]	n.b. [132,0; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	112/197	70/193	1.70	1.25; 2.30	<0.001
ASC4START	112/284	90/284	1.30	0.99; 1.72	0.063
Pooled Analysis	224/481	160/477	1.47	1.20; 1.81	<0.001

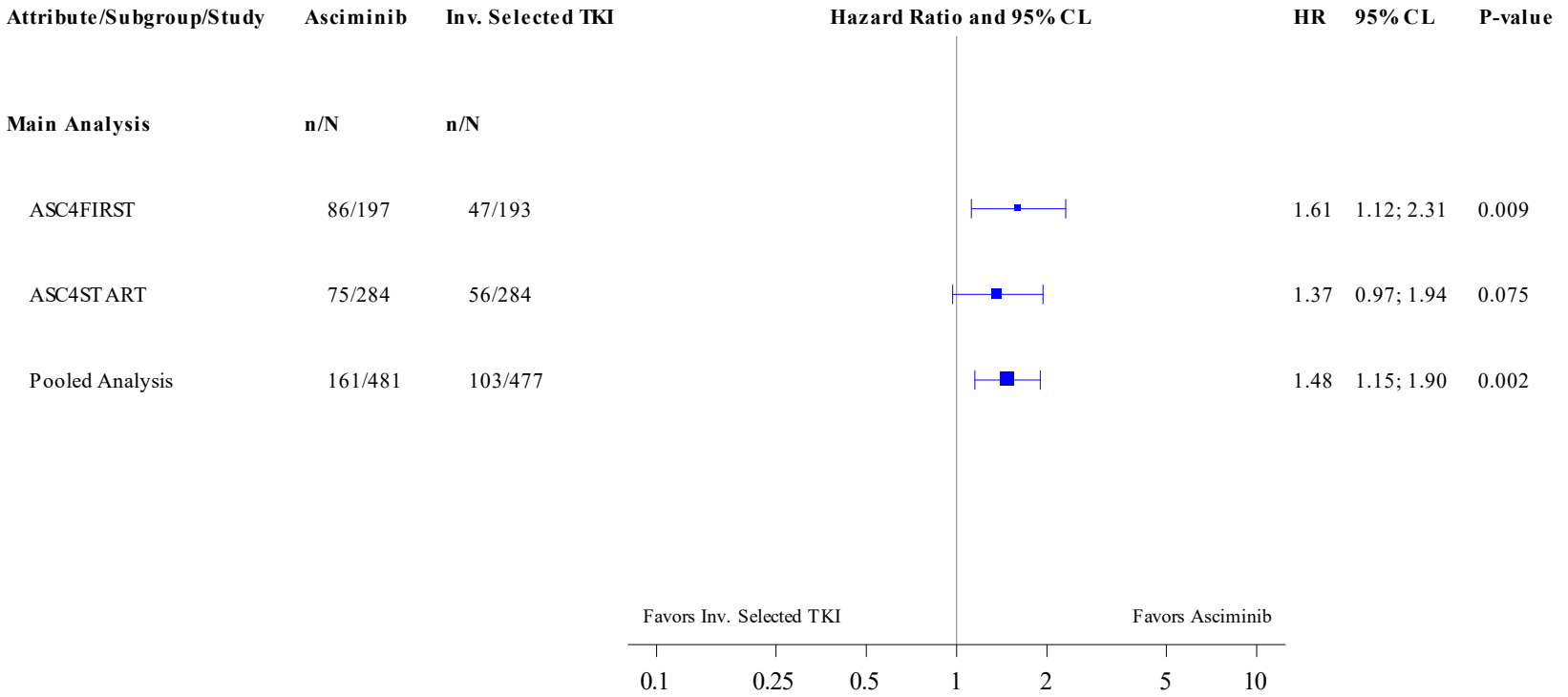


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	481	477	1,48	0,529
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	161 (33,5)	103 (21,6)	[1,15; 1,90]	
			0,002	
Perzentile (Wochen) [95% KI]				
25.	60,3 [48,1; 72,1]	84,1 [70,0; 96,3]		
Median	121,9 [108,4; 132,3]	131,9 [131,6; n.b.]		
75.	n.b. [132,3; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



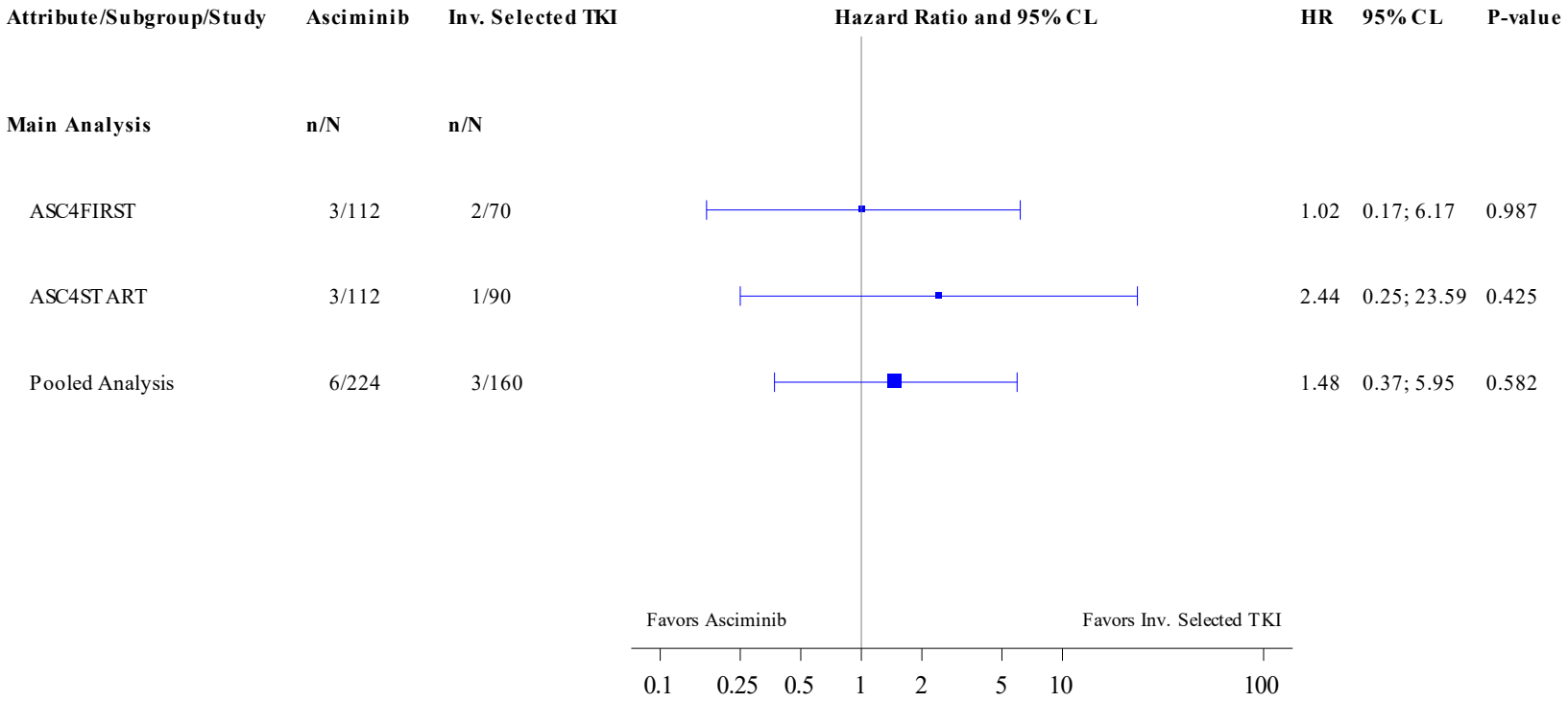
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST),15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum MR4,5 aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,0“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 224)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 160)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	224	160	1,48	0,553
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (2,7)	3 (1,9)	[0,37; 5,95]	
			0,582	
Perzentile (Wochen) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



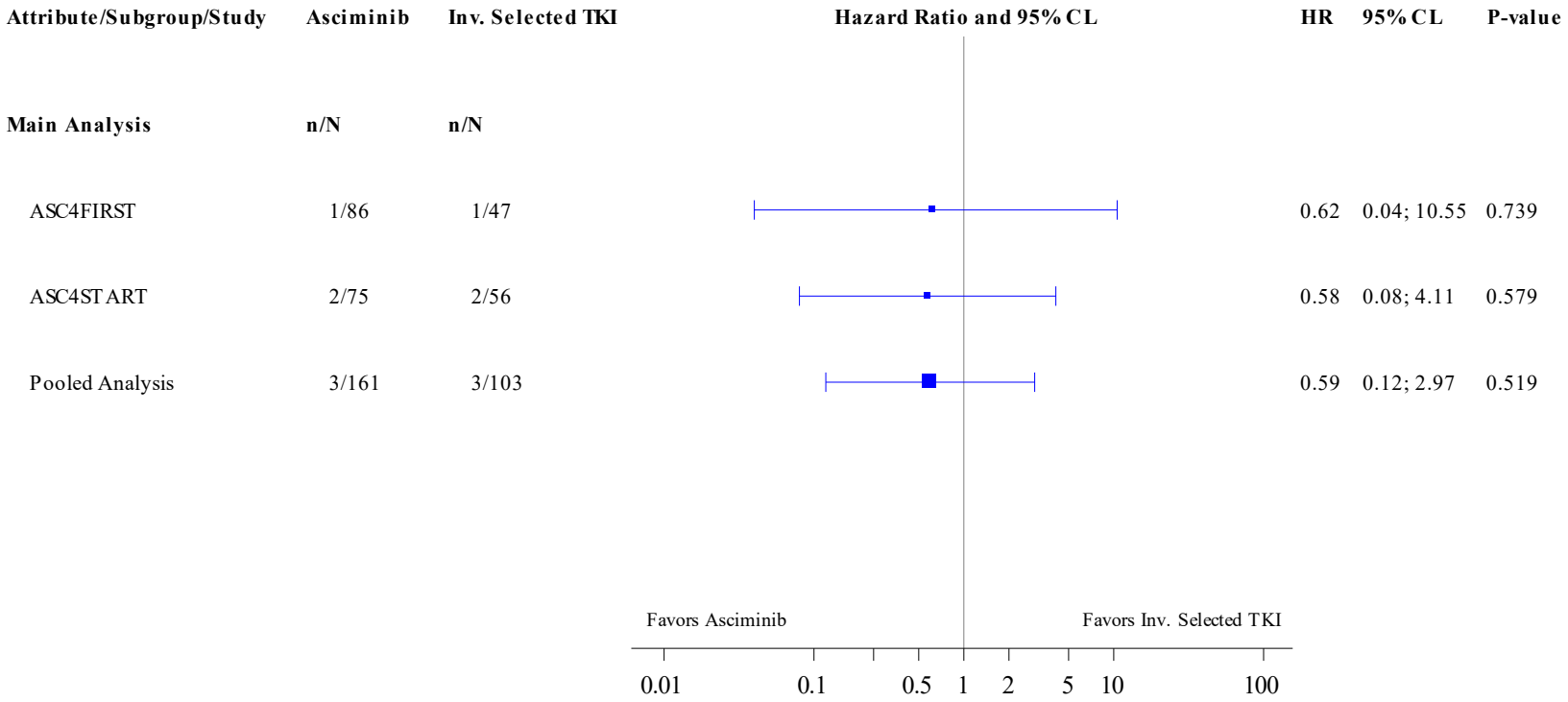
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt Dauer des MR4,0 aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des MR4,5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 161)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 103)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	161	103	0,59	0,968
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,9)	3 (2,9)	[0,12; 2,97]	
			0,519	
Perzentile (Wochen) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt Dauer des MR4,5 aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.3 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 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Therapieversagen

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	• Die Zeit bis zum Therapieversagen ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens eines Therapieversagens (siehe unten). • Ein Therapieversagen war wie folgt definiert: o Bestätigter Verlust des MMR (zwei aufeinanderfolgende Tests) zu jeglicher Zeit während der Behandlung mit der Studienmedikation o Abbruch der Studienmedikation aus jeglichem Grund o Therapieversagen gemäß den European LeukemiaNet (ELN)-Kriterien (24): - *BCR::ABL1*^{IS} > 10 % zu Monat 3, falls in den nächsten 1 – 3 Monaten bestätigt - *BCR::ABL1*^{IS} > 10 % zu Monat 6 - *BCR::ABL1*^{IS} > 1 % zu oder nach Monat 12 - Feststellen einer *BCR-ABL1*-Mutation zu jeglichem Zeitpunkt nach Beginn der Studienbehandlung, die potenziell zu einer Resistenz gegenüber der Studienmedikation (Asciminib oder TKI des Vergleichsarm) führen könnte. • 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 mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

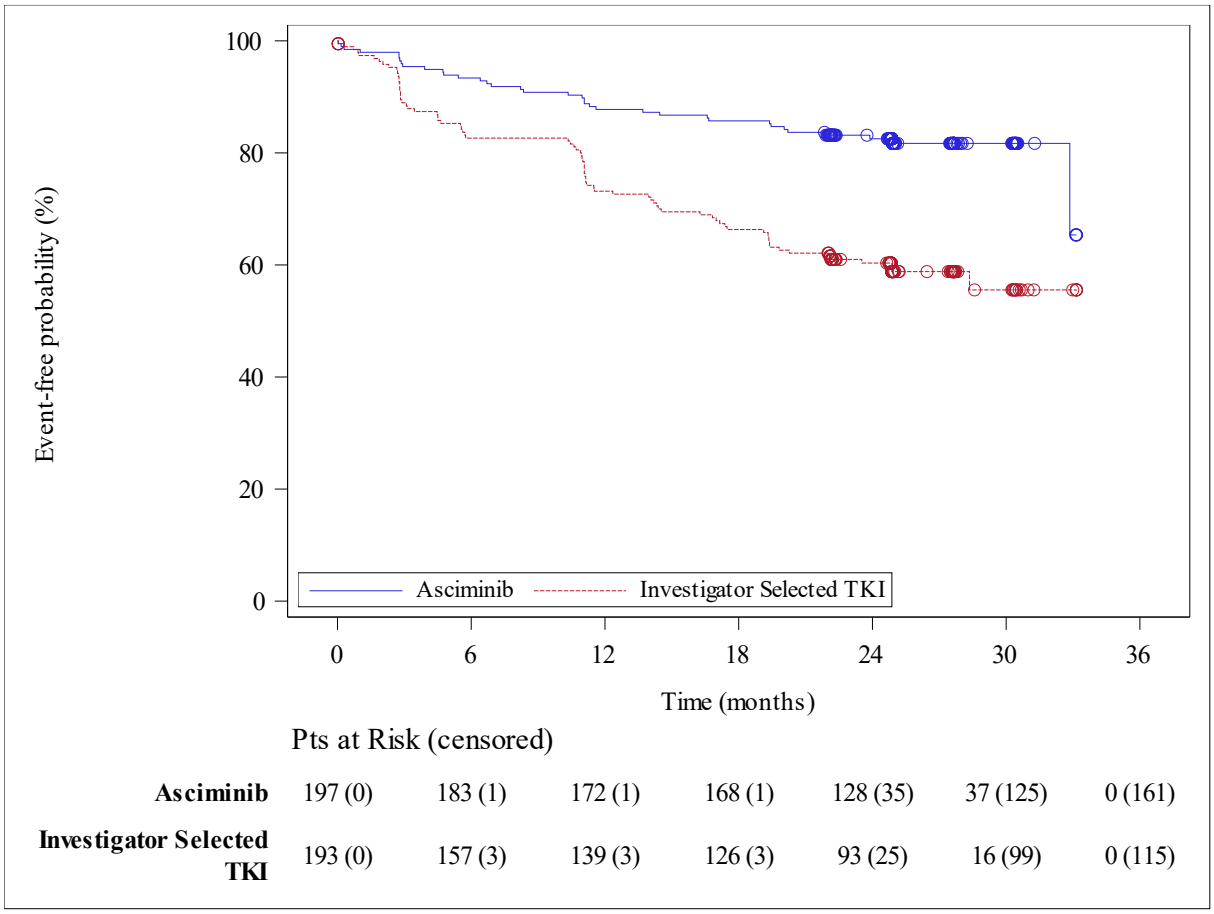
- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	197	193	0,36
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	36 (18,3)	78 (40,4)	[0,24; 0,54]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	32,9 [32,9; n.b.]	11,1 [10,6; 16,8]	
Median	n.b. [32,9; n.b.]	n.b. [28,4; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

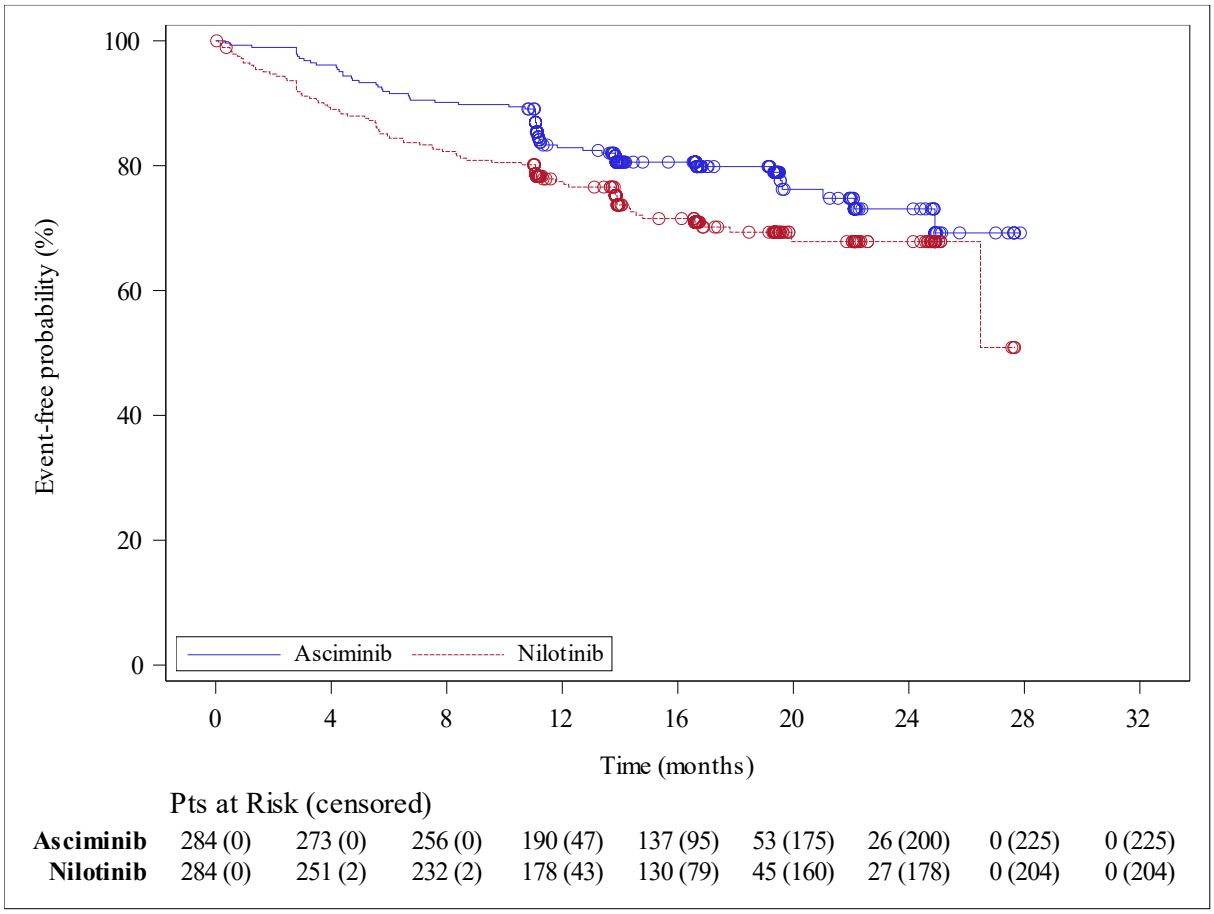
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 284)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
N*	284	284	0,68
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (20,8)	80 (28,2)	[0,48; 0,95]
			0,022
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	21,0 [16,7; n.b.]	13,9 [10,6; 17,8]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,5; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,5; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum Therapieversagen*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,36 [0,24; 0,54]; < 0,001). Im Asciminib-Arm waren im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI nur ca. halb so viele Patienten von einem Therapieversagen betroffen (18,3 % vs. 40,4 %). Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Studie ASC4START

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum Therapieversagen*** zeigte sich in der Studie ASC4START ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,68 [0,48; 0,95]; 0,022). Im Asciminib-Arm waren 20,8 % und im Nilotinib-Arm 28,2 % der Patienten von einem Therapieversagen betroffen. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

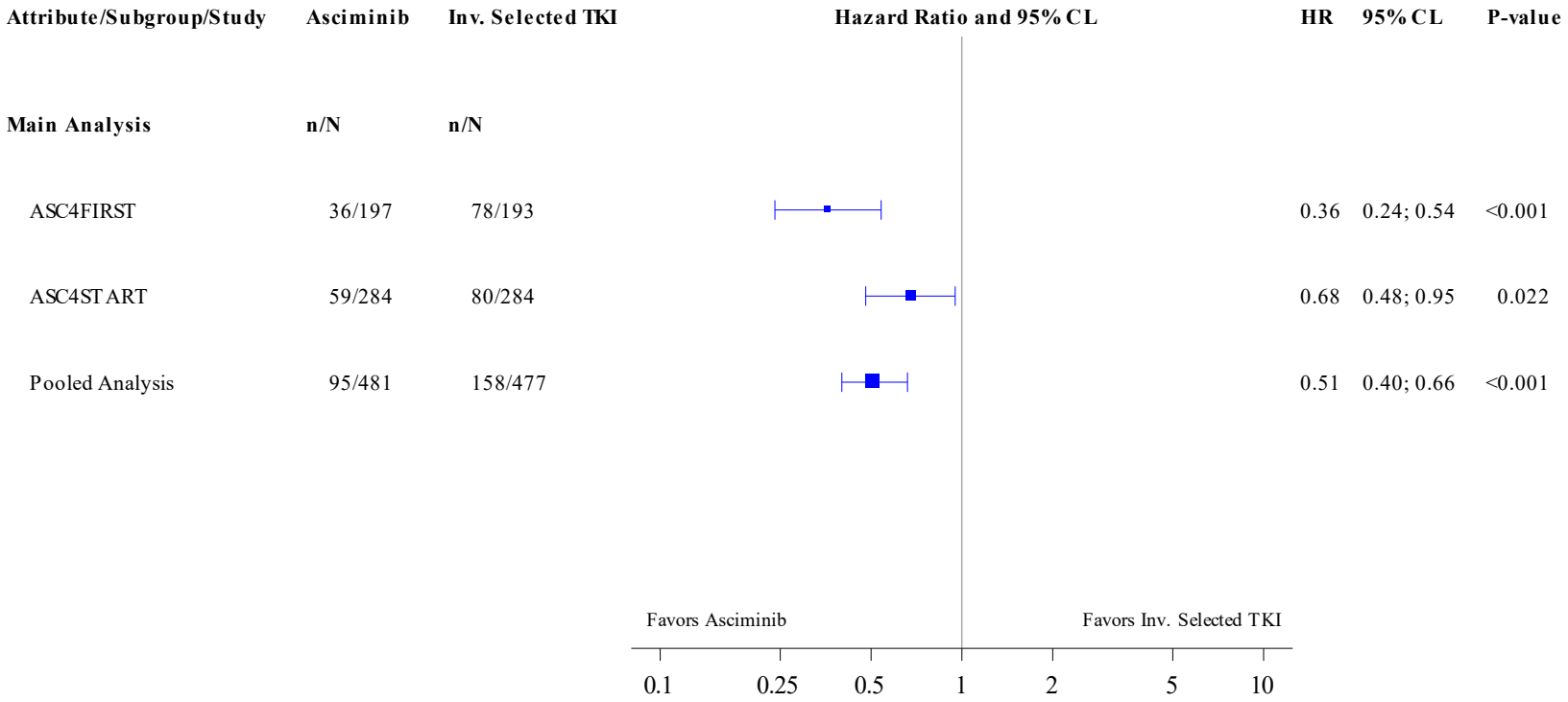
Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt ***Zeit bis zum Therapieversagen*** war statistisch signifikant (p_H = 0,018). Somit sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant für die Bewertung. In den Einzelstudien zeigte sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bzw. im Vergleich zu Nilotinib. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigte sich auch in der Meta-Analyse beim Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,51 [0,40; 0,66]; < 0,001). Im Asciminib-Arm waren im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI weniger Patienten von einem Therapieversagen betroffen (19,8 % vs. 33,1 %). Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
N*	481	477	0,51	0,018
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	95 (19,8)	158 (33,1)	[0,40; 0,66]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	32,9 [21,9; n.b.]	12,4 [11,1; 14,6]		
Median	n.b. [32,9; n.b.]	n.b. [28,4; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.4 PFS – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	• 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. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

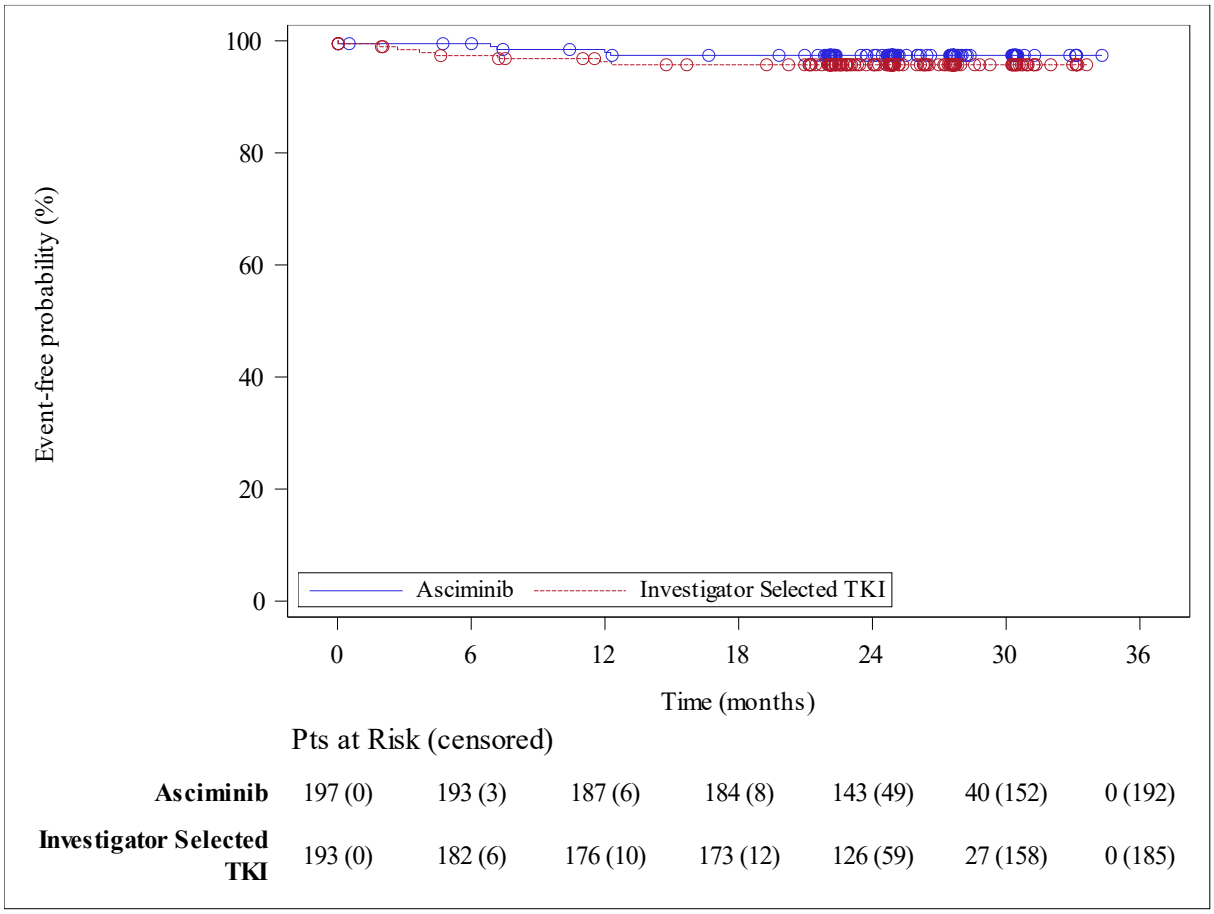
- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt $\geq 0{,}05$ ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt $< 0{,}05$ ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	197	193	0,59
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,5)	8 (4,1)	[0,19; 1,81]
			0,351
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios im bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

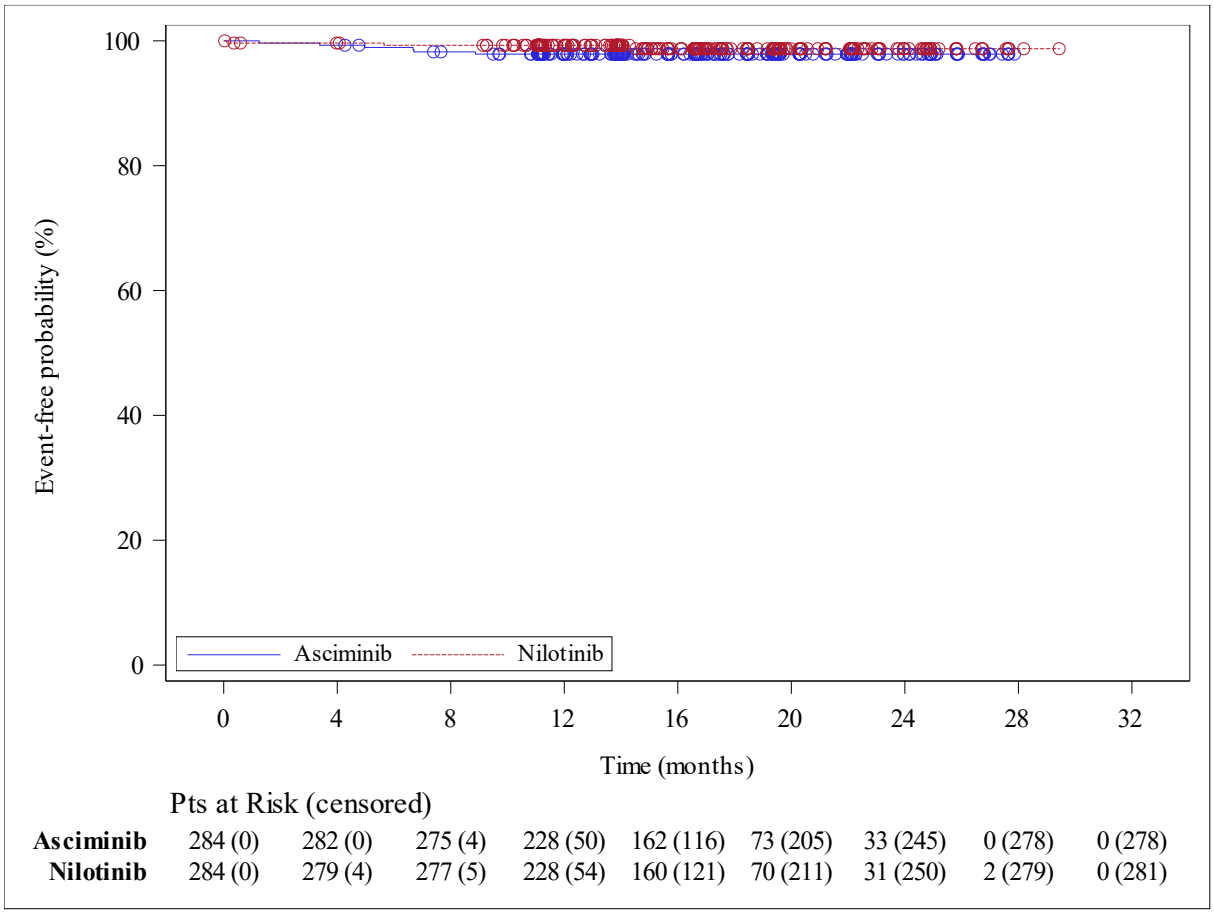
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	284	1,97
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (2,1)	3 (1,1)	[0,49; 7,89]
			0,327
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

In der Studie ASC4FIRST wurde bei 5 Patienten im Asciminib-Arm und bei 8 Patienten im Vergleichsarm eine Progression in die Blastenkrise/akzelerierte Phase bzw. der Tod registriert. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beim Endpunkt PFS.

Studie ASC4START

In der Studie ASC4START wurde bei 6 Patienten im Asciminib-Arm und bei 3 Patienten im Nilotinib-Arm eine Progression in die Blastenkrise/akzelerierte Phase bzw. der Tod registriert. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beim Endpunkt PFS.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

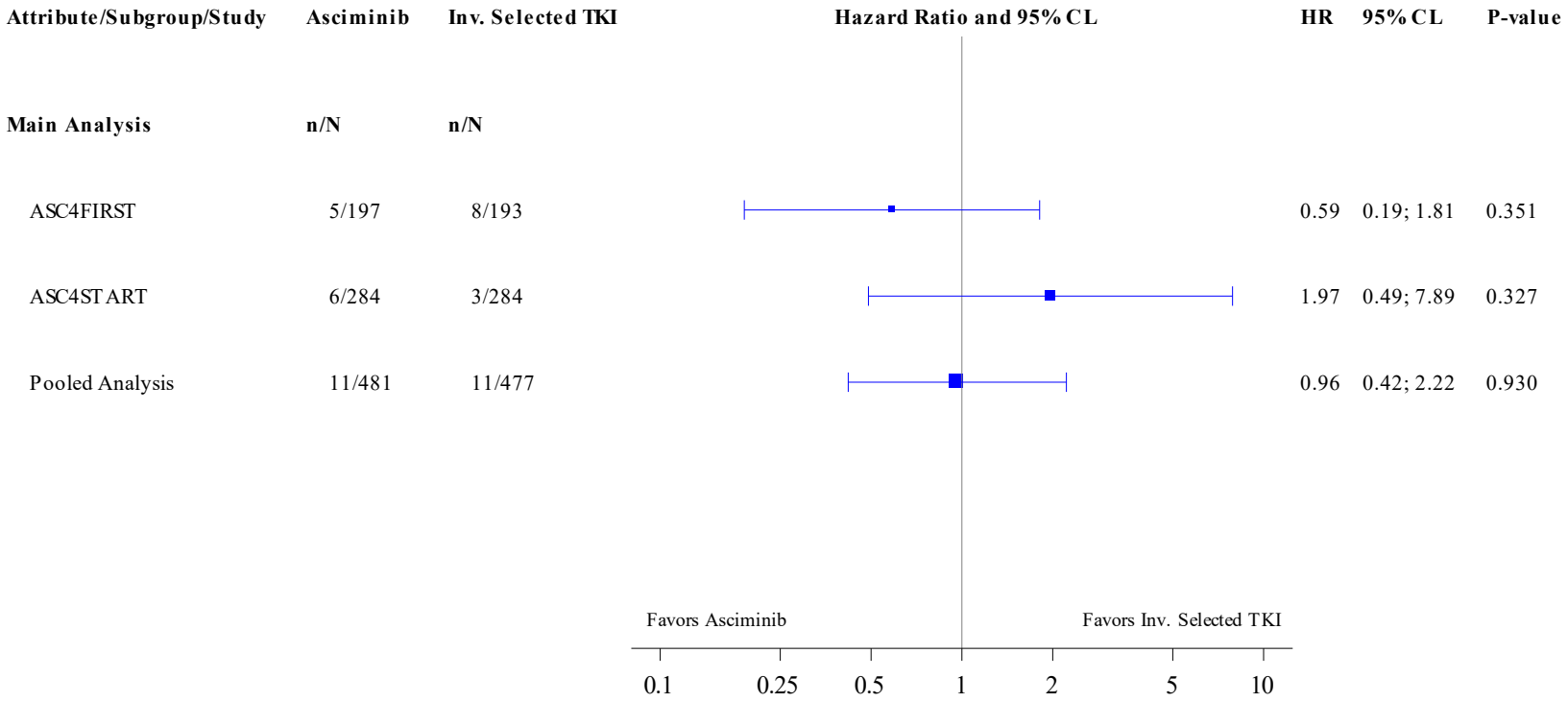
Der Test auf Heterogenität war nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse wurde in beiden Behandlungsarmen bei je 11 Patienten eine Progression in die Blastenkrise/akzelerierte Phase bzw. der Tod registriert. Wie auch in den Einzelstudien ergab sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	481	477	0,96	0,185
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	11 (2,3)	[0,42; 2,22]	
			0,930	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt PFS aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.5 EFS – RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts EFS

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	• Das ereignisfreie Überleben (event free survival; EFS) ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem frühesten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: o Therapieversagen gemäß ELN-Kriterien (vgl. Definition unter Endpunkt „Therapieversagen“ in Abschnitt 4.3.1.3.3) o Bestätigter Verlust eines MMR (in zwei aufeinanderfolgenden Tests) zu jeglichem Zeitpunkt während der Behandlungsphase o Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE o Progression in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise (inklusive Progressionen, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten) o Tod aufgrund jeglicher Ursache (inkl. Todesfälle in der Nachbeobachtungsphase) • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keines der genannten Ereignisse aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-Up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EFS 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

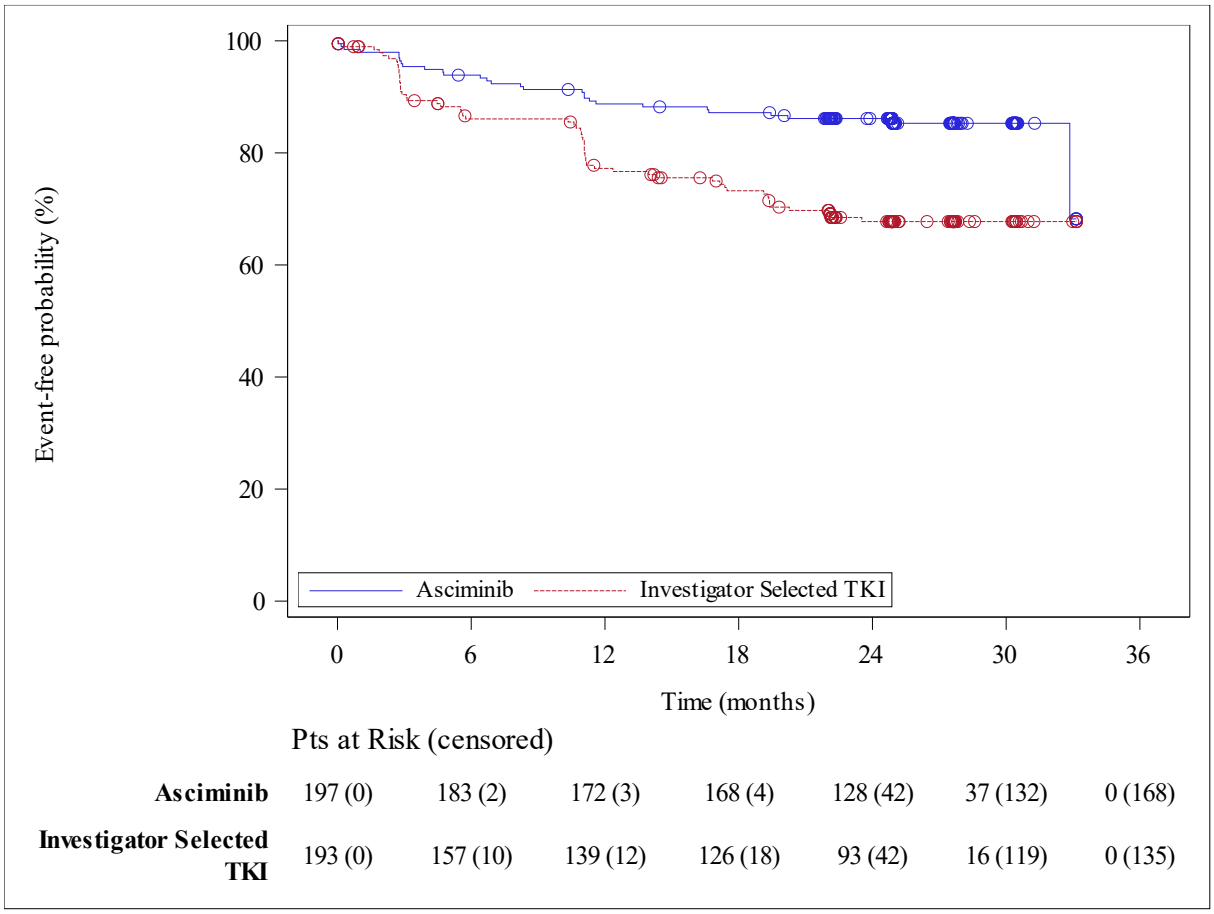
ASC4FIRST

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „EFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
N*	197	193	0,38
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (14,7)	58 (30,1)	[0,25; 0,60]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	32,9 [32,9; n.b.]	16,8 [11,1; 22,1]	
Median	n.b. [32,9; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

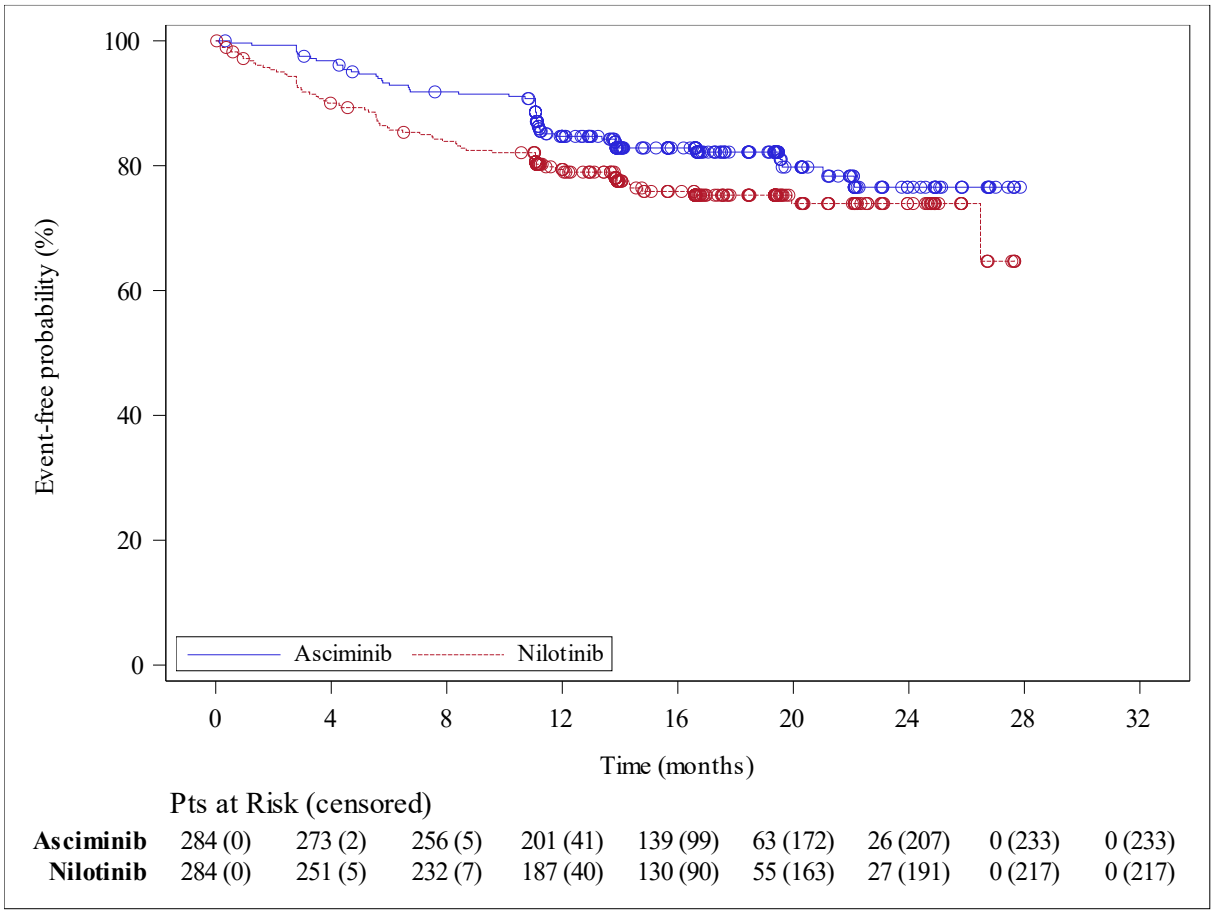
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt EFS – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „EFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 284)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
N*	284	284	0,69
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (18,0)	67 (23,6)	[0,48; 1,00]
			0,046
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [19,6; n.b.]	19,9 [11,3; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,5; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt EFS – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Für den Endpunkt ***EFS*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,38 [0,25; 0,60]; < 0,001). Im Asciminib-Arm blieben mehr Patienten ereignisfrei (genaue Definition des Endpunkts siehe Tabelle 4-79) als im Vergleichsarm (85,3 % vs. 69,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis gemäß Endpunktdefinition (siehe Tabelle 4-79) konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Studie ASC4START

Für den Endpunkt ***EFS*** zeigte sich in der Studie ASC4START ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,69 [0,48; 1,00]; 0,046). Im Asciminib-Arm blieben mehr Patienten ereignisfrei (genaue Definition des Endpunkts siehe Tabelle 4-79) als im Nilotinib-Arm (82,0 % vs. 76,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis gemäß Endpunktdefinition (siehe Tabelle 4-79) konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt ***EFS*** war statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant für die Bewertung. In den Einzelstudien zeigte sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bzw. im Vergleich zu Nilotinib. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigte sich auch in der Meta-Analyse beim Endpunkt EFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,54 [0,41; 0,72]; < 0,001). Im Asciminib-Arm blieben mehr Patienten ereignisfrei (genaue Definition des Endpunkts siehe Tabelle 4-79) als im Vergleichsarm (83,4 % vs.

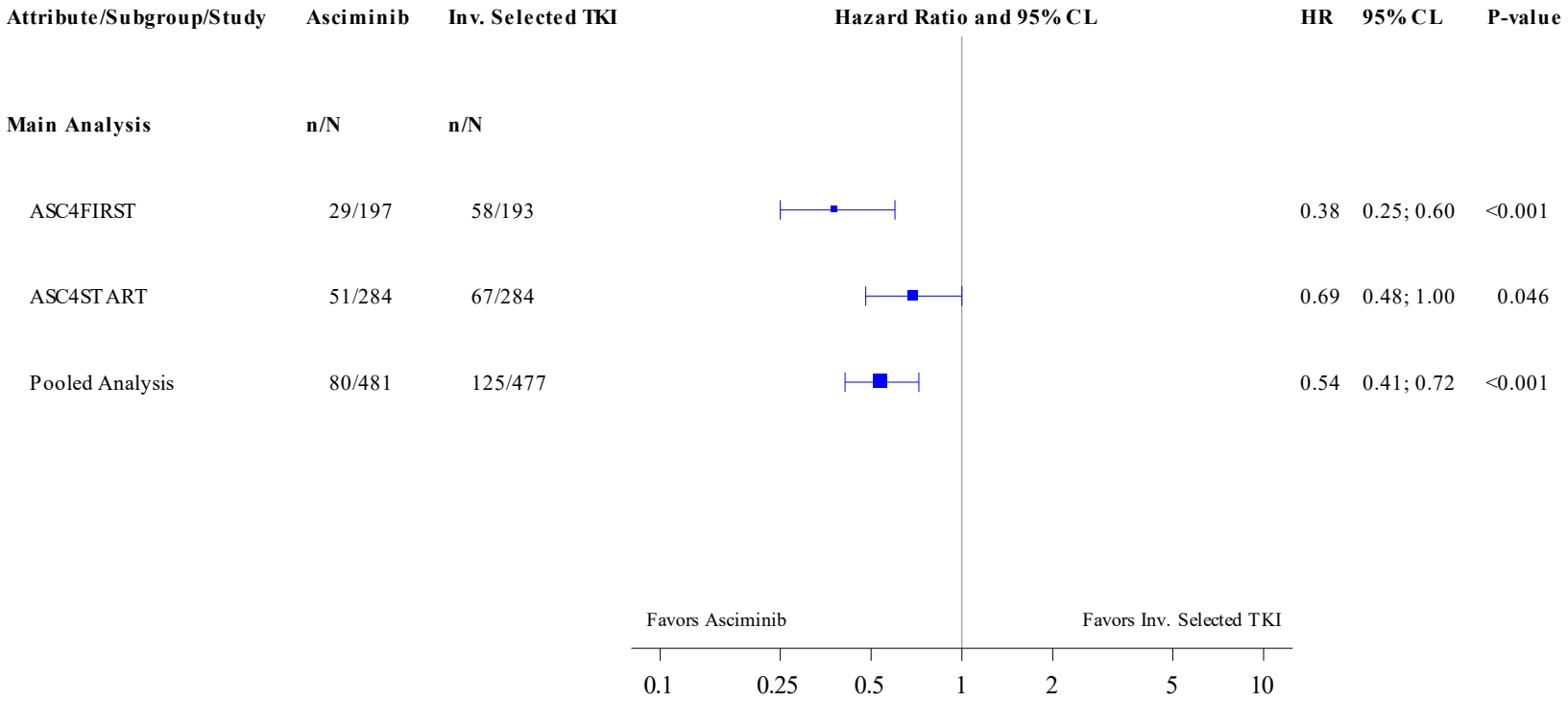
73,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis gemäß Endpunktdefinition (siehe Tabelle 4-79) konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „EFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
N*	481	477	0,54	0,047
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	80 (16,6)	125 (26,2)	[0,41; 0,72]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	32,9 [32,9; n.b.]	17,1 [11,3; 22,1]		
Median	n.b. [32,9; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt EFS aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.6 FFS – RCT

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts FFS

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	• Das versagensfreie Überleben (failure free survival; FFS) ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem frühesten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: o Therapieversagen gemäß ELN-Kriterien (vgl. Definition unter Endpunkt „Therapieversagen“ unter Abschnitt 4.3.1.3.3) o Bestätigter Verlust eines MMR (in zwei aufeinanderfolgenden Tests) zu jeglichem Zeitpunkt während der Behandlungsphase o Progression in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise (inklusive Progressionen, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten) o Tod aufgrund jeglicher Ursache (inkl. Todesfälle in der Nachbeobachtungsphase) • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keines der genannten Ereignisse aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-Up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert. • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
ASC4START	Das FFS wurde in der Studie ASC4START nicht erhoben.

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 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FFS 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASC4START	Nicht zutreffend					

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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

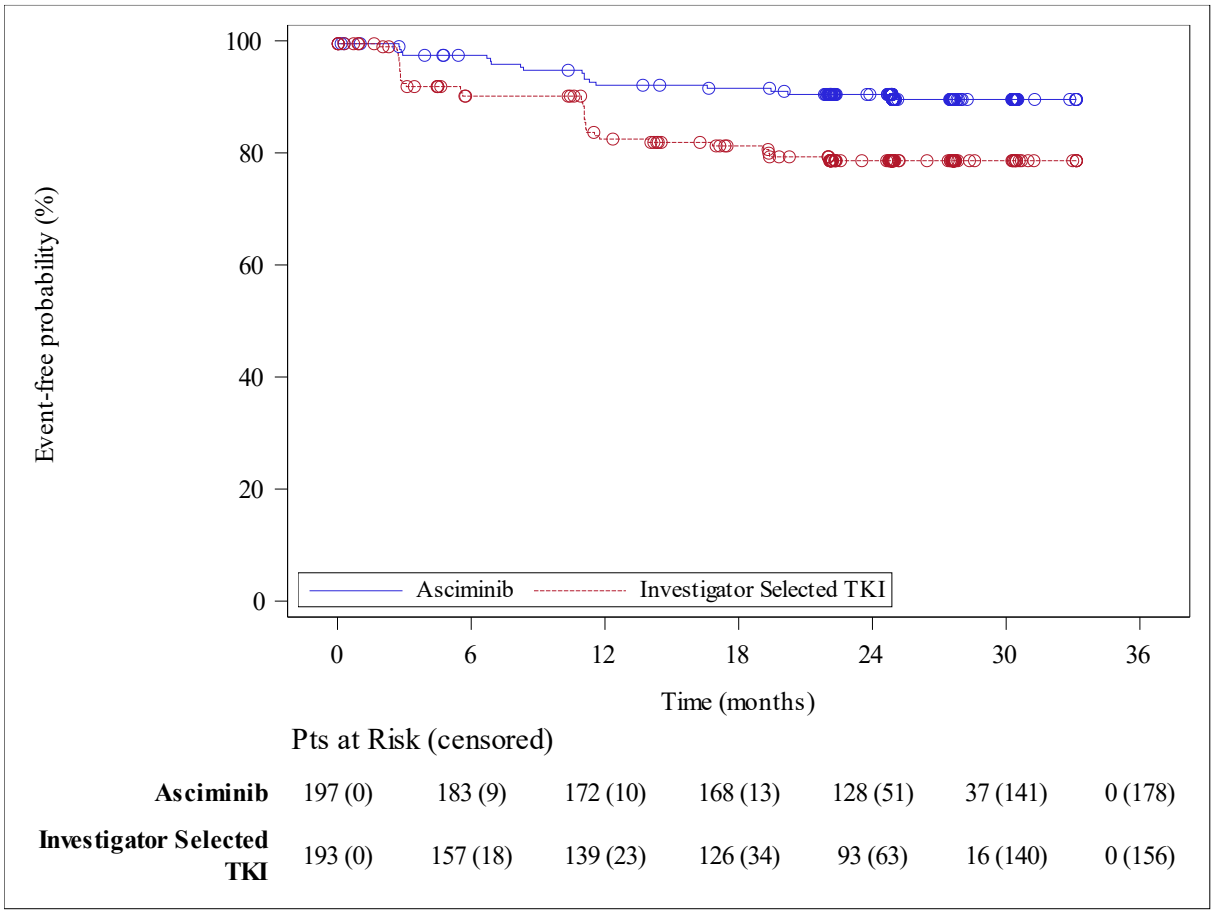
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ASC4FIRST

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „FFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	197	193	0,38
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,6)	37 (19,2)	[0,22; 0,66]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [16,8; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt FFS – ASC4FIRST

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Für den Endpunkt ***FFS*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001). Im Asciminib-Arm blieben mehr Patienten ereignisfrei (genaue Definition des Endpunkts siehe Tabelle 4-79) als im Vergleichsarm (90,4 % vs. 80,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis gemäß Endpunktdefinition (siehe Tabelle 4-79) konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

ASC4START

In der Studie ASC4START wurde der Endpunkt ***FFS*** nicht erhoben.

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.

Der Endpunkt ***FFS*** wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben, somit konnte keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt werden.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.1.3.7 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 4-87: Operationalisierung des Endpunkts Progression in die Blastenkrise

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	• Progression in die Blastenkrise ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die Blastenkrise. Eine Blastenkrise war definiert durch das Vorhandensein von ≥ 30% Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmarkaspirat. Eine Blastenkrise konnte alternativ als Nachweis extramedullärer Beteiligung (ausgenommen Hepatosplenomegalie) mittels Biopsie definiert werden. • 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. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-88: 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

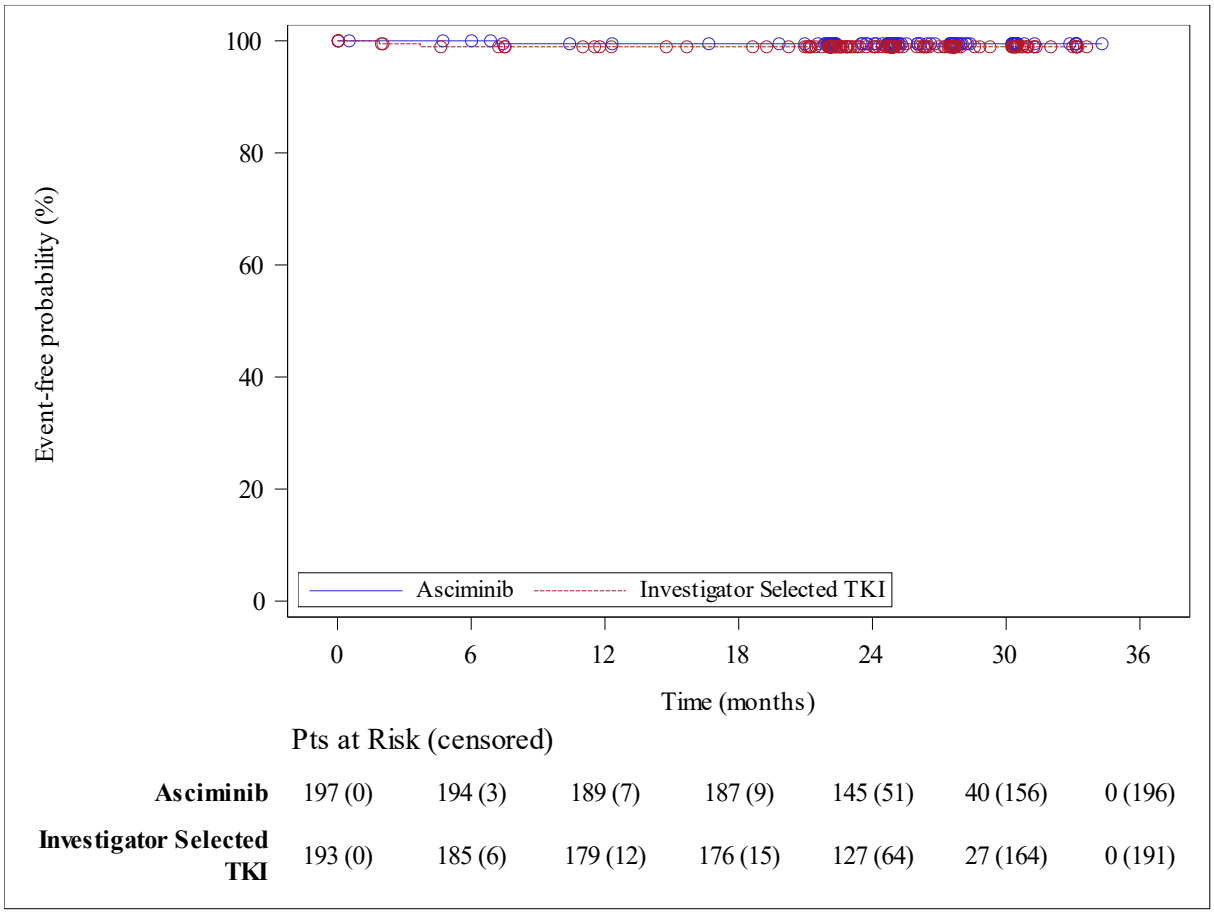
- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt $\geq 0{,}05$ ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt $< 0{,}05$ ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	197	193	0,43
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	2 (1,0)	[0,04; 4,83]
			0,485
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



Pts at Risk (censored)

Asciminib	197 (0)	194 (3)	189 (7)	187 (9)	145 (51)	40 (156)	0 (196)
Investigator Selected TKI	193 (0)	185 (6)	179 (12)	176 (15)	127 (64)	27 (164)	0 (191)

o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

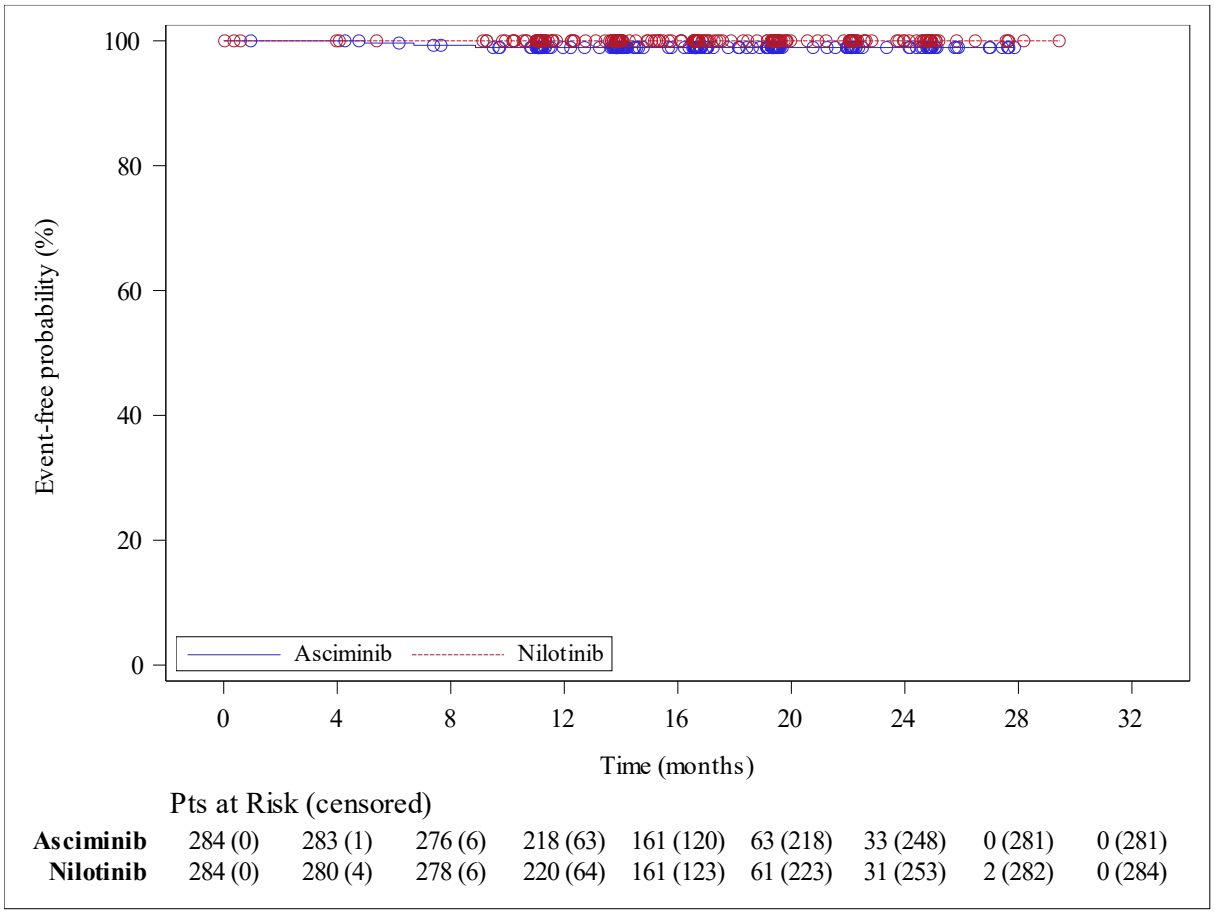
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	284	6,99
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,1)	0	[0,23; 214,0]
			0,083
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

In der Studie ASC4FIRST trat bei einem Patienten im Asciminib-Arm und bei zwei Patienten im Vergleichsarm eine Progression in die Blastenkrise auf. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beim Endpunkt ***Progression in die Blastenkrise***.

Studie ASC4START

In der Studie ASC4START trat bei drei Patienten im Asciminib-Arm und bei keinem Patienten im Nilotinib-Arm eine Progression in die Blastenkrise auf. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beim Endpunkt ***Progression in die Blastenkrise.***

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

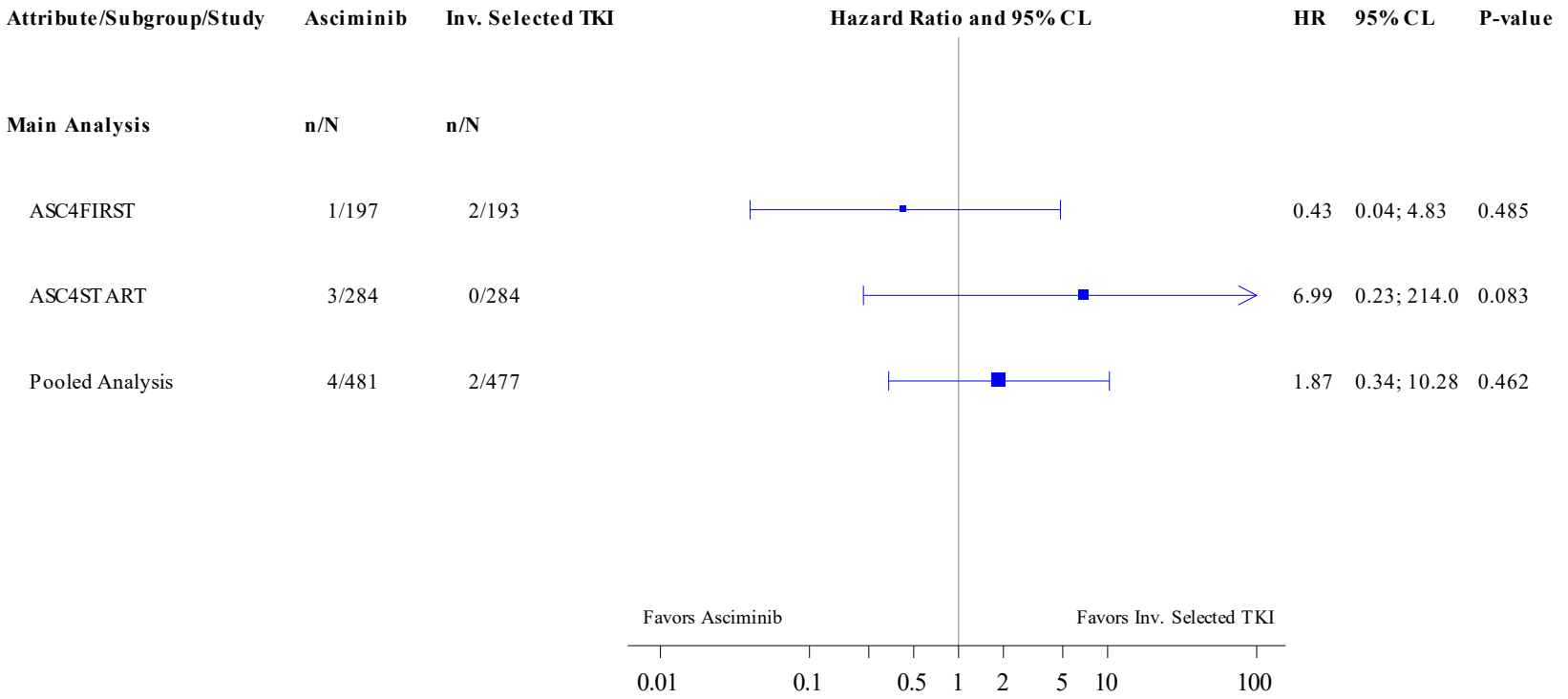
Der Test auf Heterogenität war nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse trat bei insgesamt vier Patienten im Asciminib-Arm und bei zwei Patienten im Vergleichsarm eine Progression in die Blastenkrise auf. Wie auch in den Einzelstudien ergab sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	481	477	1,87	0,995
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,8)	2 (0,4)	[0,34; 10,28]	
			0,462	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.8 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 4-92: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	Beschreibung der 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 (47). Laut G-BA wird der EQ-5D-Index lediglich als Nutzwert interpretiert und für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (48). Mit der EQ-5D VAS bewertet der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung des Gesundheitszustandes um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten) aufgetreten war, wurden zum letzten Datum, an dem der jeweilige Fragebogen ausgefüllt wurde (Visiten der Behandlungsphase), zensiert. Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden an Tag 1 zensiert. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Die Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. *Hauptanalyse*: • 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). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 1*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation mit erweiterter Baseline: Fehlende Werte zu Baseline wurden durch den letzten erhobenen Wert vor oder am Tag des Behandlungsbeginns ersetzt, sofern eine solche Bewertung vorlag. • 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). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 2*: • Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: • Fehlende Werte zu Baseline wurden mittels multipler Imputation (PROC MI) unter der MAR-Annahme ersetzt. Aufgrund des indirekten Zusammenhangs wurde die multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by"-Argument, durchgeführt. Weitere demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) gingen als Variablen ins Modell ein.

Studie	Operationalisierung
	• 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). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4:* • Die Veränderung seit Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
ASC4START	Der EQ-5D-5L-Fragebogen wurde in der Studie ASC4START nicht erhoben.

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ASC4START	Nicht zutreffend					

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 patientenberichteten Endpunkt als hoch eingestuft.

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

ASC4FIRST

Tabelle 4-94: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
EQ-5D-5L VAS			
Rücklaufquote zu Baseline	105 (53,3)	102 (52,8)	207 (53,1)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	142 (72,1)	139 (72,0)	281 (72,1)
Woche 4: Rücklaufquote	150 (76,1)	145 (75,1)	295 (75,6)
Woche 8: Rücklaufquote	133 (67,5)	126 (65,3)	259 (66,4)
Woche 12: Rücklaufquote	144 (73,1)	136 (70,5)	280 (71,8)
Woche 24: Rücklaufquote	136 (69,0)	107 (55,4)	243 (62,3)
Woche 48: Rücklaufquote	131 (66,5)	100 (51,8)	231 (59,2)
Woche 96: Rücklaufquote	111 (56,3)	68 (35,2)	179 (45,9)
Rücklaufquote zu EOT	20 (10,2)	43 (22,3)	63 (16,2)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	4 (2,0)	2 (1,0)	6 (1,5)

EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Die erweiterte Rücklaufquote umfasst die Rücklaufquote nach der Randomisierung aber vor Beginn der Behandlung (wie Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline).
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten zur EQ-5D-5L VAS bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 53,3 % im Asciminib-Arm und bei 52,8 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 schon bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der

PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4FIRST dokumentiert (siehe (79)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4 und Woche 12 bei insgesamt über 70 %. Bis einschließlich Woche 12 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-95: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
EQ-5D-5L VAS			
N	105	102	207
Rücklaufquote zu Baseline	105 (100,0)	102 (100,0)	207 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	81 (77,1)	76 (74,5)	157 (75,8)
Woche 8: Rücklaufquote	83 (79,0)	74 (72,5)	157 (75,8)
Woche 12: Rücklaufquote	84 (80,0)	79 (77,5)	163 (78,7)
Woche 24: Rücklaufquote	78 (74,3)	65 (63,7)	143 (69,1)
Woche 48: Rücklaufquote	74 (70,5)	59 (57,8)	133 (64,3)
Woche 96: Rücklaufquote	66 (62,9)	45 (44,1)	111 (53,6)
Rücklaufquote zu EOT	14 (13,3)	33 (32,4)	47 (22,7)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	4 (3,8)	1 (1,0)	5 (2,4)

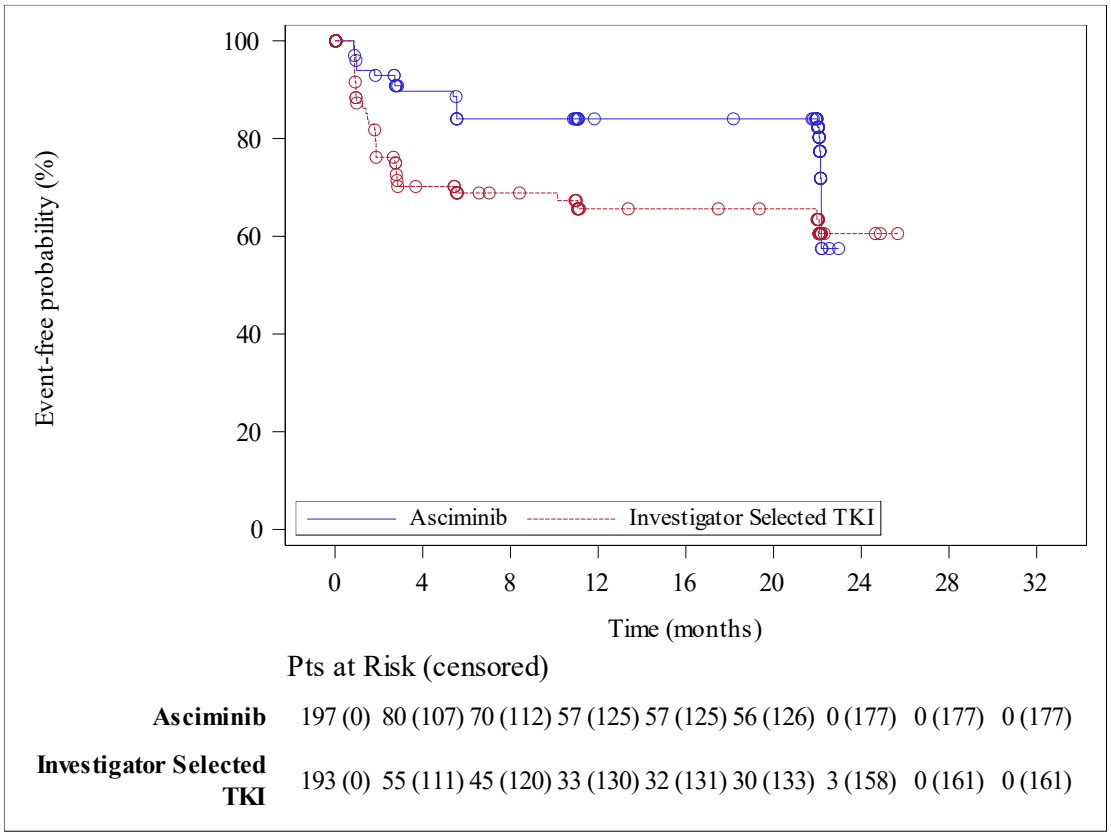
EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D-5L bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen bis einschließlich Woche 12 bei insgesamt über 70 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 12 bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 197)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
EQ-5D-5L VAS (MID=15)			
N*	197	193	0,49
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (10,2)	32 (16,6)	[0,28; 0,86]
			0,011
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	22,1 [5,6; n.b.]	2,8 [1,5; 11,1]	
Median	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, VAS: Visuelle Analog-Skala, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte – ASC4FIRST

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

ASC4FIRST

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ***Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS*** um ≥ 15 Punkte ergab sich in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,49 [0,28; 0,86]; 0,011). Unter Asciminib ergab sich bei 10,2 % der Patienten eine Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte. Im Vergleich dazu verschlechterte sich der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS im Vergleichsarm bei mehr Patienten (16,6 %). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ***Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS*** um ≥ 15 Punkte waren konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,58 [0,36; 0,92]; 0,016). Unter Asciminib ergab sich bei 16,2 % der Patienten eine Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte. Im Vergleich dazu verschlechterte sich der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS im Vergleichsarm bei mehr Patienten (22,3 %). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug im Asciminib-Arm 22,5 Monate und im Vergleichsarm konnte sie nicht berechnet werden (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ***Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS*** um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

ASC4START

In der Studie ASC4START wurde der Fragebogen zum EQ-5D-5L nicht angewendet, somit konnte der Endpunkt ***Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS*** nicht erhoben werden.

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.

Der Endpunkt ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5LVAS*** wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben, somit konnte keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt werden.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.1.3.9 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatienten (49-52). Zusätzlich zu den Items, die die Lebensqualität abfragen, umfasst der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, welche die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome erfassen (49). Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Erfassung der Krankheitssymptomatik dienen. Der Fragebogen umfasst 30 Items, zu welchen der Patient Auskunft über seinen Zustand in der letzten Woche gibt. Bezüglich der Morbidität werden die drei Symptomskalen Ermüdung, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen abgebildet. Zudem werden sechs Einzelitems zu den Symptomen Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Auswirkung erhoben (49). Da finanzielle Auswirkungen nicht direkt patientenrelevant sind, wird dieses Item lediglich ergänzend in diesem Dossier dargestellt. Alle der Skalen und Items werden über einen Score von 0 – 100 ausgewertet, wobei ein hoher Score-Wert eine hohe Symptomlast widerspiegelt. Das Scoring erfolgte im Einklang mit dem EORTC Scoring-Handbuch (50, 57). Im Allgemeinen wird einer Punktwertänderung um 5 bis 10 Punkte eine geringe, einer Punktwertänderung um 10 bis 20 Punkte eine moderate und einer Punktwertänderung um mehr als 20 Punkte eine sehr große Verbesserung/Verschlechterung zugeordnet (58, 59). Eine minimale klinisch relevante Veränderung (MID) von 10 Punkten wurde in früheren Nutzenbewertungen akzeptiert (60, 61). <u>Auswertungen zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30</u> • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung der Symptomatik um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten) aufgetreten war, wurden zum letzten Datum, an dem der jeweilige Fragebogen ausgefüllt wurde (Visiten der Behandlungsphase), zensiert. Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden an Tag 1 zensiert. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Die Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. *Hauptanalyse*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation: • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten (vom G-BA akzeptierte Relevanzschwelle (60, 61)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 1*:

Studie	Operationalisierung
	• Ereigniszeitanalyse ohne Imputation mit erweiterter Baseline: Fehlende Werte zu Baseline wurden durch den letzten erhobenen Wert vor oder am Tag des Behandlungsbeginns ersetzt, sofern eine solche Bewertung vorlag. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten (vom G-BA akzeptierte Relevanzschwelle (60, 61)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 2*: • Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: • Fehlende Werte zu Baseline wurden mittels multipler Imputation (PROC MI) unter der MAR-Annahme ersetzt. Aufgrund des indirekten Zusammenhangs wurde die multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by"-Argument, durchgeführt. Weitere demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) gingen als Variablen ins Modell ein. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten (vom G-BA akzeptierte Relevanzschwelle (60, 61)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4:* Die Veränderung seit Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 patientenberichteten Endpunkt für beide Studien als hoch eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-99: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
EORTC QLQ-C30			
Rücklaufquote zu Baseline	109 (55,3)	108 (56,0)	217 (55,6)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	151 (76,6)	149 (77,2)	300 (76,9)
Woche 4: Rücklaufquote	157 (79,7)	150 (77,7)	307 (78,7)
Woche 8: Rücklaufquote	137 (69,5)	126 (65,3)	263 (67,4)
Woche 12: Rücklaufquote	144 (73,1)	140 (72,5)	284 (72,8)
Woche 24: Rücklaufquote	137 (69,5)	110 (57,0)	247 (63,3)
Woche 48: Rücklaufquote	133 (67,5)	104 (53,9)	237 (60,8)
Woche 96: Rücklaufquote	112 (56,9)	69 (35,8)	181 (46,4)
Rücklaufquote zu EOT	21 (10,7)	43 (22,3)	64 (16,4)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	10 (5,1)	14 (7,3)	24 (6,2)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	10 (5,1)	10 (5,2)	20 (5,1)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	9 (4,6)	12 (6,2)	21 (5,4)

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 55,3 % im Asciminib-Arm und bei 56,0 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Rand-

omisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4FIRST dokumentiert (siehe (79)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4 und Woche 12 bei über 70 % Bis einschließlich Woche 12 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-100: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
EORTC QLQ-C30			
n	109	108	217
Rücklaufquote zu Baseline	109 (100,0)	108 (100,0)	217 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	85 (78,0)	82 (75,9)	167 (77,0)
Woche 8: Rücklaufquote	87 (79,8)	80 (74,1)	167 (77,0)
Woche 12: Rücklaufquote	85 (78,0)	86 (79,6)	171 (78,8)
Woche 24: Rücklaufquote	82 (75,2)	69 (63,9)	151 (69,6)
Woche 48: Rücklaufquote	77 (70,6)	64 (59,3)	141 (65,0)
Woche 96: Rücklaufquote	69 (63,3)	48 (44,4)	117 (53,9)
Rücklaufquote zu EOT	14 (12,8)	34 (31,5)	48 (22,1)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	9 (8,3)	10 (9,3)	19 (8,8)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	9 (8,3)	7 (6,5)	16 (7,4)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (7,3)	9 (8,3)	17 (7,8)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor,
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen bis einschließlich Woche 12 bei insgesamt über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 12 bei unter 10 Prozentpunkten.

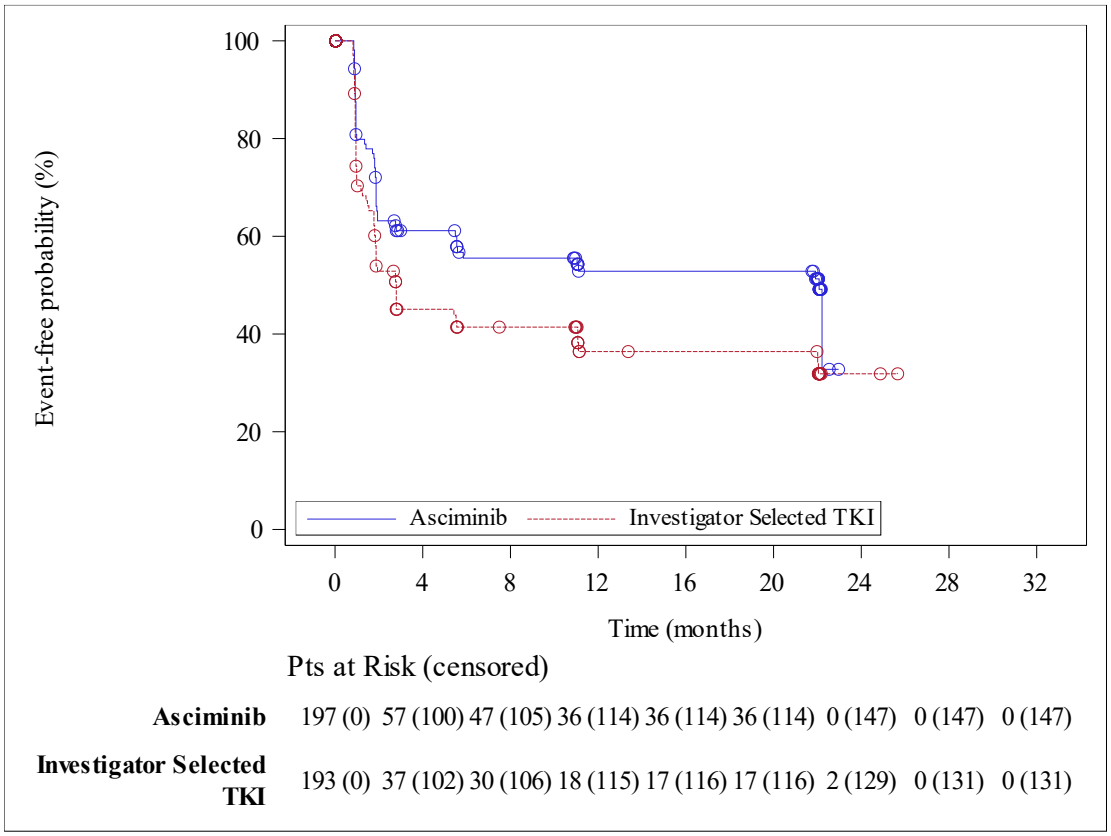
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Ermüdung (MID=10)			
N*	197	193	0,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	50 (25,4)	62 (32,1)	[0,42; 0,91]
			0,009
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,8 [1,0; 1,9]	1,0 [0,9; 1,5]	
Median	22,1 [5,5; n.b.]	2,8 [1,8; 11,1]	
75.	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [22,0; n.b.]	
Übelkeit und Erbrechen (MID=10)			
N*	197	193	0,42
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (11,7)	42 (21,8)	[0,25; 0,71]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [5,6; n.b.]	2,8 [1,8; 5,6]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	22,1 [11,0; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Schmerzen (MID=10)			
N*	197	193	0,51
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	37 (18,8)	55 (28,5)	[0,33; 0,78]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,9 [1,8; 8,2]	1,0 [0,9; 1,8]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	5,6 [1,9; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Dyspnoe (MID=10)			
N*	197	193	0,55
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (12,7)	36 (18,7)	[0,32; 0,94]
			0,019

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	22,1 [3,2; n.b.]	2,8 [1,8; 6,7]	
Median	22,2 [22,2; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]	
75.	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Schlaflosigkeit (MID=10)			
N*	197	193	0,61
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (16,2)	40 (20,7)	[0,38; 0,97]
			0,073
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	5,4 [1,9; n.b.]	2,8 [1,8; 5,5]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Appetitverlust (MID=10)			
N*	197	193	0,40
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,6)	33 (17,1)	[0,22; 0,71]
			0,002
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	22,2 [22,0; n.b.]	2,8 [1,8; 22,1]	
Median	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Obstipation (MID=10)			
N*	197	193	0,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	36 (18,3)	35 (18,1)	[0,49; 1,29]
			0,496
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	5,6 [1,9; 11,0]	2,8 [1,8; 10,9]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Diarrhö (MID=10)			
N*	197	193	0,49
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (14,7)	45 (23,3)	[0,30; 0,79]
			0,004

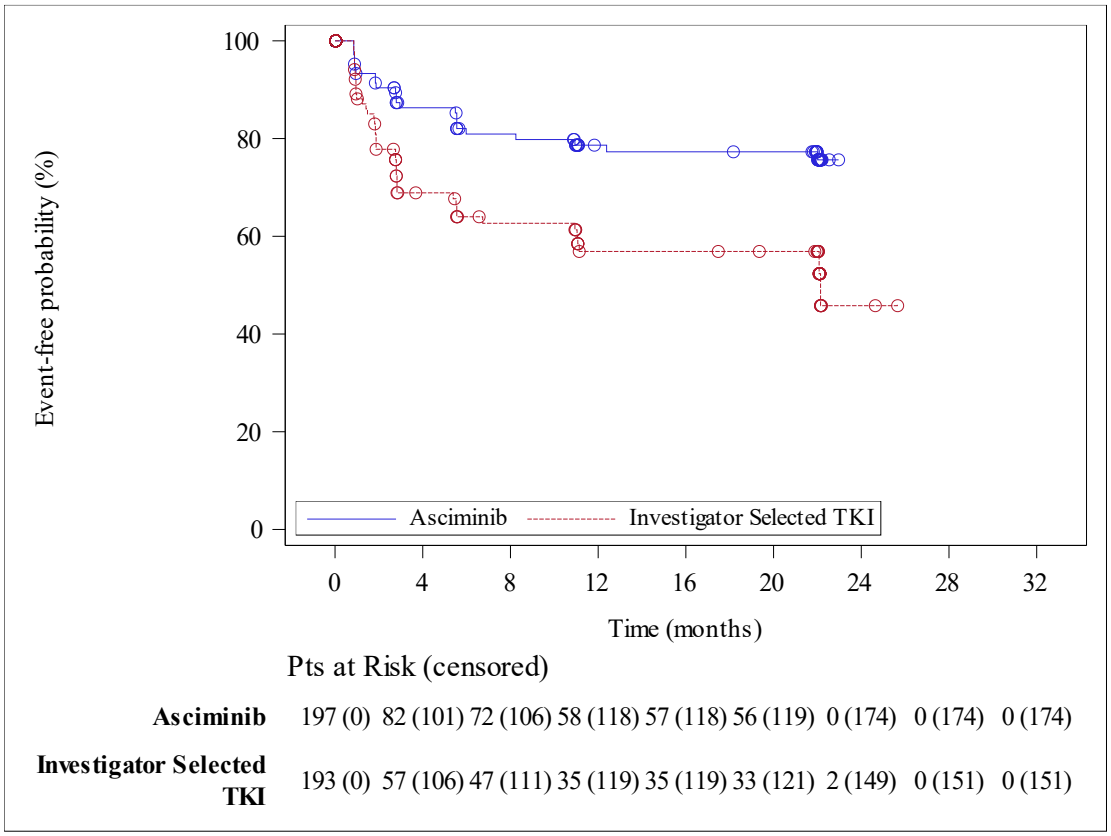
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	8,3 [2,7; n.b.]	2,8 [1,9; 5,5]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	22,0 [6,7; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Finanzielle Schwierigkeiten (MID=10)			
N*	197	193	1,03
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (12,2)	19 (9,8)	[0,55; 1,91]
			0,853
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	22,1 [2,8; n.b.]	n.b. [5,5; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



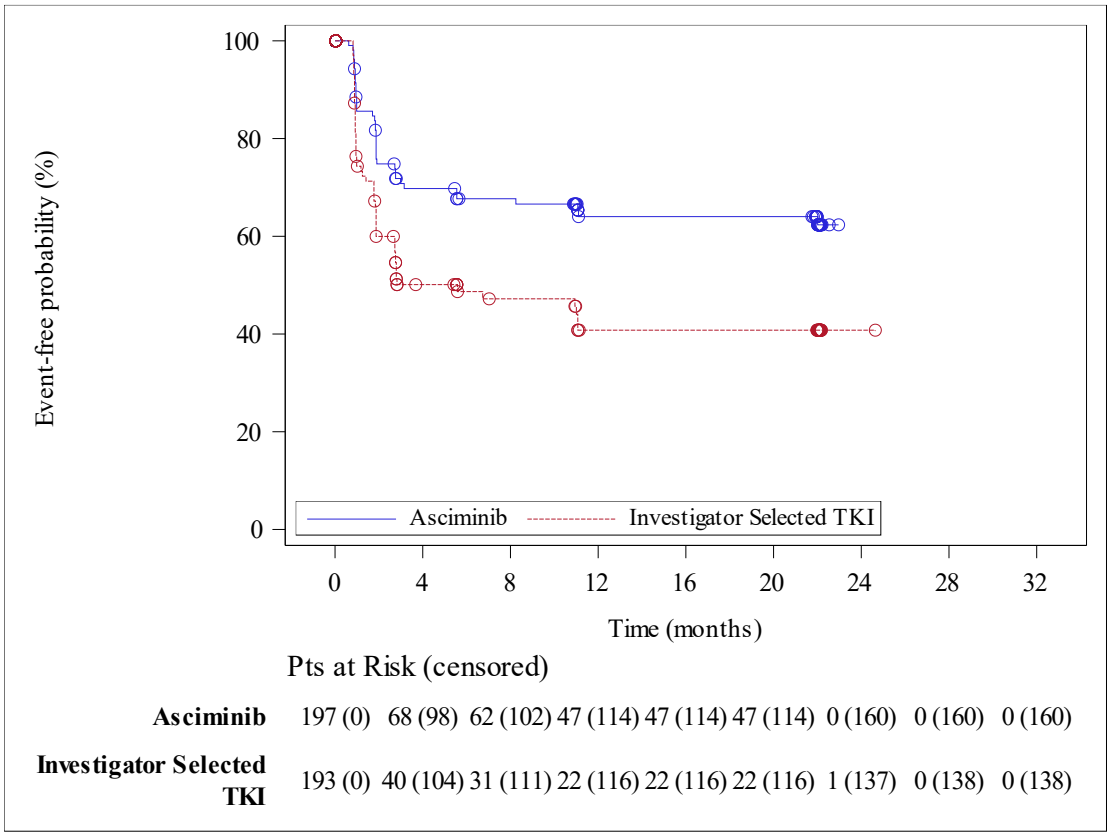
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung) – ASC4FIRST



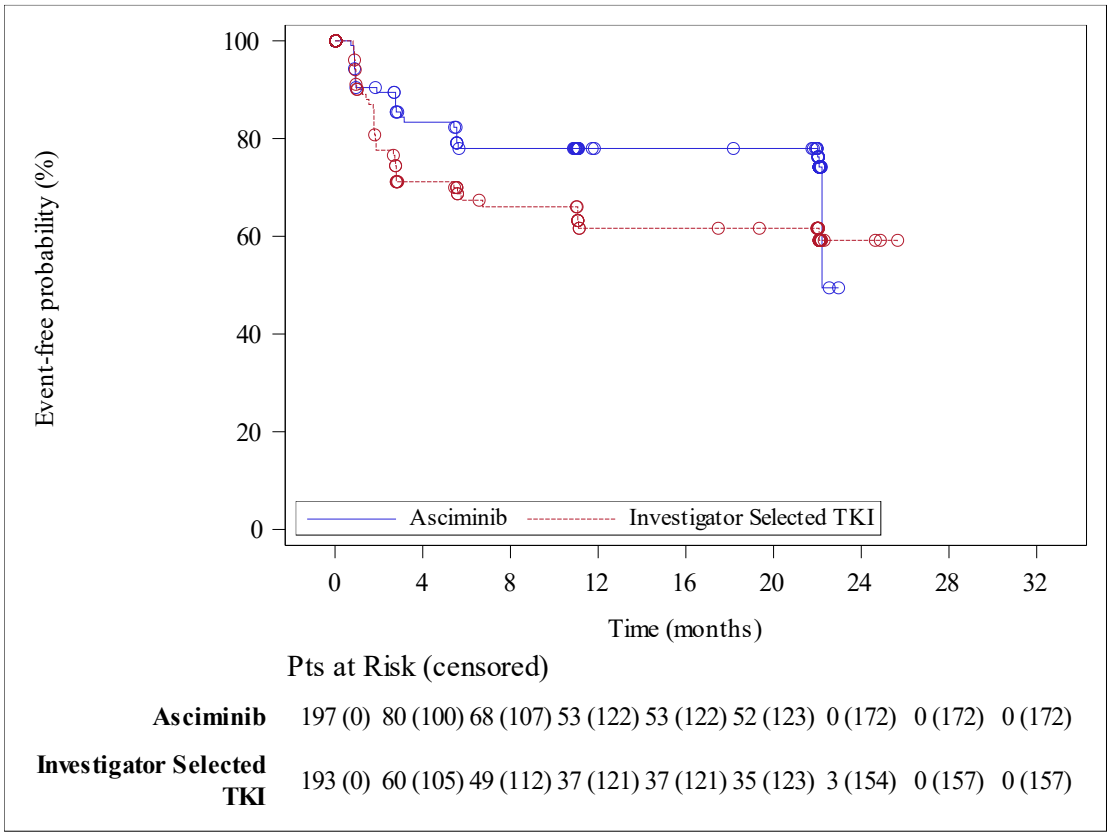
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen) – ASC4FIRST



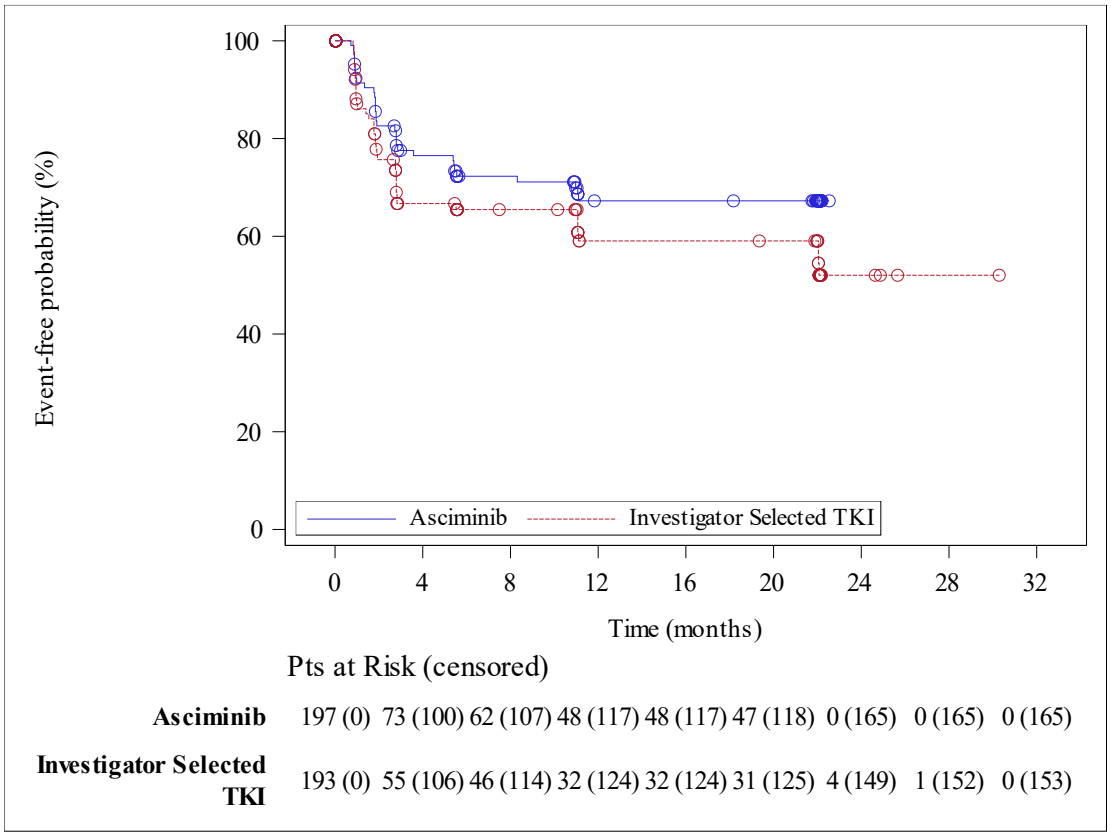
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen) – ASC4FIRST



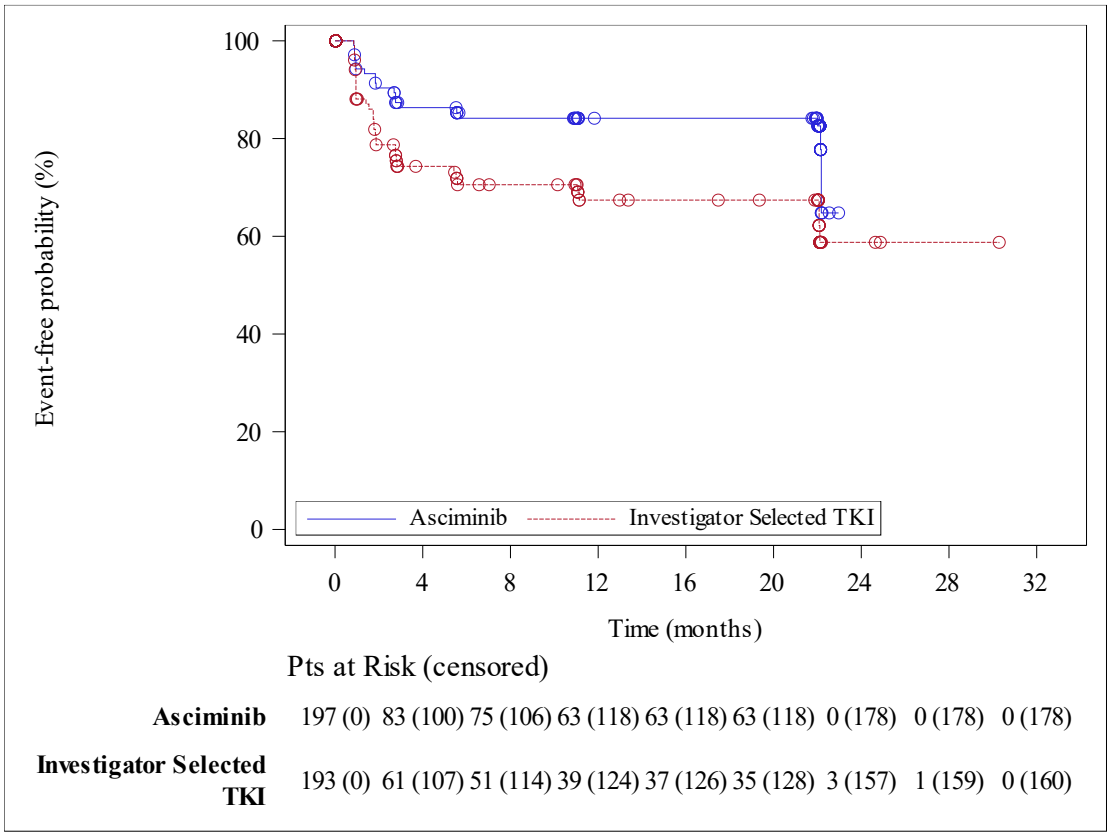
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Dyspnoe) – ASC4FIRST



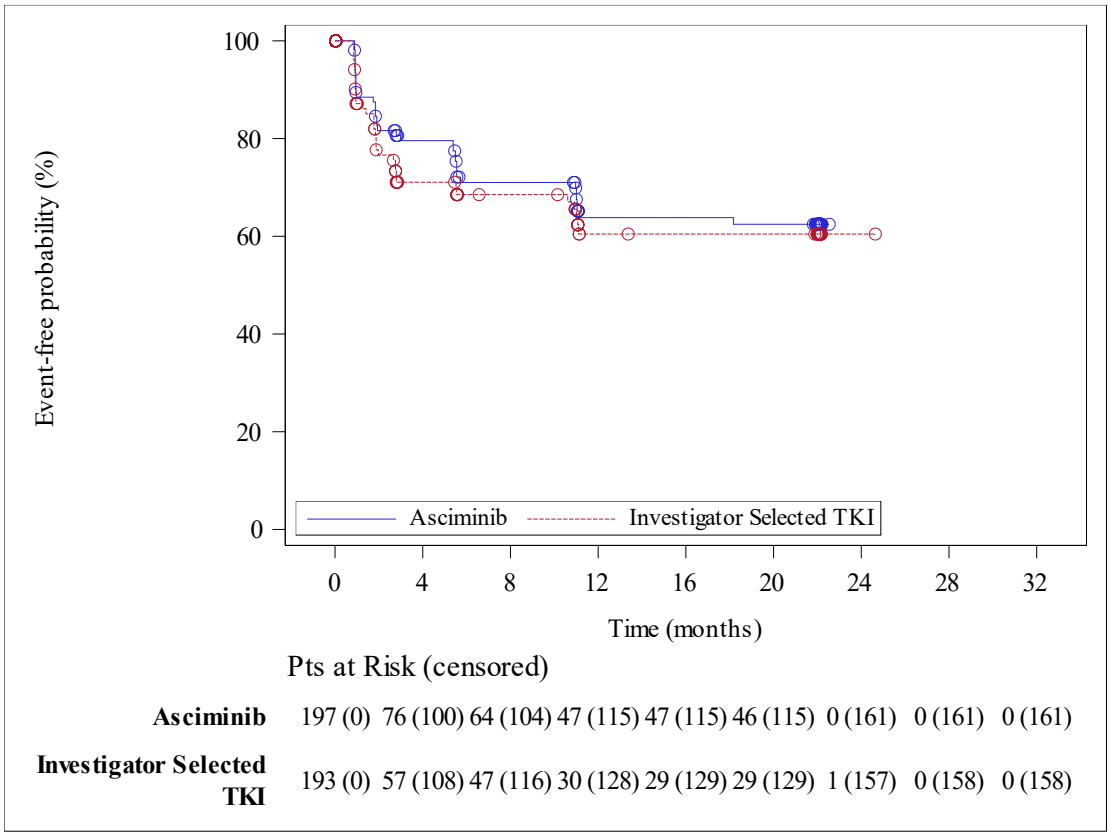
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit) – ASC4FIRST



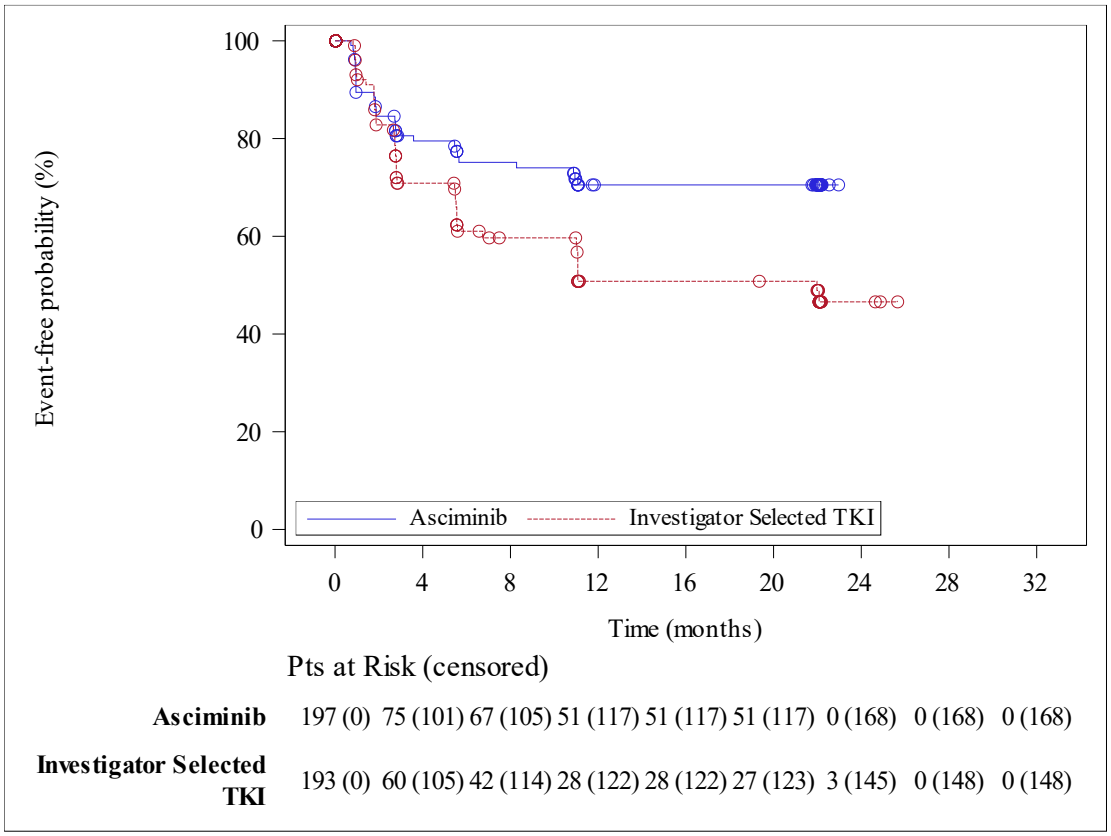
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust) – ASC4FIRST



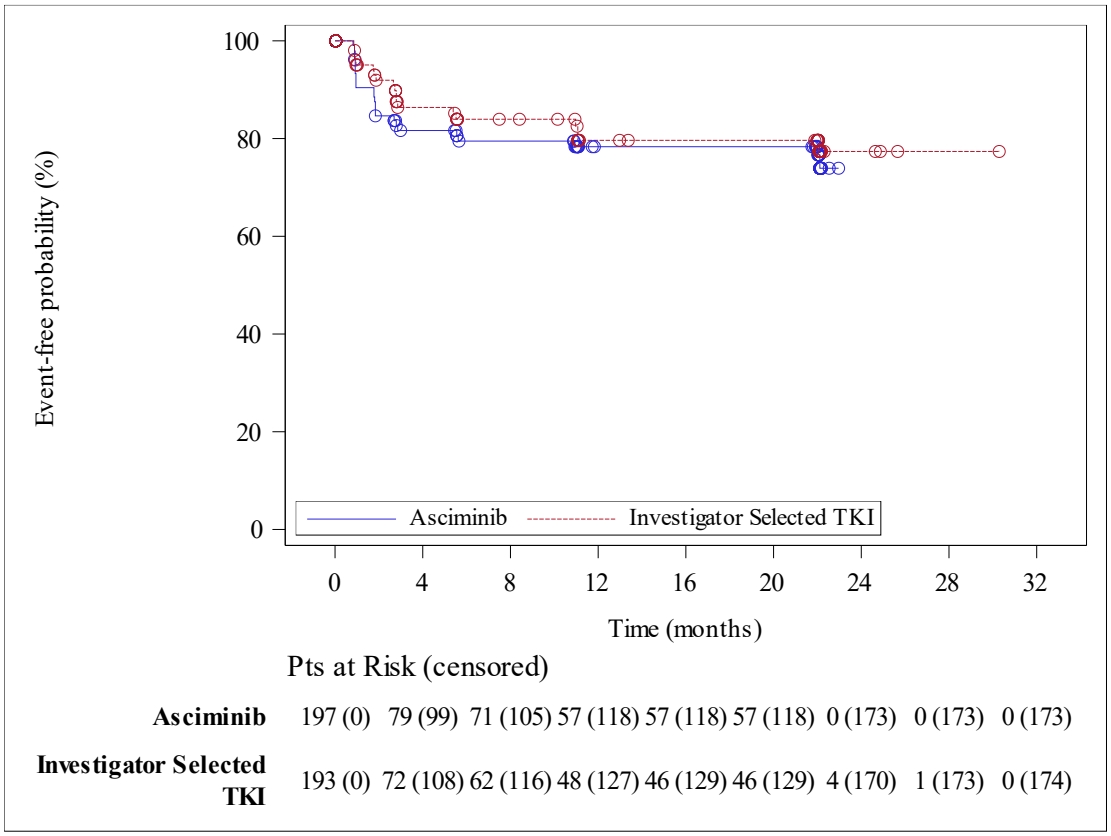
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Finanzielle Schwierigkeiten) – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-102: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	Gesamt (N = 568) n (%)
EORTC QLQ-C30			
Rücklaufquote zu Baseline	168 (59,2)	165 (58,1)	333 (58,6)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	244 (85,9)	247 (87,0)	491 (86,4)
Woche 4: Rücklaufquote	255 (89,8)	232 (81,7)	487 (85,7)
Woche 8: Rücklaufquote	175 (61,6)	150 (52,8)	325 (57,2)
Woche 12: Rücklaufquote	230 (81,0)	210 (73,9)	440 (77,5)
Woche 24: Rücklaufquote	210 (73,9)	191 (67,3)	401 (70,6)
Woche 48: Rücklaufquote	188 (66,2)	164 (57,7)	352 (62,0)
Woche 96: Rücklaufquote	31 (10,9)	34 (12,0)	65 (11,4)
Rücklaufquote zu EOT	18 (6,3)	29 (10,2)	47 (8,3)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	16 (5,6)	21 (7,4)	37 (6,5)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	9 (3,2)	16 (5,6)	25 (4,4)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (2,8)	15 (5,3)	23 (4,0)

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes, EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment)
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Die erweiterte Rücklaufquote umfasst die Rücklaufquote nach der Randomisierung aber vor Beginn der Behandlung (wie Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline).
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 59,2 % im Asciminib-Arm und bei 58,1 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 bei über 80 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der

Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4START dokumentiert (siehe (78)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24 bei insgesamt über 70 %. Bis einschließlich EOT + 12 Wochen betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
EORTC QLQ-C30			
n	168	165	333
Rücklaufquote zu Baseline	168 (100,0)	165 (100,0)	333 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	151 (89,9)	132 (80,0)	283 (85,0)
Woche 8: Rücklaufquote	114 (67,9)	94 (57,0)	208 (62,5)
Woche 12: Rücklaufquote	143 (85,1)	130 (78,8)	273 (82,0)
Woche 24: Rücklaufquote	134 (79,8)	120 (72,7)	254 (76,3)
Woche 48: Rücklaufquote	114 (67,9)	109 (66,1)	223 (67,0)
Woche 96: Rücklaufquote	16 (9,5)	24 (14,5)	40 (12,0)
Rücklaufquote zu EOT	11 (6,5)	16 (9,7)	27 (8,1)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	15 (8,9)	11 (6,7)	26 (7,8)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	7 (4,2)	8 (4,8)	15 (4,5)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	7 (4,2)	9 (5,5)	16 (4,8)

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes, EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment)

Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24 bei insgesamt über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag zu allen Wochen außer zu Woche 8 bei unter 10 Prozentpunkten.

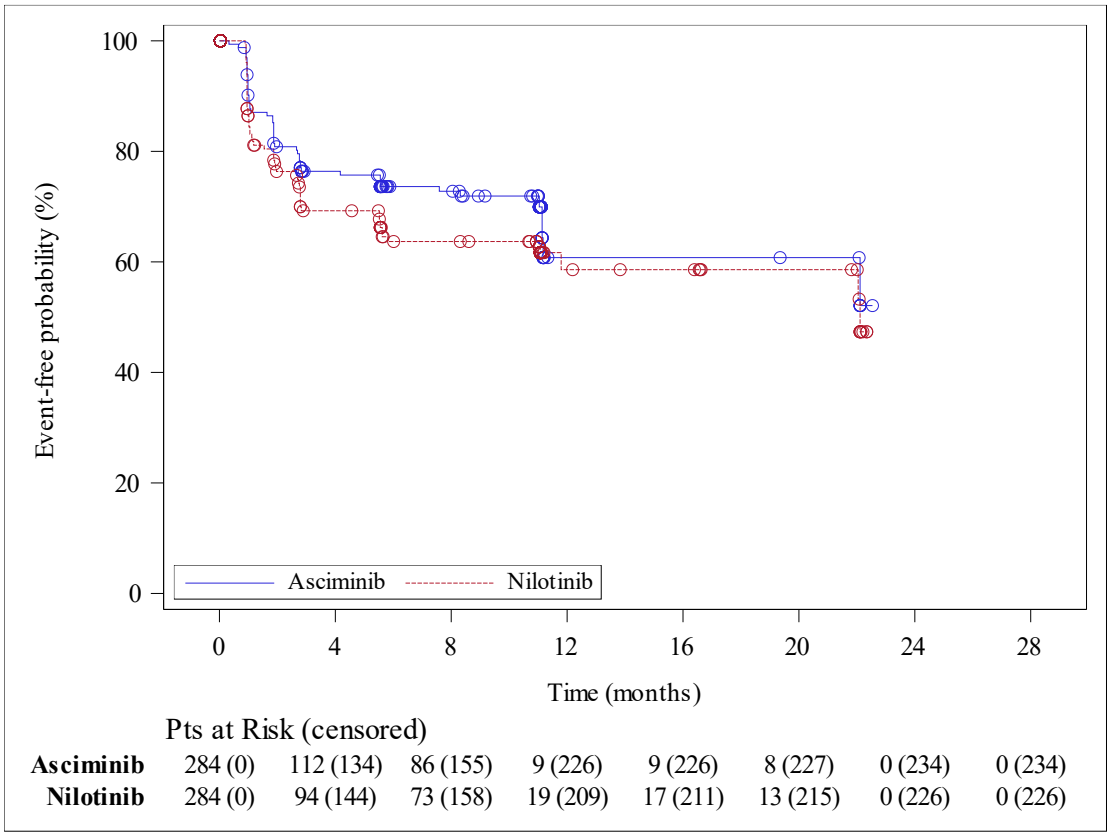
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Ermüdung (MID=10)			
N*	284	284	0,74
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	50 (17,6)	58 (20,4)	[0,51; 1,09]
			0,214
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	5,6 [1,9; 11,1]	2,7 [1,1; 5,5]	
Median	n.b. [11,2; n.b.]	22,1 [11,8; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Übelkeit und Erbrechen (MID=10)			
N*	284	284	0,75
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (13,7)	47 (16,5)	[0,49; 1,16]
			0,176
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	11,1 [5,6; 22,1]	5,5 [2,0; 22,0]	
Median	22,1 [22,1; n.b.]	n.b. [22,0; n.b.]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Schmerzen (MID=10)			
N*	284	284	0,90
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	76 (26,8)	79 (27,8)	[0,66; 1,23]
			0,453
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,8 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0; 1,9]	
Median	11,1 [5,6; n.b.]	11,1 [2,8; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Dyspnoe (MID=10)			
N*	284	284	0,86
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	45 (15,8)	50 (17,6)	[0,57; 1,29]
			0,524
Perzentile (Monate) [95% KI]			

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
25.	5,8 [2,8; 22,1]	2,8 [1,2; 11,1]	
Median	22,1 [22,1; n.b.]	n.b. [11,8; n.b.]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Schlaflosigkeit (MID=10)			
N*	284	284	0,74
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (19,4)	64 (22,5)	[0,52; 1,07]
			0,122
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	5,6 [2,7; 11,1]	1,9 [1,1; 2,8]	
Median	22,1 [11,1; n.b.]	22,0 [11,1; n.b.]	
75.	22,5 [22,1; n.b.]	n.b. [22,2; n.b.]	
Appetitverlust (MID=10)			
N*	284	284	0,78
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (10,9)	39 (13,7)	[0,48; 1,25]
			0,229
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	22,1 [11,1; n.b.]	11,1 [2,8; 22,2]	
Median	22,1 [22,1; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Obstipation (MID=10)			
N*	284	284	0,63
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	44 (15,5)	60 (21,1)	[0,42; 0,93]
			0,026
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	11,1 [5,6; 11,3]	2,8 [1,8; 5,6]	
Median	22,1 [11,3; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Diarrhö (MID=10)			
N*	284	284	0,72
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (13,7)	53 (18,7)	[0,48; 1,09]
			0,055
Perzentile (Monate) [95% KI]			

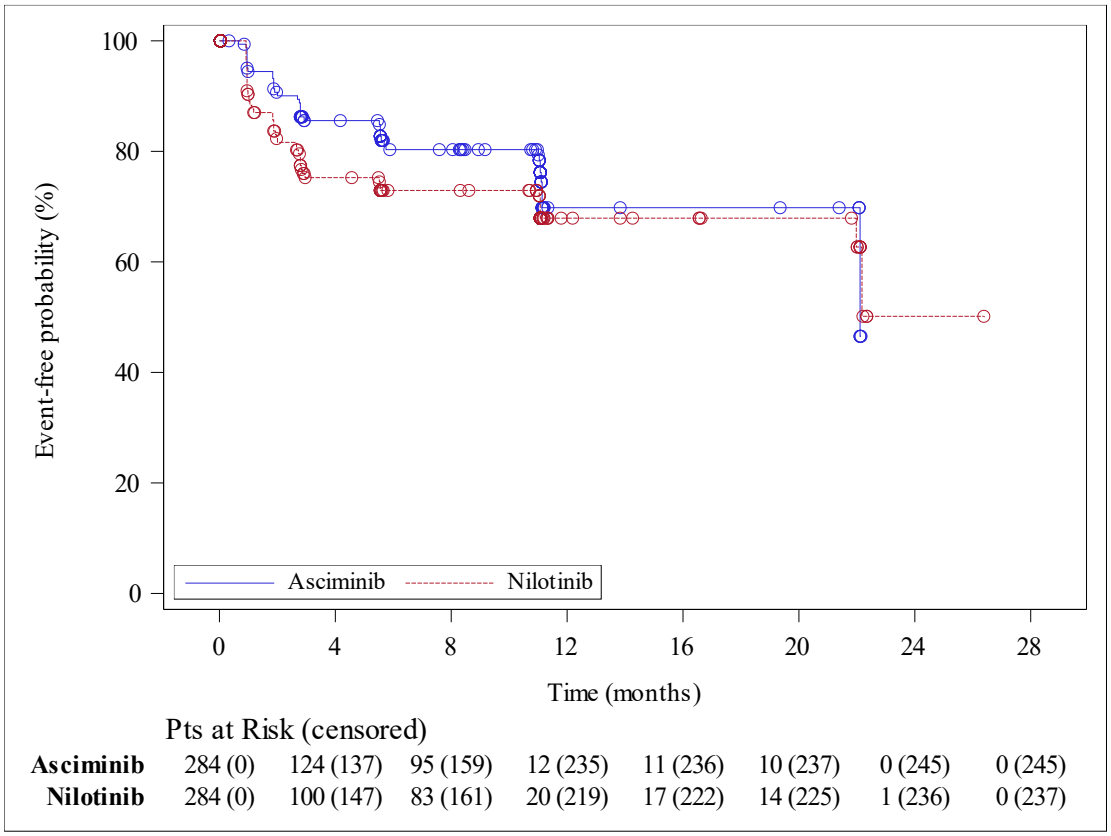
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
25.	11,2 [2,9; n.b.]	2,8 [2,0; 5,6]	
Median	n.b. [22,0; n.b.]	n.b. [22,2; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Finanzielle Schwierigkeiten (MID=10)			
N*	284	284	1,18
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (14,1)	37 (13,0)	[0,75; 1,86]
			0,477
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	11,1 [2,8; n.b.]	22,2 [2,8; 22,3]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	22,3 [22,2; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	26,4 [22,3; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Baselinewert und Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



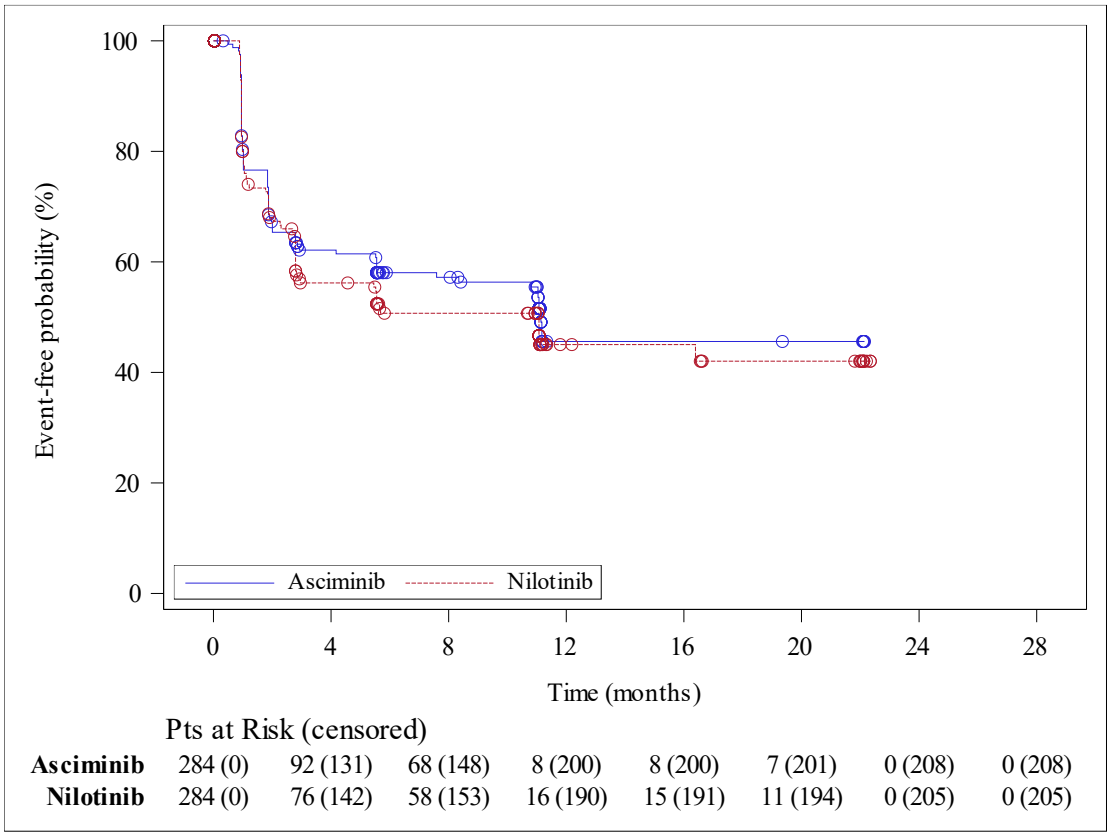
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung) – ASC4START



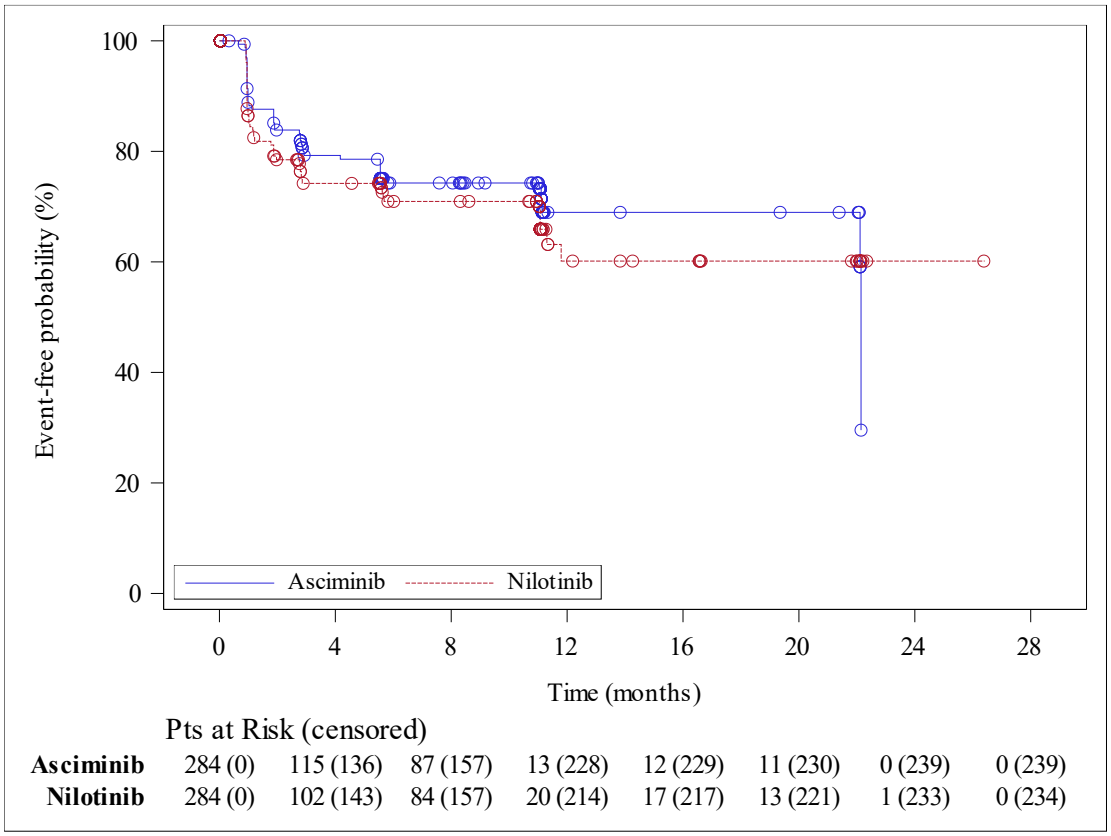
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen) – ASC4START



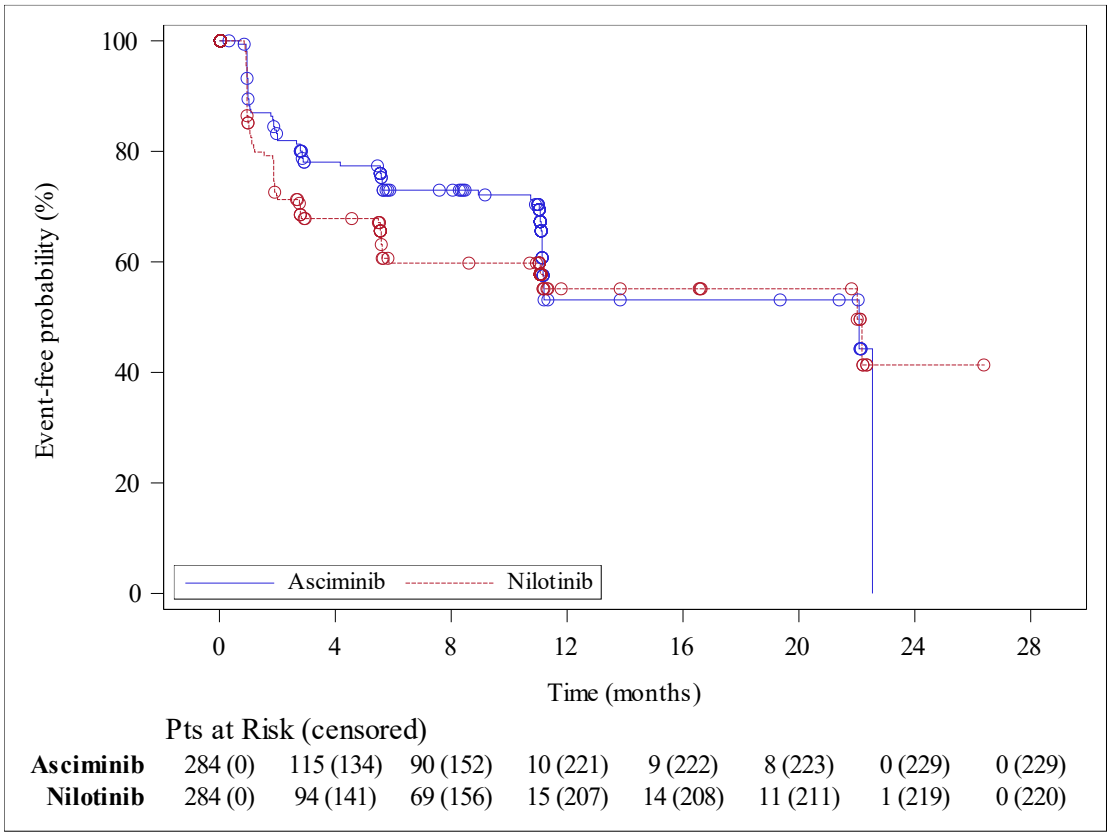
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen) – ASC4START



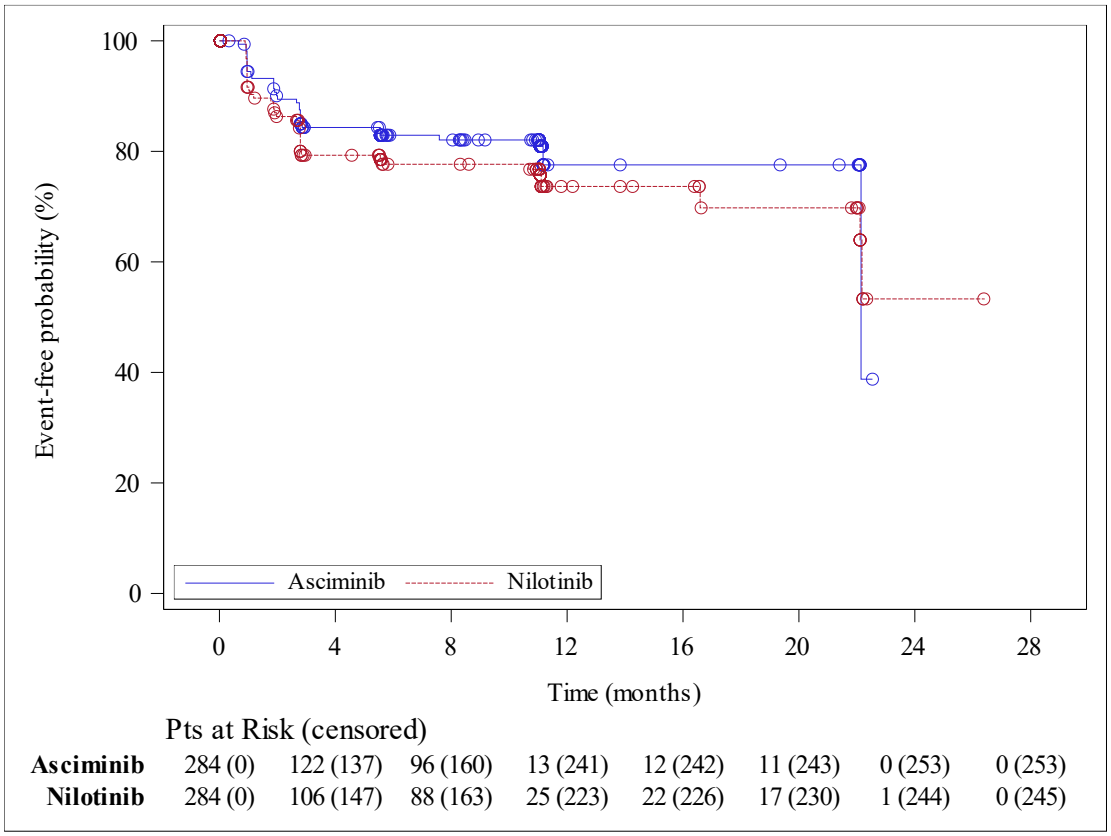
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Dyspnoe) – ASC4START



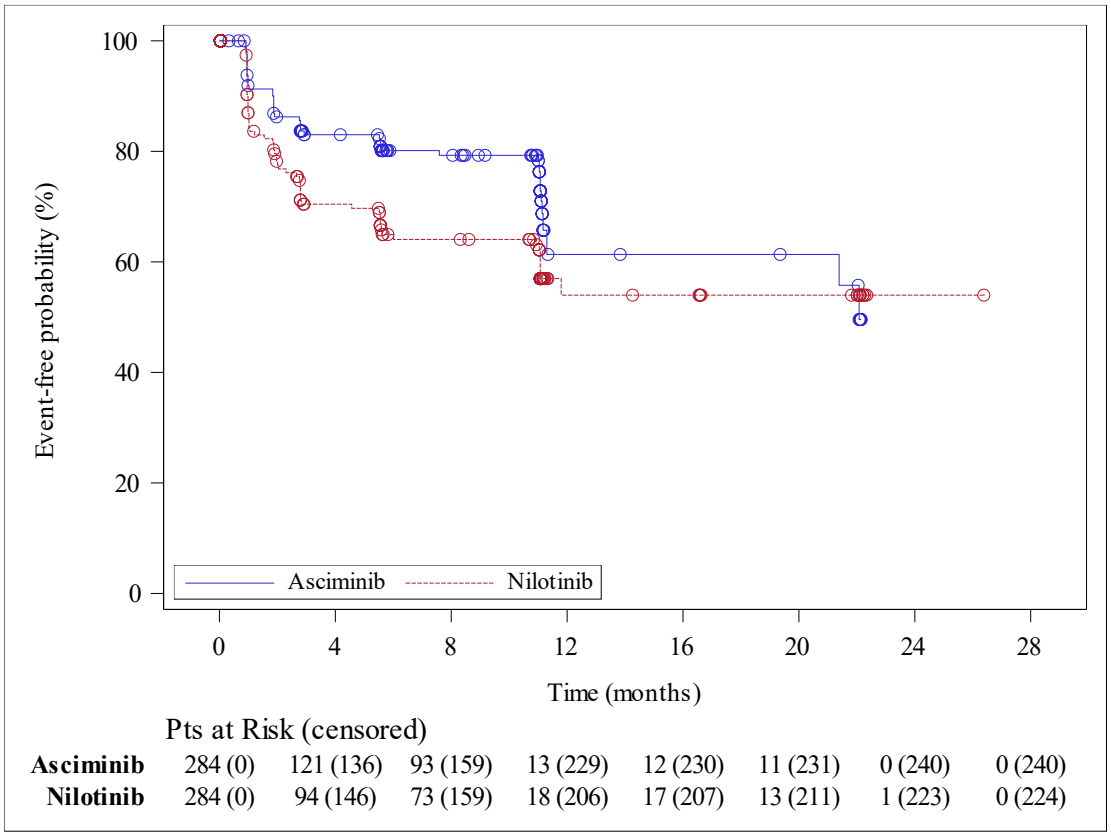
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit) – ASC4START



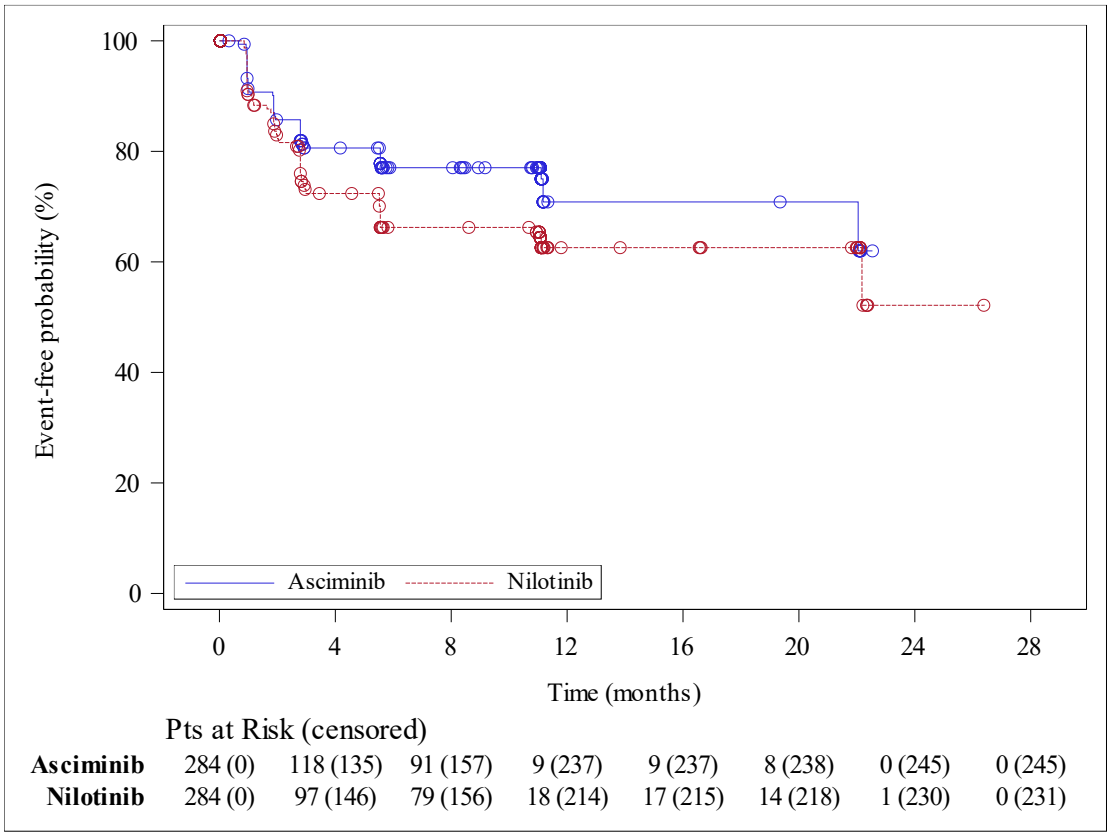
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust) – ASC4START



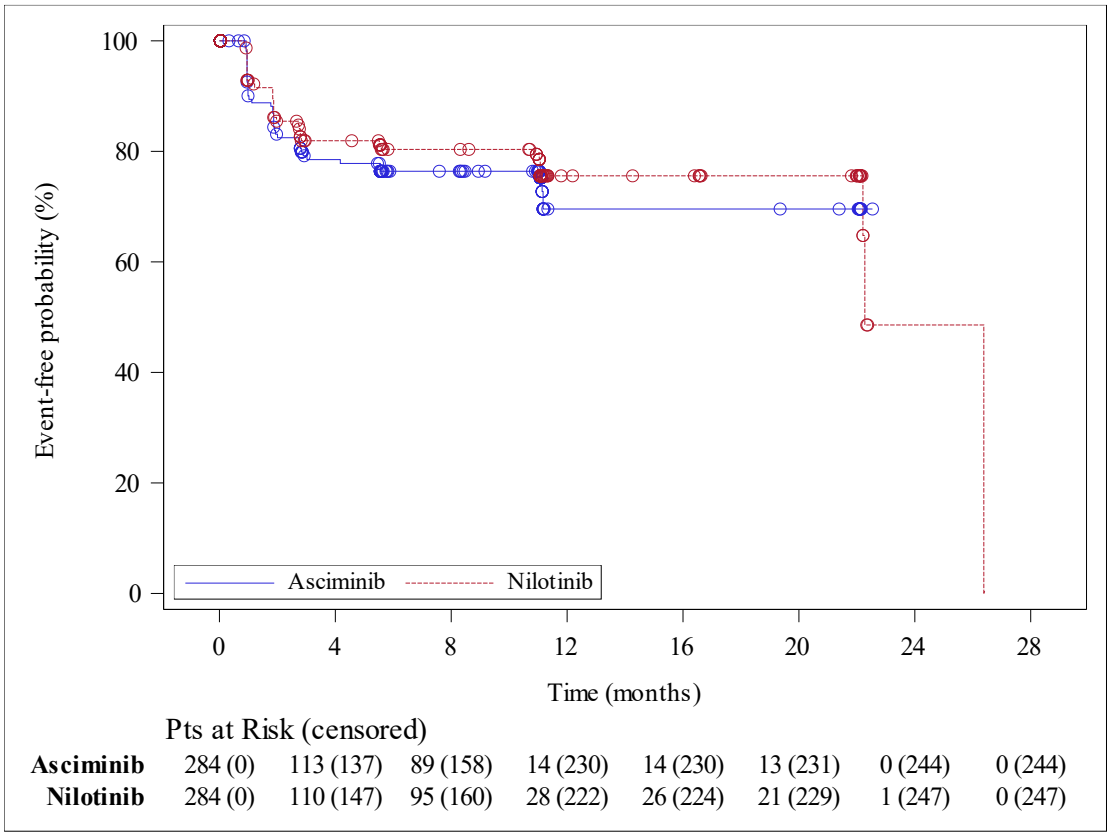
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Finanzielle Schwierigkeiten) – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte für einige der Items des EORTC QLQ-C30-Fragebogens:

- Ermüdung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,42; 0,91]; 0,009
- Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,25; 0,71]; < 0,001
- Schmerzen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,78]; < 0,001
- Dyspnoe: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,55 [0,32; 0,94]; 0,019
- Appetitverlust: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,22; 0,71]; 0,002
- Diarrhö: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,30; 0,79]; 0,004

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte zeigten sich in den gleichen Items des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse:

- Ermüdung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,49; 0,93]; 0,017
- Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,77]; 0,001
- Schmerzen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,41; 0,84]; 0,001
- Dyspnoe: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,79]; 0,001
- Appetitverlust: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,22; 0,61]; < 0,001
- Diarrhö: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,61 [0,42; 0,89]; 0,008

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 waren überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte zeigten sich mit Ausnahme der Items „Ermüdung“ und „Diarrhö“ bei den gleichen Items des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wie in der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse 1:

- Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,55 [0,38; 0,80]; 0,002
- Schmerzen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,48; 0,93]; 0,017
- Dyspnoe: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,44; 0,92]; 0,035
- Appetitverlust: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,33; 0,74]; 0,004

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Studie ASC4START

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte für das folgende Item des EORTC QLQ-C30-Fragebogens:

- Obstipation: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,42; 0,93]; 0,026

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte zeigte sich im gleichen Item des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse:

- Obstipation: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,61 [0,41; 0,90]; 0,018

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 waren ebenfalls konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte zeigte sich im gleichen Item des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse:

- Obstipation: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,41; 0,77]; 0,003

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Meta-Analyse war mit Ausnahme des Items „Schmerzen“ keiner der Tests auf Heterogenität statistisch signifikant. Somit sind, bis auf das Item „Schmerzen“, die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant. Beim Item „Schmerzen“ sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant.

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte für einige der Items des EORTC QLQ-C30-Fragebogens:

- Ermüdung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,52; 0,90]; 0,007
- Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,43; 0,82]; 0,001
- Schmerzen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,73 [0,57; 0,95]; 0,009; (p_H-Wert = 0,040)
- Schlaflosigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,52; 0,92]; 0,020
- Appetitverlust: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,41; 0,85]; 0,004
- Obstipation: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,51; 0,93]; 0,031
- Diarrhö: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,44; 0,83]; < 0,001

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

In der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse 1 war mit Ausnahme des Items „Appetitverlust" keiner der Tests auf Heterogenität statistisch signifikant. Somit sind, bis auf das Item „Appetitverlust", die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant. Beim Item „Appetitverlust" sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 waren überwiegend konsistent zu den Ergebnissen aus der Hauptanalyse. In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte bis auf zwei Ausnahmen für die gleichen Items des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse. Das Ergebnis für das Item „Schlaflosigkeit" war im Gegensatz zur Hauptanalyse nicht mehr statistisch signifikant. Jedoch ist im Vergleich zur Hauptanalyse beim Item „Dyspnoe" ein statistisch signifikantes Ergebnis hinzugekommen:

- Ermüdung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,55; 0,90]; 0,008
- Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,61 [0,45; 0,82]; < 0,001
- Schmerzen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,77 [0,60; 0,97]; 0,009
- Dyspnoe: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,50; 0,90]; 0,006
- Appetitverlust: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,55 [0,39; 0,77]; < 0,001; p_H = 0,028
- Obstipation: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,51; 0,88]; 0,007
- Diarrhö: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,50; 0,87]; 0,001

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

In der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse 2 war keiner der Tests auf Heterogenität statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 waren ebenfalls überwiegend konsistent zu den Ergebnissen aus der Hauptanalyse. In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte bis auf zwei Ausnahmen für die gleichen Items des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse. Die Ergebnisse für die Items „Schlaflosigkeit" und „Diarrhö" waren im Gegensatz zur Hauptanalyse nicht mehr statistisch signifikant:

- Ermüdung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,77 [0,62; 0,95]; 0,050
- Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,49; 0,80]; < 0,001
- Schmerzen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,82 [0,67; 1,00]; 0,037
- Appetitverlust: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,61 [0,46; 0,81]; 0,002
- Obstipation: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,54; 0,87]; 0,012

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Ermüdung (MID=10)				
N*	481	477	0,68	0,501
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (20,8)	120 (25,2)	[0,52; 0,90]	
			0,007	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	1,9 [1,8; 5,5]	1,5 [1,0; 1,9]		
Median	22,2 [22,1; n.b.]	22,0 [5,6; n.b.]		
75.	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Übelkeit und Erbrechen (MID=10)				
N*	481	477	0,59	0,087
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	62 (12,9)	89 (18,7)	[0,43; 0,82]	
			0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	11,1 [8,2; n.b.]	2,8 [2,0; 5,6]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	22,2 [22,1; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Schmerzen (MID=10)				
N*	481	477	0,73	0,040
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	113 (23,5)	134 (28,1)	[0,57; 0,95]	
			0,009	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	1,9 [1,0; 2,0]	1,1 [1,0; 1,8]		
Median	n.b. [11,1; n.b.]	5,7 [2,8; 16,4]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

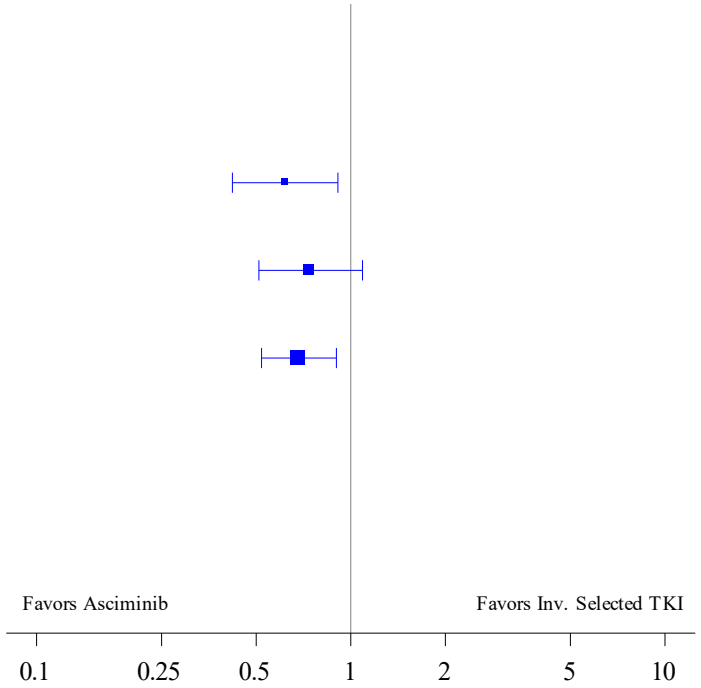
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Hetero-genität p_H-Wert
Dyspnoe (MID=10)				
N*	481	477	0,73	0,188
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	70 (14,6)	86 (18,0)	[0,53; 1,00]	
			0,052	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	11,1 [5,4; 22,1]	2,8 [1,9; 5,7]		
Median	22,2 [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Schlaflosigkeit (MID=10)				
N*	481	477	0,69	0,510
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	87 (18,1)	104 (21,8)	[0,52; 0,92]	
			0,020	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	5,6 [2,8; 11,1]	1,9 [1,8; 2,8]		
Median	22,5 [22,5; n.b.]	22,2 [11,2; n.b.]		
75.	n.b. [22,5; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Appetitverlust (MID=10)				
N*	481	477	0,59	0,081
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	50 (10,4)	72 (15,1)	[0,41; 0,85]	
			0,004	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	22,1 [22,0; n.b.]	5,6 [2,8; 22,1]		
Median	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [22,2; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Obstipation (MID=10)				
N*	481	477	0,69	0,367
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	80 (16,6)	95 (19,9)	[0,51; 0,93]	
			0,031	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Hetero-genität p_H-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	11,0 [5,5; 11,1]	2,8 [1,9; 5,5]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [11,8; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Diarrhö (MID=10)				
N*	481	477	0,60	0,227
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	68 (14,1)	98 (20,5)	[0,44; 0,83]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	10,9 [3,6; n.b.]	2,8 [2,7; 5,5]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	22,2 [22,0; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Finanzielle Schwierigkeiten (MID=10)				
N*	481	477	1,13	0,734
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	64 (13,3)	56 (11,7)	[0,78; 1,63]	
			0,496	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	11,2 [2,9; n.b.]	22,2 [11,0; 26,4]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	26,4 [22,3; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,4; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT),vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-Score.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Fatigue (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	50/197	62/193	0.62	0.42; 0.91	0.009
ASC4START	50/284	58/284	0.74	0.51; 1.09	0.214
Pooled Analysis	100/481	120/477	0.68	0.52; 0.90	0.007

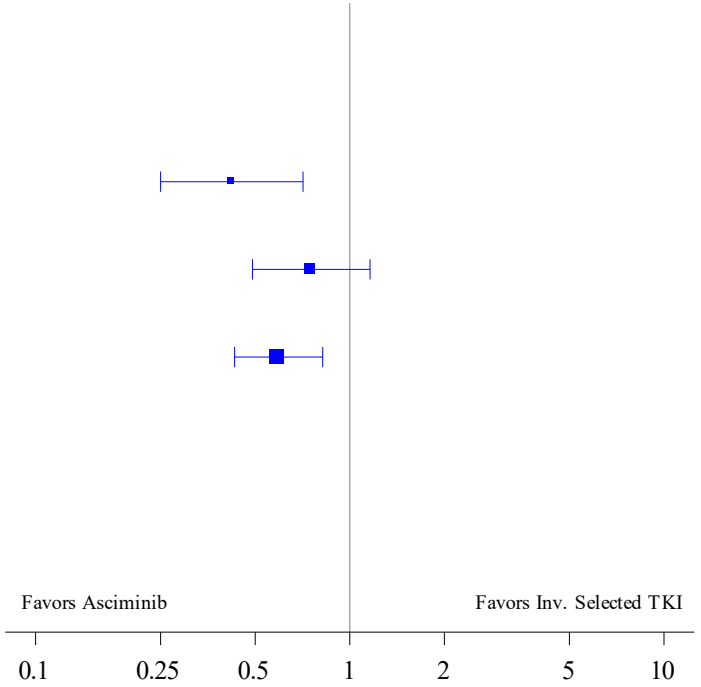


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Nausea and vomiting (MID=10)

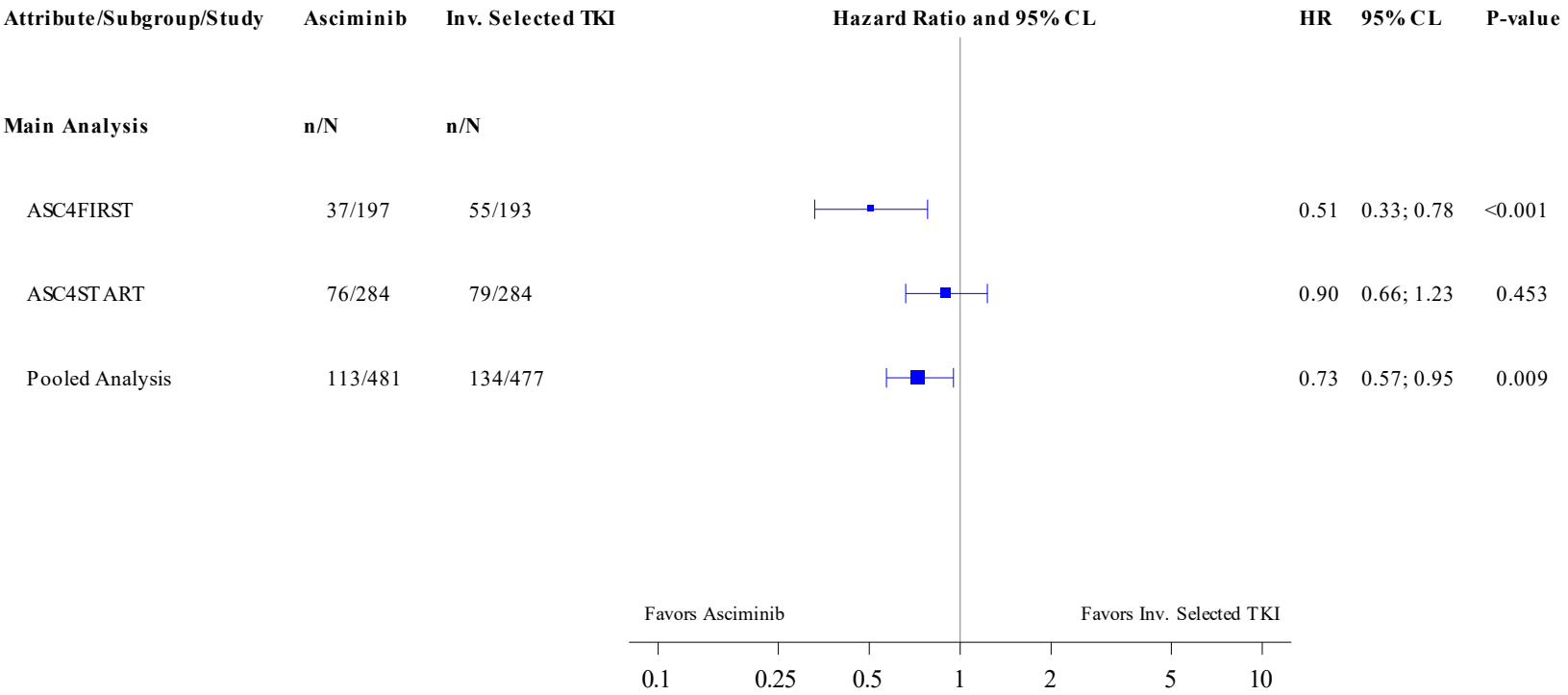
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	23/197	42/193	0.42	0.25; 0.71	<0.001
ASC4START	39/284	47/284	0.75	0.49; 1.16	0.176
Pooled Analysis	62/481	89/477	0.59	0.43; 0.82	0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Pain (MID=10)

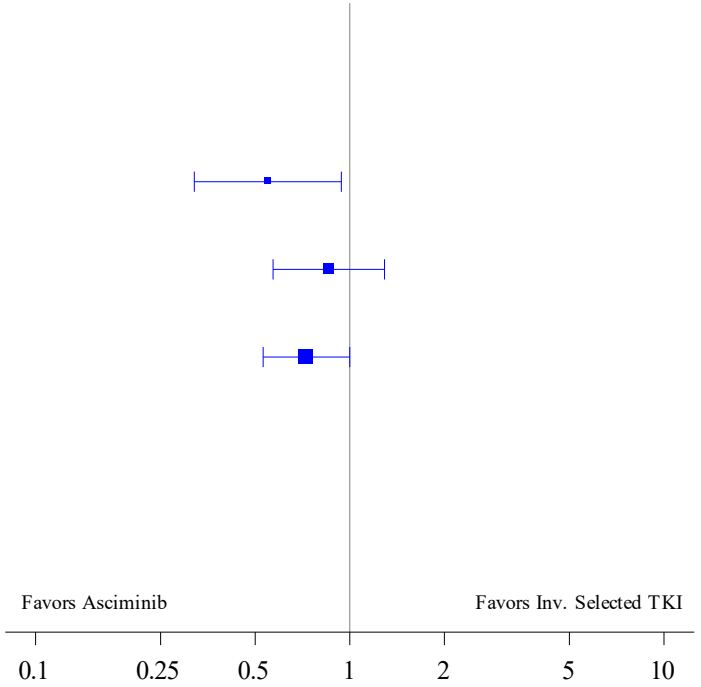


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Dyspnoea (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	25/197	36/193	0.55	0.32; 0.94	0.019
ASC4START	45/284	50/284	0.86	0.57; 1.29	0.524
Pooled Analysis	70/481	86/477	0.73	0.53; 1.00	0.052

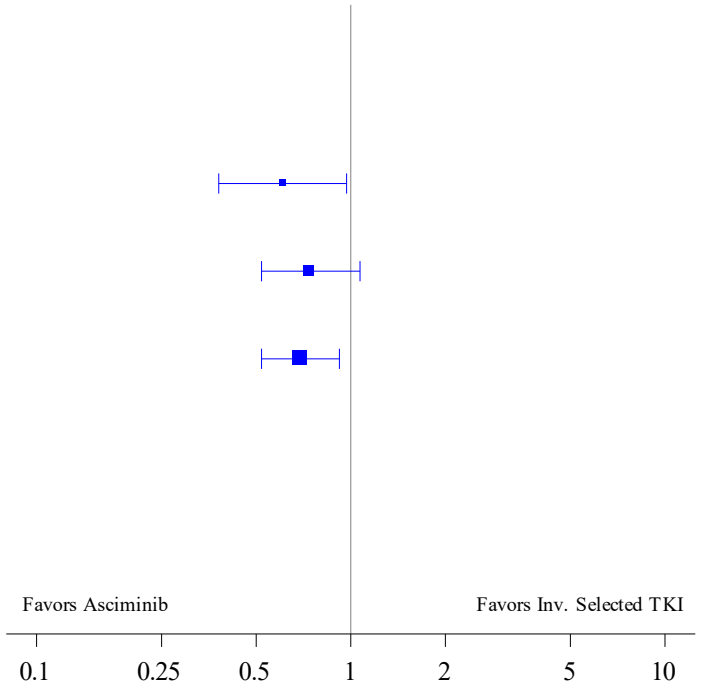


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-63: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Dyspnoe) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Insomnia (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	32/197	40/193	0.61	0.38; 0.97	0.073
ASC4START	55/284	64/284	0.74	0.52; 1.07	0.122
Pooled Analysis	87/481	104/477	0.69	0.52; 1.92	0.020

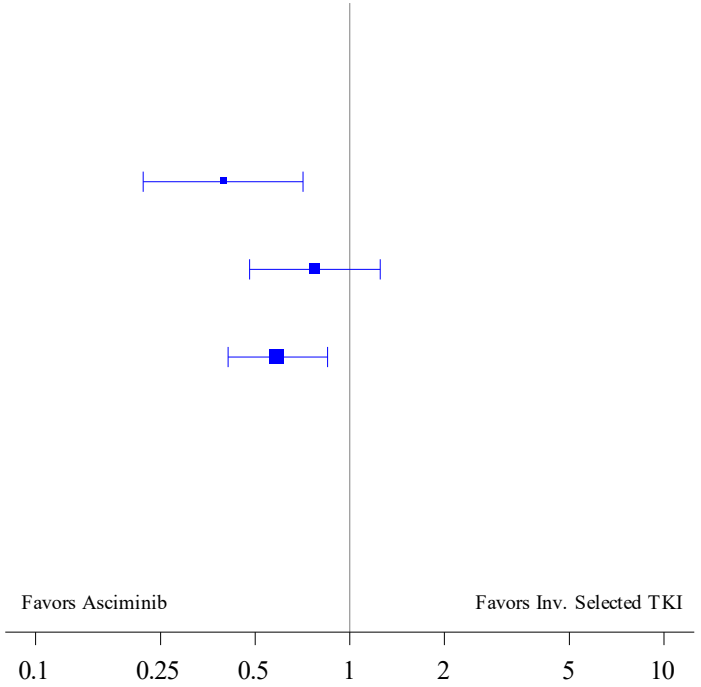


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Appetite loss (MID=10)

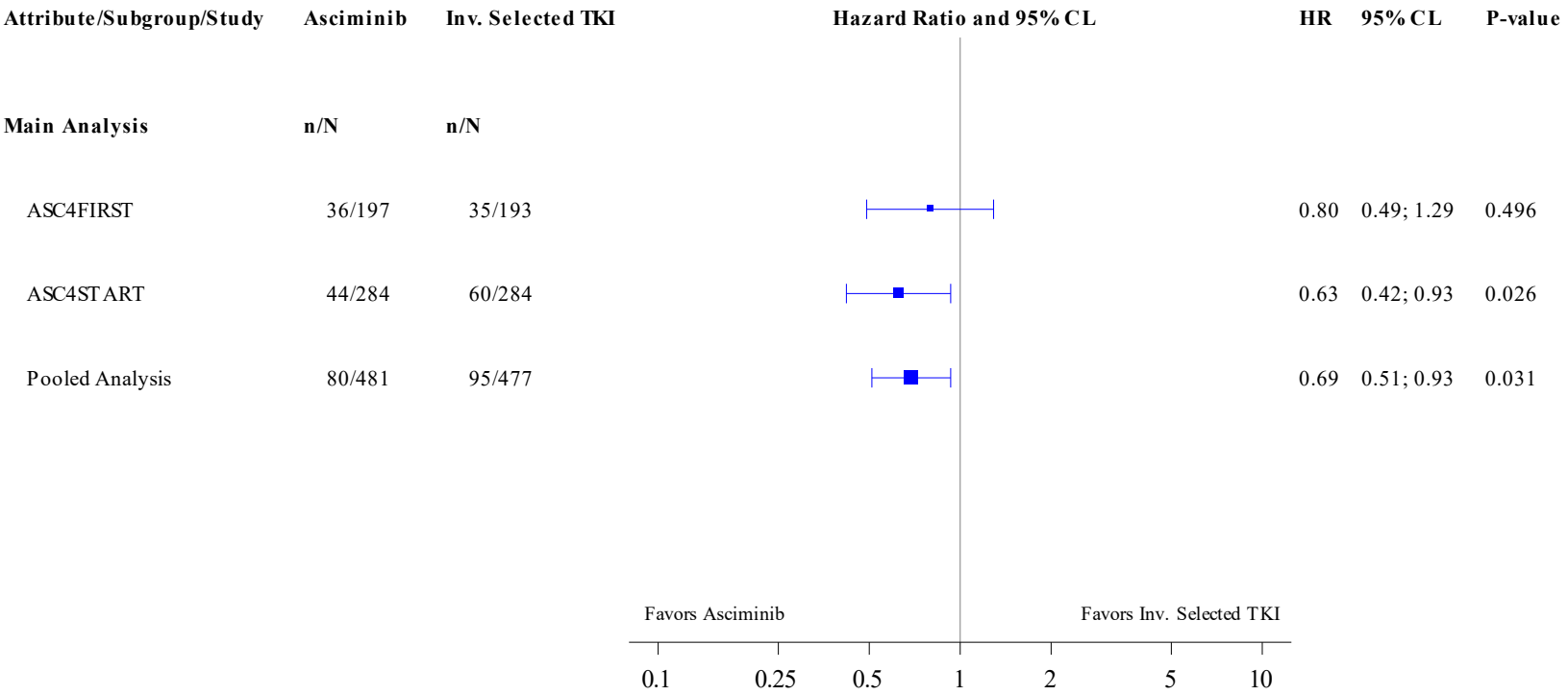
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	19/197	33/193	0.40	0.22; 0.71	0.002
ASC4START	31/284	39/284	0.78	0.48; 1.25	0.229
Pooled Analysis	50/481	72/477	0.59	0.41; 0.85	0.004



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-65: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

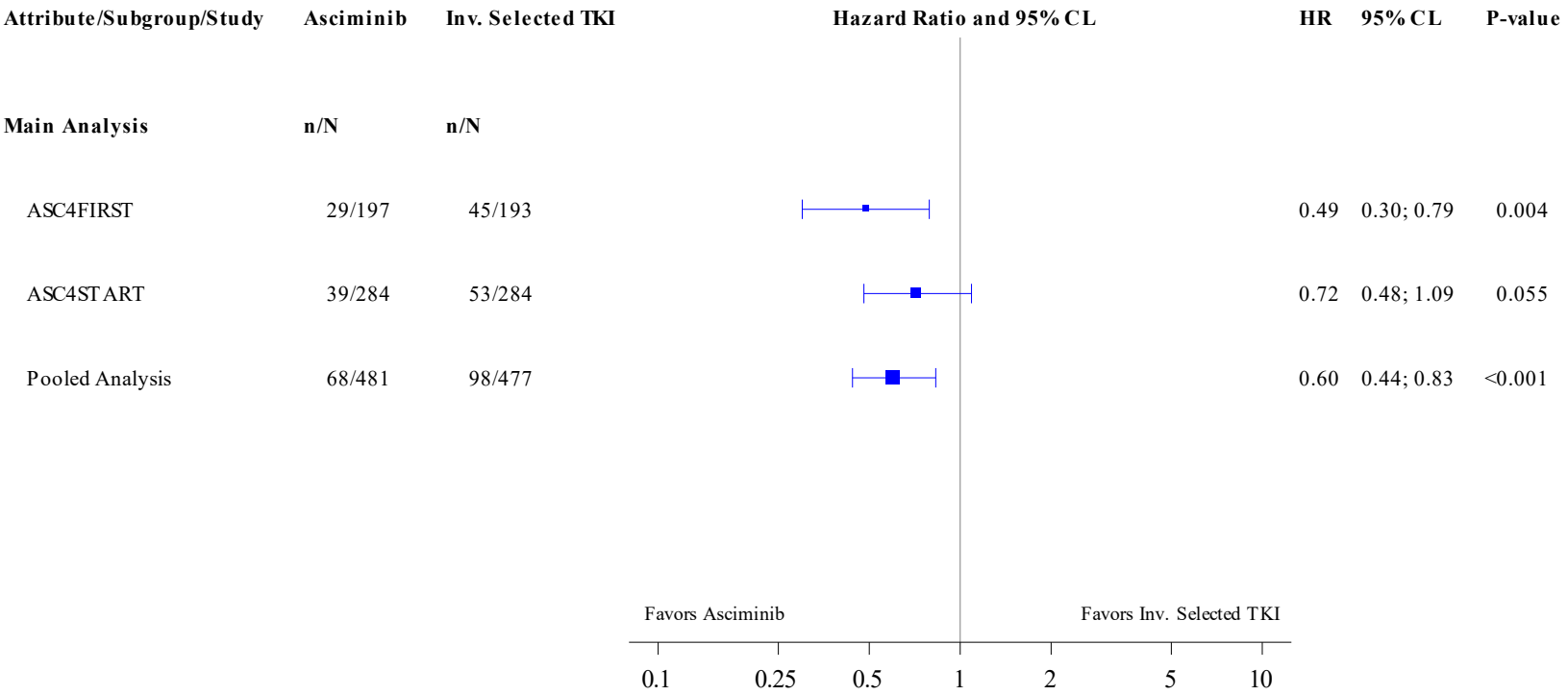
Constipation (MID=10)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-66: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Diarrhoea (MID=10)

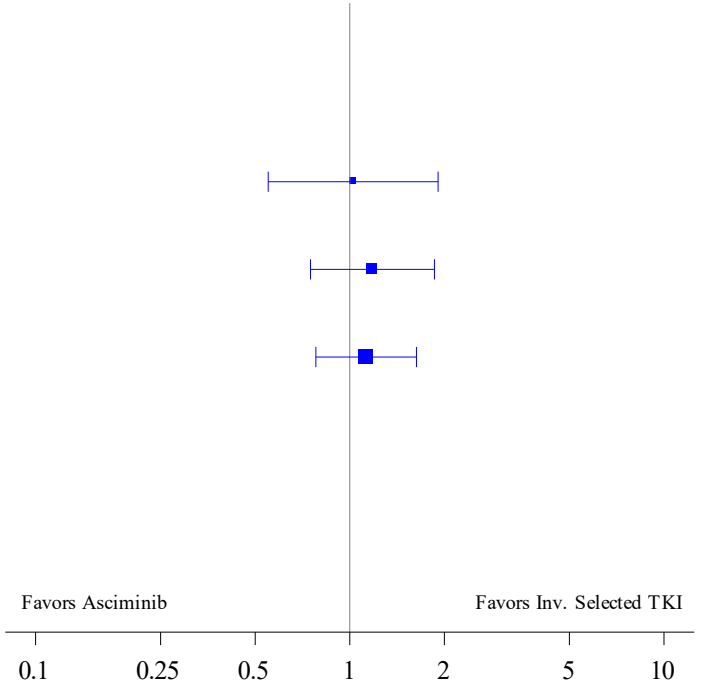


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Financial difficulties (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	24/197	19/193	1.03	0.55; 1.91	0.853
ASC4START	40/284	37/284	1.18	0.75; 1.86	0.477
Pooled Analysis	64/481	56/477	1.13	0.78; 1.63	0.496



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-68: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (finanzielle Schwierigkeiten) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.10 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 – RCT

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	Der EORTC QLQ-CML24 wurde entwickelt, um den EORTC QLQ-C30 zu ergänzen. Er dient nicht als eigenständiger Fragebogen, sondern soll in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 angewendet werden (62). Beim EORTC QLQ-CML24 handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur gesundheitsspezifischen Lebensqualität sowie zur Symptomlast, der speziell für Patienten mit CML entwickelt wurde und aus 24 Items besteht (63). Analog zum EORTC QLQ-C30 wird im Rahmen dieser Bewertung die Symptomskala des EORTC QLQ-CML24 der Morbidität zugeordnet und die verbleibenden Skalen/Items der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Skala zur Symptombelastung umfasst 13 Items, die von den Patienten für die vergangene Woche bewertet werden und die folgenden Symptome abdecken (62): Bauchschmerzen/-krämpfe, trockener Mund, Hautprobleme, Kopfschmerzen, Muskel-/Gelenkschmerzen, Haarausfall, Schwitzen, Verdauungsprobleme/Sodbrennen, Schläfrigkeit, Schwellungen, häufiger Harndrang, Augenprobleme und Muskelkrämpfe. Die Items des QLQ-CML24 werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ bewertet. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine Zunahme des Scores spiegelt eine Verschlechterung der Symptomlast wider (63). <u>Auswertungen zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24</u> • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung der Symptomatik um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten) aufgetreten war, wurden zum letzten Datum, an dem der jeweilige Fragebogen ausgefüllt wurde (Visiten der Behandlungsphase), zensiert. Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden an Tag 1 zensiert. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Die Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. *Hauptanalyse*: • 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 gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)) *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 1*:

Studie	Operationalisierung
	• Ereigniszeitanalyse ohne Imputation mit erweiterter Baseline: Fehlende Werte zu Baseline wurden durch den letzten erhobenen Wert vor oder am Tag des Behandlungsbeginns ersetzt, sofern eine solche Bewertung vorlag. • 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 gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)) *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 2*: • Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: • Fehlende Werte zu Baseline wurden mittels multipler Imputation (PROC MI) unter der MAR-Annahme ersetzt. Aufgrund des indirekten Zusammenhangs wurde die multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by"-Argument, durchgeführt. Weitere demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) gingen als Variablen ins Modell ein. • 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 gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)) *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4:* Die Veränderung seit Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 patientenberichteten Endpunkt für beide Studien als hoch eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
EORTC QLQ-CML24			
Rücklaufquote zu Baseline	106 (53,8)	103 (53,4)	209 (53,6)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	146 (74,1)	143 (74,1)	289 (74,1)
Woche 4: Rücklaufquote	155 (78,7)	149 (77,2)	304 (77,9)
Woche 8: Rücklaufquote	137 (69,5)	126 (65,3)	263 (67,4)
Woche 12: Rücklaufquote	143 (72,6)	139 (72,0)	282 (72,3)
Woche 24: Rücklaufquote	136 (69,0)	109 (56,5)	245 (62,8)
Woche 48: Rücklaufquote	132 (67,0)	102 (52,8)	234 (60,0)
Woche 96: Rücklaufquote	111 (56,3)	69 (35,8)	180 (46,2)
Rücklaufquote zu EOT	20 (10,2)	43 (22,3)	63 (16,2)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	10 (5,1)	14 (7,3)	24 (6,2)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	10 (5,1)	10 (5,2)	20 (5,1)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	9 (4,6)	12 (6,2)	21 (5,4)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-CML24-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 53,8 % im Asciminib-Arm und bei 53,4 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4FIRST dokumentiert (siehe (79)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4 und Woche 12 bei insgesamt über 70 %. Bis einschließlich Woche 12 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
EORTC QLQ-CML24			
n	106	103	209
Rücklaufquote zu Baseline	106 (100,0)	103 (100,0)	209 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	81 (76,4)	77 (74,8)	158 (75,6)
Woche 8: Rücklaufquote	84 (79,2)	75 (72,8)	159 (76,1)
Woche 12: Rücklaufquote	84 (79,2)	82 (79,6)	166 (79,4)
Woche 24: Rücklaufquote	78 (73,6)	66 (64,1)	144 (68,9)
Woche 48: Rücklaufquote	75 (70,8)	60 (58,3)	135 (64,6)
Woche 96: Rücklaufquote	66 (62,3)	47 (45,6)	113 (54,1)
Rücklaufquote zu EOT	14 (13,2)	33 (32,0)	47 (22,5)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	9 (8,5)	10 (9,7)	19 (9,1)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	9 (8,5)	7 (6,8)	16 (7,7)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (7,5)	8 (7,8)	16 (7,7)

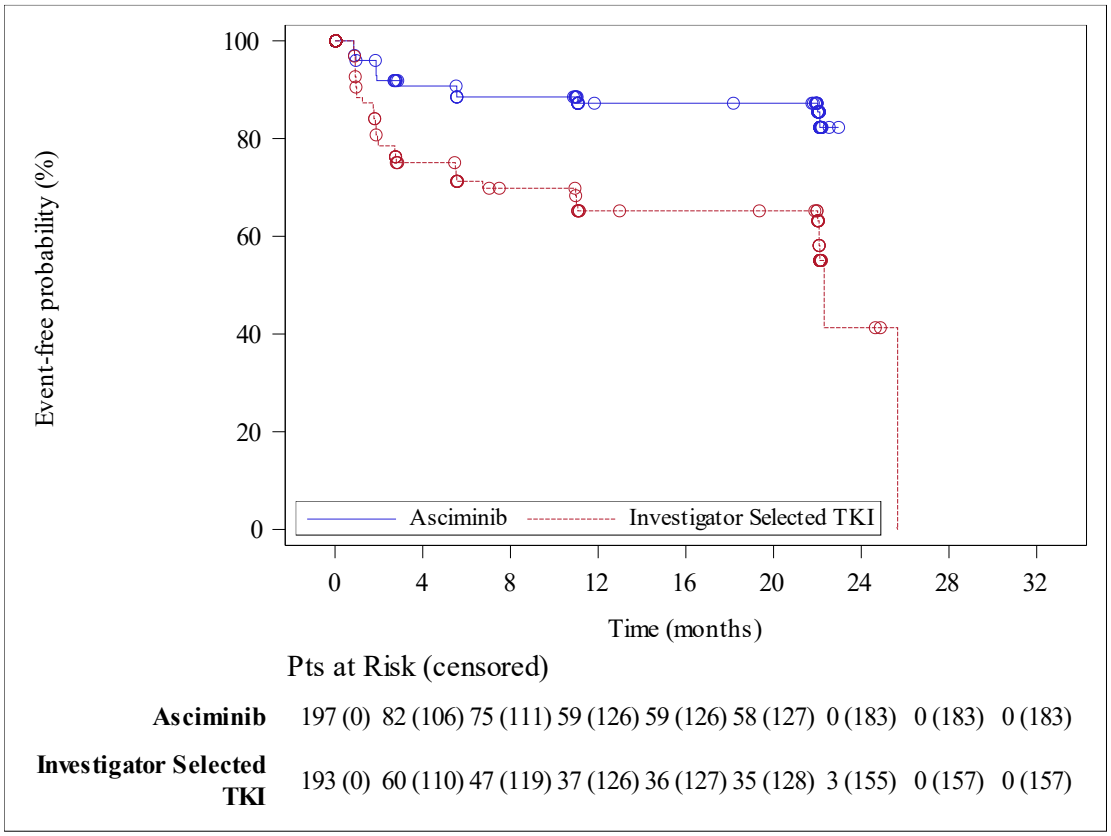
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-CML24-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen bis einschließlich Woche 12 bei insgesamt über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 24 bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Symptomlast (MID=15)			
N*	197	193	0,32
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,1)	36 (18,7)	[0,17; 0,60]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [22,1; n.b.]	5,5 [1,8; 11,1]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	22,3 [22,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	25,7 [22,3; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast) – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	Gesamt (N = 568) n (%)
EORTC QLQ-CML24			
Rücklaufquote zu Baseline	161 (56,7)	157 (55,3)	318 (56,0)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	230 (81,0)	230 (81,0)	460 (81,0)
Woche 4: Rücklaufquote	251 (88,4)	227 (79,9)	478 (84,2)
Woche 8: Rücklaufquote	171 (60,2)	149 (52,5)	320 (56,3)
Woche 12: Rücklaufquote	224 (78,9)	207 (72,9)	431 (75,9)
Woche 24: Rücklaufquote	209 (73,6)	188 (66,2)	397 (69,9)
Woche 48: Rücklaufquote	186 (65,5)	164 (57,7)	350 (61,6)
Woche 96: Rücklaufquote	30 (10,6)	34 (12,0)	64 (11,3)
Rücklaufquote zu EOT	18 (6,3)	28 (9,9)	46 (8,1)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	15 (5,3)	21 (7,4)	36 (6,3)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	8 (2,8)	16 (5,6)	24 (4,2)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (2,8)	15 (5,3)	23 (4,0)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes

Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Die erweiterte Rücklaufquote umfasst die Rücklaufquote nach der Randomisierung aber vor Beginn der Behandlung (wie Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline).
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-CML24-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 56,7 % im Asciminib-Arm und bei 55,3 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Rand-

omisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4START dokumentiert (siehe (78)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4 und Woche 12 bei insgesamt über 70 %. Bis einschließlich EOT + 12 Wochen betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
EORTC QLQ-CML24			
n	161	157	318
Rücklaufquote zu Baseline	161 (100,0)	157 (100,0)	318 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	145 (90,1)	127 (80,9)	272 (85,5)
Woche 8: Rücklaufquote	108 (67,1)	91 (58,0)	199 (62,6)
Woche 12: Rücklaufquote	133 (82,6)	124 (79,0)	257 (80,8)
Woche 24: Rücklaufquote	130 (80,7)	113 (72,0)	243 (76,4)
Woche 48: Rücklaufquote	110 (68,3)	105 (66,9)	215 (67,6)
Woche 96: Rücklaufquote	15 (9,3)	24 (15,3)	39 (12,3)
Rücklaufquote zu EOT	10 (6,2)	16 (10,2)	26 (8,2)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	13 (8,1)	10 (6,4)	23 (7,2)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	6 (3,7)	7 (4,5)	13 (4,1)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	7 (4,3)	8 (5,1)	15 (4,7)

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**

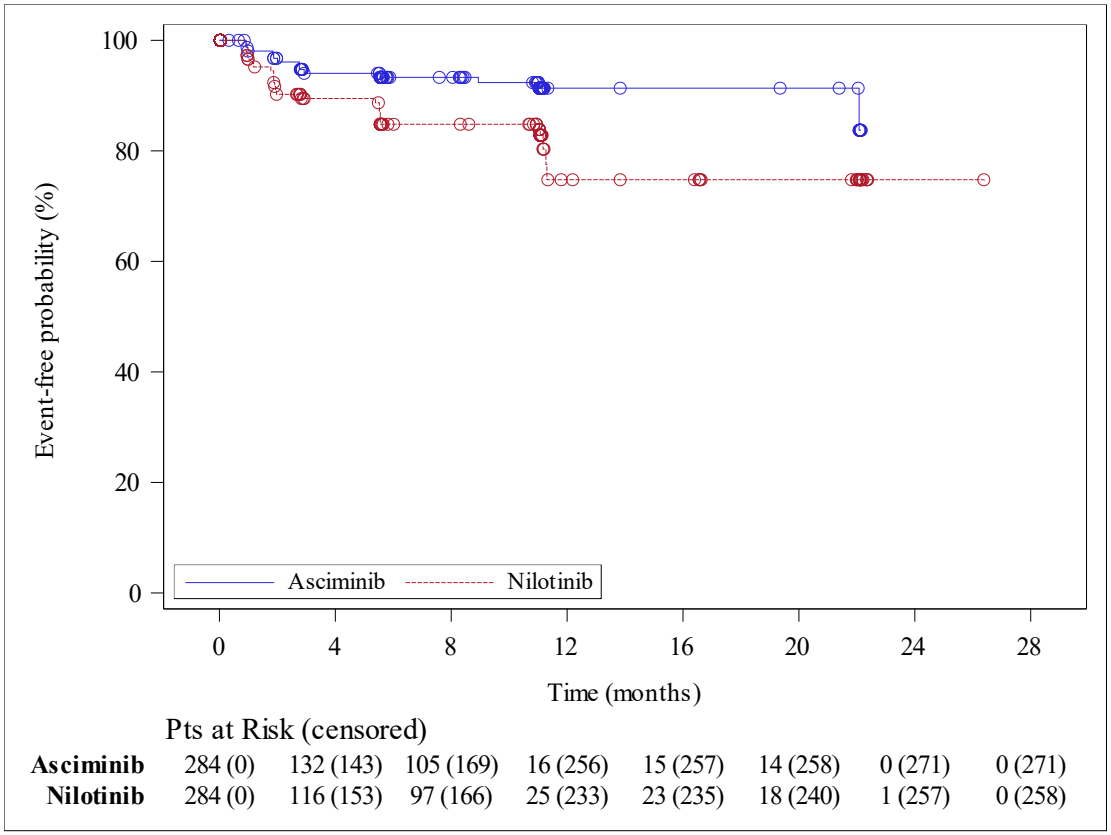
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-CML24-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24 bei insgesamt über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis EOT + 12 Wochen bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Symptomlast (MID=15)			
N*	284	284	0,46
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (4,6)	26 (9,2)	[0,24; 0,91]
			0,026
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [22,1; n.b.]	11,3 [11,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Baselinewert und Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast) – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich bei der Skala „Symptomlast“ gemessen anhand des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,32 [0,17; 0,60]; < 0,001).

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse 1 war konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Bei der Skala „Symptomlast“ gemessen anhand des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,30 [0,18; 0,53]; < 0,001) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse 2 war ebenfalls konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Bei der Skala „Symptomlast“ gemessen anhand des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,46 [0,29; 0,72]; 0,001) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Studie ASC4START

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich bei der Skala „Symptomlast“ gemessen anhand des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,46 [0,24; 0,91]; 0,026).

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Bei der Skala „Symptomlast" gemessen anhand des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,48 [0,24; 0,93]; 0,031) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 waren ebenfalls konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Bei der Skala „Symptomlast" gemessen anhand des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,52 [0,32; 0,84]; 0,035) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

Der Test auf Heterogenität war für den Endpunkt ***Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24*** nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,38 [0,24; 0,61]; < 0,001). Im Asciminib-Arm berichteten weniger als halb so viele Patienten wie im Vergleichsarm eine Verschlechterung der Symptomlast um ≥ 15 Punkte. Im Median wurde eine Verschlechterung der Symptomlast um ≥ 15 Punkte im Vergleichsarm nach 25,7 Monaten erreicht, wohingegen die mediane Zeit im Asciminib-Arm aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden konnte.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Der Test auf Heterogenität war in der Sensitivitätsanalyse 1 für diesen Endpunkt ebenfalls nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant. Analog zur Hauptanalyse zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von

Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,36 [0,24; 0,55]; < 0,001). Im Asciminib-Arm berichteten weniger als halb so viele Patienten wie im Vergleichsarm eine Verschlechterung der Symptomlast um ≥ 15 Punkte. Im Median wurde eine Verschlechterung der Symptomlast um ≥ 15 Punkte im Vergleichsarm nach 25,7 Monaten erreicht, wohingegen die mediane Zeit im Asciminib-Arm aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden konnte (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Der Test auf Heterogenität war in der Sensitivitätsanalyse 2 für diesen Endpunkt ebenfalls nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant. Analog zur Hauptanalyse zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse 2 ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,49 [0,35; 0,68]; < 0,001). Im Median wurde eine Verschlechterung der Symptomlast um ≥ 15 Punkte im Vergleichsarm nach 22,4 Monaten erreicht, wohingegen die mediane Zeit im Asciminib-Arm aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden konnte (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

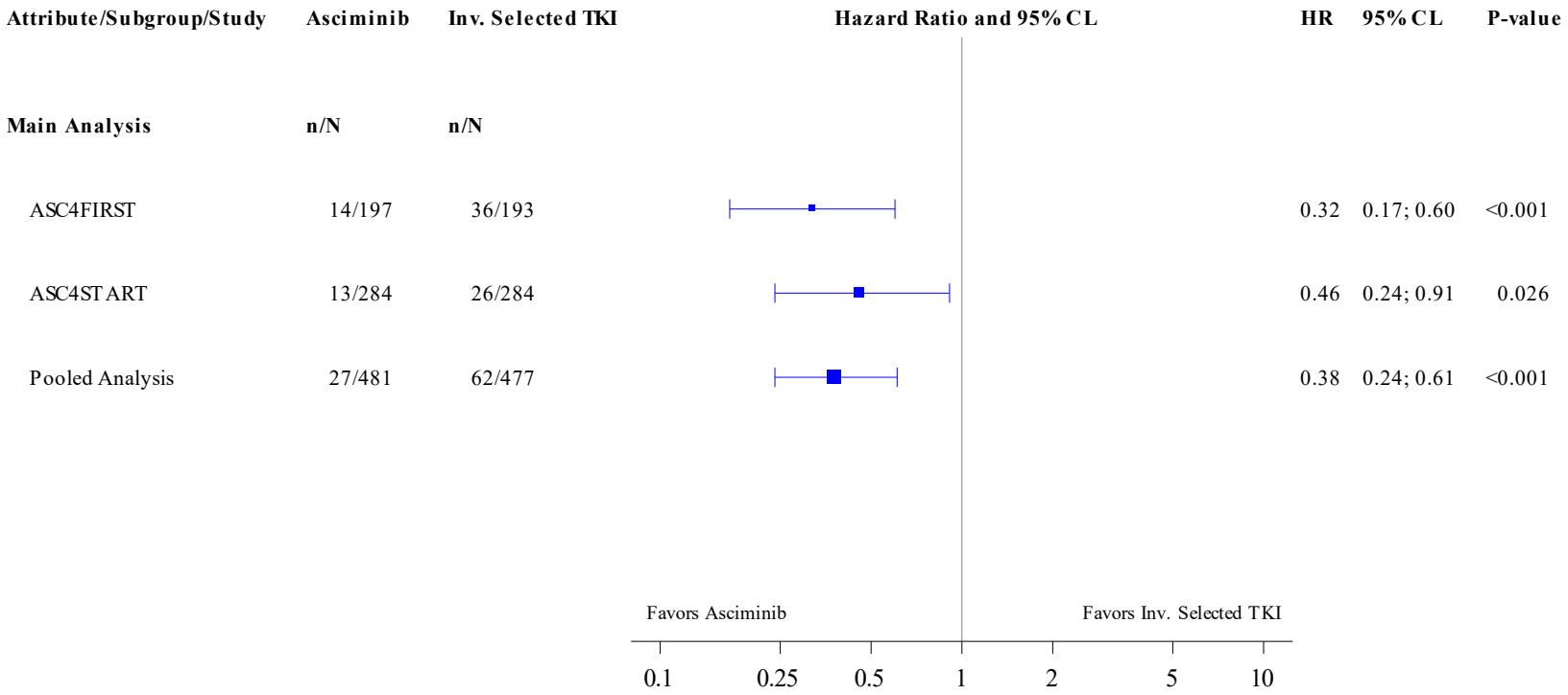
Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Symptomlast (MID=15)				
N*	481	477	0,38	0,404
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (5,6)	62 (13,0)	[0,24; 0,61]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	11,2 [5,6; 22,1]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	25,7 [22,3; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [25,7; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT),vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-Score.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Symptom Burden (MID=15)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-71: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunkts EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.11 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30– RCT

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 beinhaltet neben den Symptomskalen und Symptom-Items (siehe 4.3.1.3.9) u. a. fünf Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion). Zusätzlich sind Fragen zum allgemeinen Gesundheitsstatus/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten. Alle der Skalen werden über einen Score von 0 – 100 ausgewertet. Ein höherer Score bedeutet einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere Funktion (d. h. höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität). Das Scoring erfolgte im Einklang mit dem EORTC Scoring-Handbuch (50, 57). Im Allgemeinen wird einer Punktwertänderung um 5 bis 10 Punkte eine geringe, einer Punktwertänderung um 10 bis 20 Punkte eine moderate und einer Punktwertänderung um mehr als 20 Punkte eine sehr große Verbesserung/Verschlechterung zugeordnet (58, 59). Eine minimale klinisch relevante Veränderung (MID) von 10 Punkten wurde in früheren Nutzenbewertungen akzeptiert (60, 61). <u>Auswertungen zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</u> • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung der Lebensqualität um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten) aufgetreten war, wurden zum letzten Datum, an dem der jeweilige Fragebogen ausgefüllt wurde (Visiten der Behandlungsphase), zensiert. Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden an Tag 1 zensiert. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Die Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. *Hauptanalyse*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation: • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten (vom G-BA akzeptierte Relevanzschwelle (60, 61)). *Ergänzende Darstellung im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 1*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation mit erweiterter Baseline. Fehlende Werte zu Baseline wurden durch den letzten erhobenen Wert vor oder am Tag des Behandlungsbeginns ersetzt, sofern eine solche Bewertung vorlag. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten (vom G-BA akzeptierte Relevanzschwelle (60, 61)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 2*: • Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation.

Studie	Operationalisierung
	• Fehlende Werte zu Baseline wurden mittels multipler Imputation (PROC MI) unter der MAR-Annahme ersetzt. Aufgrund des indirekten Zusammenhangs wurde die multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by"-Argument, durchgeführt. Weitere demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) gingen als Variablen ins Modell ein. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 10 Punkten (vom G-BA akzeptierte Relevanzschwelle (60, 61)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4:* Die Veränderung seit Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 patientenberichteten Endpunkt für beide Studien als hoch eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.

- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.

- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-117: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
EORTC QLQ-C30			
Rücklaufquote zu Baseline	109 (55,3)	108 (56,0)	217 (55,6)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	151 (76,6)	149 (77,2)	300 (76,9)
Woche 4: Rücklaufquote	157 (79,7)	150 (77,7)	307 (78,7)
Woche 8: Rücklaufquote	137 (69,5)	126 (65,3)	263 (67,4)
Woche 12: Rücklaufquote	144 (73,1)	140 (72,5)	284 (72,8)
Woche 24: Rücklaufquote	137 (69,5)	110 (57,0)	247 (63,3)
Woche 48: Rücklaufquote	133 (67,5)	104 (53,9)	237 (60,8)
Woche 96: Rücklaufquote	112 (56,9)	69 (35,8)	181 (46,4)
Rücklaufquote zu EOT	21 (10,7)	43 (22,3)	64 (16,4)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	10 (5,1)	14 (7,3)	24 (6,2)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	10 (5,1)	10 (5,2)	20 (5,1)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	9 (4,6)	12 (6,2)	21 (5,4)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 55,3 % im Asciminib-Arm und bei 56,0 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4FIRST dokumentiert (siehe (79)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4 und Woche 12 bei insgesamt über 70 %. Bis einschließlich Woche 12 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-118: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
EORTC QLQ-C30			
n	109	108	217
Rücklaufquote zu Baseline	109 (100,0)	108 (100,0)	217 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	85 (78,0)	82 (75,9)	167 (77,0)
Woche 8: Rücklaufquote	87 (79,8)	80 (74,1)	167 (77,0)
Woche 12: Rücklaufquote	85 (78,0)	86 (79,6)	171 (78,8)
Woche 24: Rücklaufquote	82 (75,2)	69 (63,9)	151 (69,6)
Woche 48: Rücklaufquote	77 (70,6)	64 (59,3)	141 (65,0)
Woche 96: Rücklaufquote	69 (63,3)	48 (44,4)	117 (53,9)
Rücklaufquote zu EOT	14 (12,8)	34 (31,5)	48 (22,1)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	9 (8,3)	10 (9,3)	19 (8,8)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	9 (8,3)	7 (6,5)	16 (7,4)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (7,3)	9 (8,3)	17 (7,8)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 22.10.2024

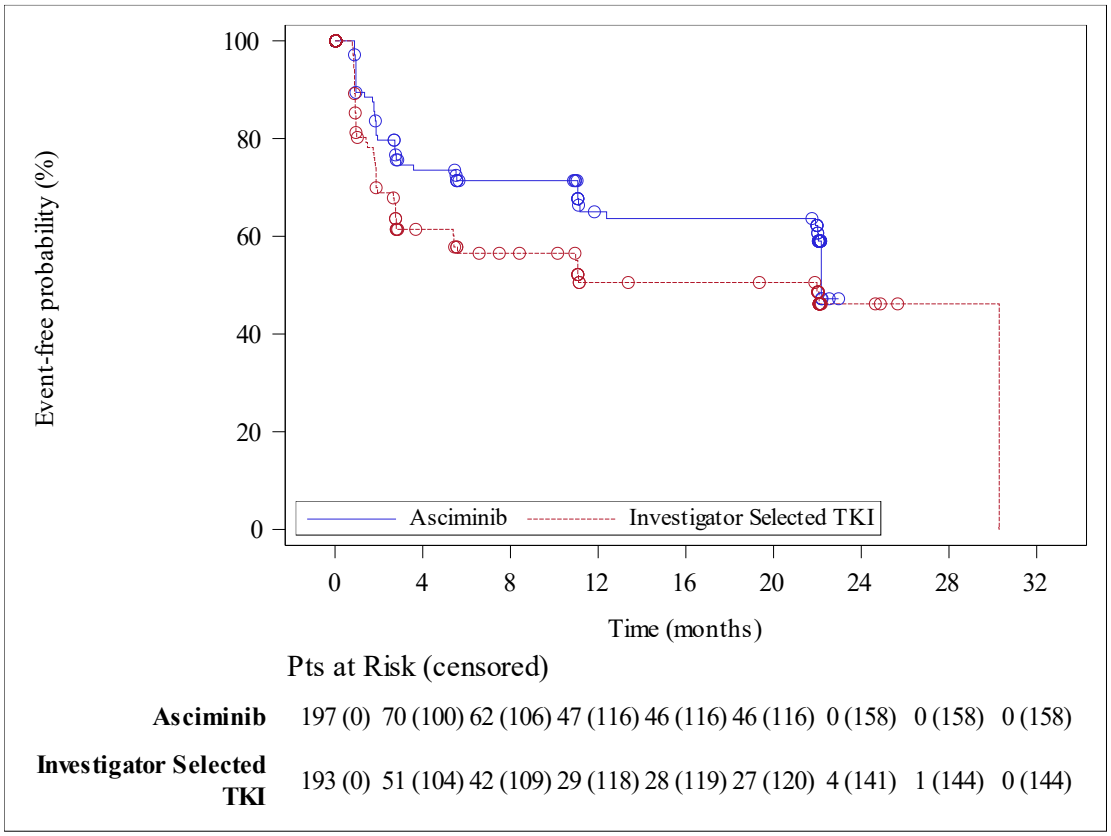
Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen bis einschließlich Woche 12 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 12 bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (MID=10)			
N*	197	193	0,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (19,8)	49 (25,4)	[0,45; 1,09]
			0,052
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	3,0 [1,8; 11,1]	1,8 [1,0; 2,8]	
Median	22,2 [22,0; n.b.]	22,0 [5,4; n.b.]	
75.	n.b. [22,2; n.b.]	30,3 [n. b.; n. b.]	
Körperliche Funktionsfähigkeit (MID=10)			
N*	197	193	0,54
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (12,7)	37 (19,2)	[0,32; 0,91]
			0,020
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	22,1 [2,0; n.b.]	2,8 [1,8; 11,0]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	22,1 [22,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Rollenfunktion (MID=10)			
N*	197	193	0,58
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (17,3)	41 (21,2)	[0,36; 0,93]
			0,025
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	5,4 [1,9; 22,1]	1,9 [1,0; 5,4]	
Median	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [6,7; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Emotionale Funktionsfähigkeit (MID=10)			
N*	197	193	0,68
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (14,7)	37 (19,2)	[0,42; 1,12]
			0,128

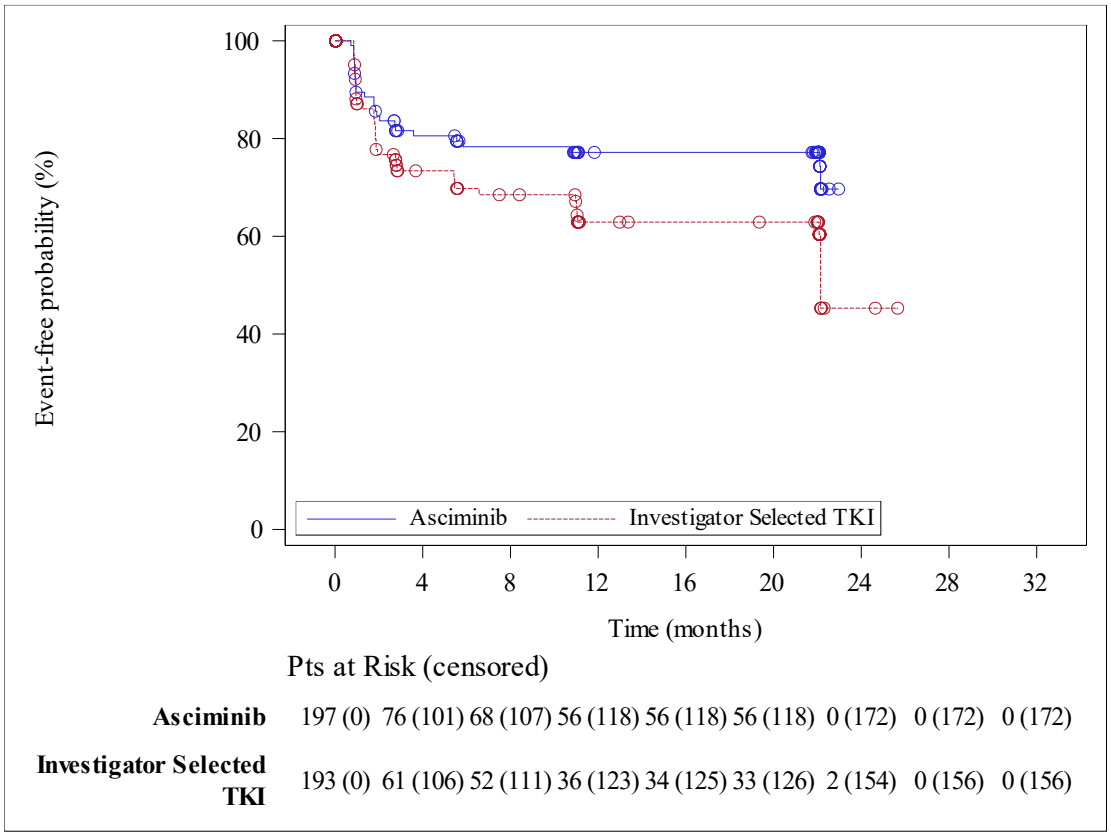
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	11,0 [2,8; n.b.]	5,5 [1,9; 11,0]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Kognitive Funktionsfähigkeit (MID=10)			
N*	197	193	0,73
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (20,3)	50 (25,9)	[0,47; 1,12]
			0,134
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	2,8 [1,8; 5,6]	2,8 [1,9; 5,6]	
Median	n.b. [22,1; n.b.]	11,1 [10,9; 22,1]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [22,2; n.b.]	
Soziale Funktionsfähigkeit (MID=10)			
N*	197	193	0,65
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (17,3)	46 (23,8)	[0,41; 1,01]
			0,043
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	2,8 [1,8; 22,1]	1,9 [1,7; 2,8]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	22,1 [5,4; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



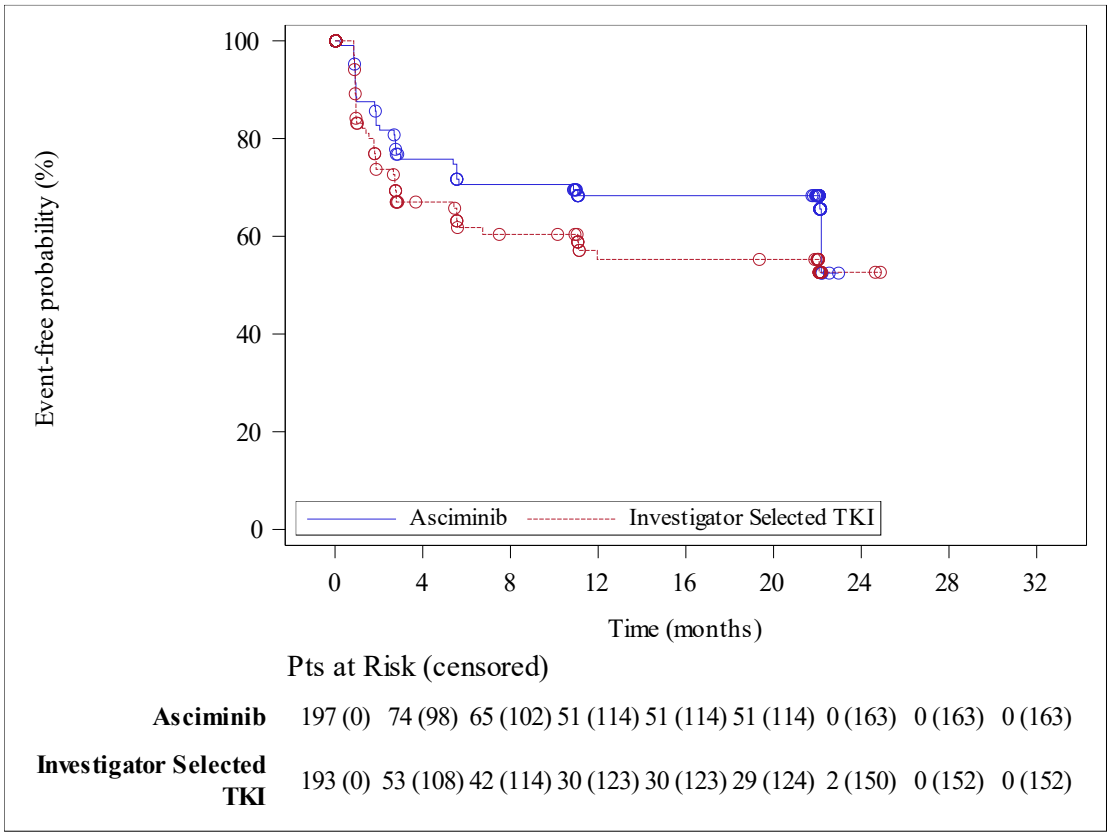
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) – ASC4FIRST



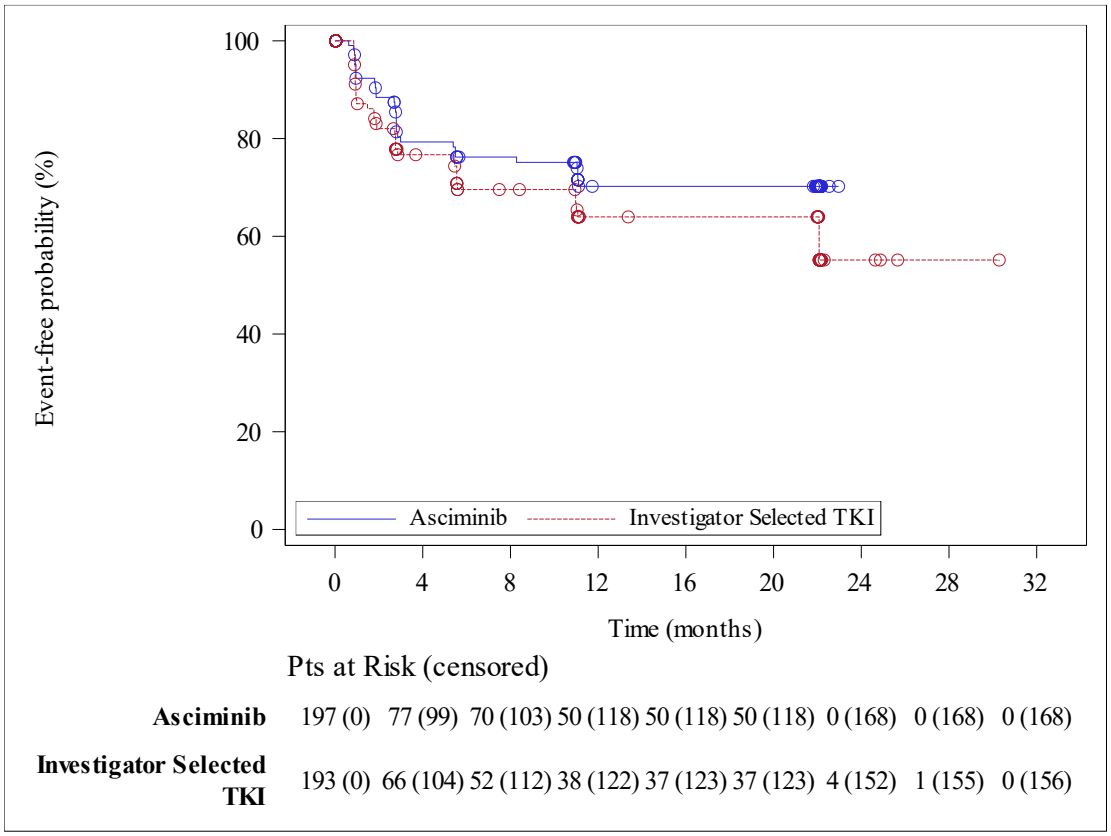
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (körperliche Funktionsfähigkeit) – ASC4FIRST



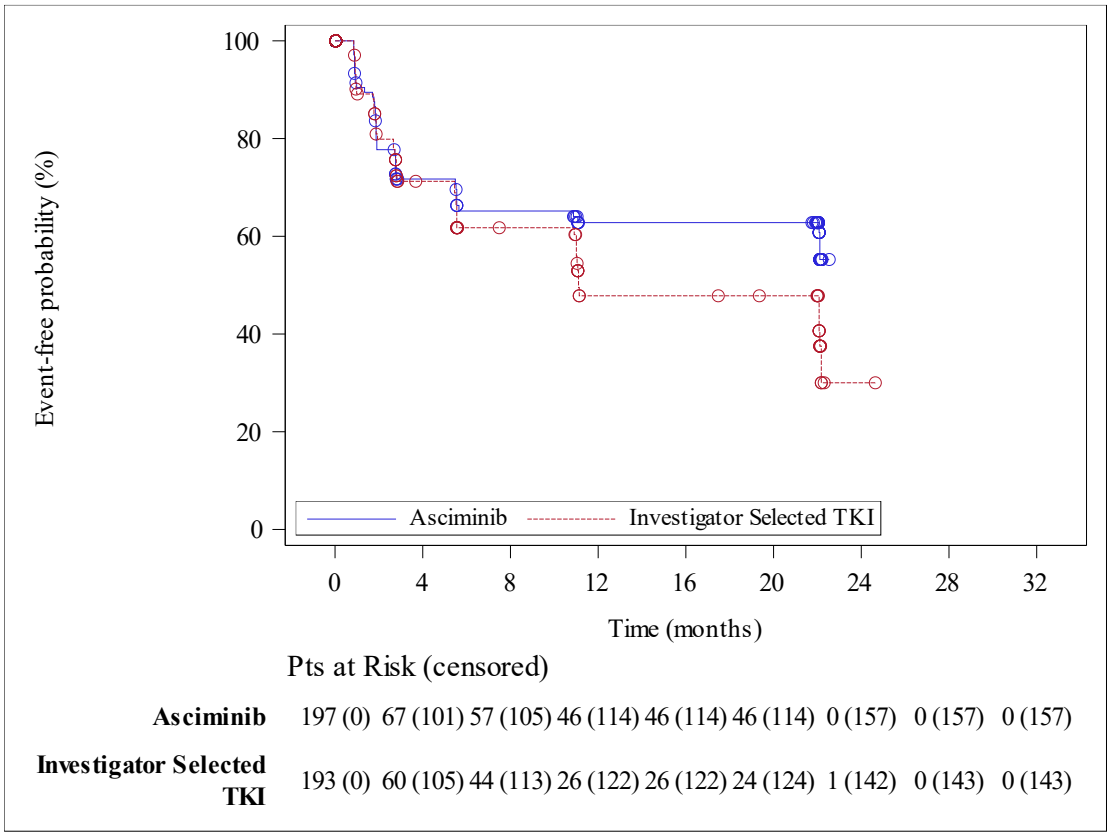
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Rollenfunktion) – ASC4FIRST



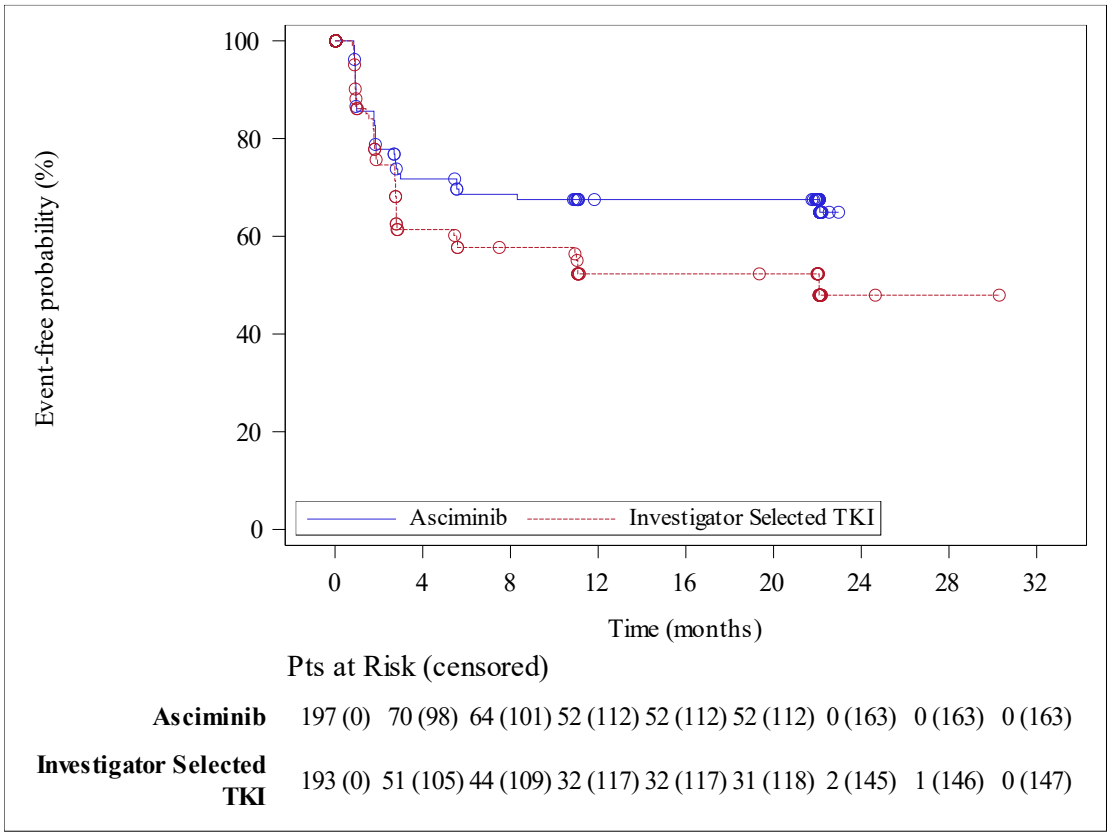
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale Funktionsfähigkeit) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- C30 um ≥ 10 Punkte (kognitive Funktionsfähigkeit) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit) – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-120: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	Gesamt (N = 568) n (%)
EORTC QLQ-C30			
Rücklaufquote zu Baseline	168 (59,2)	165 (58,1)	333 (58,6)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	244 (85,9)	247 (87,0)	491 (86,4)
Woche 4: Rücklaufquote	255 (89,8)	232 (81,7)	487 (85,7)
Woche 8: Rücklaufquote	175 (61,6)	150 (52,8)	325 (57,2)
Woche 12: Rücklaufquote	230 (81,0)	210 (73,9)	440 (77,5)
Woche 24: Rücklaufquote	210 (73,9)	191 (67,3)	401 (70,6)
Woche 48: Rücklaufquote	188 (66,2)	164 (57,7)	352 (62,0)
Woche 96: Rücklaufquote	31 (10,9)	34 (12,0)	65 (11,4)
Rücklaufquote zu EOT	18 (6,3)	29 (10,2)	47 (8,3)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	16 (5,6)	21 (7,4)	37 (6,5)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	9 (3,2)	16 (5,6)	25 (4,4)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (2,8)	15 (5,3)	23 (4,0)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Die erweiterte Rücklaufquote umfasst die Rücklaufquote nach der Randomisierung aber vor Beginn der Behandlung (wie Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline).
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 59,2 % im Asciminib-Arm und bei 58,1 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 bei über 80 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Rand-

omisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4START dokumentiert (siehe (78)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24 bei insgesamt über 70 %. Bis einschließlich EOT + 12 Wochen betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-121: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
EORTC QLQ-C30			
n	168	165	333
Rücklaufquote zu Baseline	168 (100,0)	165 (100,0)	333 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	151 (89,9)	132 (80,0)	283 (85,0)
Woche 8: Rücklaufquote	114 (67,9)	94 (57,0)	208 (62,5)
Woche 12: Rücklaufquote	143 (85,1)	130 (78,8)	273 (82,0)
Woche 24: Rücklaufquote	134 (79,8)	120 (72,7)	254 (76,3)
Woche 48: Rücklaufquote	114 (67,9)	109 (66,1)	223 (67,0)
Woche 96: Rücklaufquote	16 (9,5)	24 (14,5)	40 (12,0)
Rücklaufquote zu EOT	11 (6,5)	16 (9,7)	27 (8,1)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	15 (8,9)	11 (6,7)	26 (7,8)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	7 (4,2)	8 (4,8)	15 (4,5)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	7 (4,2)	9 (5,5)	16 (4,8)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes

Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 15.05.2025

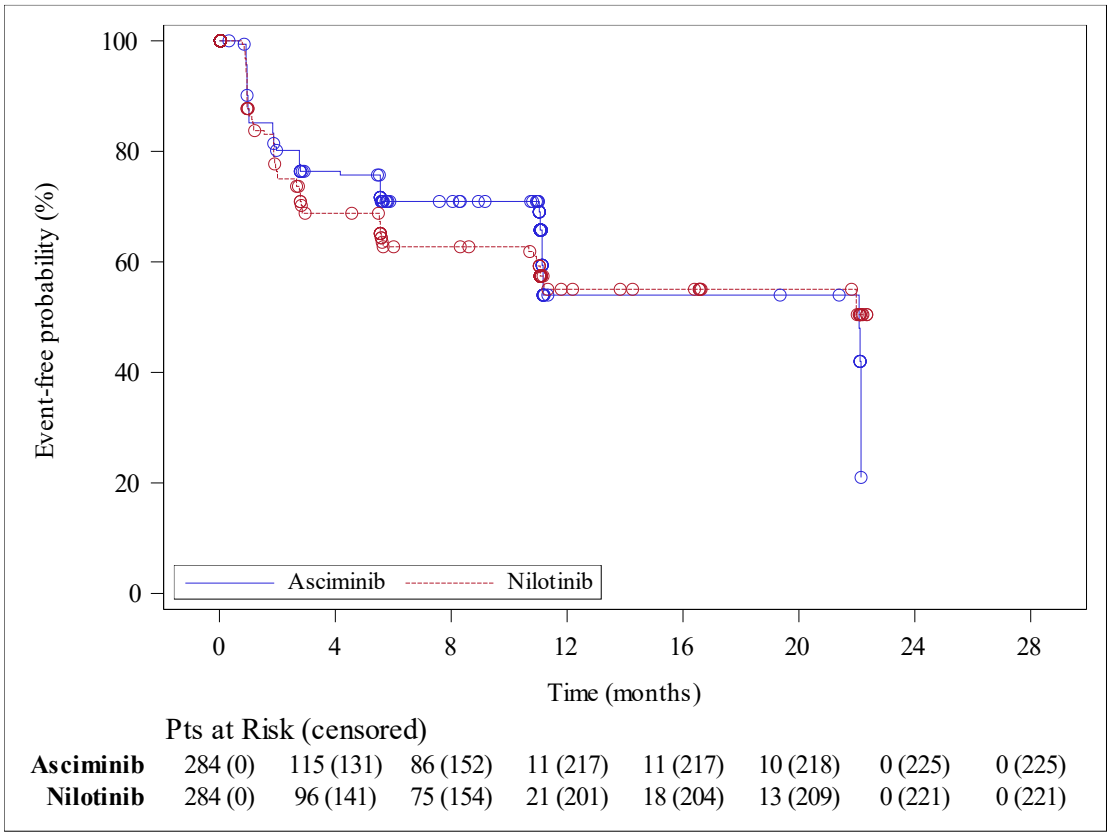
Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24 bei insgesamt über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag zu allen Wochen außer zu Woche 8 bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 284)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (MID=10)			
N*	284	284	0,89
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (20,8)	63 (22,2)	[0,62; 1,27]
			0,529
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	5,6 [1,9; 11,1]	2,7 [1,9; 5,5]	
Median	22,1 [11,1; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	
75.	22,1 [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Körperliche Funktionsfähigkeit (MID=10)			
N*	284	284	0,91
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (17,3)	50 (17,6)	[0,61; 1,35]
			0,616
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	5,6 [2,0; 11,1]	2,8 [1,1; 11,1]	
Median	n.b. [11,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Rollenfunktion (MID=10)			
N*	284	284	1,08
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	64 (22,5)	59 (20,8)	[0,76; 1,55]
			0,587
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,9 [1,8; 5,6]	2,8 [1,9; 5,6]	
Median	22,1 [11,1; n.b.]	22,1 [11,1; n.b.]	
75.	22,5 [22,1; n.b.]	22,3 [22,1; n.b.]	

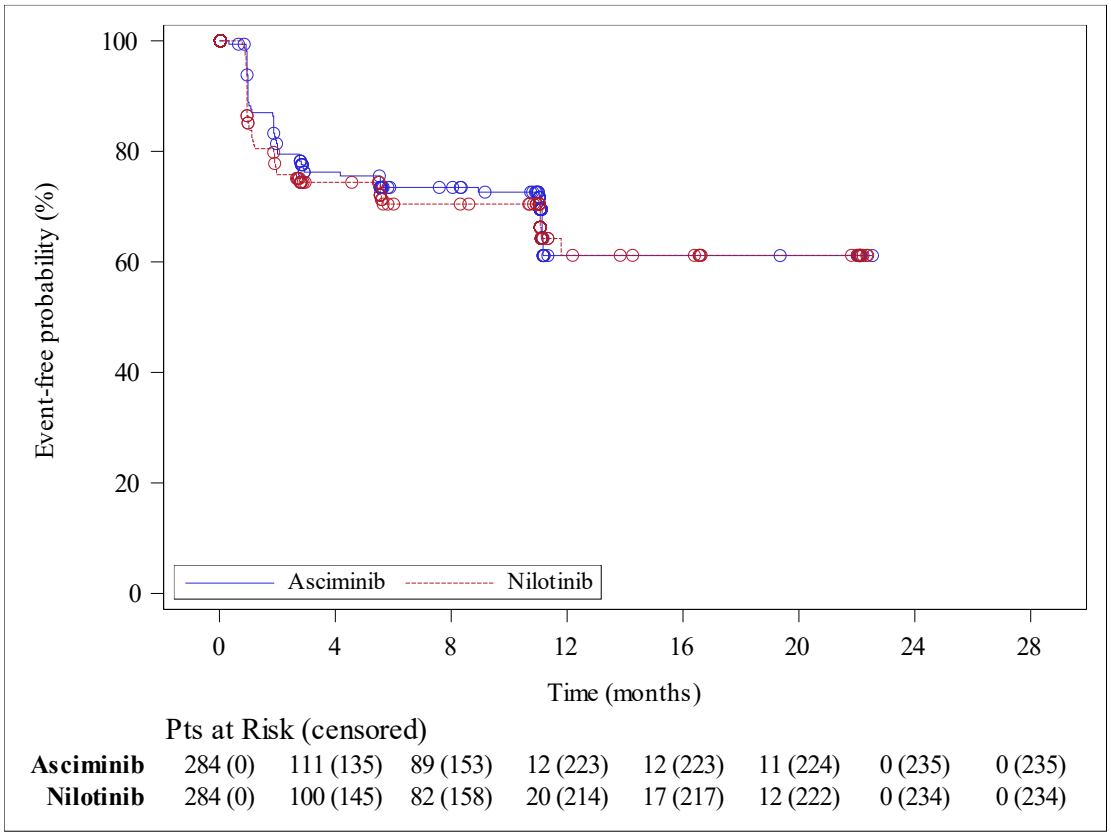
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktionsfähigkeit (MID=10)			
N*	284	284	0,65
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	47 (16,5)	59 (20,8)	[0,44; 0,96]
			0,120
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	8,0 [2,0; 11,1]	2,8 [2,0; 5,6]	
Median	n.b. [11,2; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Kognitive Funktionsfähigkeit (MID=10)			
N*	284	284	0,92
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	75 (26,4)	77 (27,1)	[0,67; 1,26]
			0,626
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,9 [1,8; 2,8]	2,0 [1,8; 2,8]	
Median	11,1 [11,0; 22,1]	11,1 [5,6; n.b.]	
75.	22,1 [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Soziale Funktionsfähigkeit (MID=10)			
N*	284	284	0,76
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	58 (20,4)	64 (22,5)	[0,53; 1,09]
			0,203
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	2,7 [1,9; 5,6]	1,9 [1,0; 2,8]	
Median	22,1 [11,2; n.b.]	n.b. [11,0; n.b.]	
75.	22,5 [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Baselinewert und Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



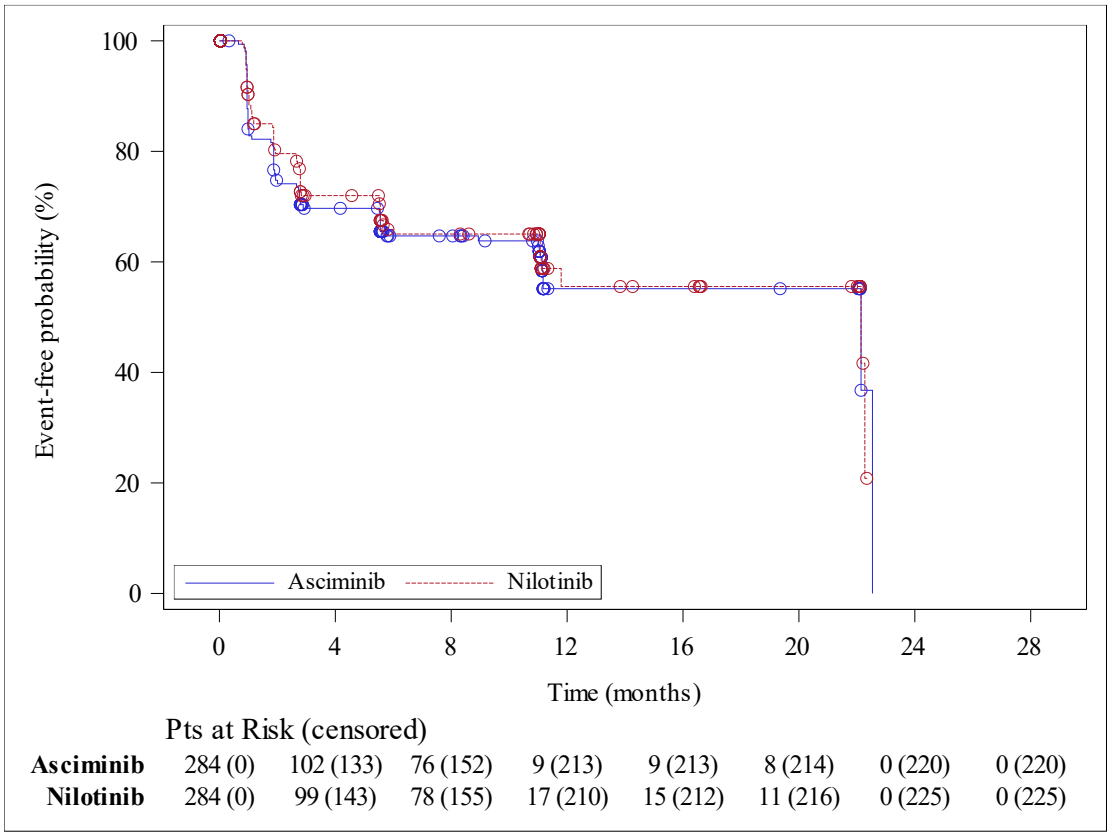
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) – ASC4START



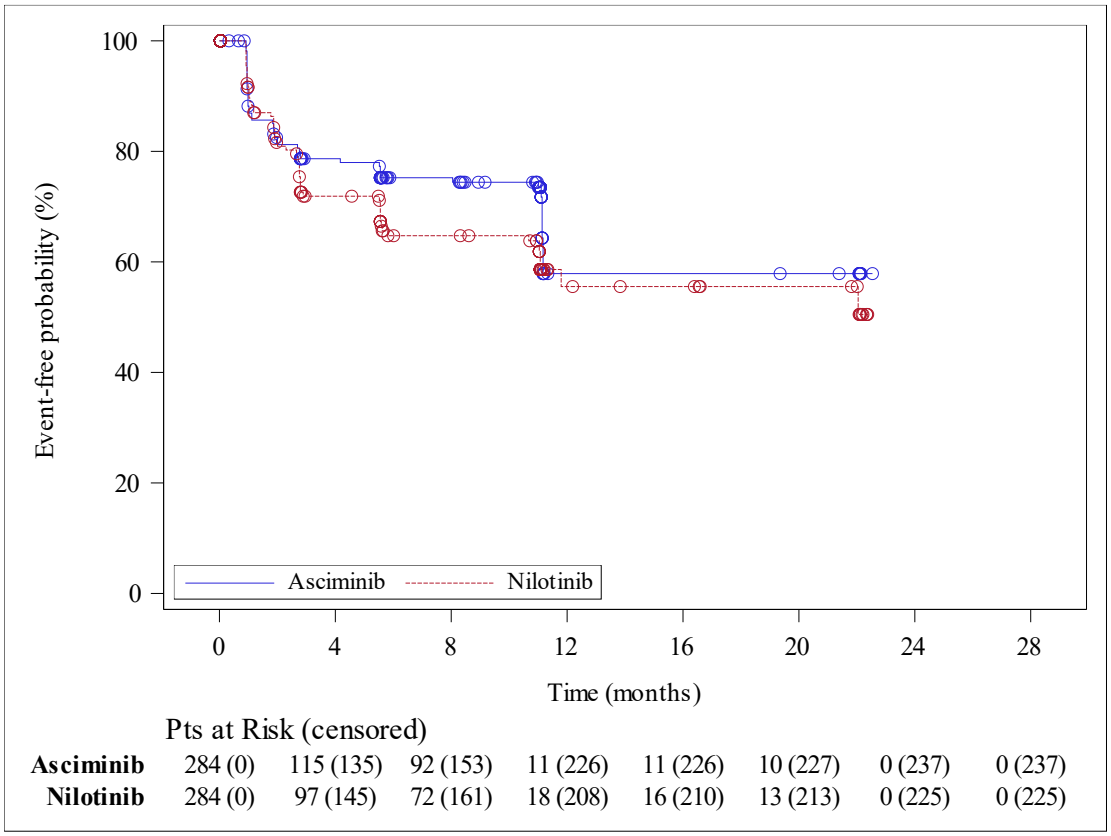
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (körperliche Funktionsfähigkeit) – ASC4START



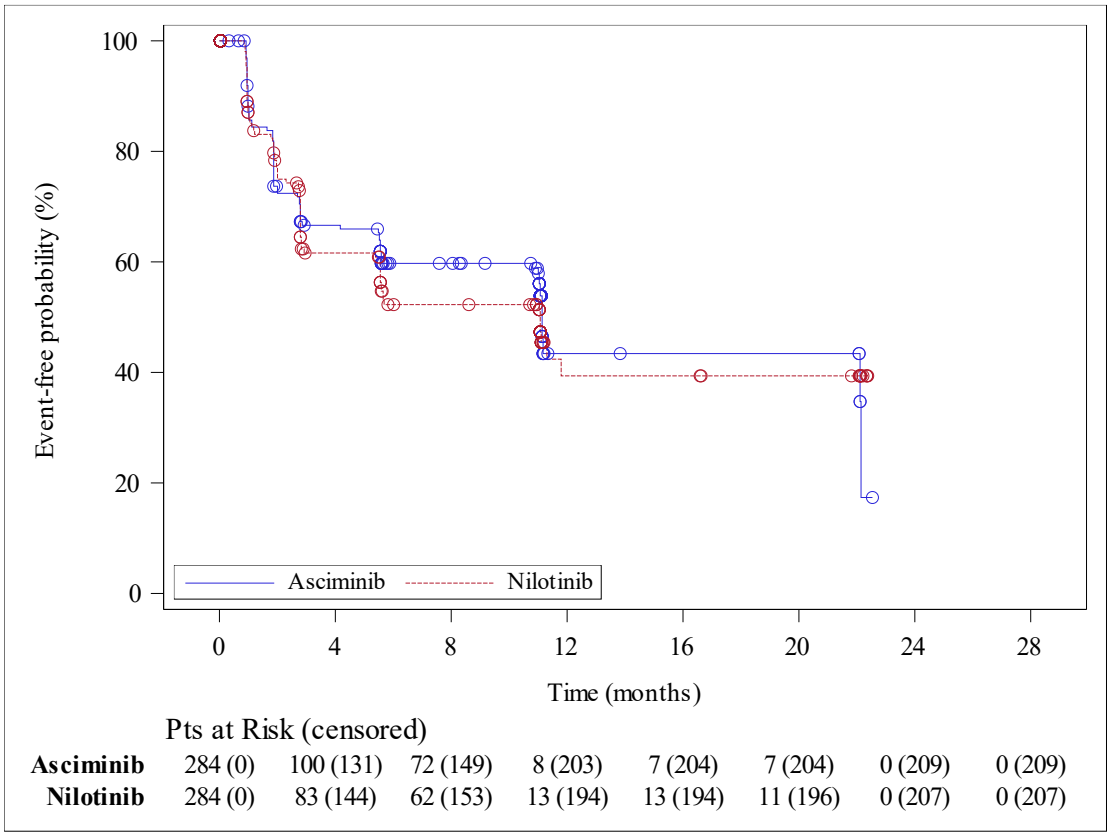
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Rollenfunktion) – ASC4START



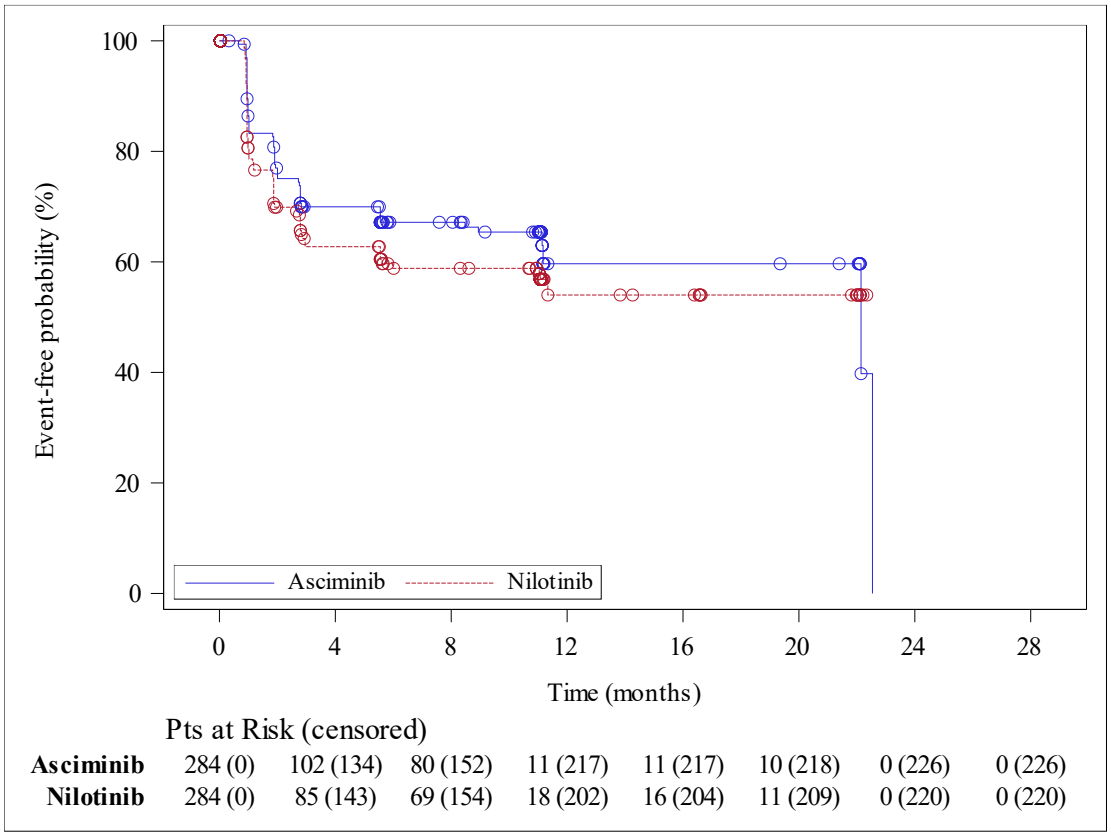
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale Funktionsfähigkeit) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (kognitive Funktionsfähigkeit) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit) – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte für einige der Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens:

- Körperliche Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,32; 0,91]; 0,020
- Rollenfunktion: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,36; 0,93]; 0,025
- Soziale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,41; 1,01]; 0,043

Bei allen verbleibenden Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 waren überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte zeigten sich in den gleichen Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse. Zusätzlich ergaben sich im Vergleich zur Hauptanalyse zwei statistisch signifikante Vorteile bei der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ und bei der Skala „Kognitive Funktionsfähigkeit“:

- Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,48; 1,02]; 0,018
- Körperliche Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,35; 0,89]; 0,013
- Rollenfunktion: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,34; 0,75]; < 0,001
- Kognitive Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,49; 0,99]; 0,034
- Soziale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,40; 0,87]; 0,003

Lediglich hinsichtlich der emotionalen Funktionsfähigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigten sich bei den Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Studie ASC4START

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigte sich analog zur Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich bei der Skala „Soziale Funktionsfähigkeit“ gemessen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,66 [0,50; 0,86]; 0,018) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4). Bei allen verbleibenden Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse war mit Ausnahme bei der Skala „Rollenfunktion“ keiner der Tests auf Heterogenität statistisch signifikant. Somit sind, bis auf die Skala „Rollenfunktion“, die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant. Beim Item „Rollenfunktion“ sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant.

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte für zwei der Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens:

- Emotionale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,50; 0,92]; 0,031
- Soziale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,54; 0,95]; 0,024

Bei allen verbleibenden Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

In der Sensitivitätsanalyse 1 war analog zur Hauptanalyse mit Ausnahme bei der Skala „Rollenfunktion“ keiner der Tests auf Heterogenität statistisch signifikant. Somit sind, bis auf die Skala „Rollenfunktion“, die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant. Bei der Skala „Rollenfunktion“ sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant.

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte für vier von sechs der Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens. Im Vergleich zur Hauptanalyse waren die Skalen „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ und „Körperliche Funktionsfähigkeit“ zusätzlich statistisch signifikant:

- Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,80 [0,62; 1,04]; 0,042
- Körperliche Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,74 [0,55; 0,99]; 0,038
- Emotionale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,54; 0,95]; 0,025
- Soziale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,52; 0,88]; 0,003

Bei allen verbleibenden Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

In der Sensitivitätsanalyse 2 war bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30-Fragebogen keiner der Tests auf Heterogenität statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich analog zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte bei der Skala „Soziale Funktionsfähigkeit" des EORTC QLQ-C30-Fragebogens. Im Vergleich zur Hauptanalyse war die Skala „Emotionale Funktionsfähigkeit" nicht mehr statistisch signifikant:

- Soziale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,56; 0,87]; 0,004

Bei allen verbleibenden Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

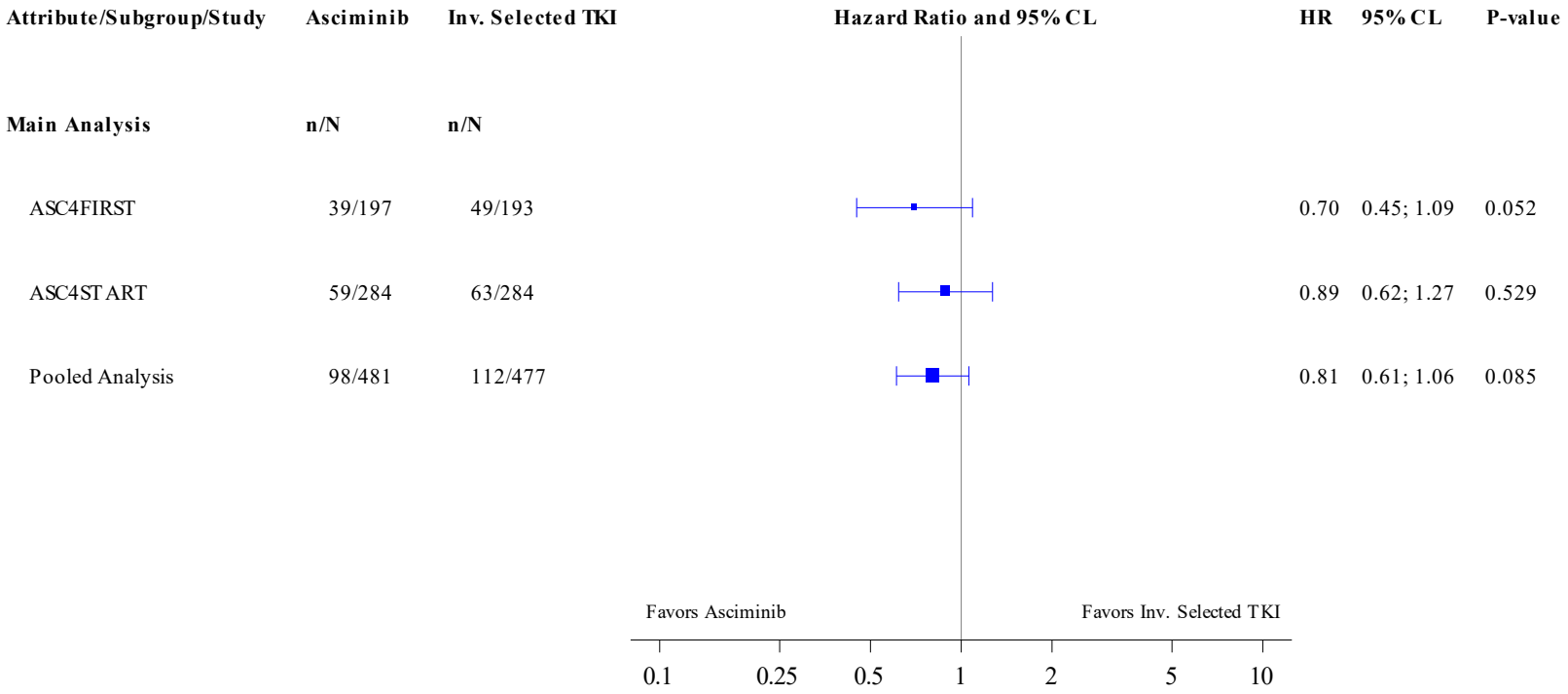
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (MID=10)				
N*	481	477	0,81	0,414
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	98 (20,4)	112 (23,5)	[0,61; 1,06]	
			0,085	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	4,2 [2,0; 11,1]	1,9 [1,8; 2,8]		
Median	22,1 [22,0; n.b.]	22,1 [11,1; n.b.]		
75.	n.b. [22,2; n.b.]	30,3 [n. b.; n. b.]		
Körperliche Funktionsfähigkeit (MID=10)				
N*	481	477	0,75	0,126
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	74 (15,4)	87 (18,2)	[0,55; 1,02]	
			0,069	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	8,9 [2,8; 22,1]	2,8 [1,8; 11,0]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Rollenfunktion (MID=10)				
N*	481	477	0,86	0,037
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	98 (20,4)	100 (21,0)	[0,65; 1,14]	
			0,350	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	2,8 [1,9; 5,6]	2,7 [1,9; 5,4]		
Median	22,2 [22,1; n.b.]	22,1 [11,8; n.b.]		
75.	n.b. [22,5; n.b.]	n.b. [22,3; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Hetero-genität p_H-Wert
Emotionale Funktionsfähigkeit (MID=10)				
N*	481	477	0,68	0,973
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	76 (15,8)	96 (20,1)	[0,50; 0,92]	
			0,031	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	8,3 [2,8; 11,1]	2,8 [2,7; 5,6]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Kognitive Funktionsfähigkeit (MID=10)				
N*	481	477	0,85	0,398
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	115 (23,9)	127 (26,6)	[0,65; 1,09]	
			0,196	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	2,0 [1,9; 2,8]	2,7 [1,9; 2,8]		
Median	22,1 [11,1; n.b.]	11,1 [5,7; 22,1]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [22,2; n.b.]		
Soziale Funktionsfähigkeit (MID=10)				
N*	481	477	0,72	0,565
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	92 (19,1)	110 (23,1)	[0,54; 0,95]	
			0,024	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	2,7 [1,9; 5,6]	1,9 [1,2; 2,8]		
Median	22,5 [22,1; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]		
75.	n.b. [22,5; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT),vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-Score.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Global health status/QoL (MID=10)

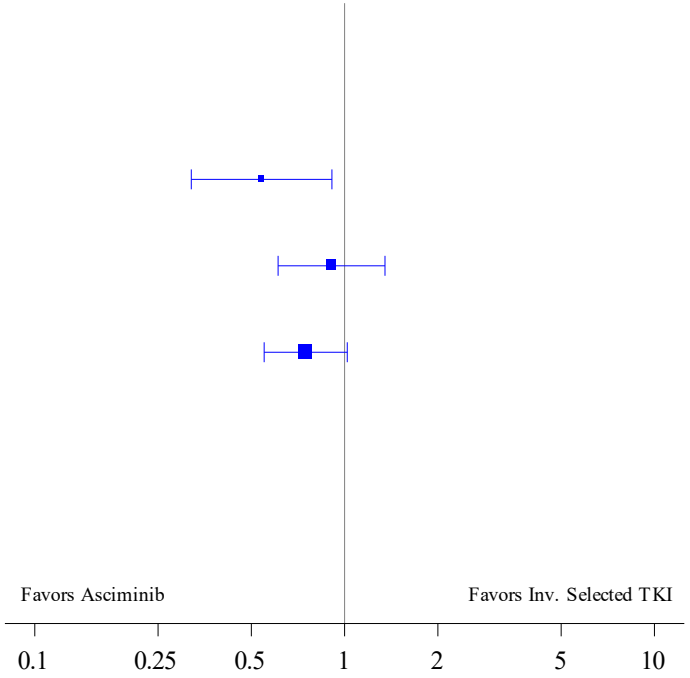


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Physical functioning (MID=10)

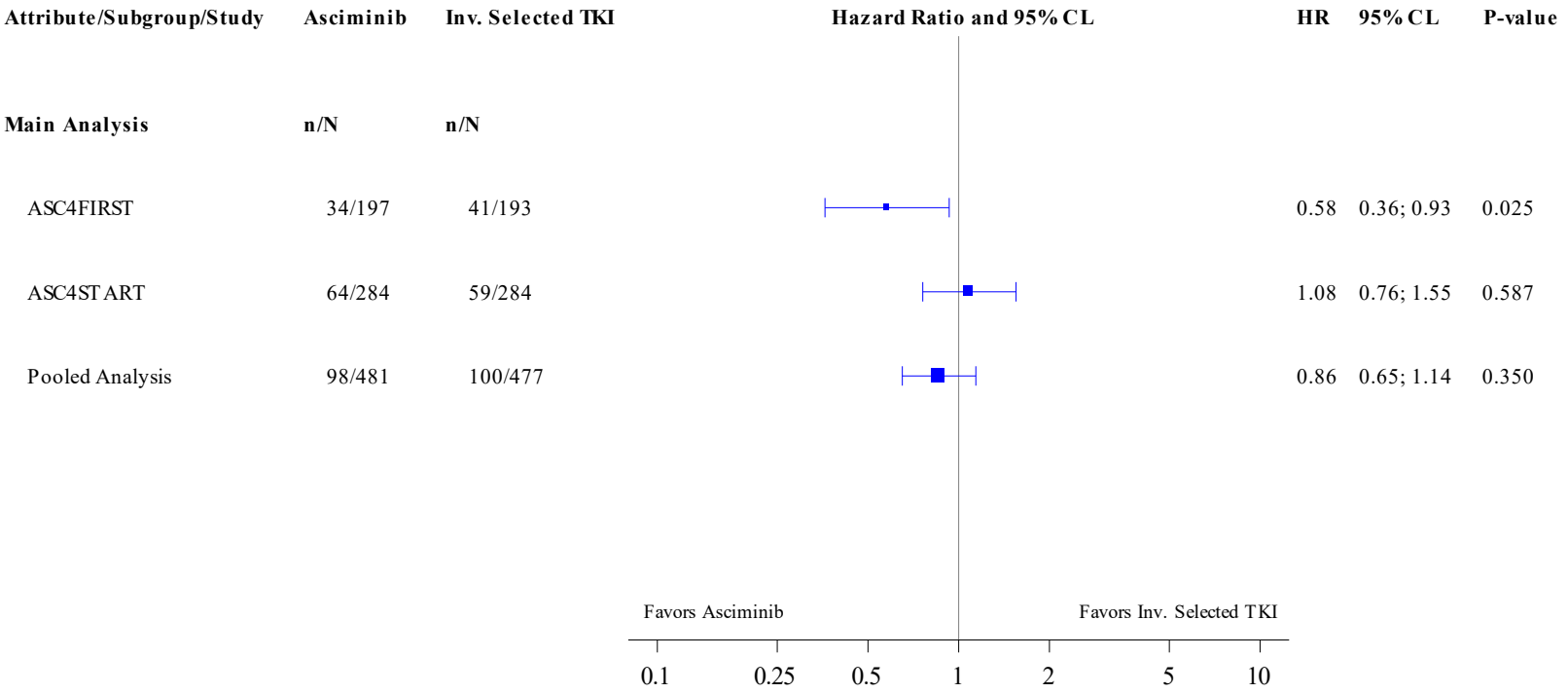
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	25/197	37/193	0.54	0.32; 0.91	0.020
ASC4START	49/284	50/284	0.91	0.61; 1.35	0.616
Pooled Analysis	74/481	87/477	0.75	0.55; 1.02	0.069



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-85: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (körperliche Funktionsfähigkeit) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Role functioning (MID=10)

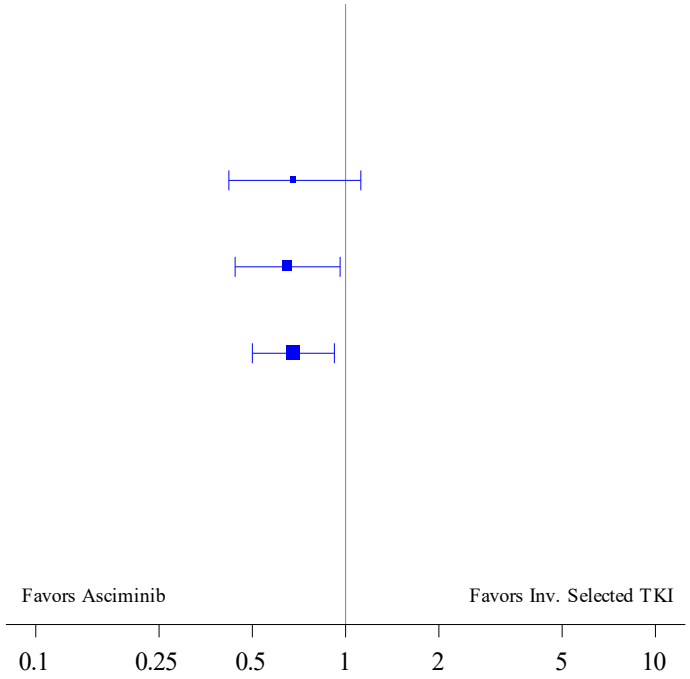


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-86: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Emotional functioning (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	29/197	37/193	0.68	0.42; 1.12	0.128
ASC4START	47/284	59/284	0.65	0.44; 0.96	0.120
Pooled Analysis	76/481	96/477	0.68	0.50; 0.92	0.031

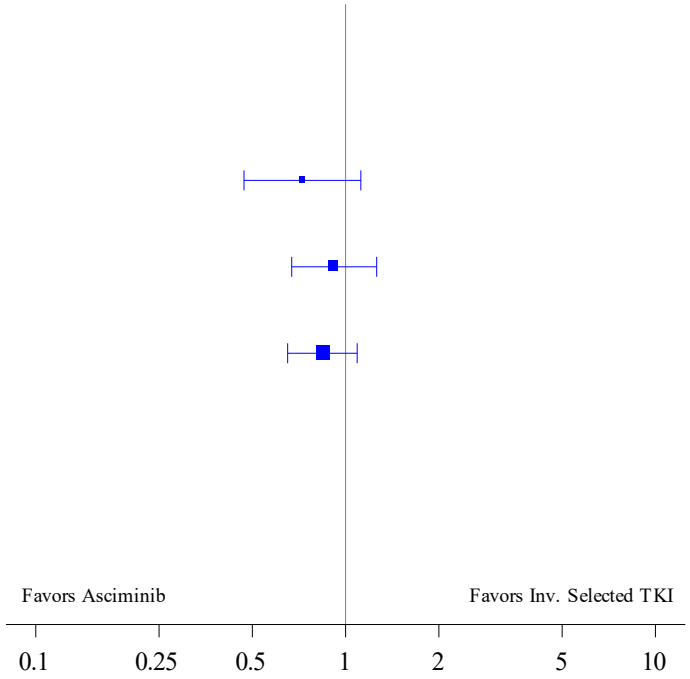


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-87: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktionsfähigkeit) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Cognitive functioning (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	40/197	50/193	0.73	0.47; 1.12	0.134
ASC4START	75/284	77/284	0.92	0.67; 1.26	0.626
Pooled Analysis	115/481	127/477	0.85	0.65; 1.09	0.196

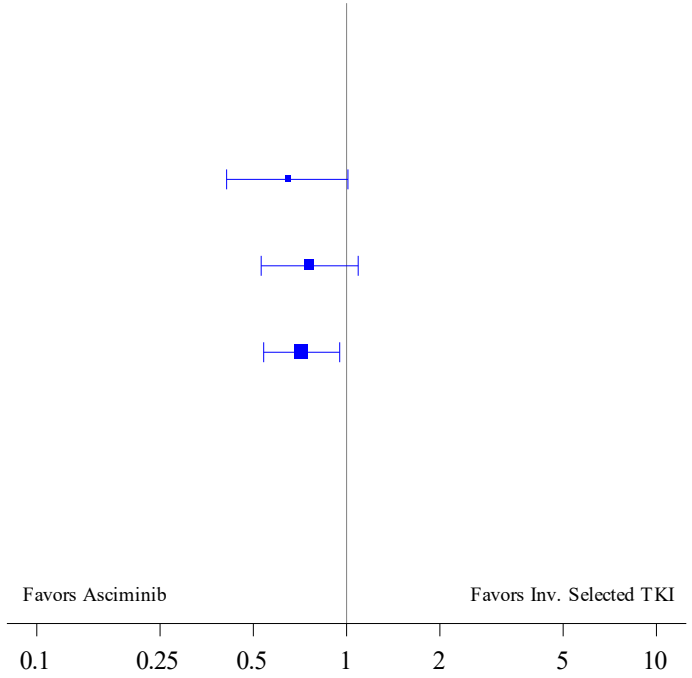


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-88: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktionsfähigkeit) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Social functioning (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	34/197	46/193	0.65	0.41; 1.01	0.043
ASC4START	58/284	64/284	0.76	0.53; 1.09	0.203
Pooled Analysis	92/481	110/477	0.72	0.54; 0.95	0.024



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-89: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (soziale Funktionsfähigkeit) um ≥ 10 Punkte aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.12 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 – RCT

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.10 beschrieben wurde, dient der EORTC QLQ-CML24 nicht als eigenständiger Fragebogen, sondern soll den EORTC QLQ-C30 Fragebogen mit Fragen ergänzen, die spezifisch für CML-Patienten entwickelt wurden. Neben der Skala zur Symptomlast (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10) werden mit dem EORTC QLQ-CML24 die folgenden Skalen/Items zur Lebensqualität von den Patienten für die vergangene Woche bewertet (63): • Probleme mit dem Körperbild (Einzelitem) • Auswirkungen auf das tägliche Leben (Skala mit 3 Items) • Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung (Skala mit 4 Items) • Zufriedenheit mit der Versorgung/Information (Skala mit 2 Items) • Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (Einzelitem) Mit Ausnahme der Skala zur Zufriedenheit mit der Versorgung/Information gibt der Fragebogen direkt die von CML-Patienten selbst bewertete gesundheitsbezogenen Lebensqualität wieder. Somit ist er als patientenrelevant einzustufen. Die Skala zur Zufriedenheit mit der Versorgung/Information ist nicht patientenrelevant und wird in diesem Dossier lediglich ergänzend dargestellt. Eine Zunahme des Scores spiegelt eine Verschlechterung bei den folgenden Skalen/Items wider: Probleme mit dem Körperbild, Auswirkungen auf das tägliche Leben und Sorgen/Stimmung. Eine Abnahme des Scores spiegelt wiederum eine Verschlechterung bei den folgenden Skalen/Items wider: Zufriedenheit mit der Versorgung/Information und dem sozialen Leben. <u>Auswertungen zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24</u> • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung der Lebensqualität um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 15 Punkten) aufgetreten war, wurden zum letzten Datum, an dem der jeweilige Fragebogen ausgefüllt wurde (Visiten der Behandlungsphase), zensiert. Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden an Tag 1 zensiert. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Die Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. *Hauptanalyse*:

Studie	Operationalisierung
	• 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 gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)) *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 1*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation mit erweiterter Baseline: Fehlende Werte zu Baseline wurden durch den letzten erhobenen Wert vor oder am Tag des Behandlungsbeginns ersetzt, sofern eine solche Bewertung vorlag. • 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 gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)) *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 2*: • Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: • Fehlende Werte zu Baseline wurden mittels multipler Imputation (PROC MI) unter der MAR-Annahme ersetzt. Aufgrund des indirekten Zusammenhangs wurde die multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by"-Argument, durchgeführt. Weitere demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) gingen als Variablen ins Modell ein. • 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 gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)) *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4:* Die Veränderung seit Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im separaten Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 patientenberichteten Endpunkt für beide Studien als hoch eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-126: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
EORTC QLQ-CML24			
Rücklaufquote zu Baseline	106 (53,8)	103 (53,4)	209 (53,6)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	146 (74,1)	143 (74,1)	289 (74,1)
Woche 4: Rücklaufquote	155 (78,7)	149 (77,2)	304 (77,9)
Woche 8: Rücklaufquote	137 (69,5)	126 (65,3)	263 (67,4)
Woche 12: Rücklaufquote	143 (72,6)	139 (72,0)	282 (72,3)
Woche 24: Rücklaufquote	136 (69,0)	109 (56,5)	245 (62,8)
Woche 48: Rücklaufquote	132 (67,0)	102 (52,8)	234 (60,0)
Woche 96: Rücklaufquote	111 (56,3)	69 (35,8)	180 (46,2)
Rücklaufquote zu EOT	20 (10,2)	43 (22,3)	63 (16,2)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	10 (5,1)	14 (7,3)	24 (6,2)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	10 (5,1)	10 (5,2)	20 (5,1)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	9 (4,6)	12 (6,2)	21 (5,4)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-CML24-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 53,8 % im Asciminib-Arm und bei 53,4 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 schon bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind

im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4FIRST dokumentiert (siehe (79)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4 und Woche 12 bei über 70 % Bis einschließlich Woche 12 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-127: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
EORTC QLQ-CML24			
n	106	103	209
Rücklaufquote zu Baseline	106 (100,0)	103 (100,0)	209 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	81 (76,4)	77 (74,8)	158 (75,6)
Woche 8: Rücklaufquote	84 (79,2)	75 (72,8)	159 (76,1)
Woche 12: Rücklaufquote	84 (79,2)	82 (79,6)	166 (79,4)
Woche 24: Rücklaufquote	78 (73,6)	66 (64,1)	144 (68,9)
Woche 48: Rücklaufquote	75 (70,8)	60 (58,3)	135 (64,6)
Woche 96: Rücklaufquote	66 (62,3)	47 (45,6)	113 (54,1)
Rücklaufquote zu EOT	14 (13,2)	33 (32,0)	47 (22,5)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	9 (8,5)	10 (9,7)	19 (9,1)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	9 (8,5)	7 (6,8)	16 (7,7)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (7,5)	8 (7,8)	16 (7,7)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 22.10.2024

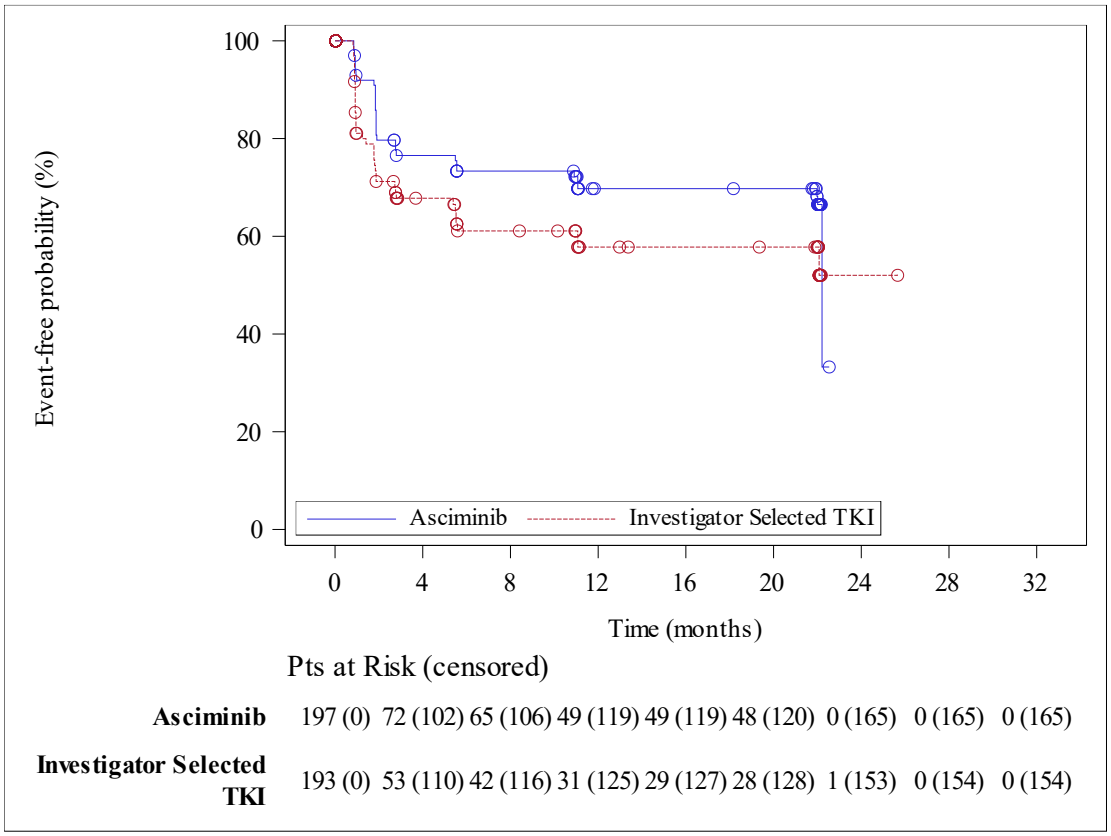
Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-CML24-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen bis einschließlich Woche 12 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 24 bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Probleme mit dem Körperbild (MID=15)			
N*	197	193	0,67
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (16,2)	39 (20,2)	[0,41; 1,08]
			0,057
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	5,6 [1,9; 22,2]	1,8 [1,0; 5,5]	
Median	22,2 [22,2; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	
75.	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Auswirkungen auf das tägliche Leben (MID=15)			
N*	197	193	0,44
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (8,1)	32 (16,6)	[0,24; 0,81]
			0,005
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [11,0; n.b.]	5,5 [1,8; 11,1]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung (MID=15)			
N*	197	193	0,60
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (14,2)	35 (18,1)	[0,36; 0,99]
			0,069
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	11,8 [2,8; 22,2]	5,4 [1,8; 11,0]	
Median	22,2 [22,2; n.b.]	n.b. [22,0; n.b.]	
75.	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Zufriedenheit mit der Versorgung und Information (MID=15)			
N*	197	193	1,06
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (25,9)	34 (17,6)	[0,67; 1,69]
			0,100

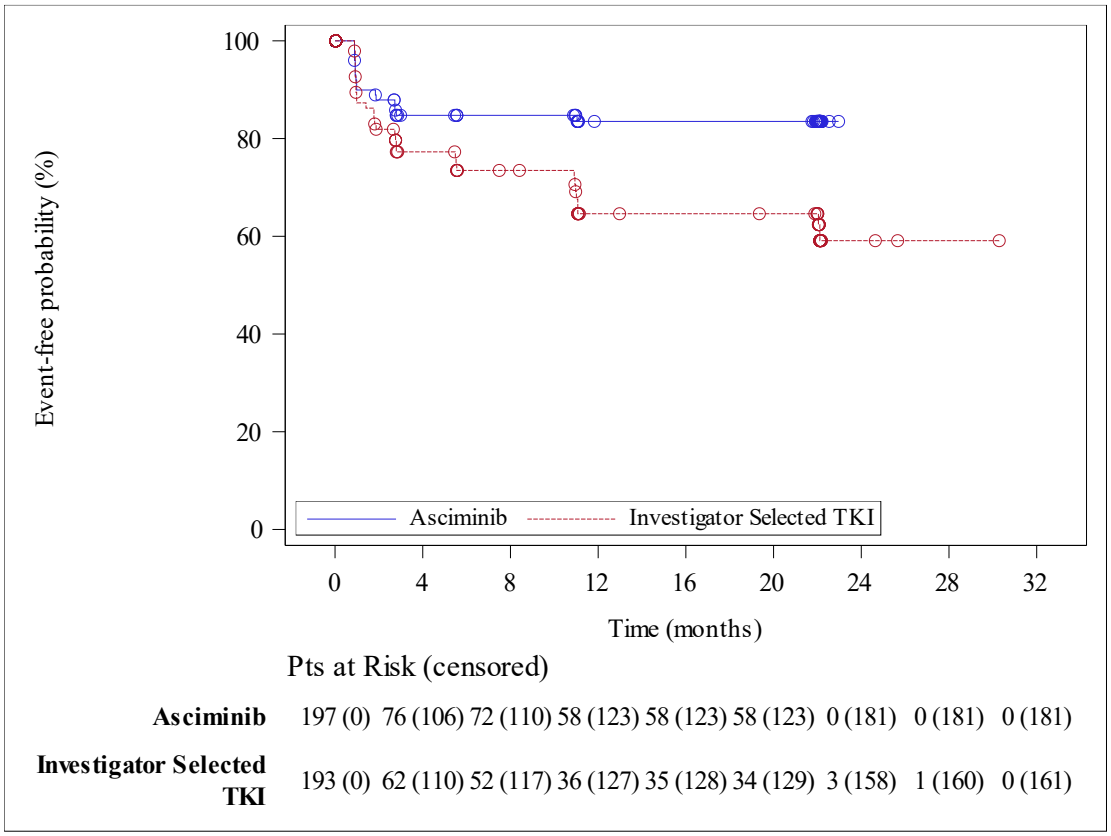
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,7 [1,0; 1,9]	1,8 [1,0; 2,8]	
Median	11,1 [2,8; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (MID=15)			
N*	197	193	1,06
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (19,8)	33 (17,1)	[0,65; 1,73]
			0,791
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	2,6 [1,0; 9,2]	2,8 [1,8; 10,9]	
Median	n.b. [11,1; n.b.]	25,7 [n. b.; n. b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	25,7 [n. b.; n. b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



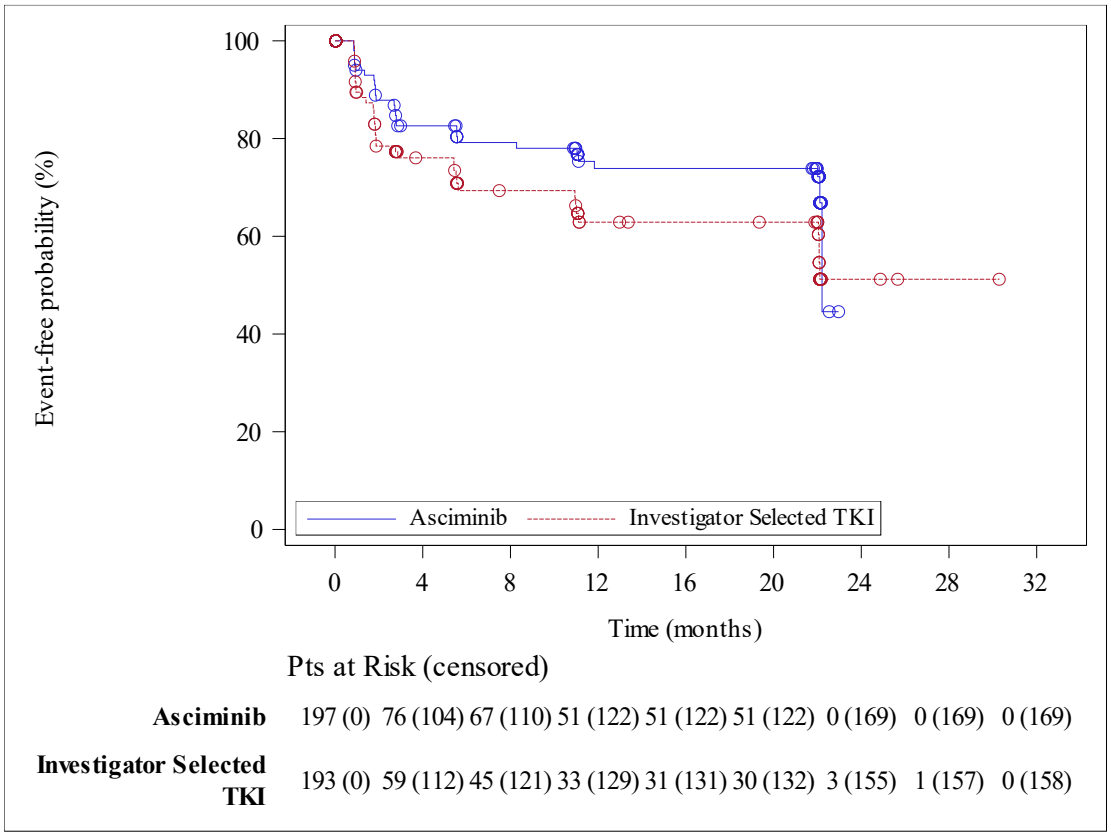
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Probleme mit dem Körperbild) – ASC4FIRST



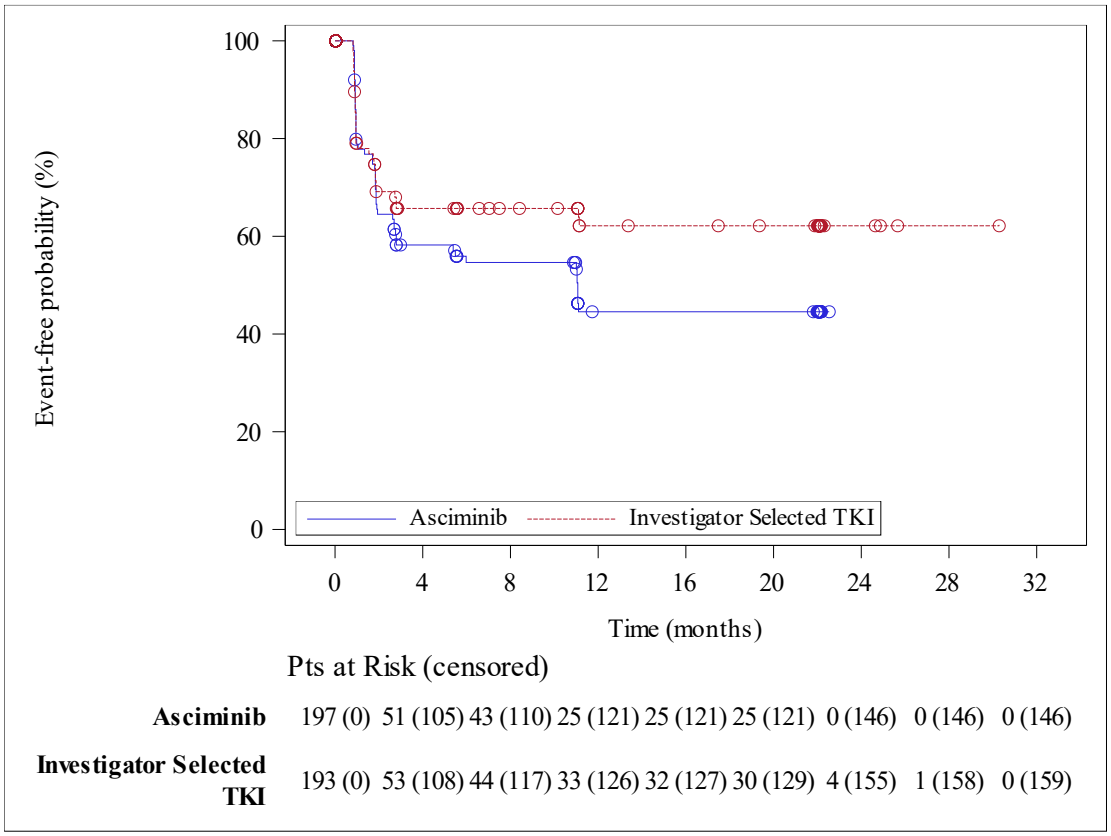
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben) – ASC4FIRST



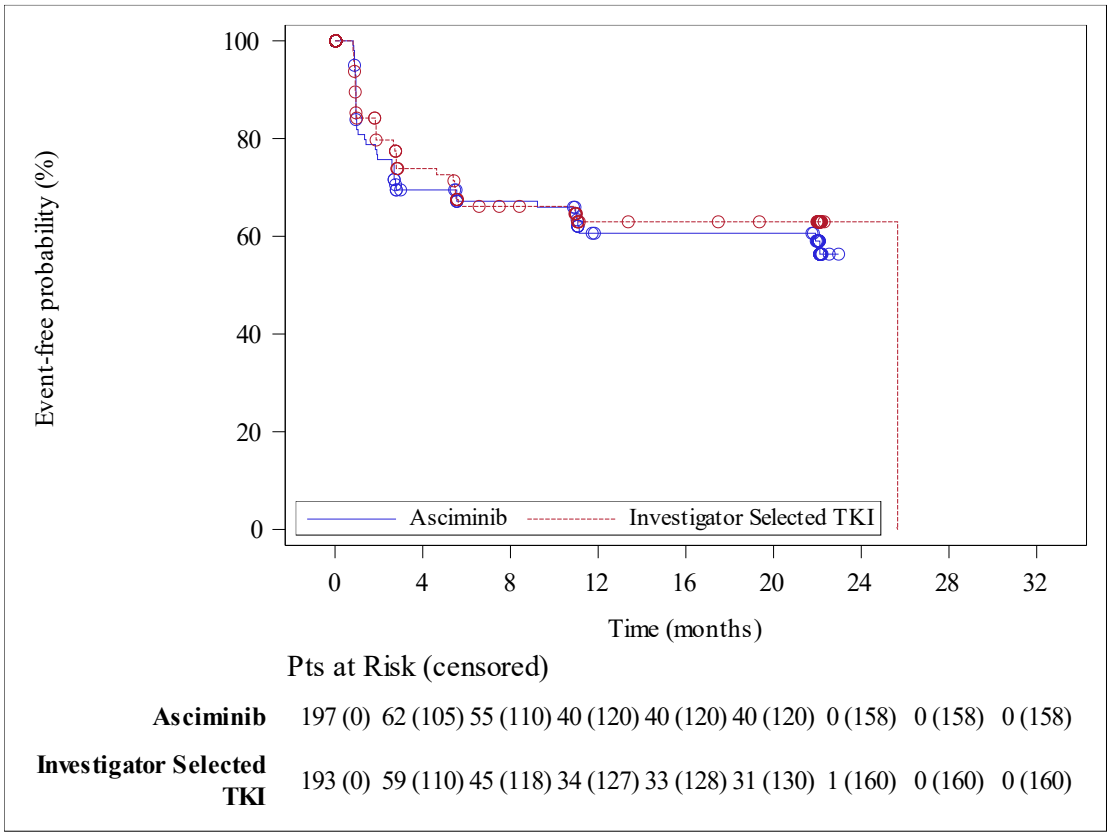
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit der Versorgung und Information) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit dem sozialen Leben) – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-129: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	Gesamt (N = 568) n (%)
EORTC QLQ-CML24			
Rücklaufquote zu Baseline	161 (56,7)	157 (55,3)	318 (56,0)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	230 (81,0)	230 (81,0)	460 (81,0)
Woche 4: Rücklaufquote	251 (88,4)	227 (79,9)	478 (84,2)
Woche 8: Rücklaufquote	171 (60,2)	149 (52,5)	320 (56,3)
Woche 12: Rücklaufquote	224 (78,9)	207 (72,9)	431 (75,9)
Woche 24: Rücklaufquote	209 (73,6)	188 (66,2)	397 (69,9)
Woche 48: Rücklaufquote	186 (65,5)	164 (57,7)	350 (61,6)
Woche 96: Rücklaufquote	30 (10,6)	34 (12,0)	64 (11,3)
Rücklaufquote zu EOT	18 (6,3)	28 (9,9)	46 (8,1)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	15 (5,3)	21 (7,4)	36 (6,3)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	8 (2,8)	16 (5,6)	24 (4,2)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (2,8)	15 (5,3)	23 (4,0)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Die erweiterte Rücklaufquote umfasst die Rücklaufquote nach der Randomisierung aber vor Beginn der Behandlung (wie Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline).
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-CML24-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 56,7 % im Asciminib-Arm und bei 55,3 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 4 schon bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind

im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4START dokumentiert (siehe (78)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 4 und Woche 12 bei über 70 % Bis einschließlich EOT + 12 Wochen betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-130: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-CML24 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
EORTC QLQ-CML24			
n	161	157	318
Rücklaufquote zu Baseline	161 (100,0)	157 (100,0)	318 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote	145 (90,1)	127 (80,9)	272 (85,5)
Woche 8: Rücklaufquote	108 (67,1)	91 (58,0)	199 (62,6)
Woche 12: Rücklaufquote	133 (82,6)	124 (79,0)	257 (80,8)
Woche 24: Rücklaufquote	130 (80,7)	113 (72,0)	243 (76,4)
Woche 48: Rücklaufquote	110 (68,3)	105 (66,9)	215 (67,6)
Woche 96: Rücklaufquote	15 (9,3)	24 (15,3)	39 (12,3)
Rücklaufquote zu EOT	10 (6,2)	16 (10,2)	26 (8,2)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	13 (8,1)	10 (6,4)	23 (7,2)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	6 (3,7)	7 (4,5)	13 (4,1)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	7 (4,3)	8 (5,1)	15 (4,7)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes

Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 15.05.2025

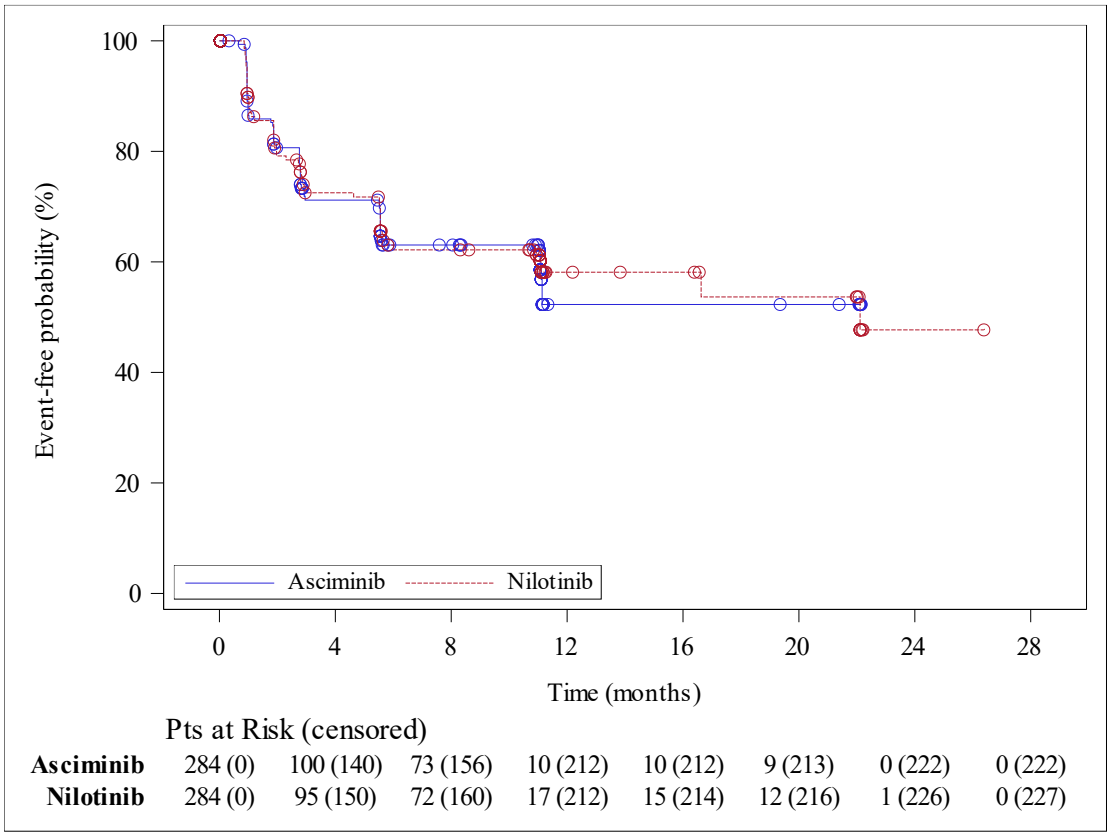
Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-CML24-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich EOT + 12 Wochen bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Probleme mit dem Körperbild (MID=15)			
N*	284	284	1,03
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	62 (21,8)	57 (20,1)	[0,72; 1,48]
			0,874
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	2,8 [1,9; 5,6]	2,9 [1,9; 5,6]	
Median	n.b. [11,1; n.b.]	22,1 [11,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Auswirkungen auf das tägliche Leben (MID=15)			
N*	284	284	0,67
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (14,8)	54 (19,0)	[0,44; 1,00]
			0,106
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	11,0 [5,6; 11,2]	2,8 [1,9; 5,8]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [11,3; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung (MID=15)			
N*	284	284	1,15
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (10,9)	24 (8,5)	[0,67; 1,97]
			0,417
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	11,2 [8,9; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

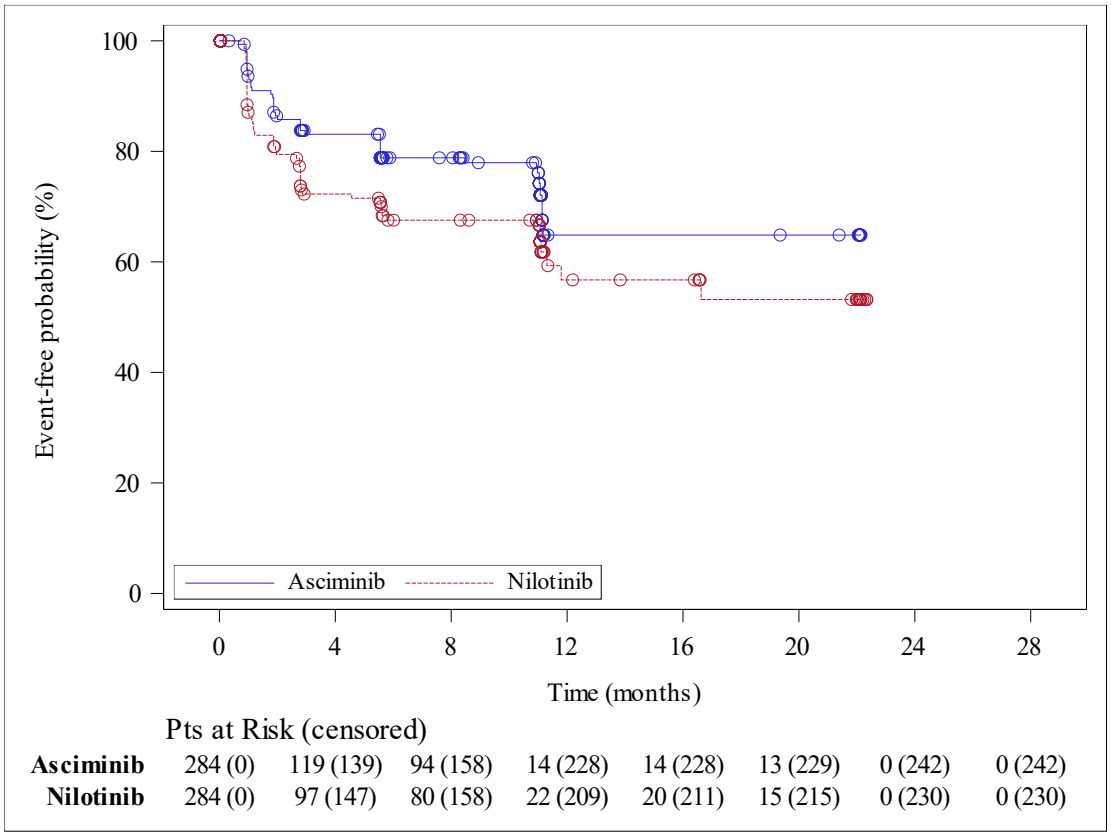
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Zufriedenheit mit der Versorgung und Information (MID=15)			
N*	284	284	1,19
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	52 (18,3)	39 (13,7)	[0,78; 1,80]
			0,332
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	5,6 [2,8; 11,0]	5,6 [2,8; n.b.]	
Median	13,1 [11,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (MID=15)			
N*	284	284	1,10
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	79 (27,8)	70 (24,6)	[0,80; 1,52]
			0,599
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,1 [1,0; 2,0]	1,9 [1,0; 2,0]	
Median	11,1 [5,6; n.b.]	11,3 [3,0; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Baselinewert und Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



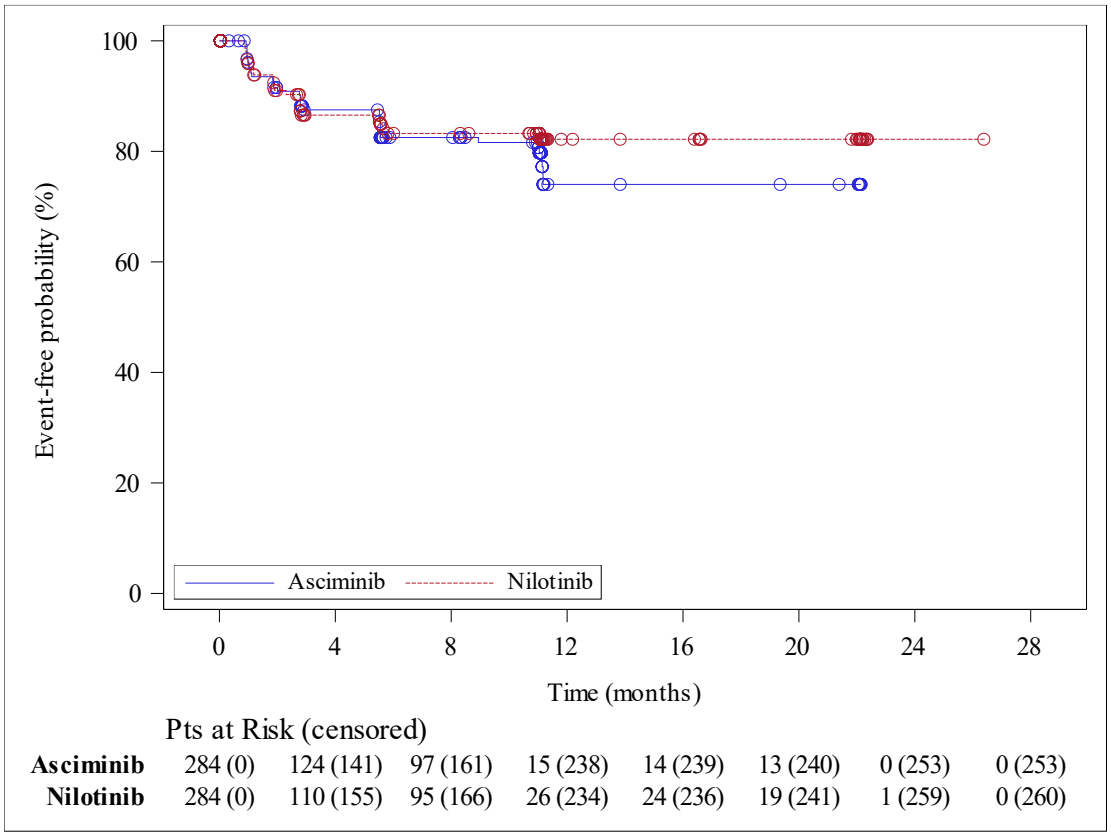
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Probleme mit dem Körperbild) – ASC4START



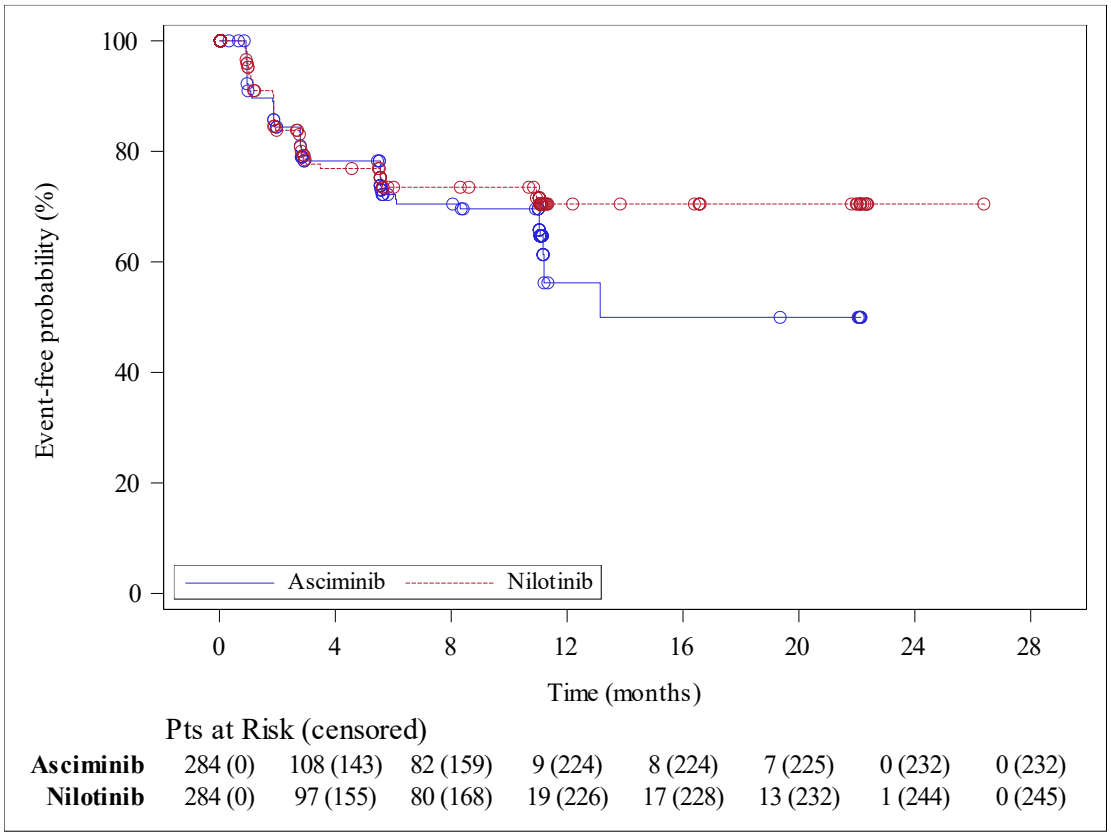
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben) – ASC4START



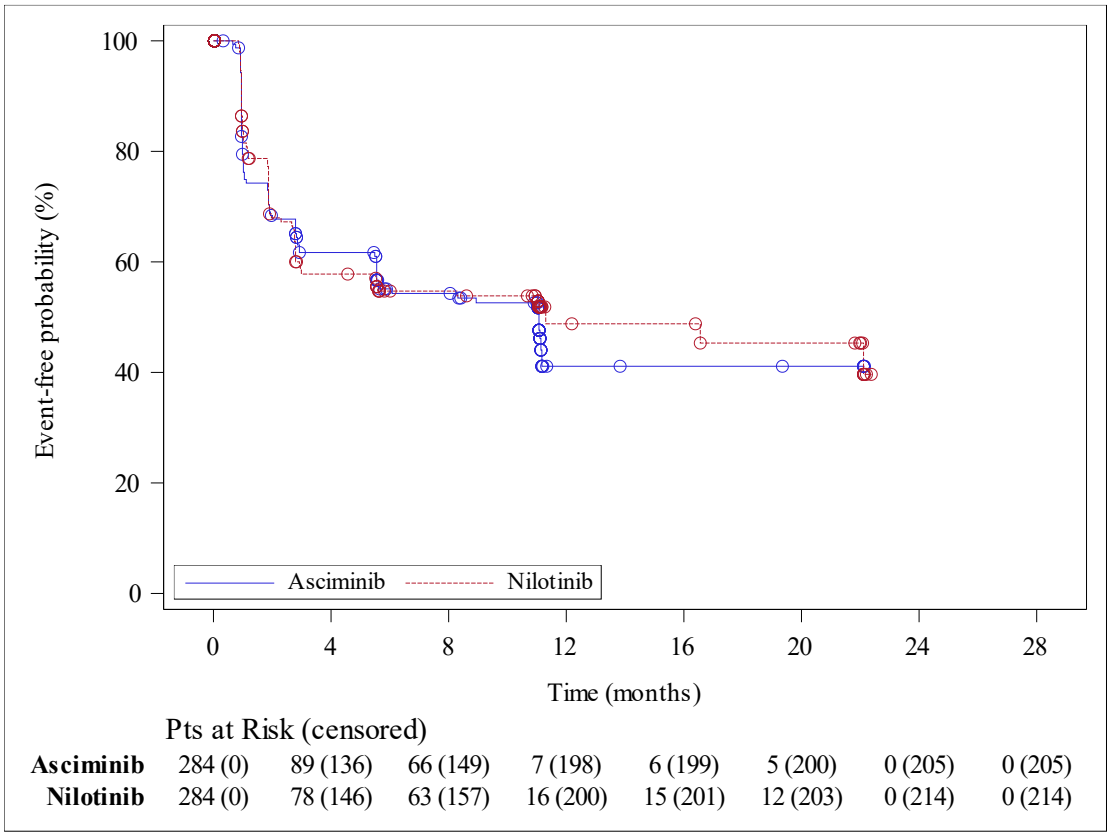
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit der Versorgung und Information) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit dem sozialen Leben) – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte für die Skala „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,24; 0,81]; 0,005)

Bei allen verbleibenden Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte für die Skala „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,32; 0,87]; 0,007).

Im Vergleich zur Hauptanalyse ergab sich in der Sensitivitätsanalyse 1 zusätzlich ein statistisch signifikanter Vorteil des vom Prüfarzt ausgewählten TKI im Vergleich zu Asciminib bei der Skala „Zufriedenheit mit der Versorgung und Information“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,08 [0,72; 1,62]; 0,031). Da diese Skala nicht patientenrelevant ist gemäß der Definition des G-BA, wurde sie lediglich ergänzend dargestellt und wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei allen verbleibenden Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Studie ASC4START

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte gemäß EORTC QLQ-CML24.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigte sich analog zur Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte gemäß EORTC QLQ-CML24 (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich analog zur Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte gemäß EORTC QLQ-CML24 (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

Der Test auf Heterogenität war beim Endpunkt ***Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte*** für keine der Skalen statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte für die Skala „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,42; 0,83]; 0,003).

Bei allen verbleibenden Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Der Test auf Heterogenität war auch in der Sensitivitätsanalyse 1 beim Endpunkt ***Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte*** für keine der Skalen statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigte sich analog zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte für die Skala „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,47; 0,87]; 0,004).

Bei der Skala „Zufriedenheit mit der Versorgung und Information“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib im Vergleich vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich

der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,17 [0,87; 1,55]; 0,022).

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Der Test auf Heterogenität war auch in der Sensitivitätsanalyse 2 beim Endpunkt ***Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte*** für keine der Skalen statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich analog zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte für die Skala „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,50; 0,85]; 0,009).

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

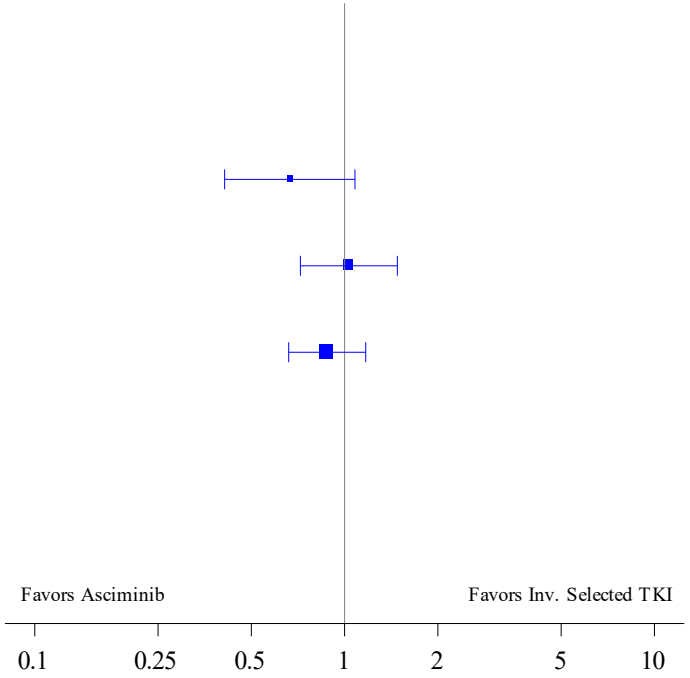
Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Probleme mit dem Körperbild (MID=15)				
N*	481	477	0,88	0,152
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	94 (19,5)	96 (20,1)	[0,66; 1,17]	
			0,306	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	2,8 [2,0; 5,6]	2,7 [1,9; 5,5]		
Median	22,2 [22,2; n.b.]	n.b. [16,6; n.b.]		
75.	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Auswirkungen auf das tägliche Leben (MID=15)				
N*	481	477	0,59	0,282
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	58 (12,1)	86 (18,0)	[0,42; 0,83]	
			0,003	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	11,2 [10,9; n.b.]	2,8 [2,0; 10,9]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung (MID=15)				
N*	481	477	0,82	0,075
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (12,3)	59 (12,4)	[0,57; 1,18]	
			0,451	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	11,8 [8,9; n.b.]	11,1 [5,6; 22,1]		
Median	22,2 [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [22,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Zufriedenheit mit der Versorgung und Information (MID=15)				
N*	481	477	1,15	0,840
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (21,4)	73 (15,3)	[0,84; 1,56]	
			0,066	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	2,8 [1,9; 5,5]	2,8 [1,9; 10,9]		
Median	n.b. [11,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (MID=15)				
N*	481	477	1,09	0,872
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	118 (24,5)	103 (21,6)	[0,83; 1,43]	
			0,560	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	1,8 [1,0; 2,7]	1,9 [1,8; 2,8]		
Median	21,9 [11,0; n.b.]	25,7 [11,1; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	25,7 [n. b.; n. b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT),vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-Score.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Body Image Problems (MID=15)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	32/197	39/193	0.67	0.41; 1.08	0.057
ASC4START	62/284	57/284	1.03	0.72; 1.48	0.874
Pooled Analysis	94/481	96/477	0.88	0.66; 1.17	0.306

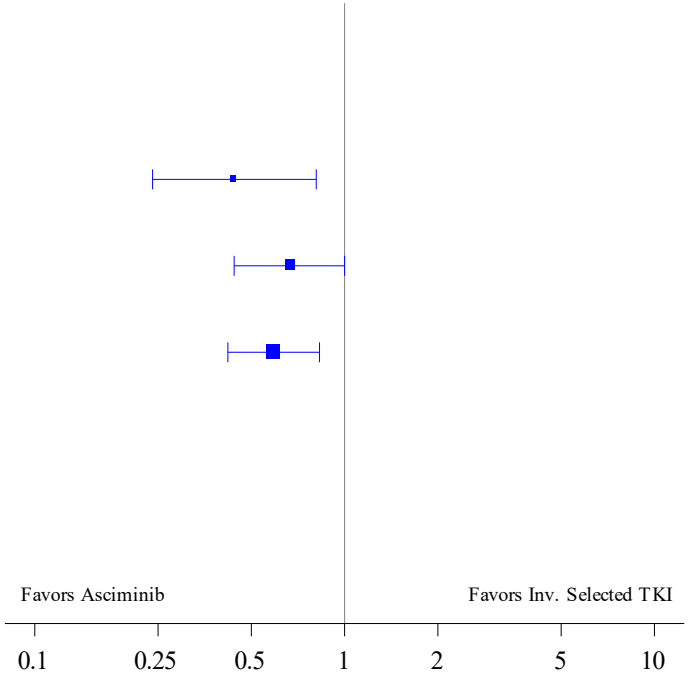


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-100: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Probleme mit dem Körperbild) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Impact on Daily Life (MID=15)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	16/197	32/193	0.44	0.24; 0.81	0.005
ASC4START	42/284	54/284	0.67	0.44; 1.00	0.106
Pooled Analysis	58/481	86/477	0.59	0.42; 0.83	0.003

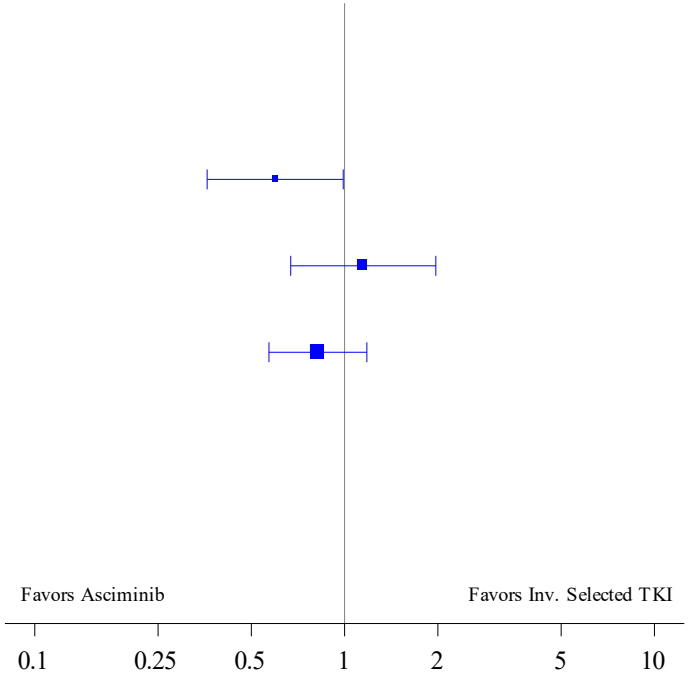


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-101: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Impact on Worry/Mood (MID=15)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	28/197	35/193	0.60	0.36; 0.99	0.069
ASC4START	31/284	24/284	1.15	0.67; 1.97	0.417
Pooled Analysis	59/481	59/477	0.82	0.57; 1.18	0.451

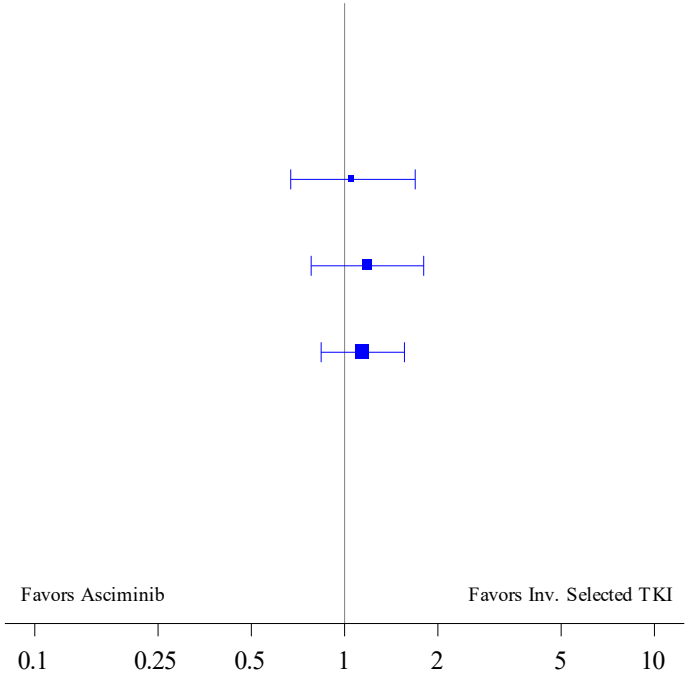


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-102: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Satisfaction with Care and Information (MID=15)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	51/197	34/193	1.06	0.67; 1.69	0.100
ASC4START	52/284	39/284	1.19	0.78; 1.80	0.332
Pooled Analysis	103/481	73/477	1.15	0.84; 1.56	0.066

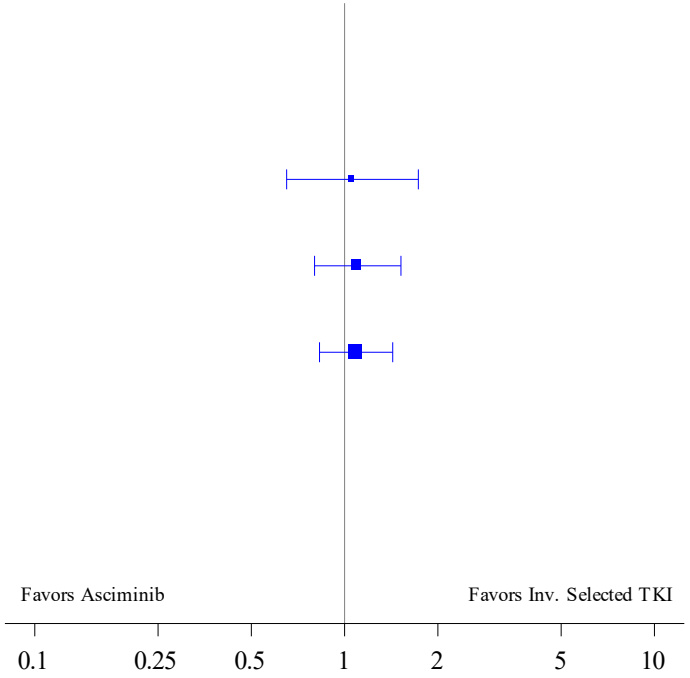


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-103: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit der Versorgung/Information) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Satisfaction with Social Life (MID=15)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	39/197	33/193	1.06	0.65; 1.73	0.791
ASC4START	79/284	70/284	1.10	0.80; 1.52	0.599
Pooled Analysis	118/481	103/477	1.09	0.83; 1.43	0.560



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-104: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Zufriedenheit mit dem sozialen Leben) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.13 Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 – RCT

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

Tabelle 4-133: Operationalisierung des Endpunkts Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	Der FACT-GP5 ist eines von 27 Items des *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), der vier Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten abdeckt: körperliches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden. Der FACT-G wurde 1993 von Cella et al. (64) validiert und die Validität des Fragebogens wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen durch den G-BA bestätigt (65, 66). Bei dem Einzelitem, welches für den FACT-GP5 verwendet wird, handelt es sich um ein Item aus der Domäne „körperliches Wohlbefinden“. Mit der Aussage „*I am bothered by side effects of treatment*“ wird bewertet, wie störend/einschränkend Patienten die Nebenwirkungen ihrer Krebsbehandlung wahrnehmen. Das Item wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ vom Patienten bewertet. <u>Auswertungen zum Endpunkt Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5</u> • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt) aufgetreten war, wurden zum letzten Datum, an dem der jeweilige Fragebogen ausgefüllt wurde (Visiten der Behandlungsphase), zensiert. Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden an Tag 1 zensiert. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Die Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem separaten Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. *Hauptanalyse*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation: • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt (15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 1*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation mit erweiterter Baseline: Fehlende Werte zu Baseline wurden durch den letzten erhobenen Wert vor oder am Tag des Behandlungsbeginns ersetzt, sofern eine solche Bewertung vorlag. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt (15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 2*:

Studie	Operationalisierung
	• Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: • Fehlende Werte zu Baseline wurden mittels multipler Imputation (PROC MI) unter der MAR-Annahme ersetzt. Aufgrund des indirekten Zusammenhangs wurde die multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by"-Argument, durchgeführt. Weitere demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) gingen als Variablen ins Modell ein. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt (15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4:* Die Veränderung seit Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 patientenberichteten Endpunkt für beide Studien als hoch eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-135: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
FACT-ITEM GP5			
Rücklaufquote zu Baseline	104 (52,8)	102 (52,8)	206 (52,8)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	137 (69,5)	138 (71,5)	275 (70,5)
Woche 1: Rücklaufquote	132 (67,0)	141 (73,1)	273 (70,0)
Woche 2: Rücklaufquote	142 (72,1)	143 (74,1)	285 (73,1)
Woche 3: Rücklaufquote	135 (68,5)	131 (67,9)	266 (68,2)
Woche 4: Rücklaufquote	139 (70,6)	138 (71,5)	277 (71,0)
Woche 5: Rücklaufquote	134 (68,0)	131 (67,9)	265 (67,9)
Woche 6: Rücklaufquote	147 (74,6)	140 (72,5)	287 (73,6)
Woche 7: Rücklaufquote	135 (68,5)	129 (66,8)	264 (67,7)
Woche 8: Rücklaufquote	145 (73,6)	141 (73,1)	286 (73,3)
Woche 9: Rücklaufquote	135 (68,5)	129 (66,8)	264 (67,7)
Woche 10: Rücklaufquote	146 (74,1)	138 (71,5)	284 (72,8)
Woche 11: Rücklaufquote	127 (64,5)	116 (60,1)	243 (62,3)
Woche 12: Rücklaufquote	146 (74,1)	132 (68,4)	278 (71,3)
Woche 13: Rücklaufquote	133 (67,5)	115 (59,6)	248 (63,6)
Woche 14: Rücklaufquote	133 (67,5)	117 (60,6)	250 (64,1)
Woche 15: Rücklaufquote	128 (65,0)	115 (59,6)	243 (62,3)
Woche 16: Rücklaufquote	133 (67,5)	111 (57,5)	244 (62,6)
Woche 17: Rücklaufquote	122 (61,9)	107 (55,4)	229 (58,7)
Woche 18: Rücklaufquote	133 (67,5)	116 (60,1)	249 (63,8)
Woche 19: Rücklaufquote	131 (66,5)	108 (56,0)	239 (61,3)
Woche 20: Rücklaufquote	123 (62,4)	110 (57,0)	233 (59,7)
Woche 21: Rücklaufquote	128 (65,0)	99 (51,3)	227 (58,2)
Woche 22: Rücklaufquote	132 (67,0)	97 (50,3)	229 (58,7)
Woche 23: Rücklaufquote	128 (65,0)	108 (56,0)	236 (60,5)
Woche 24: Rücklaufquote	144 (73,1)	123 (63,7)	267 (68,5)
Woche 28: Rücklaufquote	113 (57,4)	96 (49,7)	209 (53,6)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
Woche 32: Rücklaufquote	107 (54,3)	89 (46,1)	196 (50,3)
Woche 36: Rücklaufquote	126 (64,0)	107 (55,4)	233 (59,7)
Woche 40: Rücklaufquote	98 (49,7)	74 (38,3)	172 (44,1)
Woche 44: Rücklaufquote	95 (48,2)	68 (35,2)	163 (41,8)
Woche 48: Rücklaufquote	114 (57,9)	92 (47,7)	206 (52,8)
Woche 52: Rücklaufquote	82 (41,6)	67 (34,7)	149 (38,2)
Woche 56: Rücklaufquote	82 (41,6)	57 (29,5)	139 (35,6)
Woche 60: Rücklaufquote	109 (55,3)	68 (35,2)	177 (45,4)
Woche 64: Rücklaufquote	77 (39,1)	47 (24,4)	124 (31,8)
Woche 68: Rücklaufquote	77 (39,1)	53 (27,5)	130 (33,3)
Woche 72: Rücklaufquote	99 (50,3)	65 (33,7)	164 (42,1)
Woche 76: Rücklaufquote	78 (39,6)	41 (21,2)	119 (30,5)
Woche 80: Rücklaufquote	74 (37,6)	48 (24,9)	122 (31,3)
Woche 84: Rücklaufquote	98 (49,7)	69 (35,8)	167 (42,8)
Woche 88: Rücklaufquote	74 (37,6)	47 (24,4)	121 (31,0)
Woche 92: Rücklaufquote	74 (37,6)	49 (25,4)	123 (31,5)
Woche 96: Rücklaufquote	93 (47,2)	69 (35,8)	162 (41,5)
Woche 100: Rücklaufquote	60 (30,5)	46 (23,8)	106 (27,2)
Woche 104: Rücklaufquote	60 (30,5)	40 (20,7)	100 (25,6)
Woche 108: Rücklaufquote	65 (33,0)	47 (24,4)	112 (28,7)
Woche 112: Rücklaufquote	46 (23,4)	27 (14,0)	73 (18,7)
Woche 116: Rücklaufquote	47 (23,9)	25 (13,0)	72 (18,5)
Woche 120: Rücklaufquote	41 (20,8)	31 (16,1)	72 (18,5)
Woche 124: Rücklaufquote	19 (9,6)	17 (8,8)	36 (9,2)
Woche 128: Rücklaufquote	16 (8,1)	10 (5,2)	26 (6,7)
Woche 132: Rücklaufquote	22 (11,2)	8 (4,1)	30 (7,7)
Woche 136: Rücklaufquote	8 (4,1)	2 (1,0)	10 (2,6)
Woche 140: Rücklaufquote	6 (3,0)	0	6 (1,5)
Woche 144: Rücklaufquote	3 (1,5)	3 (1,6)	6 (1,5)
Woche 148: Rücklaufquote	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Woche 152: Rücklaufquote	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Rücklaufquote zu EOT	19 (9,6)	45 (23,3)	64 (16,4)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	10 (5,1)	16 (8,3)	26 (6,7)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	11 (5,6)	10 (5,2)	21 (5,4)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	11 (5,6)	13 (6,7)	24 (6,2)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten zum FACT-GP5-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 52,8 % in beiden Behandlungsarmen, wohingegen sie in Woche 2 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4FIRST dokumentiert (siehe (79)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 8 und Woche 10 bei über 70 %. Bis einschließlich Woche 18 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-136: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
FACT-ITEM GP5			
n	104	102	206
Rücklaufquote zu Baseline	104 (100,0)	102 (100,0)	206 (100,0)
Woche 1: Rücklaufquote	83 (79,8)	85 (83,3)	168 (81,6)
Woche 2: Rücklaufquote	89 (85,6)	88 (86,3)	177 (85,9)
Woche 3: Rücklaufquote	78 (75,0)	83 (81,4)	161 (78,2)
Woche 4: Rücklaufquote	81 (77,9)	83 (81,4)	164 (79,6)
Woche 5: Rücklaufquote	80 (76,9)	78 (76,5)	158 (76,7)
Woche 6: Rücklaufquote	92 (88,5)	85 (83,3)	177 (85,9)
Woche 7: Rücklaufquote	81 (77,9)	77 (75,5)	158 (76,7)
Woche 8: Rücklaufquote	83 (79,8)	89 (87,3)	172 (83,5)
Woche 9: Rücklaufquote	78 (75,0)	79 (77,5)	157 (76,2)
Woche 10: Rücklaufquote	85 (81,7)	85 (83,3)	170 (82,5)
Woche 11: Rücklaufquote	73 (70,2)	71 (69,6)	144 (69,9)
Woche 12: Rücklaufquote	83 (79,8)	78 (76,5)	161 (78,2)
Woche 13: Rücklaufquote	72 (69,2)	68 (66,7)	140 (68,0)
Woche 14: Rücklaufquote	77 (74,0)	72 (70,6)	149 (72,3)
Woche 15: Rücklaufquote	75 (72,1)	70 (68,6)	145 (70,4)
Woche 16: Rücklaufquote	75 (72,1)	70 (68,6)	145 (70,4)
Woche 17: Rücklaufquote	72 (69,2)	67 (65,7)	139 (67,5)
Woche 18: Rücklaufquote	74 (71,2)	70 (68,6)	144 (69,9)
Woche 19: Rücklaufquote	73 (70,2)	65 (63,7)	138 (67,0)
Woche 20: Rücklaufquote	71 (68,3)	67 (65,7)	138 (67,0)
Woche 21: Rücklaufquote	70 (67,3)	61 (59,8)	131 (63,6)
Woche 22: Rücklaufquote	72 (69,2)	56 (54,9)	128 (62,1)
Woche 23: Rücklaufquote	73 (70,2)	65 (63,7)	138 (67,0)
Woche 24: Rücklaufquote	79 (76,0)	69 (67,6)	148 (71,8)
Woche 28: Rücklaufquote	58 (55,8)	58 (56,9)	116 (56,3)
Woche 32: Rücklaufquote	61 (58,7)	49 (48,0)	110 (53,4)
Woche 36: Rücklaufquote	72 (69,2)	62 (60,8)	134 (65,0)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
Woche 40: Rücklaufquote	53 (51,0)	38 (37,3)	91 (44,2)
Woche 44: Rücklaufquote	50 (48,1)	39 (38,2)	89 (43,2)
Woche 48: Rücklaufquote	61 (58,7)	56 (54,9)	117 (56,8)
Woche 52: Rücklaufquote	46 (44,2)	37 (36,3)	83 (40,3)
Woche 56: Rücklaufquote	43 (41,3)	34 (33,3)	77 (37,4)
Woche 60: Rücklaufquote	60 (57,7)	43 (42,2)	103 (50,0)
Woche 64: Rücklaufquote	42 (40,4)	25 (24,5)	67 (32,5)
Woche 68: Rücklaufquote	42 (40,4)	30 (29,4)	72 (35,0)
Woche 72: Rücklaufquote	59 (56,7)	46 (45,1)	105 (51,0)
Woche 76: Rücklaufquote	43 (41,3)	26 (25,5)	69 (33,5)
Woche 80: Rücklaufquote	43 (41,3)	30 (29,4)	73 (35,4)
Woche 84: Rücklaufquote	57 (54,8)	43 (42,2)	100 (48,5)
Woche 88: Rücklaufquote	44 (42,3)	28 (27,5)	72 (35,0)
Woche 92: Rücklaufquote	41 (39,4)	32 (31,4)	73 (35,4)
Woche 96: Rücklaufquote	51 (49,0)	44 (43,1)	95 (46,1)
Woche 100: Rücklaufquote	37 (35,6)	28 (27,5)	65 (31,6)
Woche 104: Rücklaufquote	35 (33,7)	26 (25,5)	61 (29,6)
Woche 108: Rücklaufquote	40 (38,5)	30 (29,4)	70 (34,0)
Woche 112: Rücklaufquote	30 (28,8)	20 (19,6)	50 (24,3)
Woche 116: Rücklaufquote	28 (26,9)	16 (15,7)	44 (21,4)
Woche 120: Rücklaufquote	27 (26,0)	19 (18,6)	46 (22,3)
Woche 124: Rücklaufquote	14 (13,5)	12 (11,8)	26 (12,6)
Woche 128: Rücklaufquote	8 (7,7)	7 (6,9)	15 (7,3)
Woche 132: Rücklaufquote	12 (11,5)	6 (5,9)	18 (8,7)
Woche 136: Rücklaufquote	4 (3,8)	0	4 (1,9)
Woche 140: Rücklaufquote	2 (1,9)	0	2 (1,0)
Woche 144: Rücklaufquote	2 (1,9)	3 (2,9)	5 (2,4)
Woche 148: Rücklaufquote	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Woche 152: Rücklaufquote	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Rücklaufquote zu EOT	14 (13,5)	32 (31,4)	46 (22,3)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	9 (8,7)	10 (9,8)	19 (9,2)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	10 (9,6)	7 (6,9)	17 (8,3)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	9 (8,7)	8 (7,8)	17 (8,3)

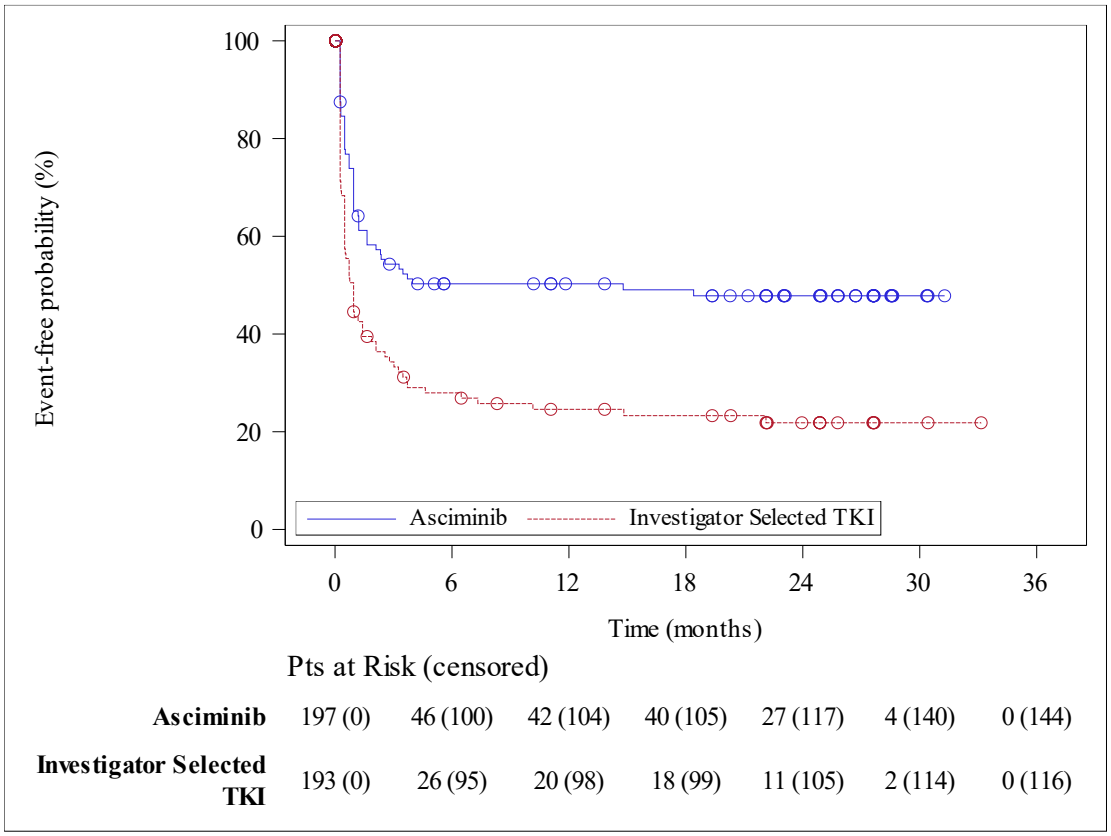
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten für den FACT-GP5-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen bis einschließlich Woche 10 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 21 bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
FACT-GP5 (MID=1)			
N*	197	193	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	53 (26,9)	77 (39,9)	[0,33; 0,69]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,7 [0,5; 1,0]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	14,8 [1,6; n.b.]	1,0 [0,5; 1,4]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	10,2 [3,0; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-138: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	Gesamt (N = 568) n (%)
FACT-ITEM GP5			
Rücklaufquote zu Baseline	156 (54,9)	152 (53,5)	308 (54,2)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	221 (77,8)	219 (77,1)	440 (77,5)
Woche 1: Rücklaufquote	193 (68,0)	185 (65,1)	378 (66,5)
Woche 2: Rücklaufquote	203 (71,5)	203 (71,5)	406 (71,5)
Woche 3: Rücklaufquote	179 (63,0)	173 (60,9)	352 (62,0)
Woche 4: Rücklaufquote	215 (75,7)	182 (64,1)	397 (69,9)
Woche 5: Rücklaufquote	191 (67,3)	167 (58,8)	358 (63,0)
Woche 6: Rücklaufquote	175 (61,6)	167 (58,8)	342 (60,2)
Woche 7: Rücklaufquote	177 (62,3)	155 (54,6)	332 (58,5)
Woche 8: Rücklaufquote	153 (53,9)	133 (46,8)	286 (50,4)
Woche 9: Rücklaufquote	178 (62,7)	156 (54,9)	334 (58,8)
Woche 10: Rücklaufquote	167 (58,8)	162 (57,0)	329 (57,9)
Woche 11: Rücklaufquote	176 (62,0)	155 (54,6)	331 (58,3)
Woche 12: Rücklaufquote	189 (66,5)	179 (63,0)	368 (64,8)
Woche 13: Rücklaufquote	173 (60,9)	151 (53,2)	324 (57,0)
Woche 14: Rücklaufquote	159 (56,0)	139 (48,9)	298 (52,5)
Woche 15: Rücklaufquote	163 (57,4)	149 (52,5)	312 (54,9)
Woche 16: Rücklaufquote	164 (57,7)	149 (52,5)	313 (55,1)
Woche 17: Rücklaufquote	162 (57,0)	145 (51,1)	307 (54,0)
Woche 18: Rücklaufquote	164 (57,7)	144 (50,7)	308 (54,2)
Woche 19: Rücklaufquote	161 (56,7)	141 (49,6)	302 (53,2)
Woche 20: Rücklaufquote	163 (57,4)	140 (49,3)	303 (53,3)
Woche 21: Rücklaufquote	162 (57,0)	146 (51,4)	308 (54,2)
Woche 22: Rücklaufquote	148 (52,1)	145 (51,1)	293 (51,6)
Woche 23: Rücklaufquote	161 (56,7)	153 (53,9)	314 (55,3)
Woche 24: Rücklaufquote	215 (75,7)	205 (72,2)	420 (73,9)
Woche 36: Rücklaufquote	188 (66,2)	160 (56,3)	348 (61,3)

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
Woche 40: Rücklaufquote	124 (43,7)	93 (32,7)	217 (38,2)
Woche 44: Rücklaufquote	114 (40,1)	84 (29,6)	198 (34,9)
Woche 48: Rücklaufquote	169 (59,5)	148 (52,1)	317 (55,8)
Woche 52: Rücklaufquote	95 (33,5)	72 (25,4)	167 (29,4)
Woche 56: Rücklaufquote	86 (30,3)	70 (24,6)	156 (27,5)
Woche 60: Rücklaufquote	113 (39,8)	88 (31,0)	201 (35,4)
Woche 64: Rücklaufquote	74 (26,1)	53 (18,7)	127 (22,4)
Woche 68: Rücklaufquote	70 (24,6)	43 (15,1)	113 (19,9)
Woche 72: Rücklaufquote	79 (27,8)	67 (23,6)	146 (25,7)
Woche 76: Rücklaufquote	50 (17,6)	43 (15,1)	93 (16,4)
Woche 80: Rücklaufquote	42 (14,8)	40 (14,1)	82 (14,4)
Woche 84: Rücklaufquote	47 (16,5)	44 (15,5)	91 (16,0)
Woche 88: Rücklaufquote	31 (10,9)	28 (9,9)	59 (10,4)
Woche 92: Rücklaufquote	23 (8,1)	20 (7,0)	43 (7,6)
Woche 96: Rücklaufquote	25 (8,8)	30 (10,6)	55 (9,7)
Woche 100: Rücklaufquote	18 (6,3)	18 (6,3)	36 (6,3)
Woche 104: Rücklaufquote	17 (6,0)	14 (4,9)	31 (5,5)
Woche 108: Rücklaufquote	8 (2,8)	9 (3,2)	17 (3,0)
Woche 112: Rücklaufquote	8 (2,8)	9 (3,2)	17 (3,0)
Woche 116: Rücklaufquote	7 (2,5)	4 (1,4)	11 (1,9)
Woche 120: Rücklaufquote	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Rücklaufquote zu EOT	22 (7,7)	40 (14,1)	62 (10,9)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	22 (7,7)	29 (10,2)	51 (9,0)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	13 (4,6)	20 (7,0)	33 (5,8)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	12 (4,2)	17 (6,0)	29 (5,1)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes

Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Erweiterte Rücklaufquoten umfasse PRO Rücklaufquoten nach der Randomisierung aber vor Beginn der Behandlung (wie Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline).
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten zum FACT-GP5-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 54,9 % im Asciminib-Arm und bei 53,5 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche 2 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren

hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4START dokumentiert (siehe (78)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 2 bei über 70 %. Bis einschließlich Woche 3 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-139: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
FACT-ITEM GP5			
n	156	152	308
Rücklaufquote zu Baseline	156 (100,0)	152 (100,0)	308 (100,0)
Woche 1: Rücklaufquote	102 (65,4)	92 (60,5)	194 (63,0)
Woche 2: Rücklaufquote	110 (70,5)	118 (77,6)	228 (74,0)
Woche 3: Rücklaufquote	94 (60,3)	101 (66,4)	195 (63,3)
Woche 4: Rücklaufquote	129 (82,7)	107 (70,4)	236 (76,6)
Woche 5: Rücklaufquote	101 (64,7)	91 (59,9)	192 (62,3)
Woche 6: Rücklaufquote	98 (62,8)	93 (61,2)	191 (62,0)
Woche 7: Rücklaufquote	94 (60,3)	87 (57,2)	181 (58,8)

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	Gesamt (N = 568) n (%)
Woche 8: Rücklaufquote	87 (55,8)	76 (50,0)	163 (52,9)
Woche 9: Rücklaufquote	104 (66,7)	86 (56,6)	190 (61,7)
Woche 10: Rücklaufquote	94 (60,3)	84 (55,3)	178 (57,8)
Woche 11: Rücklaufquote	98 (62,8)	88 (57,9)	186 (60,4)
Woche 12: Rücklaufquote	109 (69,9)	102 (67,1)	211 (68,5)
Woche 13: Rücklaufquote	103 (66,0)	81 (53,3)	184 (59,7)
Woche 14: Rücklaufquote	88 (56,4)	75 (49,3)	163 (52,9)
Woche 15: Rücklaufquote	91 (58,3)	82 (53,9)	173 (56,2)
Woche 16: Rücklaufquote	93 (59,6)	80 (52,6)	173 (56,2)
Woche 17: Rücklaufquote	90 (57,7)	79 (52,0)	169 (54,9)
Woche 18: Rücklaufquote	98 (62,8)	77 (50,7)	175 (56,8)
Woche 19: Rücklaufquote	90 (57,7)	72 (47,4)	162 (52,6)
Woche 20: Rücklaufquote	92 (59,0)	73 (48,0)	165 (53,6)
Woche 21: Rücklaufquote	89 (57,1)	80 (52,6)	169 (54,9)
Woche 22: Rücklaufquote	85 (54,5)	76 (50,0)	161 (52,3)
Woche 23: Rücklaufquote	93 (59,6)	82 (53,9)	175 (56,8)
Woche 24: Rücklaufquote	130 (83,3)	117 (77,0)	247 (80,2)
Woche 36: Rücklaufquote	107 (68,6)	94 (61,8)	201 (65,3)
Woche 40: Rücklaufquote	72 (46,2)	57 (37,5)	129 (41,9)
Woche 44: Rücklaufquote	62 (39,7)	50 (32,9)	112 (36,4)
Woche 48: Rücklaufquote	100 (64,1)	97 (63,8)	197 (64,0)
Woche 52: Rücklaufquote	50 (32,1)	39 (25,7)	89 (28,9)
Woche 56: Rücklaufquote	43 (27,6)	36 (23,7)	79 (25,6)
Woche 60: Rücklaufquote	56 (35,9)	54 (35,5)	110 (35,7)
Woche 64: Rücklaufquote	35 (22,4)	32 (21,1)	67 (21,8)
Woche 68: Rücklaufquote	41 (26,3)	23 (15,1)	64 (20,8)
Woche 72: Rücklaufquote	39 (25,0)	40 (26,3)	79 (25,6)
Woche 76: Rücklaufquote	20 (12,8)	21 (13,8)	41 (13,3)
Woche 80: Rücklaufquote	21 (13,5)	22 (14,5)	43 (14,0)
Woche 84: Rücklaufquote	26 (16,7)	25 (16,4)	51 (16,6)
Woche 88: Rücklaufquote	14 (9,0)	14 (9,2)	28 (9,1)
Woche 92: Rücklaufquote	9 (5,8)	12 (7,9)	21 (6,8)

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
Woche 96: Rücklaufquote	13 (8,3)	21 (13,8)	34 (11,0)
Woche 100: Rücklaufquote	8 (5,1)	11 (7,2)	19 (6,2)
Woche 104: Rücklaufquote	7 (4,5)	10 (6,6)	17 (5,5)
Woche 108: Rücklaufquote	2 (1,3)	6 (3,9)	8 (2,6)
Woche 112: Rücklaufquote	4 (2,6)	7 (4,6)	11 (3,6)
Woche 116: Rücklaufquote	3 (1,9)	3 (2,0)	6 (1,9)
Woche 120: Rücklaufquote	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,3)
Rücklaufquote zu EOT	12 (7,7)	21 (13,8)	33 (10,7)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	15 (9,6)	13 (8,6)	28 (9,1)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	8 (5,1)	10 (6,6)	18 (5,8)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (5,1)	9 (5,9)	17 (5,5)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes

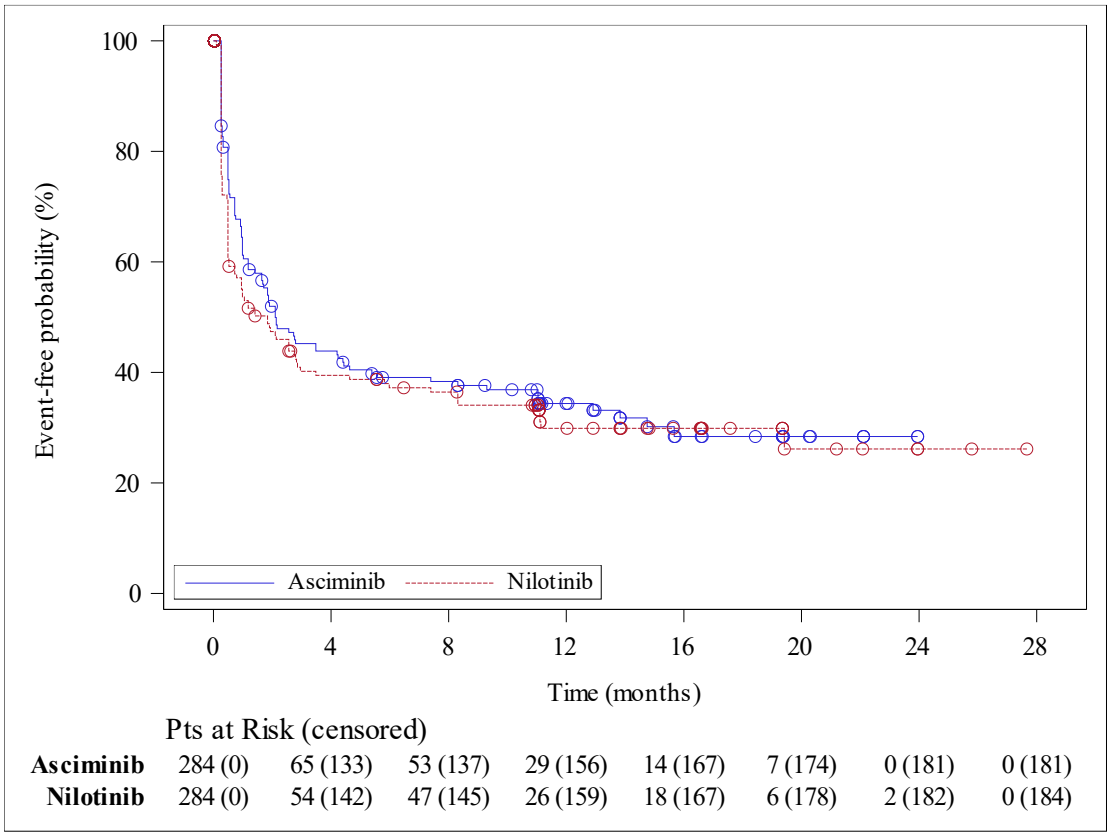
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten für den FACT-GP5-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen zu Woche 2, Woche 4 und Woche 24 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 3 bei unter 10 Prozentpunkten.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 284)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
FACT-GP5 (MID=1)			
N*	284	284	0,85
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (36,3)	100 (35,2)	[0,65; 1,12]
			0,484
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	0,5 [0,3; 0,8]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	2,1 [1,4; 4,4]	1,8 [0,7; 2,8]	
75.	n.b. [13,8; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Baselinewert und Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,33; 0,69]; < 0,001). Weniger Patienten im Asciminib-Arm berichteten eine Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (26,9 % vs. 39,9 %). Im Asciminib-Arm war zudem die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 13,8 Monate länger als im Vergleichsarm (14,8 Monate vs. 1 Monat).

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse 1 war konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,36; 0,67]; < 0,001) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse 2 war ebenfalls konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5-Item um ≥ 1 Punkt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,40; 0,71]; 0,003) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Studie ASC4START

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5-Item um ≥ 1 Punkt.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigte sich im Gegensatz zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5-Item um ≥ 1 Punkt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,57; 0,90]; 0,014) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5-Item um ≥ 1 Punkt (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt ***Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5*** war statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant für die Bewertung. In den Einzelstudien zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI, wohingegen sich in der Studie ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. In der Meta-Analyse zeigte sich analog zur Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,55; 0,85]; 0,004). Weniger Patienten im Asciminib-Arm berichteten eine Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (32,4 % vs. 37,1 %). Im Asciminib-Arm war zudem die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung länger als im Vergleichsarm (2,7 Monate vs. 1 Monat).

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt ***Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5*** war im Gegensatz zur Hauptanalyse nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse 1 analog zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,53; 0,76]; < 0,001). Weniger Patienten im Asciminib-Arm berichteten eine Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (45,7 % vs. 54,3 %). Im Asciminib-Arm war zudem die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung länger als im Vergleichsarm (2,1 Monate vs. 0,8 Monate) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt ***Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5*** war in der Sensitivitätsanalyse 2 im Gegensatz zur Hauptanalyse nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse 2 analog zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,55; 0,78]; 0,001). Weniger Patienten im Asciminib-Arm berichteten eine Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (58,3 % vs. 67,3 %). Im Asciminib-Arm war zudem die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung länger als im Vergleichsarm (2,6 Monate vs. 1,0 Monat) (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

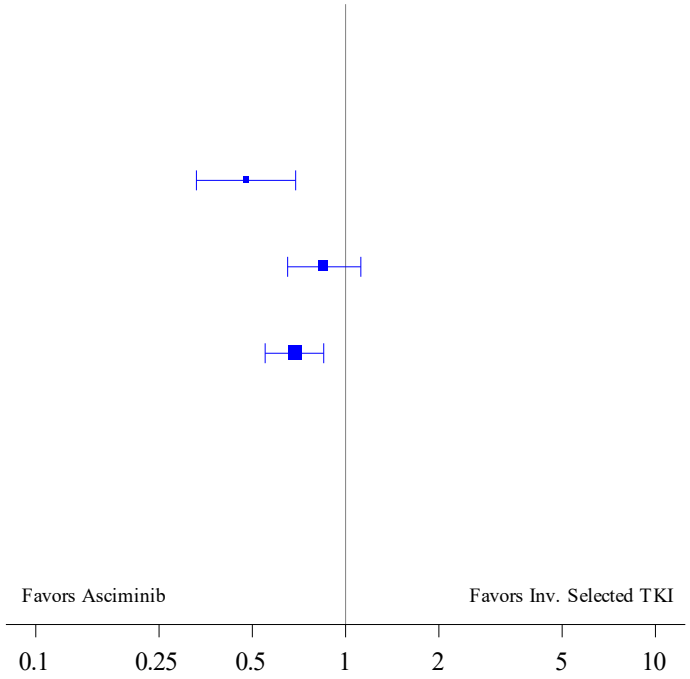
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
FACT-GP5 (MID=1)				
N*	481	477	0,69	0,015
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	156 (32,4)	177 (37,1)	[0,55; 0,85]	
			0,004	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,5 [0,5; 0,9]	0,3 [0,3; 0,5]		
Median	2,7 [1,8; 5,6]	1,0 [0,7; 1,9]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	22,1 [8,3; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference) n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT),vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-Score.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

V4 (MID=1)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	53/197	77/193	0.48	0.33; 0.69	<0.001
ASC4START	103/284	100/284	0.85	0.65; 1.12	0.484
Pooled Analysis	156/481	177/477	0.69	0.55; 0.85	0.004



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-107: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.14 Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE – RCT

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

Tabelle 4-142: Operationalisierung des Endpunkts Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE

Studie	Operationalisierung
	Die patientenberichtete Version der *Common Terminology Criteria for AEs* (PRO-CTCAE) ist ein Fragebogen, der vom National Cancer Institute (NCI) als Ergänzung zur UE-Erfassung gemäß CTCAE entwickelt wurde. Der Fragebogen dient dazu, die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der UE-Erfassung in onkologischen klinischen Studien zu verbessern. Informationen zu UE, die von Prüfärzten erfasst werden, sollen durch den PRO-CTCAE ergänzt und erweitert werden, um die Sichtweise der Patienten in Bezug zur Wahrnehmung von symptomatischen UE einzubeziehen (69). Die PRO-CTCAE®-Item-Bibliothek Version 1.0 umfasst 78 symptomatische UE. Jedes UE wird durch ein bis mehrere Attributfragen erfasst; nicht jedes UE wird durch alle Attributfragen abgefragt. Diese Attributfragen beziehen sich auf die Häufigkeit, den Schweregrad, die Menge und/oder das Ausmaß der Beeinträchtigung durch das jeweilige UE. Insgesamt ergeben sich hierdurch 124 Einzelfragen, welche die 78 symptomatischen UE abbilden (69). Die Patienten werden gebeten, ihre Antwort auf einer 5-Punkte-Likert-Skala für jedes Item anzugeben, wodurch sich ein Score von 0 – 4 pro Item ergibt (69). Für die beiden Studien ASC4START und ASC4FIRST wurde die Version des Fragebogens verwendet, in welcher die Patienten die letzten sieben Tage bei der Beantwortung der Fragen einbeziehen sollten. Die Antwortoptionen des PRO-CTCAE® variieren je nach Art der Frage (70): • Antwortoptionen bei Fragen zur Häufigkeit: nie, selten, gelegentlich, häufig, fast immer • Antwortoptionen bei Fragen zum Schweregrad/zur Beeinträchtigung/zur Menge: gar nicht, ein wenig, mäßig, ziemlich, sehr Gemäß den Entwicklern des PRO-CTCAE sollen bei jeder klinischen Studie, in welcher der Fragebogen angewendet wird, bestimmte symptomatische UE, die für die jeweilige Studienpopulation und die angewendeten Therapieschemata am wichtigsten sind, aus der Bibliothek vorausgewählt werden. Nicht jedes UE ist für jede Erkrankung oder jeden Behandlungskontext relevant, und es wäre unpraktikabel, immer alle Items der PRO-CTCAE -Bibliothek abzufragen (69). Da es jedoch keinen vorgeschriebenen Standard für die Auswahl bestimmter UE aus dem PRO-CTCAE gibt, wurden symptomatische UE anhand der folgenden Kriterien für die beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START aus dem PRO-CTCAE ausgewählt:

Studie	Operationalisierung
	• Symptomatische UE, die bei mindestens drei von vier TKI, die im Vergleichsarm der ASC4FIRST-Studie verwendet werden durften, auftreten können bzw. die bei Nilotinib (Vergleichsarm der ASC4START-Studie) auftreten können (basierend auf den zugelassenen Anwendungsgebieten) • Symptomatische UE, die unter Asciminib auftreten können (basierend auf der *Investigator Brochure*) • Symptomatische UE von Interesse Die auf diese Weise aus dem PRO-CTCAE ausgewählten Items konzentrieren sich auf diejenigen symptomatischen UE, die für die Studienpopulation und die angewendeten Studienbehandlungen am relevantesten sind. Konkret wurden die folgenden UE mit Hilfe des PRO-CTCAE-Fragebogens sowohl für die Studie ASC4FIRST als auch für die Studie ASC4START abgefragt: Ermüdung, Kopfschmerzen, Ausschlag, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Ödeme, Muskelschmerzen und Juckreiz. Bei der Studie ASC4START wurden zusätzlich noch die beiden UEs Husten und verstärktes Schwitzen abgefragt. <u>Auswertungen zum Endpunkt Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE</u> • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. • Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Verschlechterung der patientenberichteten symptomatischen UE um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt) aufgetreten war, wurden zum letzten Datum, an dem der jeweilige Fragebogen ausgefüllt wurde (Visiten der Behandlungsphase), zensiert. Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden an Tag 1 zensiert. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden. • Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven werden nur für die Hauptanalyse in Modul 4 dargestellt. Die Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalysen können dem Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden. *Hauptanalyse*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation: • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt (15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 1*: • Ereigniszeitanalyse ohne Imputation mit erweiterter Baseline: Fehlende Werte zu Baseline wurden durch den letzten erhobenen Wert vor oder am Tag des Behandlungsbeginns ersetzt, sofern eine solche Bewertung vorlag. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt (15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4 - Sensitivitätsanalyse 2*: • Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: • Fehlende Werte zu Baseline wurden mittels multipler Imputation (PROC MI) unter der MAR-Annahme ersetzt. Aufgrund des indirekten Zusammenhangs wurde die multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im

Studie	Operationalisierung
	„by“-Argument, durchgeführt. Weitere demografische und klinische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance Status, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) gingen als Variablen ins Modell ein. • Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zeitraum bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um die Relevanzschwelle in Höhe von ≥ 1 Punkt (15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier (22)). *Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G zu Modul 4:* • Die Veränderung seit Studienbeginn mittels MMRM wird ergänzend im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST

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 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 patientenberichteten Endpunkt für beide Studien als hoch eingestuft.

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

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.

- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.

- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-144: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
PRO-CTCAE			
Rücklaufquote zu Baseline	104 (52,8)	102 (52,8)	206 (52,8)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	137 (69,5)	139 (72,0)	276 (70,8)
Woche 1: Rücklaufquote	134 (68,0)	142 (73,6)	276 (70,8)
Woche 2: Rücklaufquote	142 (72,1)	143 (74,1)	285 (73,1)
Woche 3: Rücklaufquote	136 (69,0)	132 (68,4)	268 (68,7)
Woche 4: Rücklaufquote	140 (71,1)	138 (71,5)	278 (71,3)
Woche 5: Rücklaufquote	136 (69,0)	131 (67,9)	267 (68,5)
Woche 6: Rücklaufquote	148 (75,1)	140 (72,5)	288 (73,8)
Woche 7: Rücklaufquote	136 (69,0)	128 (66,3)	264 (67,7)
Woche 8: Rücklaufquote	146 (74,1)	142 (73,6)	288 (73,8)
Woche 9: Rücklaufquote	137 (69,5)	129 (66,8)	266 (68,2)
Woche 10: Rücklaufquote	148 (75,1)	139 (72,0)	287 (73,6)
Woche 11: Rücklaufquote	128 (65,0)	116 (60,1)	244 (62,6)
Woche 12: Rücklaufquote	148 (75,1)	132 (68,4)	280 (71,8)
Woche 13: Rücklaufquote	135 (68,5)	115 (59,6)	250 (64,1)
Woche 14: Rücklaufquote	135 (68,5)	117 (60,6)	252 (64,6)
Woche 15: Rücklaufquote	129 (65,5)	115 (59,6)	244 (62,6)
Woche 16: Rücklaufquote	134 (68,0)	112 (58,0)	246 (63,1)
Woche 17: Rücklaufquote	123 (62,4)	107 (55,4)	230 (59,0)
Woche 18: Rücklaufquote	134 (68,0)	116 (60,1)	250 (64,1)
Woche 19: Rücklaufquote	132 (67,0)	108 (56,0)	240 (61,5)
Woche 20: Rücklaufquote	124 (62,9)	110 (57,0)	234 (60,0)
Woche 21: Rücklaufquote	130 (66,0)	99 (51,3)	229 (58,7)
Woche 22: Rücklaufquote	133 (67,5)	97 (50,3)	230 (59,0)
Woche 23: Rücklaufquote	129 (65,5)	108 (56,0)	237 (60,8)
Woche 24: Rücklaufquote	144 (73,1)	123 (63,7)	267 (68,5)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
Woche 28: Rücklaufquote	114 (57,9)	96 (49,7)	210 (53,8)
Woche 32: Rücklaufquote	108 (54,8)	90 (46,6)	198 (50,8)
Woche 36: Rücklaufquote	127 (64,5)	107 (55,4)	234 (60,0)
Woche 40: Rücklaufquote	99 (50,3)	75 (38,9)	174 (44,6)
Woche 44: Rücklaufquote	95 (48,2)	68 (35,2)	163 (41,8)
Woche 48: Rücklaufquote	115 (58,4)	93 (48,2)	208 (53,3)
Woche 52: Rücklaufquote	83 (42,1)	67 (34,7)	150 (38,5)
Woche 56: Rücklaufquote	83 (42,1)	57 (29,5)	140 (35,9)
Woche 60: Rücklaufquote	110 (55,8)	68 (35,2)	178 (45,6)
Woche 64: Rücklaufquote	78 (39,6)	47 (24,4)	125 (32,1)
Woche 68: Rücklaufquote	78 (39,6)	53 (27,5)	131 (33,6)
Woche 72: Rücklaufquote	98 (49,7)	65 (33,7)	163 (41,8)
Woche 76: Rücklaufquote	78 (39,6)	41 (21,2)	119 (30,5)
Woche 80: Rücklaufquote	75 (38,1)	48 (24,9)	123 (31,5)
Woche 84: Rücklaufquote	100 (50,8)	68 (35,2)	168 (43,1)
Woche 88: Rücklaufquote	74 (37,6)	47 (24,4)	121 (31,0)
Woche 92: Rücklaufquote	74 (37,6)	49 (25,4)	123 (31,5)
Woche 96: Rücklaufquote	93 (47,2)	69 (35,8)	162 (41,5)
Woche 100: Rücklaufquote	59 (29,9)	46 (23,8)	105 (26,9)
Woche 104: Rücklaufquote	60 (30,5)	40 (20,7)	100 (25,6)
Woche 108: Rücklaufquote	65 (33,0)	47 (24,4)	112 (28,7)
Woche 112: Rücklaufquote	45 (22,8)	27 (14,0)	72 (18,5)
Woche 116: Rücklaufquote	47 (23,9)	25 (13,0)	72 (18,5)
Woche 120: Rücklaufquote	41 (20,8)	31 (16,1)	72 (18,5)
Woche 124: Rücklaufquote	19 (9,6)	17 (8,8)	36 (9,2)
Woche 128: Rücklaufquote	16 (8,1)	10 (5,2)	26 (6,7)
Woche 132: Rücklaufquote	22 (11,2)	8 (4,1)	30 (7,7)
Woche 136: Rücklaufquote	8 (4,1)	2 (1,0)	10 (2,6)
Woche 140: Rücklaufquote	6 (3,0)	0	6 (1,5)
Woche 144: Rücklaufquote	3 (1,5)	3 (1,6)	6 (1,5)
Woche 148: Rücklaufquote	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Woche 152: Rücklaufquote	1 (0,5)	0	1 (0,3)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
Rücklaufquote zu EOT	19 (9,6)	45 (23,3)	64 (16,4)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	10 (5,1)	16 (8,3)	26 (6,7)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	11 (5,6)	10 (5,2)	21 (5,4)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	11 (5,6)	13 (6,7)	24 (6,2)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten zum PRO-CTCAE-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 52,8 % in beiden Behandlungsarmen, wohingegen sie in Woche 2 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4FIRST dokumentiert (siehe (79)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 8 und Woche 10 bei über 70 %. Bis einschließlich Woche 18 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen maximal 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-145: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
PRO-CTCAE			
n	104	102	206
Rückläufer zu Baseline	104 (100,0)	102 (100,0)	206 (100,0)
Woche 1: Rücklaufquote	84 (80,8)	85 (83,3)	169 (82,0)
Woche 2: Rücklaufquote	90 (86,5)	88 (86,3)	178 (86,4)
Woche 3: Rücklaufquote	80 (76,9)	83 (81,4)	163 (79,1)
Woche 4: Rücklaufquote	82 (78,8)	83 (81,4)	165 (80,1)
Woche 5: Rücklaufquote	82 (78,8)	78 (76,5)	160 (77,7)
Woche 6: Rücklaufquote	93 (89,4)	85 (83,3)	178 (86,4)
Woche 7: Rücklaufquote	82 (78,8)	77 (75,5)	159 (77,2)
Woche 8: Rücklaufquote	84 (80,8)	89 (87,3)	173 (84,0)
Woche 9: Rücklaufquote	79 (76,0)	79 (77,5)	158 (76,7)
Woche 10: Rücklaufquote	86 (82,7)	85 (83,3)	171 (83,0)
Woche 11: Rücklaufquote	74 (71,2)	71 (69,6)	145 (70,4)
Woche 12: Rücklaufquote	84 (80,8)	78 (76,5)	162 (78,6)
Woche 13: Rücklaufquote	73 (70,2)	68 (66,7)	141 (68,4)
Woche 14: Rücklaufquote	78 (75,0)	72 (70,6)	150 (72,8)
Woche 15: Rücklaufquote	76 (73,1)	70 (68,6)	146 (70,9)
Woche 16: Rücklaufquote	76 (73,1)	70 (68,6)	146 (70,9)
Woche 17: Rücklaufquote	73 (70,2)	67 (65,7)	140 (68,0)
Woche 18: Rücklaufquote	75 (72,1)	70 (68,6)	145 (70,4)
Woche 19: Rücklaufquote	74 (71,2)	65 (63,7)	139 (67,5)
Woche 20: Rücklaufquote	72 (69,2)	67 (65,7)	139 (67,5)
Woche 21: Rücklaufquote	71 (68,3)	61 (59,8)	132 (64,1)
Woche 22: Rücklaufquote	73 (70,2)	56 (54,9)	129 (62,6)
Woche 23: Rücklaufquote	74 (71,2)	65 (63,7)	139 (67,5)
Woche 24: Rücklaufquote	79 (76,0)	69 (67,6)	148 (71,8)
Woche 28: Rücklaufquote	59 (56,7)	58 (56,9)	117 (56,8)
Woche 32: Rücklaufquote	62 (59,6)	50 (49,0)	112 (54,4)
Woche 36: Rücklaufquote	73 (70,2)	62 (60,8)	135 (65,5)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)	Gesamt (N = 390) n (%)
Woche 40: Rücklaufquote	54 (51,9)	39 (38,2)	93 (45,1)
Woche 44: Rücklaufquote	50 (48,1)	39 (38,2)	89 (43,2)
Woche 48: Rücklaufquote	62 (59,6)	57 (55,9)	119 (57,8)
Woche 52: Rücklaufquote	47 (45,2)	37 (36,3)	84 (40,8)
Woche 56: Rücklaufquote	44 (42,3)	34 (33,3)	78 (37,9)
Woche 60: Rücklaufquote	61 (58,7)	43 (42,2)	104 (50,5)
Woche 64: Rücklaufquote	43 (41,3)	25 (24,5)	68 (33,0)
Woche 68: Rücklaufquote	43 (41,3)	30 (29,4)	73 (35,4)
Woche 72: Rücklaufquote	58 (55,8)	46 (45,1)	104 (50,5)
Woche 76: Rücklaufquote	43 (41,3)	26 (25,5)	69 (33,5)
Woche 80: Rücklaufquote	44 (42,3)	30 (29,4)	74 (35,9)
Woche 84: Rücklaufquote	58 (55,8)	42 (41,2)	100 (48,5)
Woche 88: Rücklaufquote	44 (42,3)	28 (27,5)	72 (35,0)
Woche 92: Rücklaufquote	41 (39,4)	32 (31,4)	73 (35,4)
Woche 96: Rücklaufquote	51 (49,0)	44 (43,1)	95 (46,1)
Woche 100: Rücklaufquote	37 (35,6)	28 (27,5)	65 (31,6)
Woche 104: Rücklaufquote	35 (33,7)	26 (25,5)	61 (29,6)
Woche 108: Rücklaufquote	40 (38,5)	30 (29,4)	70 (34,0)
Woche 112: Rücklaufquote	29 (27,9)	20 (19,6)	49 (23,8)
Woche 116: Rücklaufquote	28 (26,9)	16 (15,7)	44 (21,4)
Woche 120: Rücklaufquote	27 (26,0)	19 (18,6)	46 (22,3)
Woche 124: Rücklaufquote	14 (13,5)	12 (11,8)	26 (12,6)
Woche 128: Rücklaufquote	8 (7,7)	7 (6,9)	15 (7,3)
Woche 132: Rücklaufquote	12 (11,5)	6 (5,9)	18 (8,7)
Woche 136: Rücklaufquote	4 (3,8)	0	4 (1,9)
Woche 140: Rücklaufquote	2 (1,9)	0	2 (1,0)
Woche 144: Rücklaufquote	2 (1,9)	3 (2,9)	5 (2,4)
Woche 148: Rücklaufquote	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Woche 152: Rücklaufquote	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Rücklaufquote zu EOT	14 (13,5)	32 (31,4)	46 (22,3)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	9 (8,7)	10 (9,8)	19 (9,2)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	10 (9,6)	7 (6,9)	17 (8,3)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 197) n (%)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193) n (%)**	**Gesamt (N = 390) n (%)**
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	9 (8,7)	8 (7,8)	17 (8,3)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Wert, N: Anzahl der Patienten gesamt, PRO: Patient-reported Outcomes
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 22.10.2024

Die Rücklaufquoten für den PRO-CTCAE-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen bis einschließlich Woche 10 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 21 bei unter 10 Prozentpunkten.

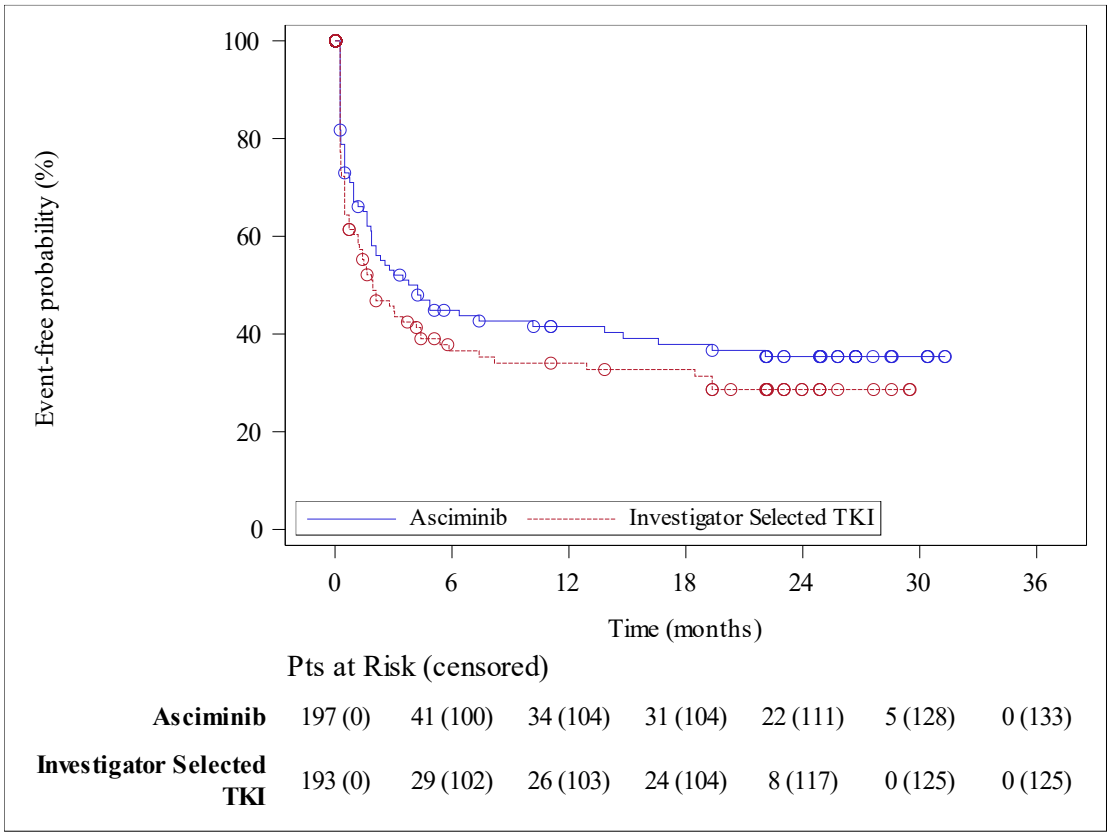
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Häufigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Kopfschmerzen – Häufigkeit (MID=1)			
N*	197	193	0,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	64 (32,5)	68 (35,2)	[0,56; 1,14]
			0,287
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,5 [0,3; 1,2]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	4,2 [1,9; 13,8]	1,9 [1,2; 4,4]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [8,2; n.b.]	
Ausschlag – Präsenz/Abwesenheit (MID=1)			
N*	197	193	0,72
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	58 (29,4)	66 (34,2)	[0,51; 1,04]
			0,050
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,9 [1,2; 3,5]	0,5 [0,5; 1,2]	
Median	10,2 [4,9; n.b.]	3,5 [1,6; 10,1]	
75.	n.b. [30,5; n.b.]	n.b. [14,8; n.b.]	
Diarrhö – Häufigkeit (MID=1)			
N*	197	193	0,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	61 (31,0)	72 (37,3)	[0,44; 0,89]
			0,009
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,5 [0,3; 1,2]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	5,6 [2,6; 17,5]	1,4 [1,0; 2,8]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	24,0 [6,5; n.b.]	
Erbrechen – Häufigkeit (MID=1)			
N*	197	193	0,37
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (11,2)	45 (23,3)	[0,22; 0,62]
			<0,001

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [3,3; n.b.]	1,6 [0,7; 3,5]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [5,4; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Übelkeit – Häufigkeit (MID=1)			
N*	197	193	0,38
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (20,3)	75 (38,9)	[0,26; 0,56]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,2 [0,7; 5,3]	0,5 [0,3; 0,5]	
Median	n.b. [25,8; n.b.]	1,4 [0,7; 2,8]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	22,1 [4,6; n.b.]	
Ödeme – Häufigkeit (MID=1)			
N*	197	193	0,38
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (21,3)	73 (37,8)	[0,26; 0,57]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	2,4 [1,0; 6,4]	0,5 [0,5; 0,7]	
Median	n.b. [12,0; n.b.]	1,6 [1,0; 2,2]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [7,4; n.b.]	
Muskelschmerzen – Häufigkeit (MID=1)			
N*	197	193	0,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (29,9)	81 (42,0)	[0,44; 0,87]
			0,003
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,5 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	2,8 [1,0; n.b.]	0,7 [0,5; 1,2]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	4,6 [1,6; 22,2]	

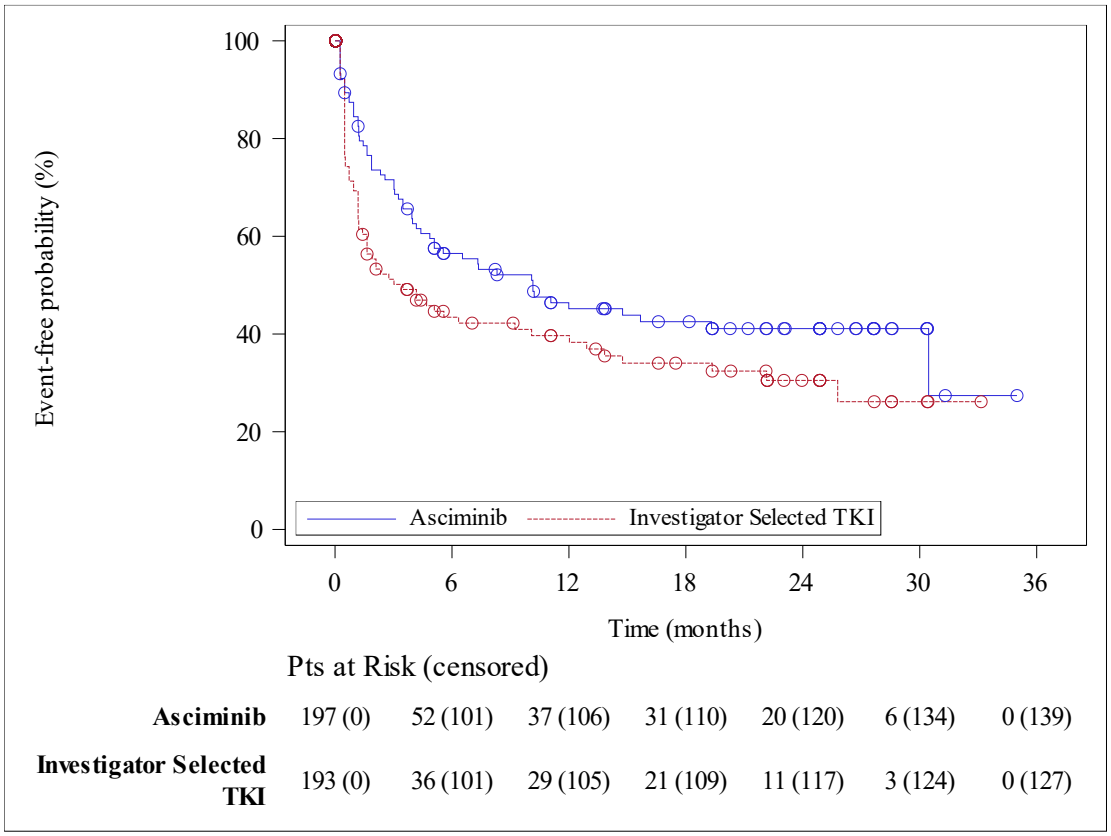
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



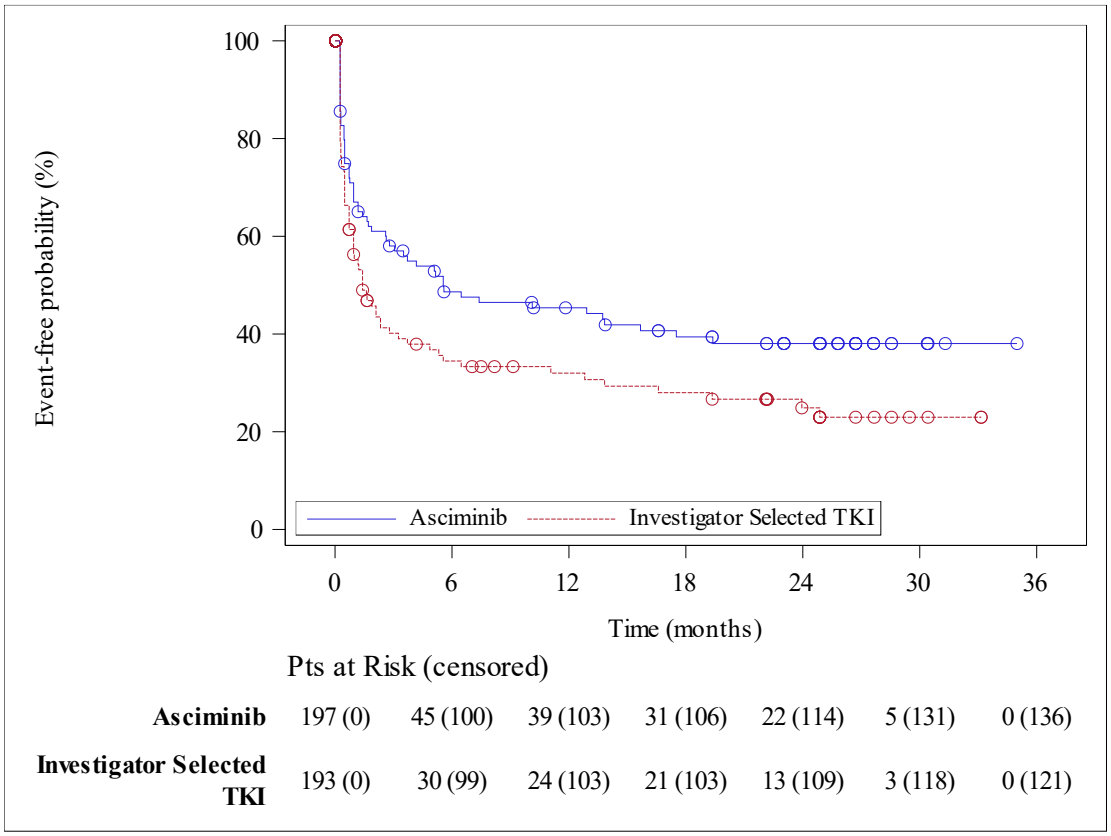
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Häufigkeit) – ASC4FIRST



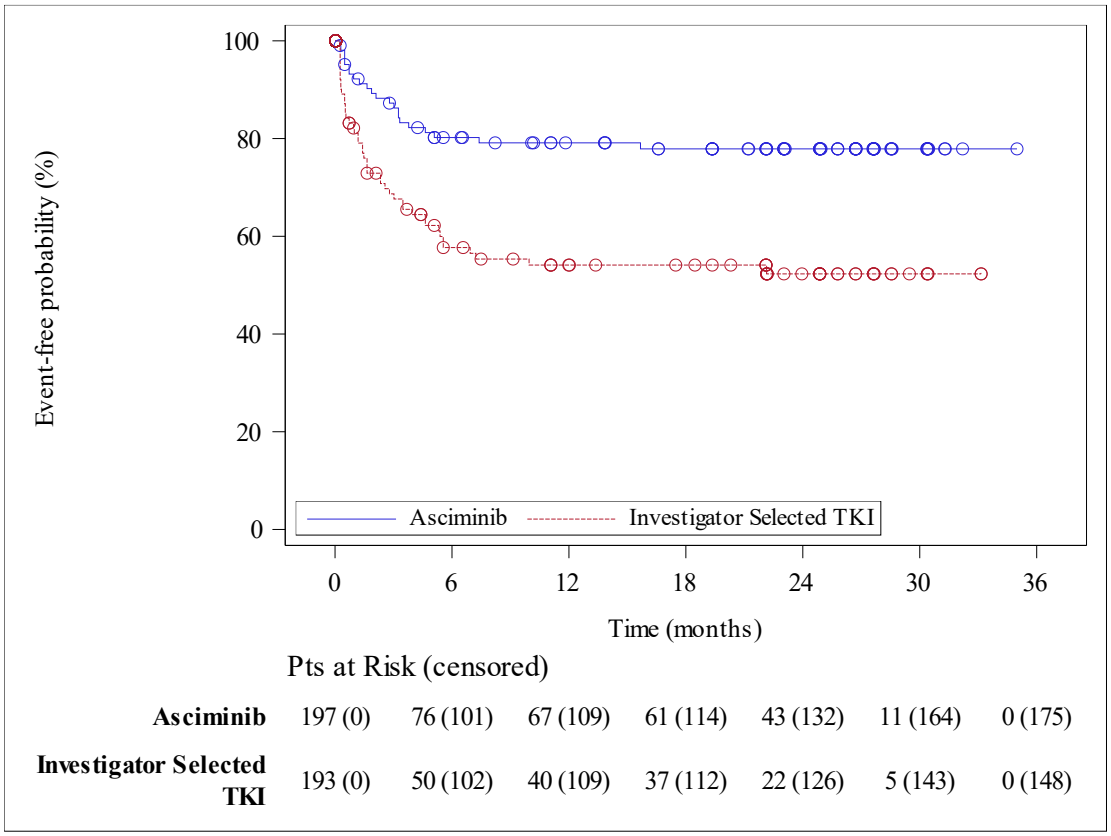
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag; Präsenz/Abwesenheit) – ASC4FIRST



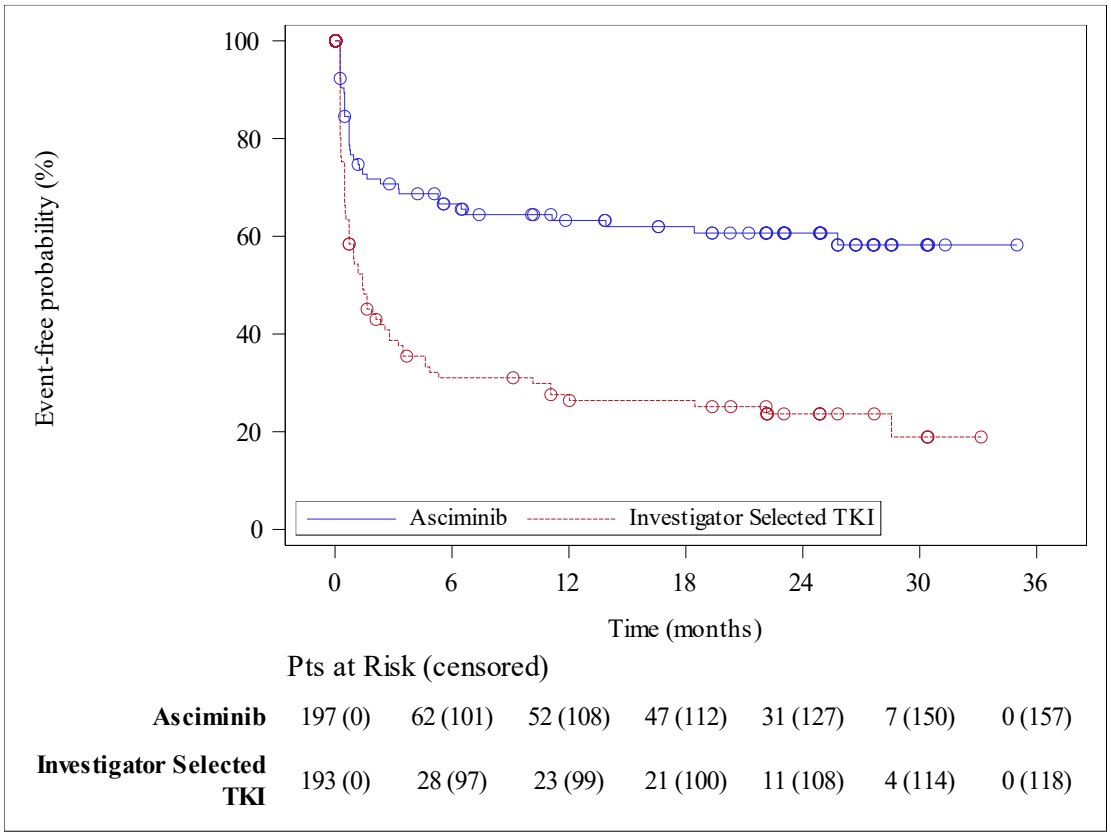
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit) – ASC4FIRST



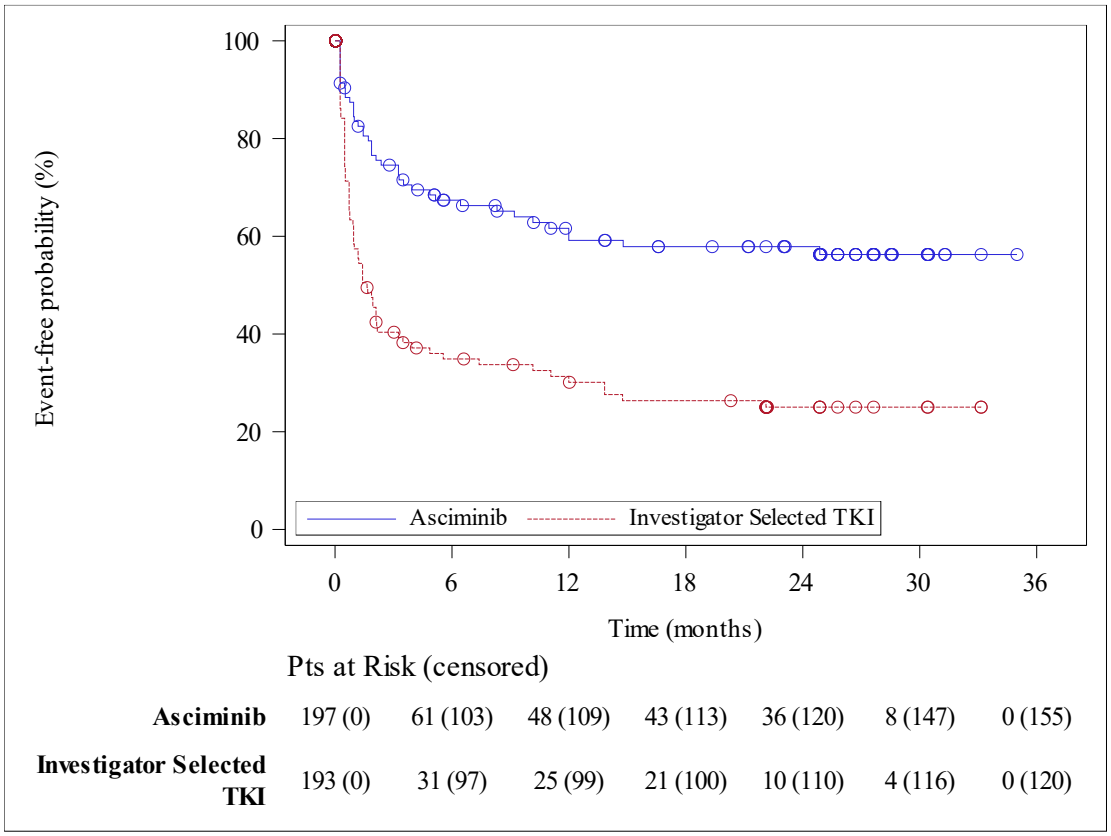
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Häufigkeit) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit) – ASC4FIRST

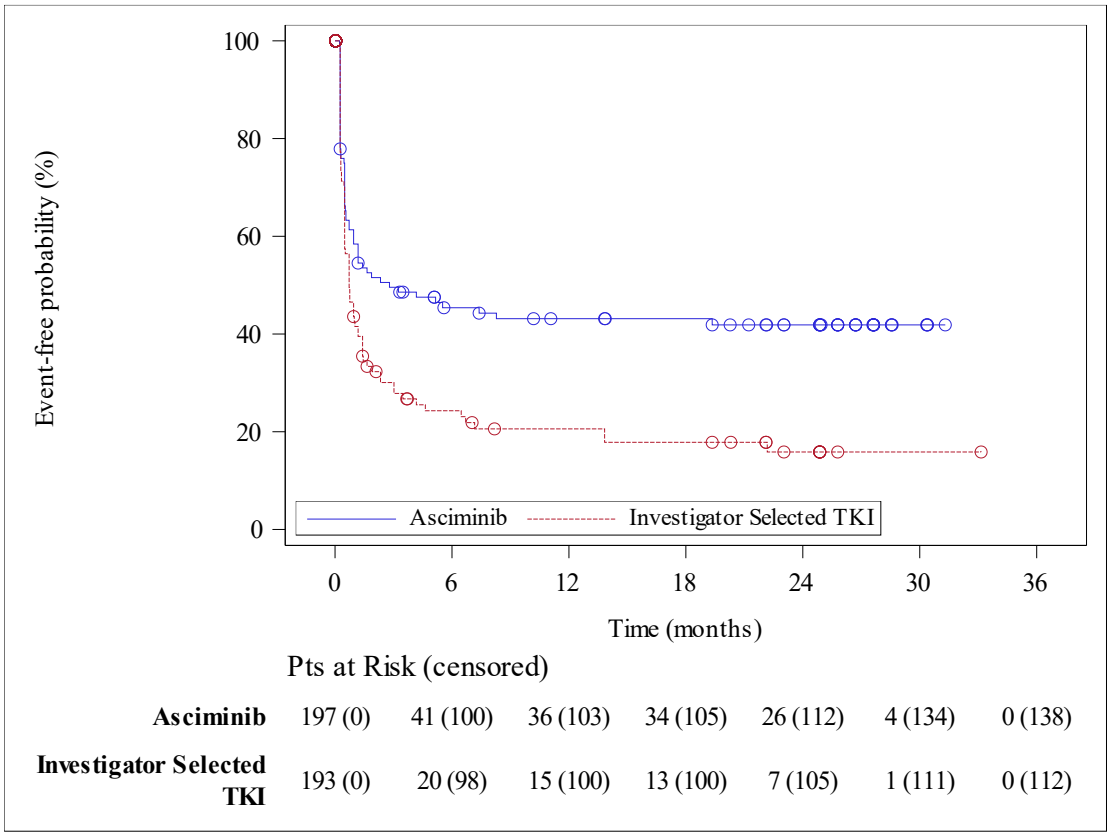


Pts at Risk (censored)

Asciminib	197 (0)	61 (103)	48 (109)	43 (113)	36 (120)	8 (147)	0 (155)
Investigator Selected TKI	193 (0)	31 (97)	25 (99)	21 (100)	10 (110)	4 (116)	0 (120)

o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Häufigkeit) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

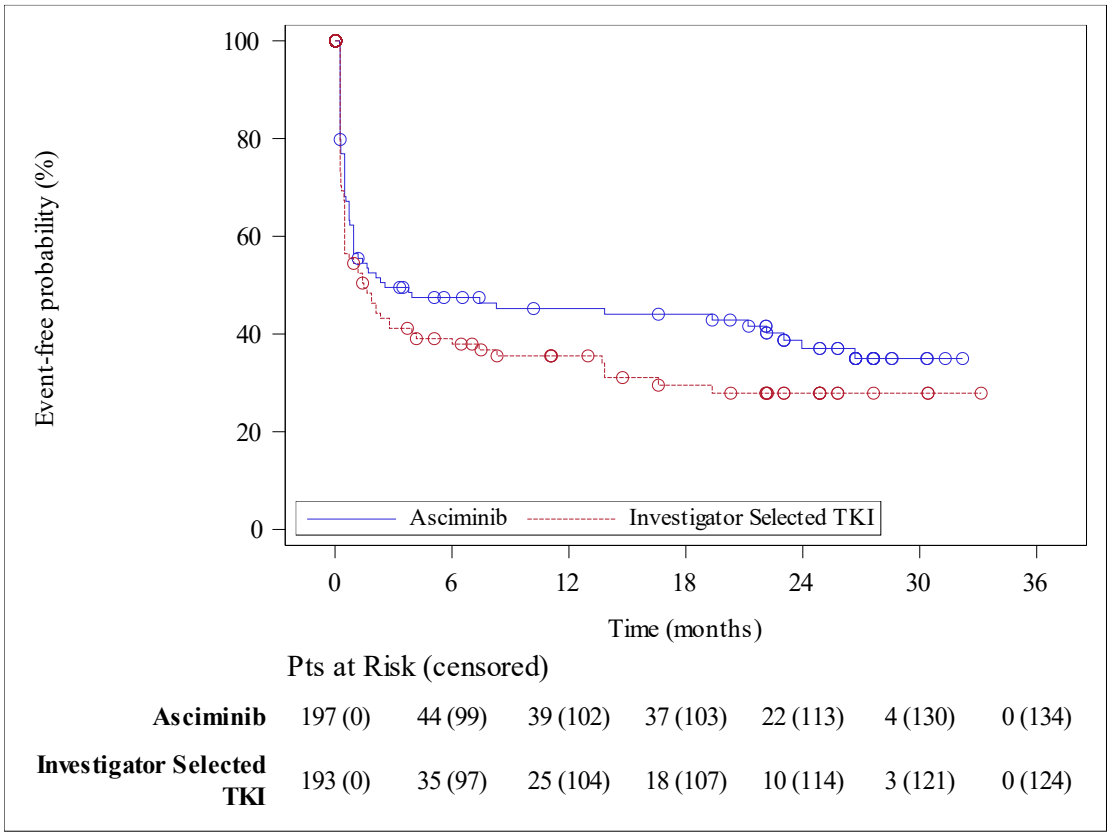
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Häufigkeit) – ASC4FIRST

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Müdigkeit – Schweregrad (MID=1)			
N*	197	193	0,78
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	63 (32,0)	69 (35,8)	[0,55; 1,11]
			0,186
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,5 [0,3; 0,7]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	2,6 [1,0; 22,1]	1,5 [0,5; 3,9]	
75.	n.b. [26,7; n.b.]	n.b. [13,7; n.b.]	
Kopfschmerzen – Schweregrad (MID=1)			
N*	197	193	0,82
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	64 (32,5)	67 (34,7)	[0,58; 1,16]
			0,351
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,5 [0,3; 1,4]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	2,8 [1,9; 7,4]	1,9 [1,0; 7,2]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	27,6 [18,5; n.b.]	
Erbrechen – Schweregrad (MID=1)			
N*	197	193	0,33
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,6)	42 (21,8)	[0,19; 0,58]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [7,4; n.b.]	1,6 [1,0; 3,9]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [5,6; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Übelkeit – Schweregrad (MID=1)			
N*	197	193	0,37
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (19,8)	74 (38,3)	[0,25; 0,56]
			<0,001

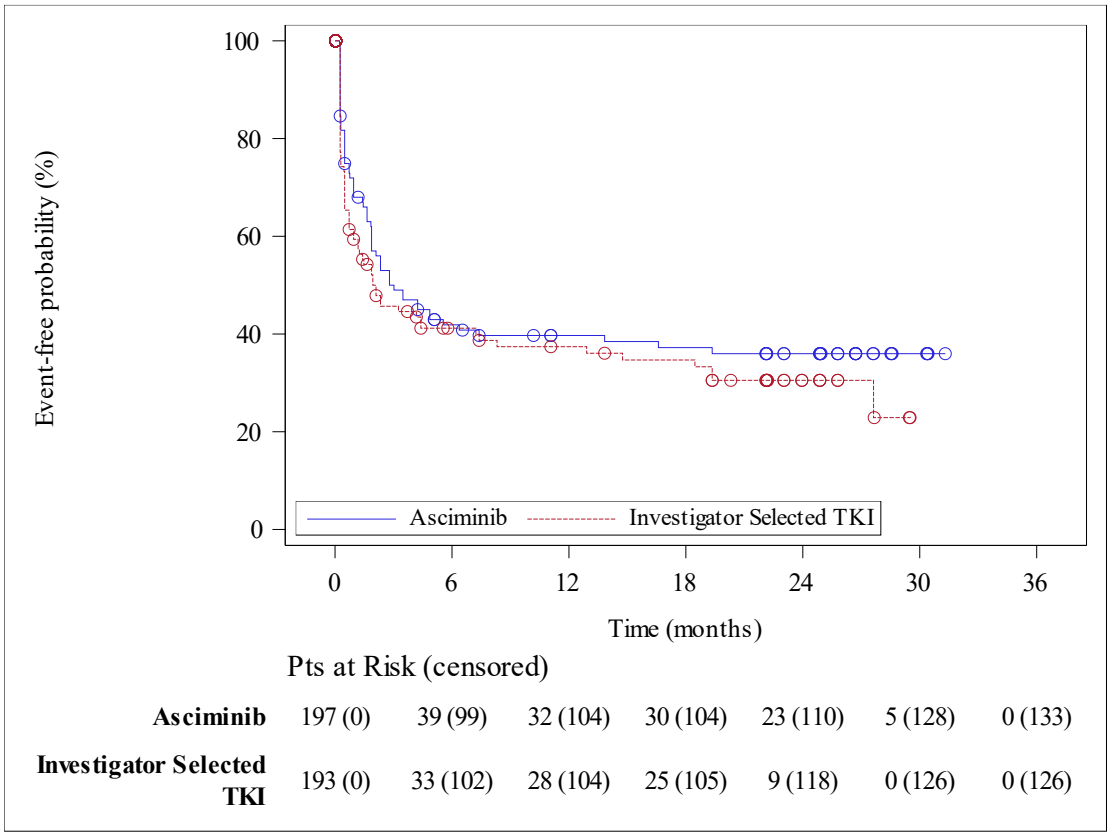
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,6 [0,7; 6,5]	0,5 [0,3; 0,5]	
Median	n.b. [25,8; n.b.]	1,6 [1,0; 2,8]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	28,6 [4,9; n.b.]	
Ödeme – Schweregrad (MID=1)			
N*	197	193	0,35
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (17,3)	65 (33,7)	[0,23; 0,54]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	5,2 [1,7; 19,4]	0,5 [0,5; 0,8]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	1,7 [1,2; 7,4]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [13,8; n.b.]	
Muskelschmerzen – Schweregrad (MID=1)			
N*	197	193	0,52
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (27,4)	81 (42,0)	[0,37; 0,74]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,5 [0,3; 1,0]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	9,2 [1,6; n.b.]	0,7 [0,5; 1,0]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	4,2 [1,4; n.b.]	
Juckreiz – Schweregrad (MID=1)			
N*	197	193	0,94
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	60 (30,5)	65 (33,7)	[0,65; 1,35]
			0,521
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,7 [0,5; 1,2]	1,0 [0,5; 1,4]	
Median	4,7 [1,9; 22,1]	3,1 [2,3; 12,0]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [17,5; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation). Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm. Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT). Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war. Datenschnitt: 22.10.2024			



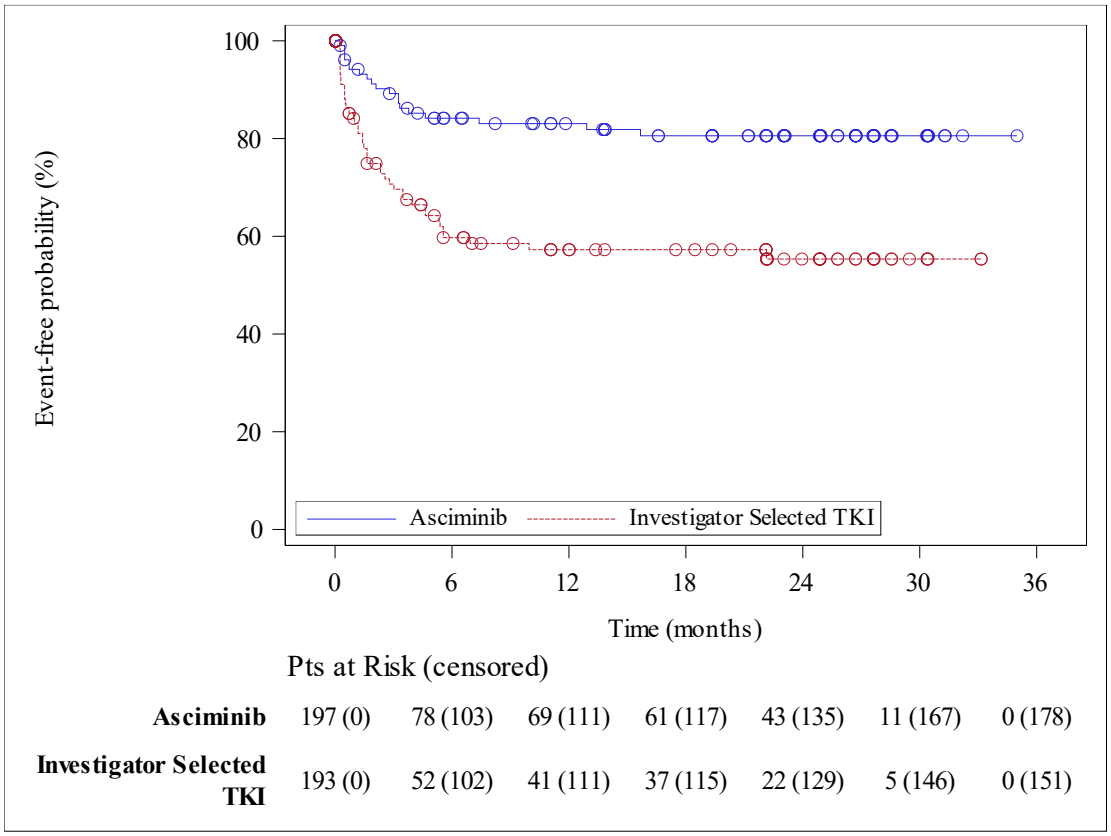
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Schweregrad) – ASC4FIRST



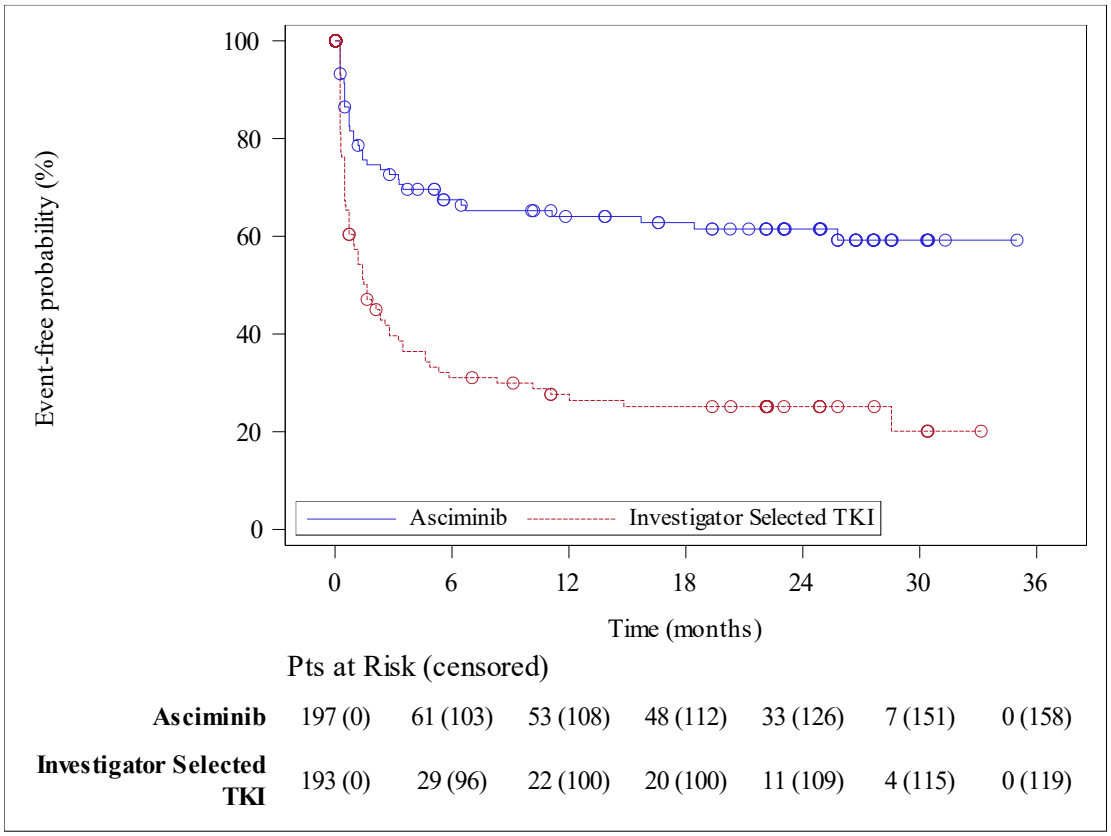
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Schweregrad) – ASC4FIRST



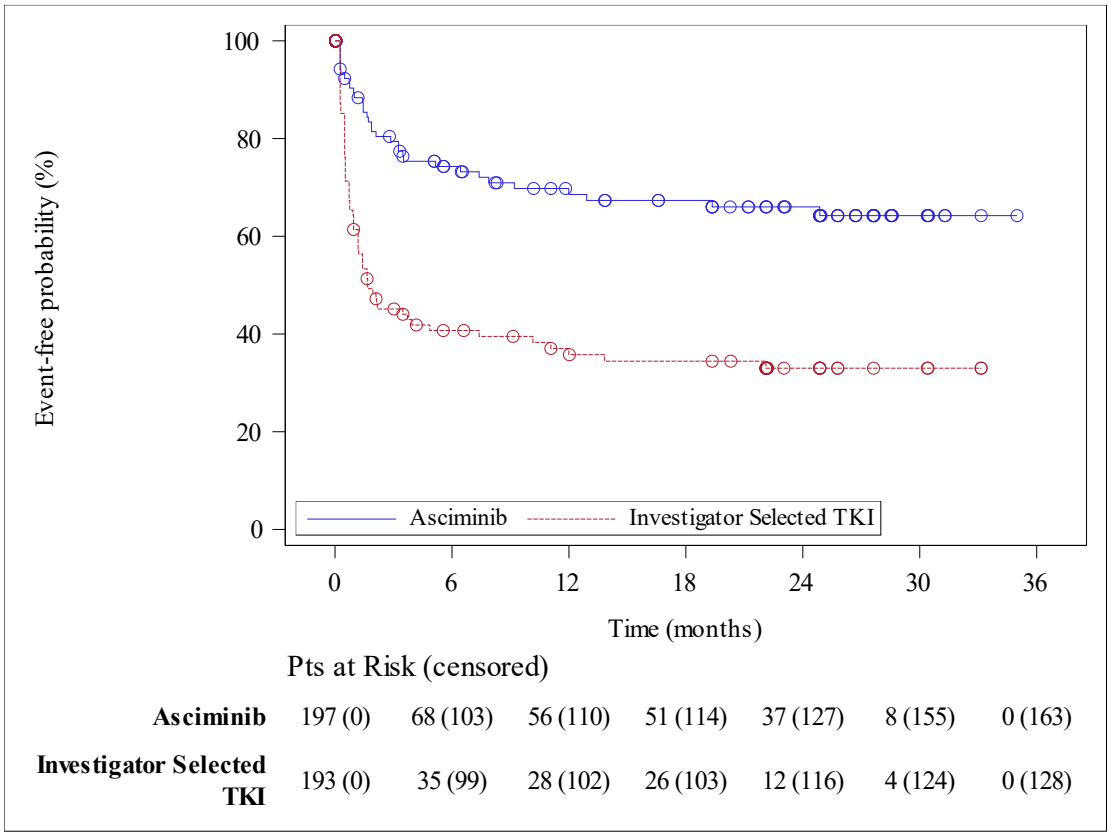
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Schweregrad) – ASC4FIRST



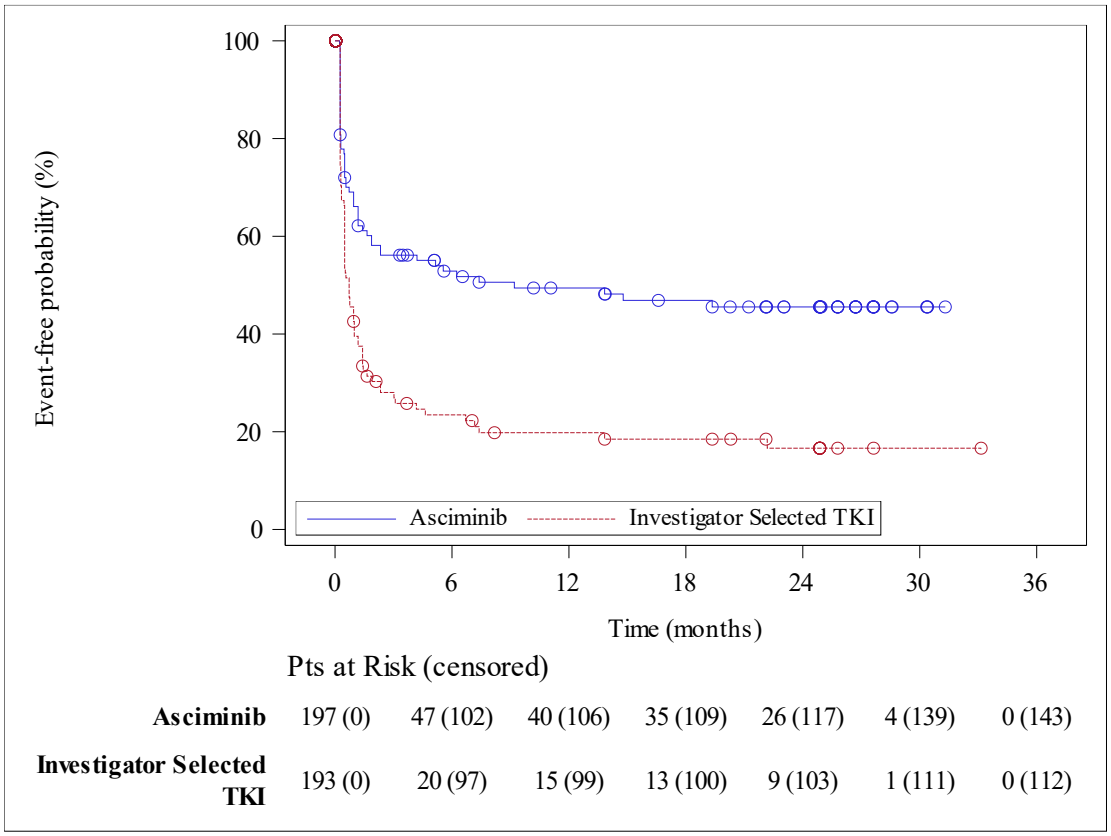
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad) – ASC4FIRST



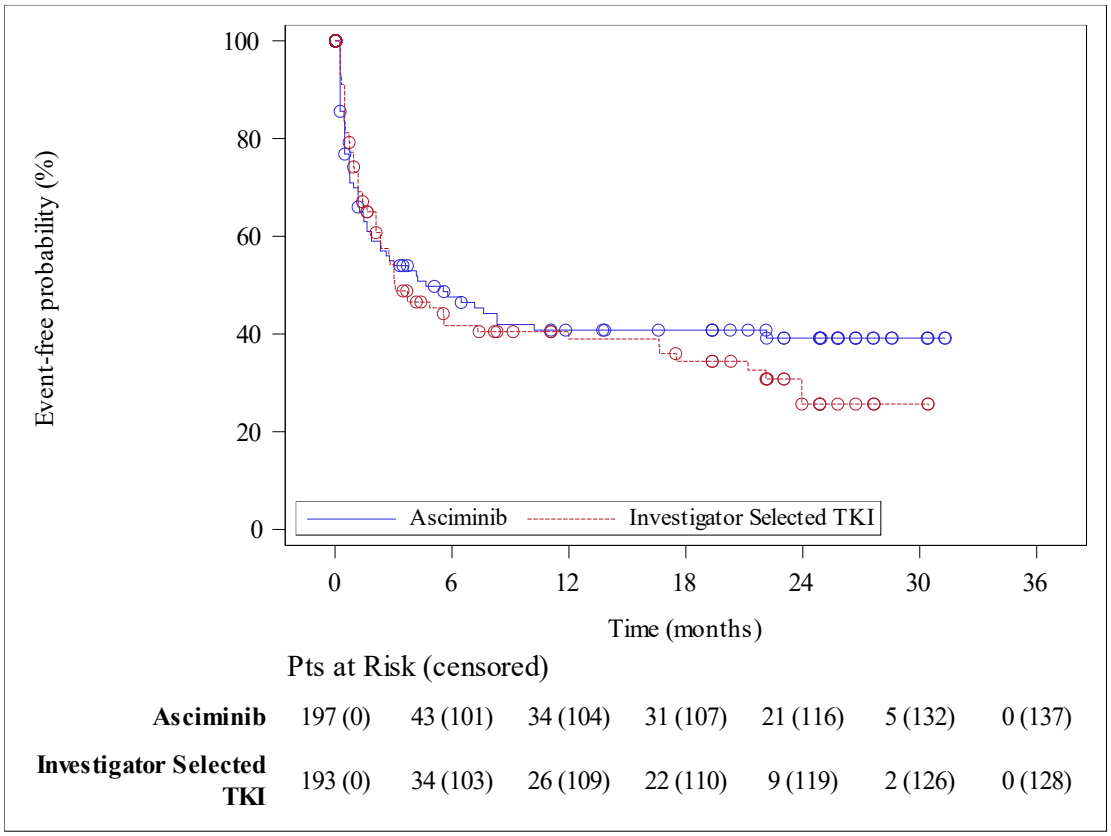
o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Schweregrad) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

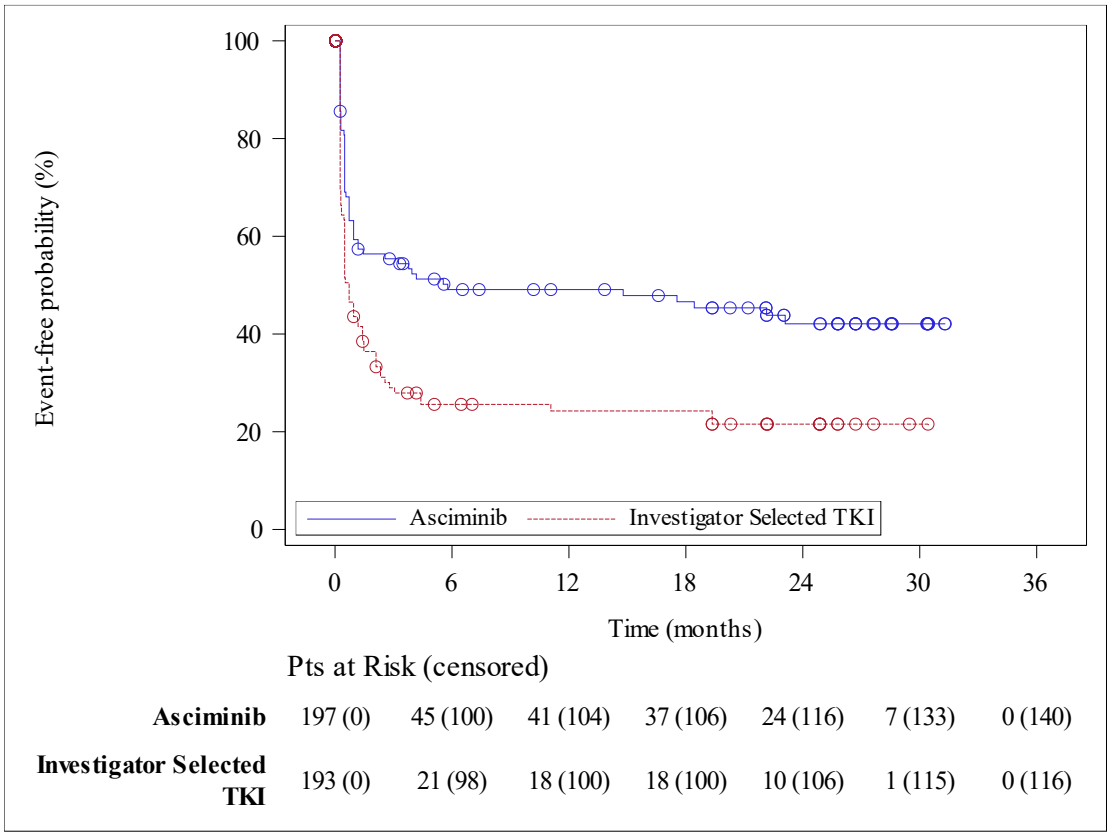
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad) – ASC4FIRST

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Ermüdung – Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	197	193	0,57
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	57 (28,9)	77 (39,9)	[0,40; 0,80]
			0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,5 [0,3; 0,7]	0,3 [0,3; 0,3]	
Median	5,8 [1,0; n.b.]	0,7 [0,5; 1,4]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	11,1 [2,1; n.b.]	
Kopfschmerzen – Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	197	193	0,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	52 (26,4)	55 (28,5)	[0,54; 1,18]
			0,315
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,0 [0,5; 2,3]	0,7 [0,3; 2,1]	
Median	22,1 [4,2; n.b.]	8,3 [2,6; 22,1]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ödeme – Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	197	193	0,40
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (13,2)	50 (25,9)	[0,25; 0,65]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	16,6 [3,0; n.b.]	1,2 [0,5; 2,1]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	13,8 [4,2; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Muskelschmerzen – Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	197	193	0,67
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (25,9)	65 (33,7)	[0,46; 0,97]
			0,034

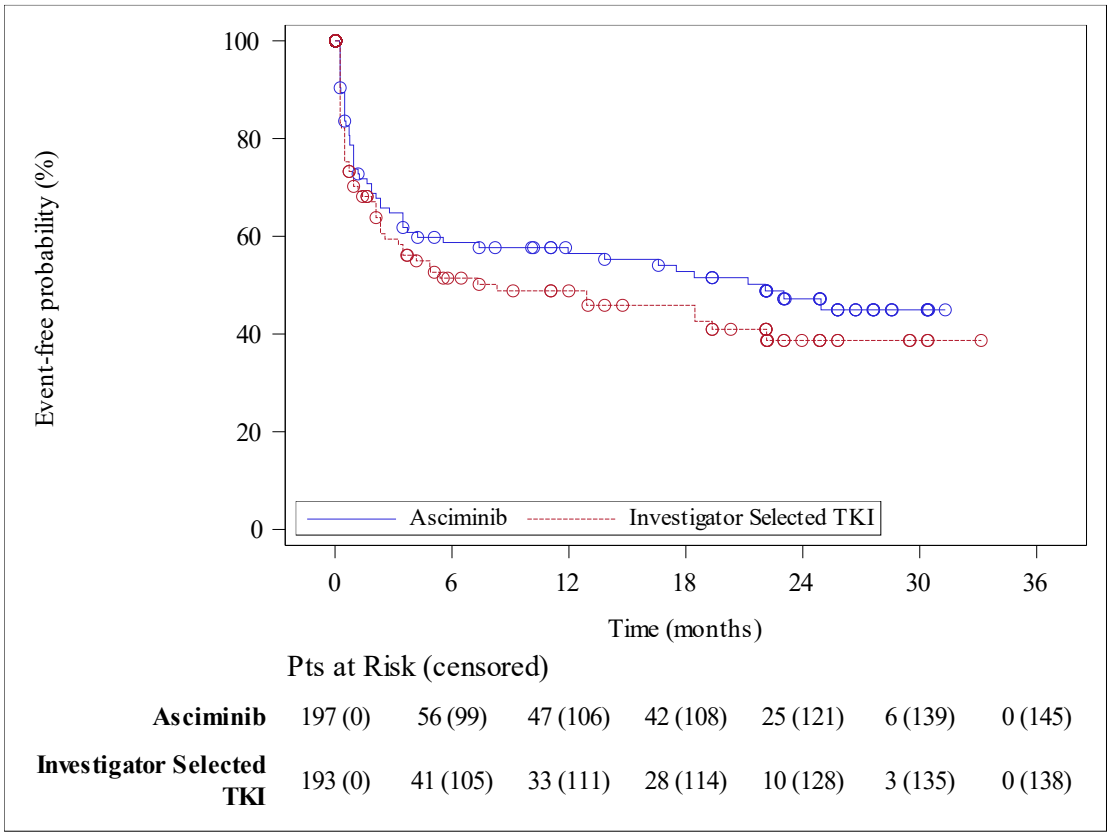
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 197)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,6 [0,3; 1,0]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	19,4 [1,9; n.b.]	2,3 [0,7; 6,5]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [13,8; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



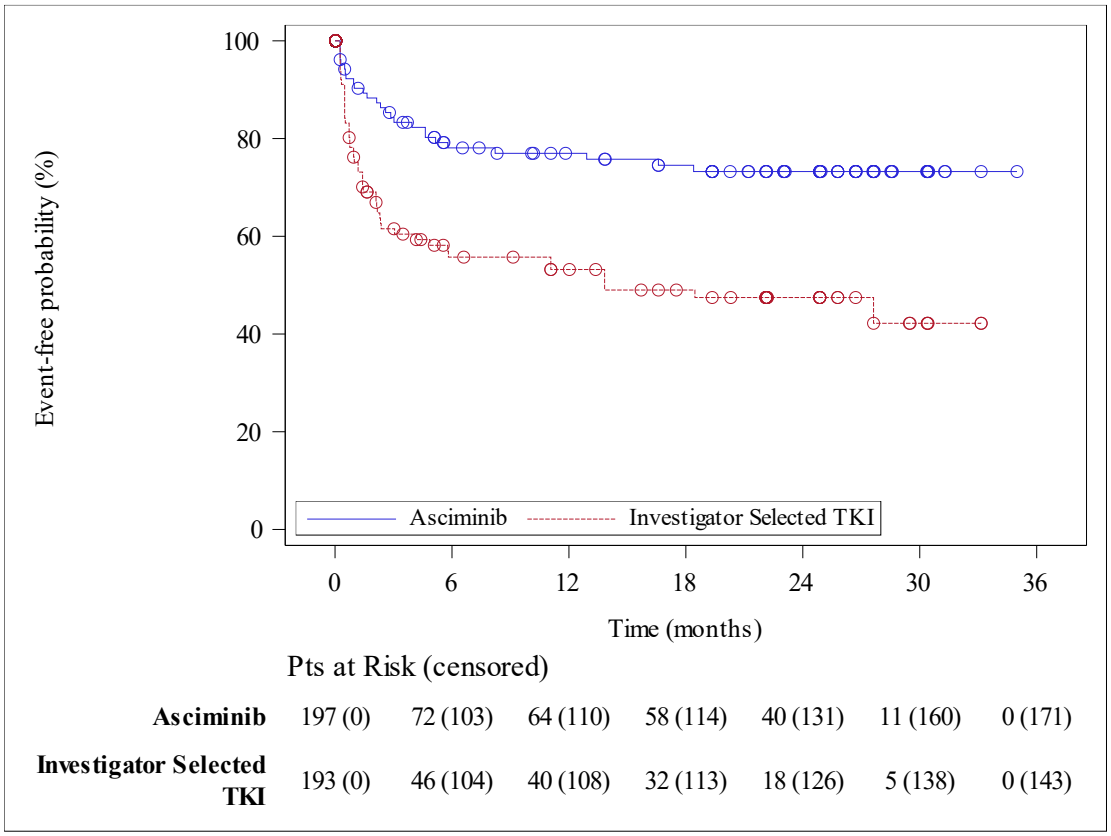
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Beeinträchtigung) – ASC4FIRST



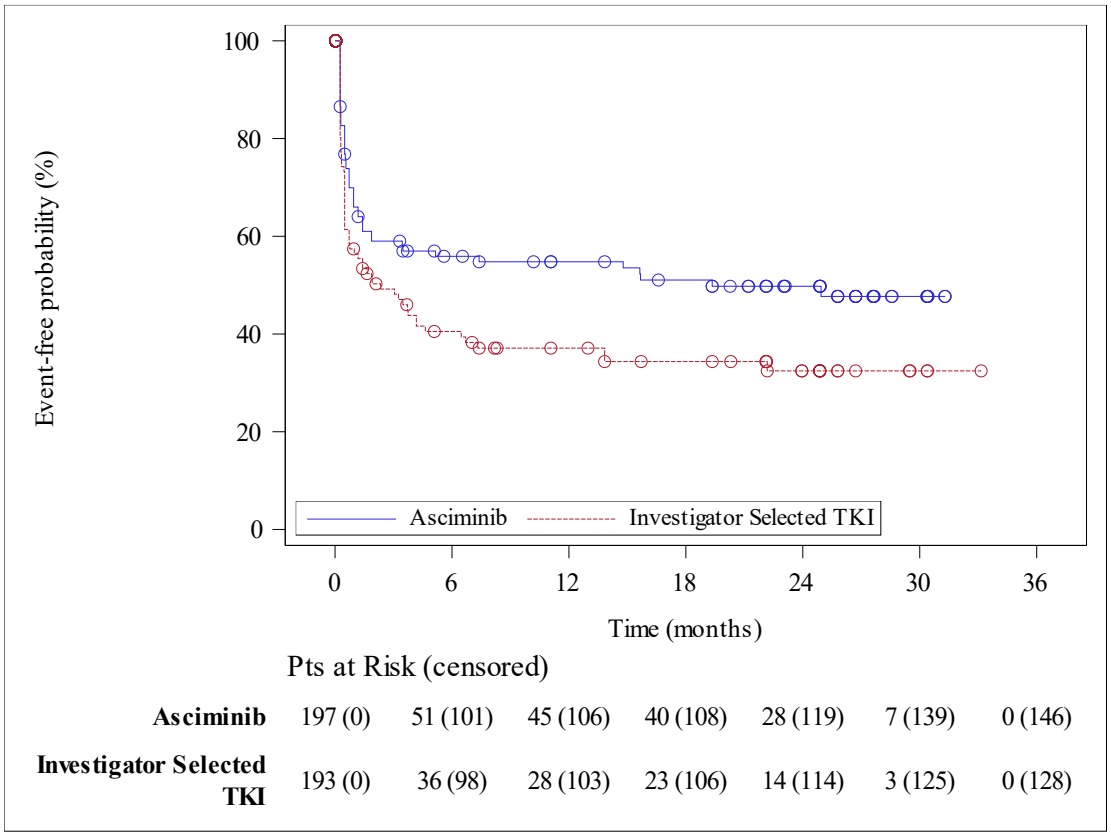
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Beeinträchtigung) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Beeinträchtigung) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Beeinträchtigung) – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-149: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	Gesamt (N = 568) n (%)
PRO-CTCAE			
Rücklaufquote zu Baseline	157 (55,3)	154 (54,2)	311 (54,8)
Erweiterte Rücklaufquote zu Baseline	222 (78,2)	224 (78,9)	446 (78,5)
Woche 1: Rücklaufquote	195 (68,7)	186 (65,5)	381 (67,1)
Woche 2: Rücklaufquote	205 (72,2)	206 (72,5)	411 (72,4)
Woche 3: Rücklaufquote	180 (63,4)	173 (60,9)	353 (62,1)
Woche 4: Rücklaufquote	215 (75,7)	184 (64,8)	399 (70,2)
Woche 5: Rücklaufquote	191 (67,3)	167 (58,8)	358 (63,0)
Woche 6: Rücklaufquote	176 (62,0)	167 (58,8)	343 (60,4)
Woche 7: Rücklaufquote	180 (63,4)	156 (54,9)	336 (59,2)
Woche 8: Rücklaufquote	153 (53,9)	133 (46,8)	286 (50,4)
Woche 9: Rücklaufquote	180 (63,4)	157 (55,3)	337 (59,3)
Woche 10: Rücklaufquote	168 (59,2)	162 (57,0)	330 (58,1)
Woche 11: Rücklaufquote	178 (62,7)	156 (54,9)	334 (58,8)
Woche 12: Rücklaufquote	191 (67,3)	180 (63,4)	371 (65,3)
Woche 13: Rücklaufquote	174 (61,3)	150 (52,8)	324 (57,0)
Woche 14: Rücklaufquote	162 (57,0)	140 (49,3)	302 (53,2)
Woche 15: Rücklaufquote	166 (58,5)	149 (52,5)	315 (55,5)
Woche 16: Rücklaufquote	165 (58,1)	149 (52,5)	314 (55,3)
Woche 17: Rücklaufquote	163 (57,4)	145 (51,1)	308 (54,2)
Woche 18: Rücklaufquote	165 (58,1)	145 (51,1)	310 (54,6)
Woche 19: Rücklaufquote	162 (57,0)	141 (49,6)	303 (53,3)
Woche 20: Rücklaufquote	165 (58,1)	140 (49,3)	305 (53,7)
Woche 21: Rücklaufquote	164 (57,7)	147 (51,8)	311 (54,8)
Woche 22: Rücklaufquote	149 (52,5)	145 (51,1)	294 (51,8)
Woche 23: Rücklaufquote	162 (57,0)	154 (54,2)	316 (55,6)
Woche 24: Rücklaufquote	218 (76,8)	205 (72,2)	423 (74,5)
Woche 36: Rücklaufquote	189 (66,5)	160 (56,3)	349 (61,4)

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
Woche 40: Rücklaufquote	125 (44,0)	93 (32,7)	218 (38,4)
Woche 44: Rücklaufquote	115 (40,5)	84 (29,6)	199 (35,0)
Woche 48: Rücklaufquote	169 (59,5)	149 (52,5)	318 (56,0)
Woche 52: Rücklaufquote	97 (34,2)	74 (26,1)	171 (30,1)
Woche 56: Rücklaufquote	88 (31,0)	70 (24,6)	158 (27,8)
Woche 60: Rücklaufquote	113 (39,8)	89 (31,3)	202 (35,6)
Woche 64: Rücklaufquote	75 (26,4)	53 (18,7)	128 (22,5)
Woche 68: Rücklaufquote	70 (24,6)	43 (15,1)	113 (19,9)
Woche 72: Rücklaufquote	80 (28,2)	68 (23,9)	148 (26,1)
Woche 76: Rücklaufquote	51 (18,0)	43 (15,1)	94 (16,5)
Woche 80: Rücklaufquote	43 (15,1)	40 (14,1)	83 (14,6)
Woche 84: Rücklaufquote	47 (16,5)	44 (15,5)	91 (16,0)
Woche 88: Rücklaufquote	31 (10,9)	28 (9,9)	59 (10,4)
Woche 92: Rücklaufquote	23 (8,1)	20 (7,0)	43 (7,6)
Woche 96: Rücklaufquote	26 (9,2)	31 (10,9)	57 (10,0)
Woche 100: Rücklaufquote	18 (6,3)	18 (6,3)	36 (6,3)
Woche 104: Rücklaufquote	17 (6,0)	14 (4,9)	31 (5,5)
Woche 108: Rücklaufquote	8 (2,8)	9 (3,2)	17 (3,0)
Woche 112: Rücklaufquote	8 (2,8)	9 (3,2)	17 (3,0)
Woche 116: Rücklaufquote	7 (2,5)	4 (1,4)	11 (1,9)
Woche 120: Rücklaufquote	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Rücklaufquote zu EOT	22 (7,7)	40 (14,1)	62 (10,9)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	22 (7,7)	29 (10,2)	51 (9,0)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	13 (4,6)	20 (7,0)	33 (5,8)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	12 (4,2)	18 (6,3)	30 (5,3)

N: Anzahl der Patienten gesamt
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite, basierend auf der gesamten Studienpopulation.
Erweiterte Rücklaufquoten umfasse PRO Rücklaufquoten nach der Randomisierung aber vor Beginn der Behandlung (wie Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline).
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten zum PRO-CTCAE-Fragebogen bezogen auf alle Patienten lagen zu Baseline bei 55,3 % im Asciminib-Arm und bei 54,2 % im Vergleichsarm, wohingegen sie in Woche

2 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Weitere administrative Ursachen für die fehlenden Baseline-Werte sind im Memorandum zur PRO-Datenerhebung für die Studie ASC4START dokumentiert (siehe (78)).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4). Um mit diesen fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden zusätzlich zur Hauptanalyse zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Rücklaufquoten lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 2 und Woche 24 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Bis einschließlich Woche 3 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 10 Prozentpunkte.

Tabelle 4-150: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE basierend auf Patienten mit Werten zu Baseline (FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
PRO-CTCAE			
n	157	154	311
Rücklaufquote zu Baseline	157 (100,0)	154 (100,0)	311 (100,0)
Woche 1: Rücklaufquote	103 (65,6)	93 (60,4)	196 (63,0)
Woche 2: Rücklaufquote	111 (70,7)	120 (77,9)	231 (74,3)
Woche 3: Rücklaufquote	94 (59,9)	102 (66,2)	196 (63,0)
Woche 4: Rücklaufquote	130 (82,8)	107 (69,5)	237 (76,2)
Woche 5: Rücklaufquote	101 (64,3)	92 (59,7)	193 (62,1)

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 284) n (%)	Gesamt (N = 568) n (%)
Woche 6: Rücklaufquote	99 (63,1)	94 (61,0)	193 (62,1)
Woche 7: Rücklaufquote	95 (60,5)	87 (56,5)	182 (58,5)
Woche 8: Rücklaufquote	89 (56,7)	76 (49,4)	165 (53,1)
Woche 9: Rücklaufquote	104 (66,2)	87 (56,5)	191 (61,4)
Woche 10: Rücklaufquote	94 (59,9)	84 (54,5)	178 (57,2)
Woche 11: Rücklaufquote	98 (62,4)	89 (57,8)	187 (60,1)
Woche 12: Rücklaufquote	111 (70,7)	103 (66,9)	214 (68,8)
Woche 13: Rücklaufquote	103 (65,6)	80 (51,9)	183 (58,8)
Woche 14: Rücklaufquote	90 (57,3)	77 (50,0)	167 (53,7)
Woche 15: Rücklaufquote	93 (59,2)	83 (53,9)	176 (56,6)
Woche 16: Rücklaufquote	93 (59,2)	81 (52,6)	174 (55,9)
Woche 17: Rücklaufquote	90 (57,3)	80 (51,9)	170 (54,7)
Woche 18: Rücklaufquote	98 (62,4)	77 (50,0)	175 (56,3)
Woche 19: Rücklaufquote	90 (57,3)	73 (47,4)	163 (52,4)
Woche 20: Rücklaufquote	92 (58,6)	73 (47,4)	165 (53,1)
Woche 21: Rücklaufquote	90 (57,3)	80 (51,9)	170 (54,7)
Woche 22: Rücklaufquote	85 (54,1)	77 (50,0)	162 (52,1)
Woche 23: Rücklaufquote	93 (59,2)	83 (53,9)	176 (56,6)
Woche 24: Rücklaufquote	132 (84,1)	118 (76,6)	250 (80,4)
Woche 36: Rücklaufquote	107 (68,2)	95 (61,7)	202 (65,0)
Woche 40: Rücklaufquote	72 (45,9)	58 (37,7)	130 (41,8)
Woche 44: Rücklaufquote	62 (39,5)	50 (32,5)	112 (36,0)
Woche 48: Rücklaufquote	100 (63,7)	97 (63,0)	197 (63,3)
Woche 52: Rücklaufquote	51 (32,5)	40 (26,0)	91 (29,3)
Woche 56: Rücklaufquote	44 (28,0)	37 (24,0)	81 (26,0)
Woche 60: Rücklaufquote	55 (35,0)	54 (35,1)	109 (35,0)
Woche 64: Rücklaufquote	35 (22,3)	32 (20,8)	67 (21,5)
Woche 68: Rücklaufquote	41 (26,1)	23 (14,9)	64 (20,6)
Woche 72: Rücklaufquote	39 (24,8)	40 (26,0)	79 (25,4)
Woche 76: Rücklaufquote	20 (12,7)	21 (13,6)	41 (13,2)
Woche 80: Rücklaufquote	21 (13,4)	22 (14,3)	43 (13,8)
Woche 84: Rücklaufquote	26 (16,6)	25 (16,2)	51 (16,4)

ASC4START	Behandlungsgruppen		
	Asciminib (N = 284) n (%)	**Nilotinib (N = 284) n (%)**	**Gesamt (N = 568) n (%)**
Woche 88: Rücklaufquote	14 (8,9)	14 (9,1)	28 (9,0)
Woche 92: Rücklaufquote	9 (5,7)	12 (7,8)	21 (6,8)
Woche 96: Rücklaufquote	13 (8,3)	22 (14,3)	35 (11,3)
Woche 100: Rücklaufquote	8 (5,1)	11 (7,1)	19 (6,1)
Woche 104: Rücklaufquote	7 (4,5)	10 (6,5)	17 (5,5)
Woche 108: Rücklaufquote	2 (1,3)	6 (3,9)	8 (2,6)
Woche 112: Rücklaufquote	4 (2,5)	7 (4,5)	11 (3,5)
Woche 116: Rücklaufquote	3 (1,9)	3 (1,9)	6 (1,9)
Woche 120: Rücklaufquote	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,3)
Rücklaufquote zu EOT	12 (7,6)	21 (13,6)	33 (10,6)
Rücklaufquote zu EOT + 4 Wochen	15 (9,6)	13 (8,4)	28 (9,0)
Rücklaufquote zu EOT + 8 Wochen	8 (5,1)	10 (6,5)	18 (5,8)
Rücklaufquote zu EOT + 12 Wochen	8 (5,1)	9 (5,8)	17 (5,5)

N: Anzahl der Patienten gesamt
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis
Die Rücklaufquoten umfassen PROs, die bei der jeweiligen Visite vollständig und teilweise abgeschlossen wurden.
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit gültigen Daten zur gegebenen Visite basierend auf den Patienten mit Werten zu Baseline.
Datenschnitt: 15.05.2025

Die Rücklaufquoten für den PRO-CTCAE-Fragebogen bezogen auf alle Patienten, die zu Baseline einen Wert hatten, lagen im weiteren Studienverlauf zu Woche 2 und Woche 24 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag bis einschließlich Woche 3 bei unter 10 Prozentpunkten.

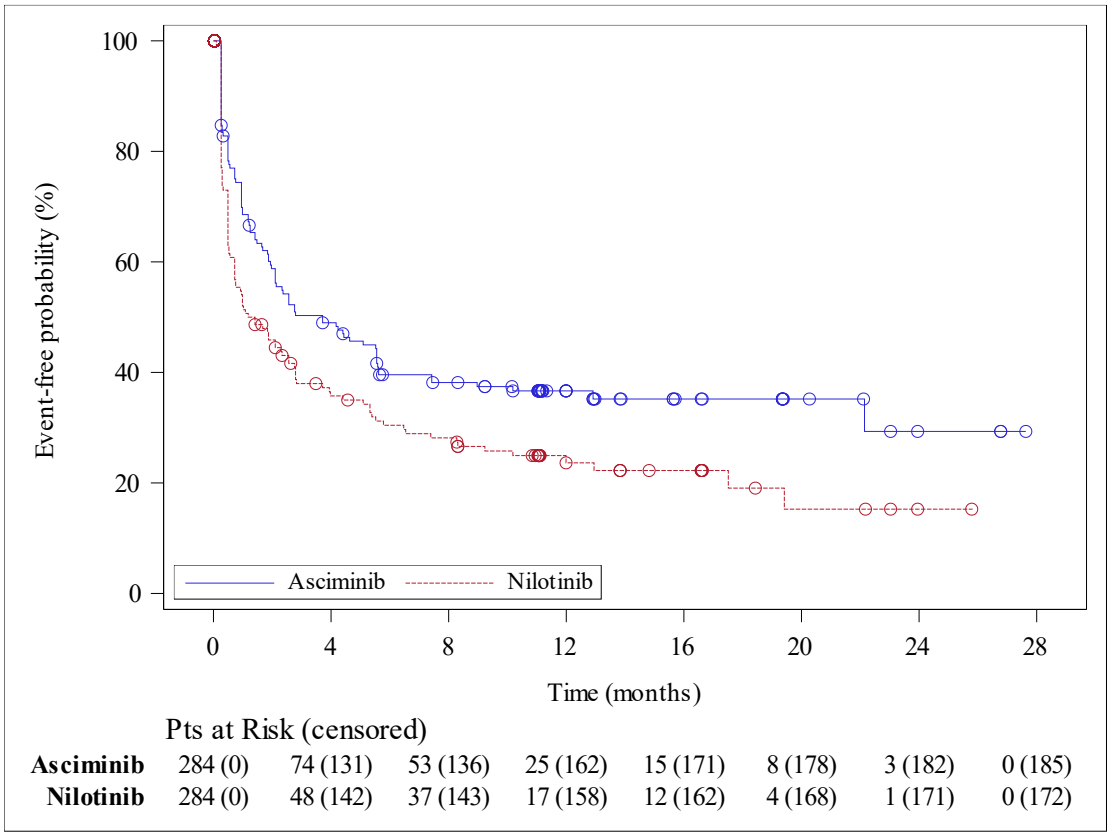
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Häufigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Kopfschmerzen – Häufigkeit (MID=1)			
N*	284	284	0,65
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	99 (34,9)	112 (39,4)	[0,49; 0,85]
			0,004
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	0,8 [0,5; 1,2]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	3,7 [2,1; 5,6]	1,3 [0,7; 2,6]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	10,2 [5,4; n.b.]	
Ausschlag – Präsenz/Abwesenheit (MID=1)			
N*	284	284	0,57
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	80 (28,2)	90 (31,7)	[0,42; 0,77]
			0,007
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,9 [1,4; 2,9]	0,5 [0,5; 1,0]	
Median	10,2 [5,1; n.b.]	2,8 [1,6; 5,6]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [19,4; n.b.]	
Diarrhö – Häufigkeit (MID=1)			
N*	284	284	1,00
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	96 (33,8)	92 (32,4)	[0,75; 1,33]
			0,945
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	0,7 [0,5; 1,0]	0,5 [0,3; 1,0]	
Median	2,4 [1,8; 5,3]	2,8 [2,0; 7,4]	
75.	n.b. [17,5; n.b.]	n.b. [17,5; n.b.]	
Erbrechen – Häufigkeit (MID=1)			
N*	284	284	0,42
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (8,5)	47 (16,5)	[0,25; 0,68]
			<0,001

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [17,5; n.b.]	4,6 [2,7; 10,2]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Übelkeit – Häufigkeit (MID=1)			
N*	284	284	0,60
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	61 (21,5)	80 (28,2)	[0,43; 0,84]
			0,003
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	2,3 [1,0; 3,7]	0,7 [0,3; 1,4]	
Median	22,1 [15,7; n.b.]	5,5 [2,8; n.b.]	
75.	n.b. [25,8; n.b.]	n.b. [24,9; n.b.]	
Ödeme – Häufigkeit (MID=1)			
N*	284	284	0,95
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	65 (22,9)	63 (22,2)	[0,67; 1,35]
			0,762
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	2,1 [1,4; 3,5]	2,8 [1,0; 4,6]	
Median	22,1 [16,6; n.b.]	24,9 [11,1; n.b.]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	n.b. [24,9; n.b.]	
Muskelschmerzen – Häufigkeit (MID=1)			
N*	284	284	0,92
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	105 (37,0)	104 (36,6)	[0,70; 1,21]
			0,568
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	0,5 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	1,4 [1,0; 2,2]	1,2 [0,7; 2,8]	
75.	n.b. [12,0; n.b.]	22,2 [9,3; n.b.]	
Erhöhtes Schwitzen – Häufigkeit (MID=1)			
N*	284	284	1,12
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	76 (26,8)	71 (25,0)	[0,81; 1,55]
			0,546

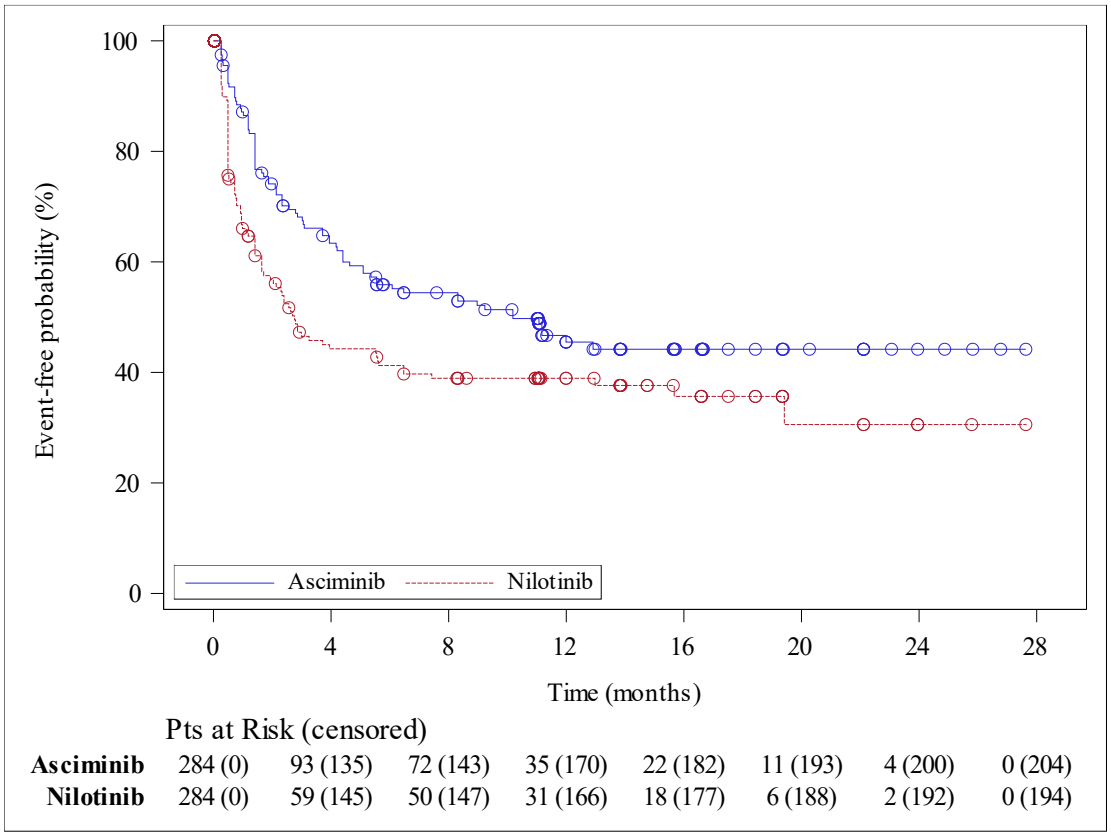
ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 284)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,0 [0,6; 1,7]	1,2 [0,7; 2,6]	
Median	13,8 [5,1; n.b.]	12,9 [8,3; n.b.]	
75.	22,1 [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Baselinewert und Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



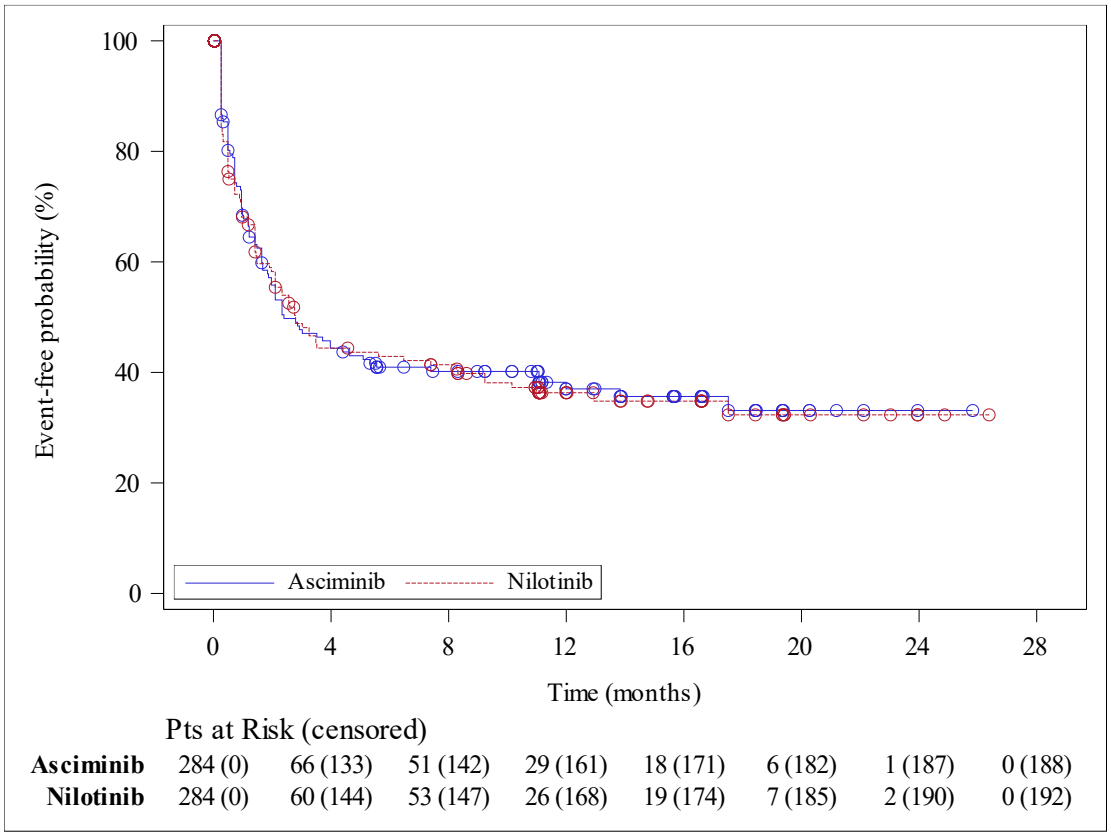
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Häufigkeit) – ASC4START



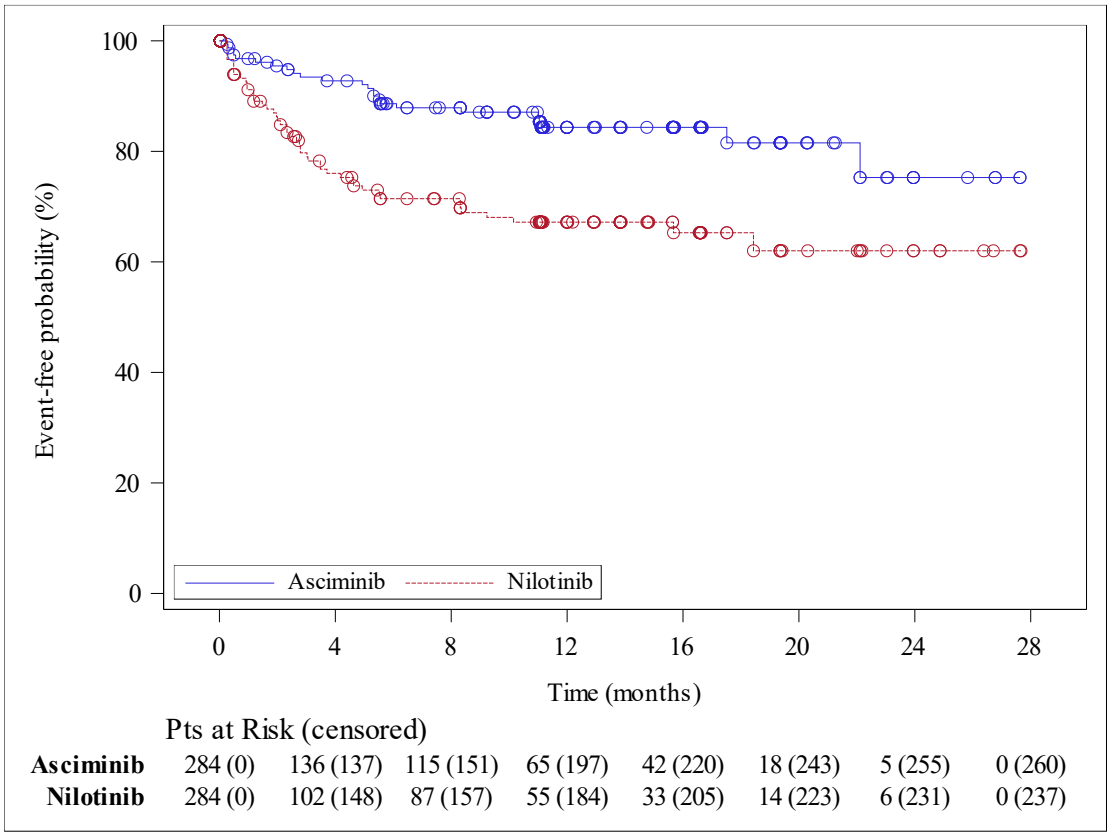
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag; Präsenz/Abwesenheit) – ASC4START



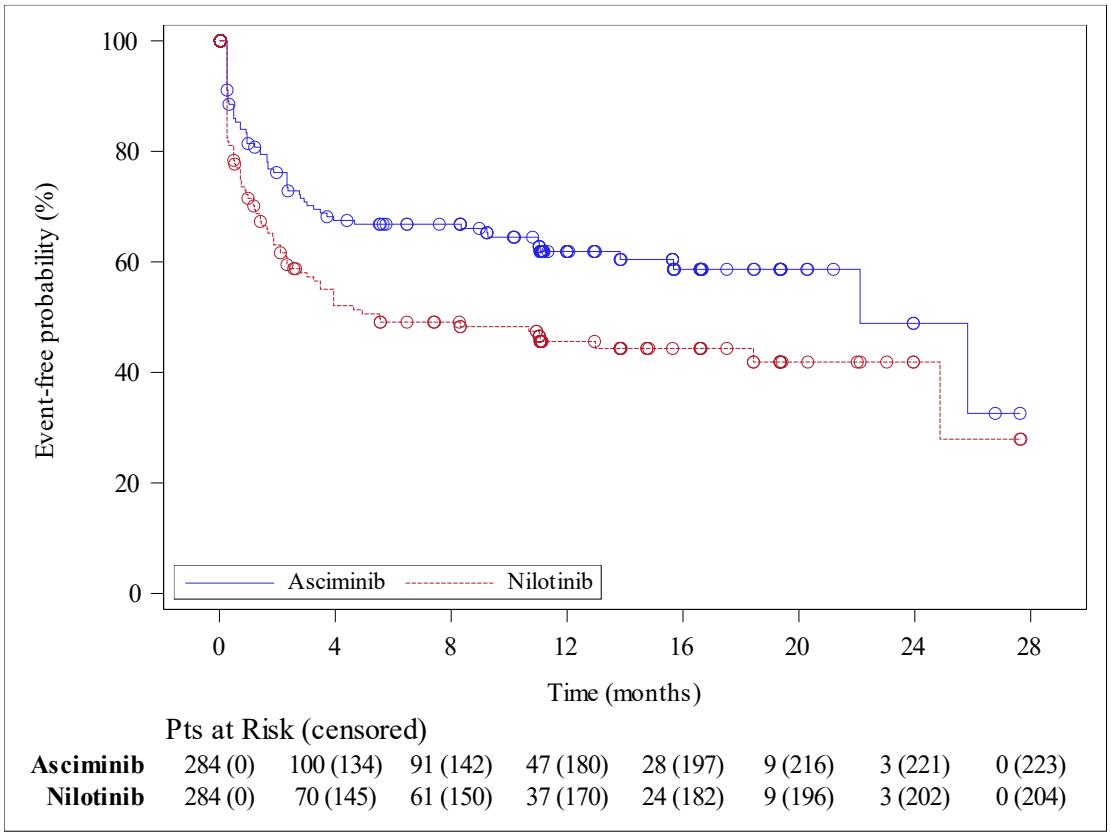
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit) – ASC4START



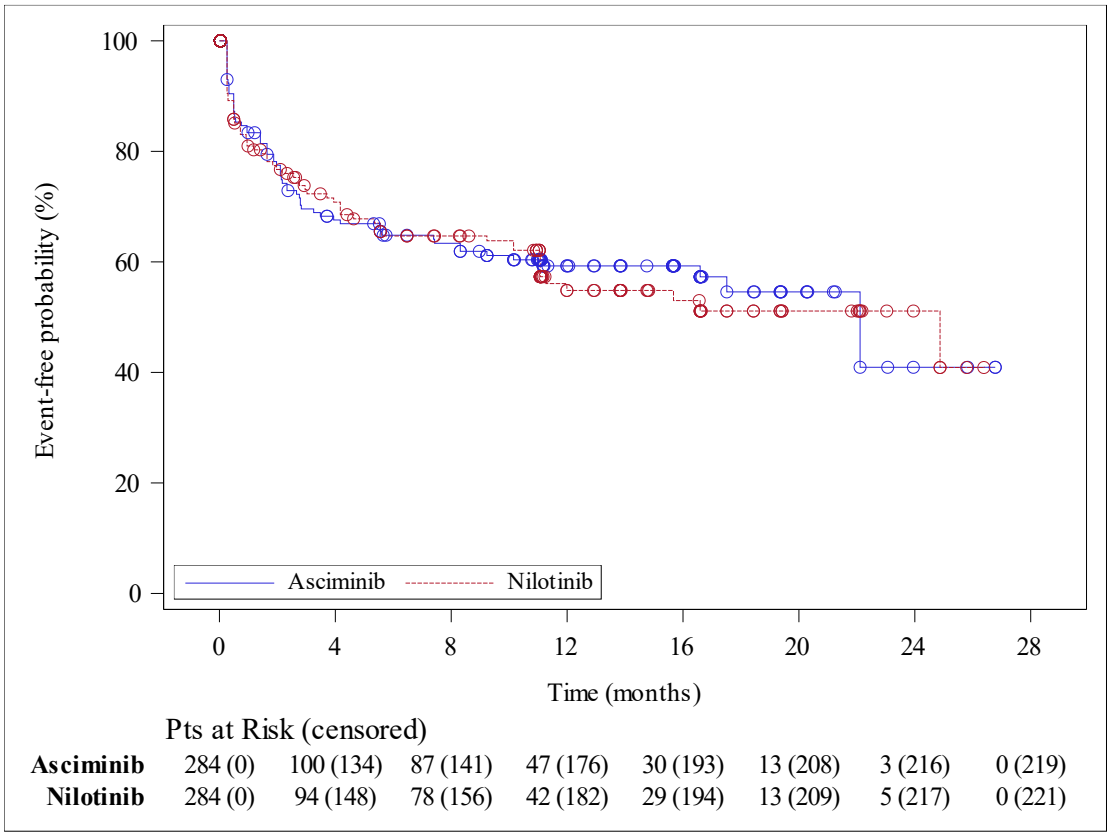
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Häufigkeit) – ASC4START



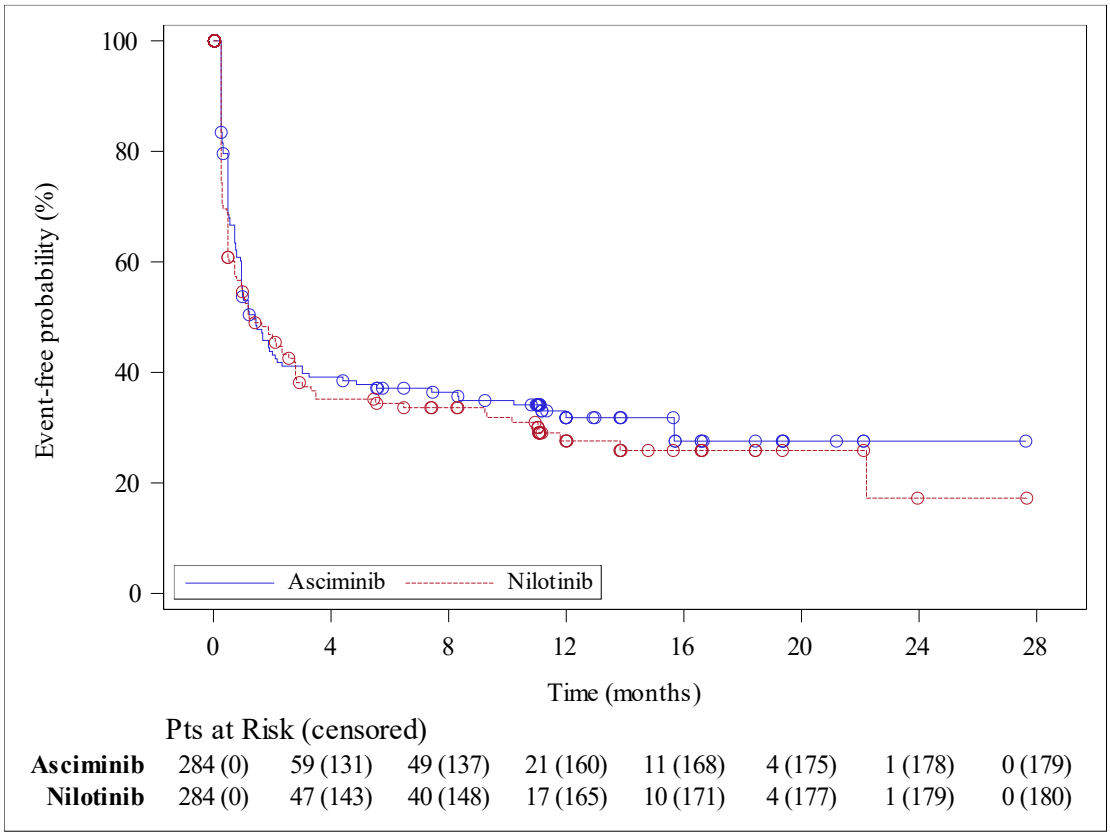
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit) – ASC4START



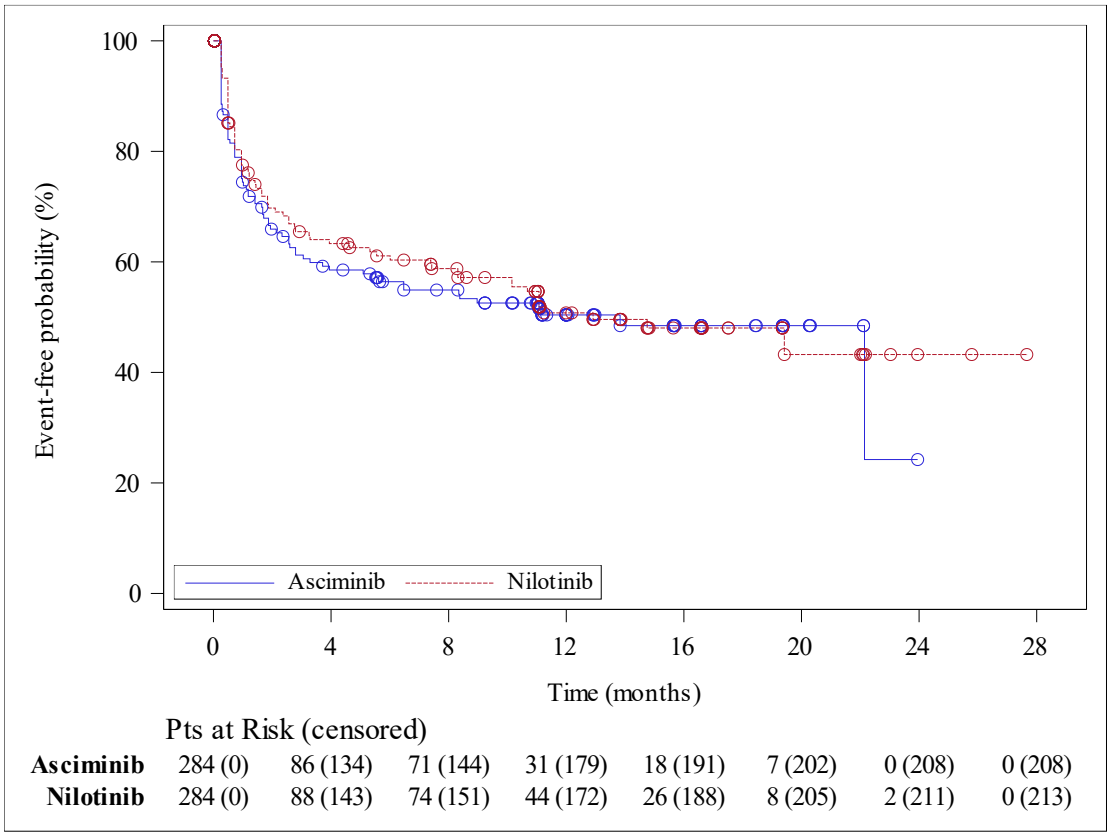
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Häufigkeit) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Häufigkeit) – ASC4START



Pts at Risk (censored)								
Asciminib	284 (0)	86 (134)	71 (144)	31 (179)	18 (191)	7 (202)	0 (208)	0 (208)
Nilotinib	284 (0)	88 (143)	74 (151)	44 (172)	26 (188)	8 (205)	2 (211)	0 (213)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (erhöhtes Schwitzen; Häufigkeit) – ASC4START

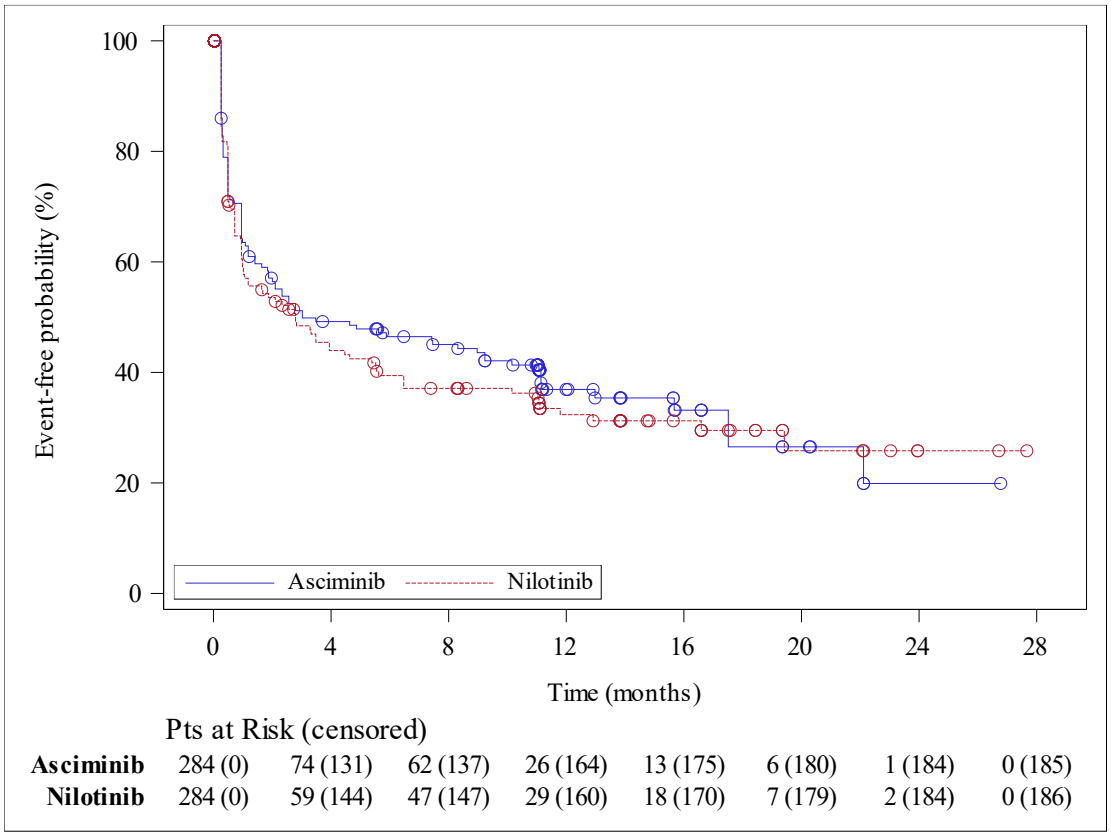
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Ermüdung– Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	0,86
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	99 (34,9)	98 (34,5)	[0,65; 1,14]
			0,554
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	0,5 [0,3; 1,0]	0,5 [0,3; 0,7]	
Median	3,0 [1,9; 9,2]	2,8 [1,0; 5,4]	
75.	22,1 [15,7; n.b.]	n.b. [11,8; n.b.]	
Kopfschmerzen – Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	0,72
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	97 (34,2)	105 (37,0)	[0,54; 0,95]
			0,051
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,0 [0,5; 1,2]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	2,8 [2,1; 5,6]	1,7 [1,0; 3,3]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	17,5 [8,3; n.b.]	
Erbrechen – Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	0,45
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (8,1)	43 (15,1)	[0,27; 0,75]
			0,002
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [17,5; n.b.]	8,3 [3,1; 18,4]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Übelkeit – Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	0,59
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (20,8)	82 (28,9)	[0,42; 0,82]
			0,002
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	2,3 [1,0; 6,1]	0,8 [0,5; 1,6]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Median	n.b. [15,7; n.b.]	5,5 [3,3; 18,4]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	24,9 [22,0; n.b.]	
Ödeme – Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	0,88
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (19,4)	55 (19,4)	[0,60; 1,28]
			0,512
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	2,8 [1,9; 7,4]	3,0 [1,4; 5,6]	
Median	n.b. [17,5; n.b.]	n.b. [16,6; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Muskelschmerzen – Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	0,79
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	96 (33,8)	105 (37,0)	[0,60; 1,05]
			0,071
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	0,5 [0,3; 0,7]	0,3 [0,3; 0,5]	
Median	2,2 [1,2; 5,6]	1,9 [0,7; 2,8]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	15,7 [6,5; n.b.]	
Juckreiz – Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	0,56
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	92 (32,4)	114 (40,1)	[0,42; 0,74]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,2 [0,9; 1,4]	0,5 [n. b.; n. b.]	
Median	4,4 [2,8; 11,1]	1,7 [1,0; 2,6]	
75.	24,0 [22,1; n.b.]	11,1 [5,6; 19,4]	
Erhöhtes Schwitzen – Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	1,01
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	66 (23,2)	65 (22,9)	[0,72; 1,43]
			0,963
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,4 [1,0; 2,6]	1,2 [0,7; 2,6]	

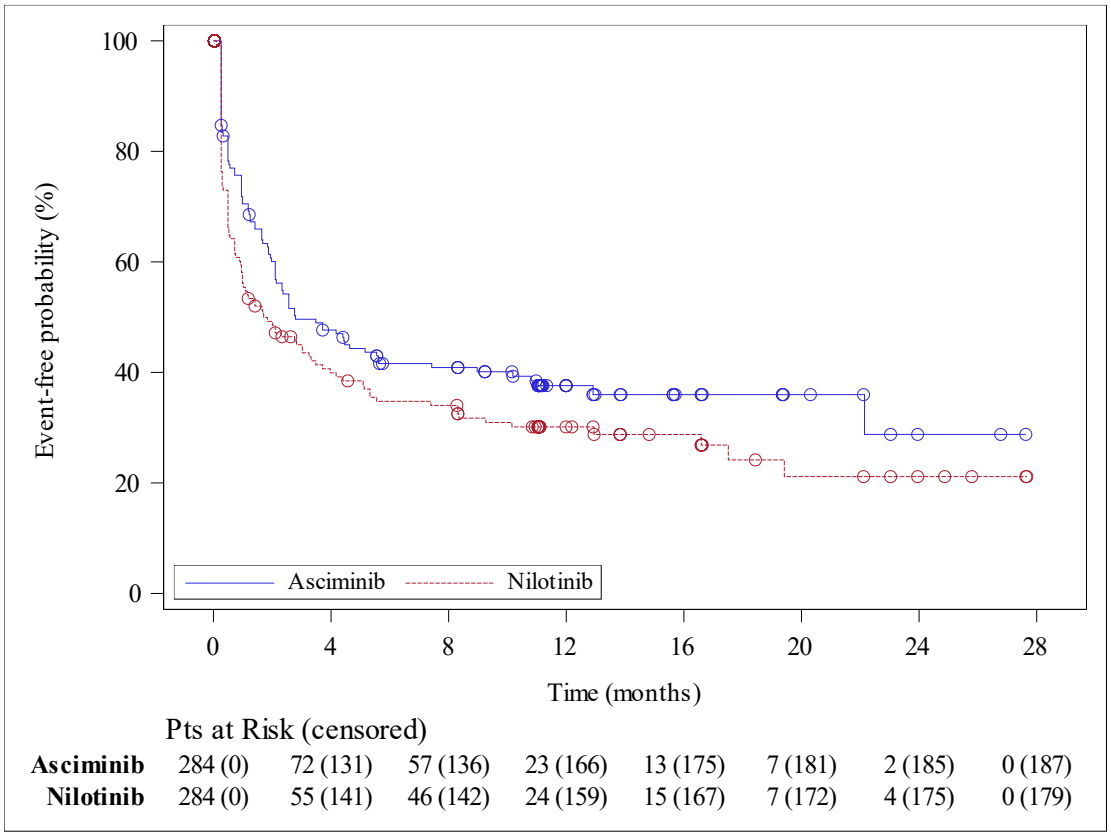
ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 284)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Median	22,1 [8,4; n.b.]	19,4 [11,0; n.b.]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Husten – Schweregrad (MID=1)			
N*	284	284	0,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	91 (32,0)	96 (33,8)	[0,60; 1,07]
			0,068
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,4 [1,0; 2,8]	1,0 [0,7; 1,2]	
Median	9,2 [4,5; 13,9]	3,9 [2,3; 7,4]	
75.	22,1 [17,5; n.b.]	19,4 [12,9; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Baselinewert und Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



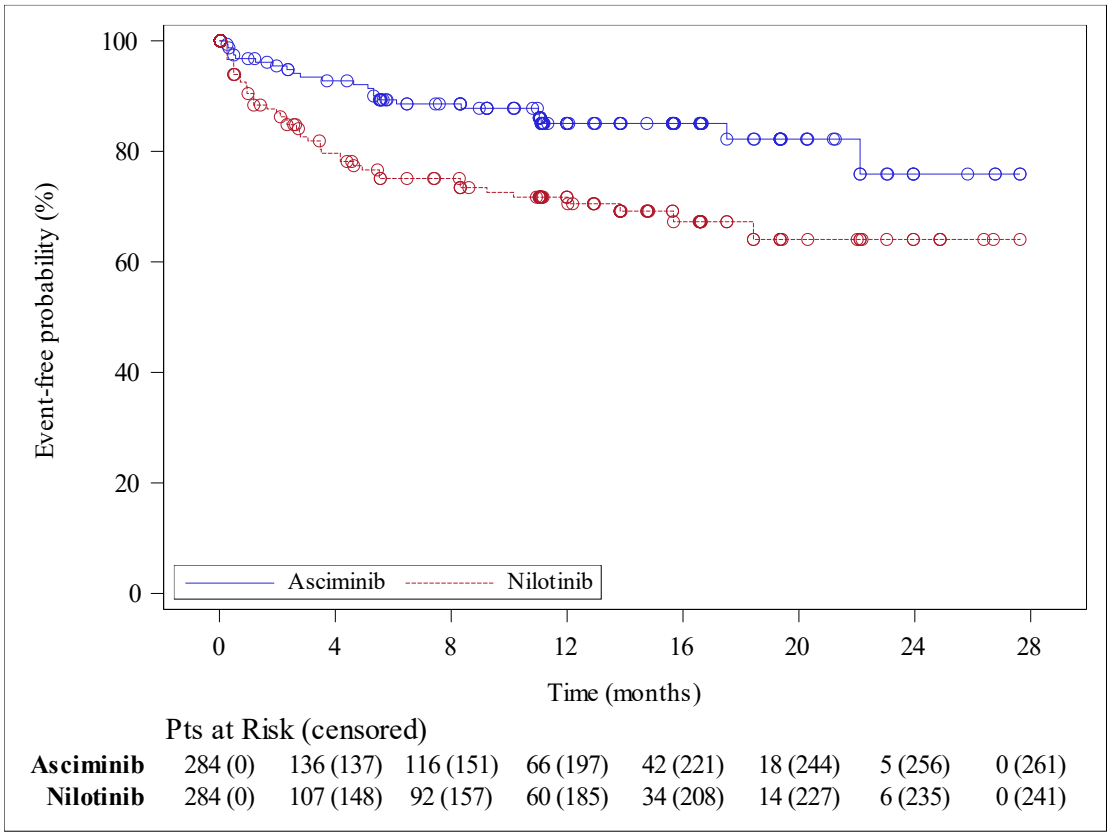
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Schweregrad) – ASC4START



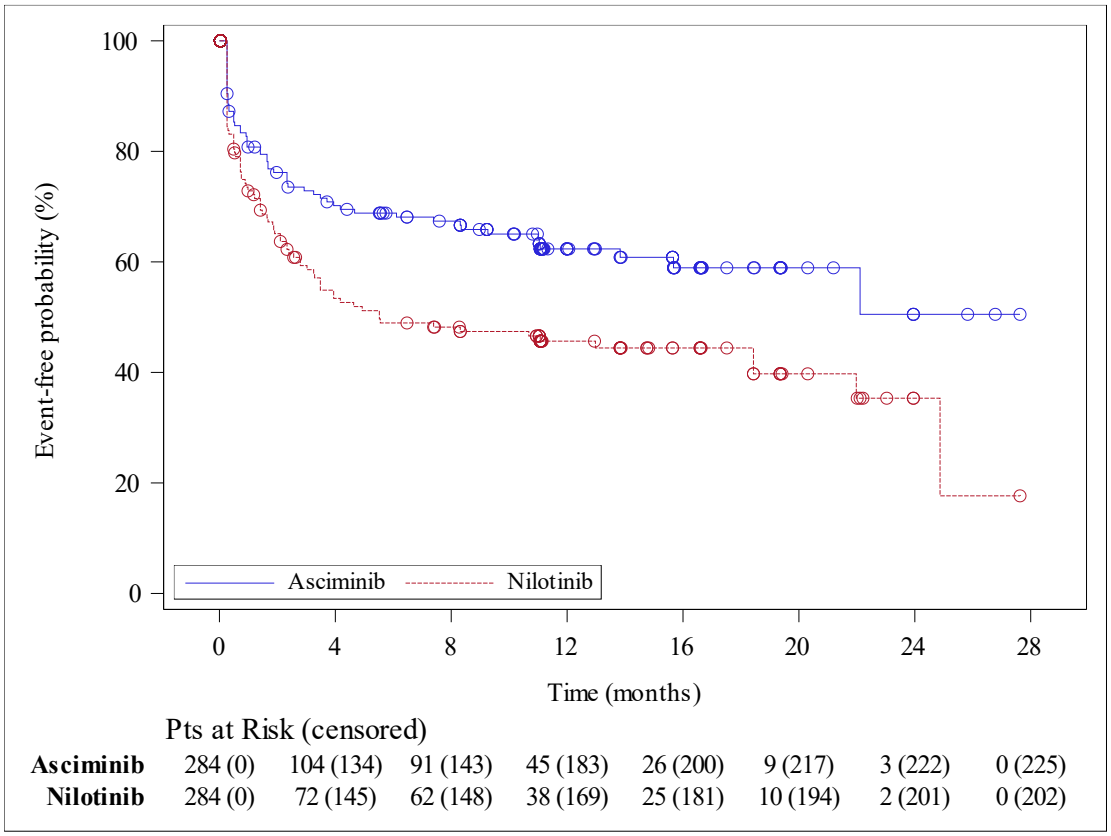
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Schweregrad) – ASC4START



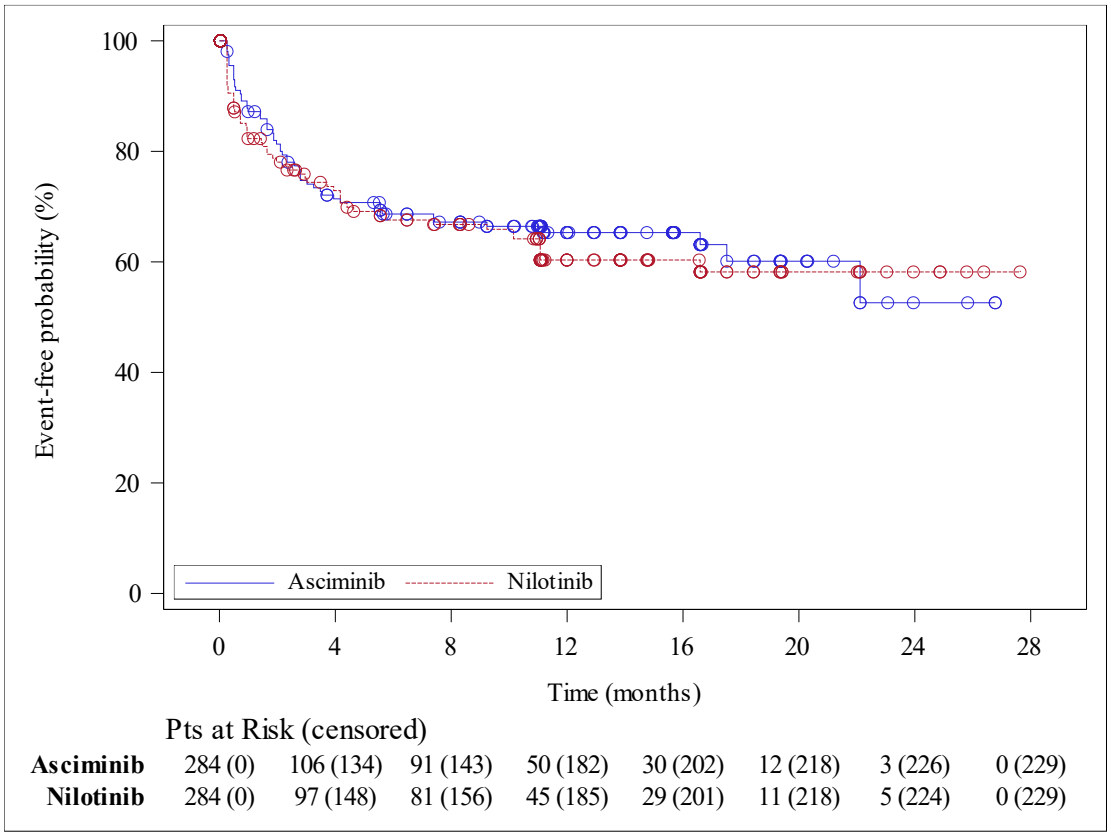
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Schweregrad) – ASC4START



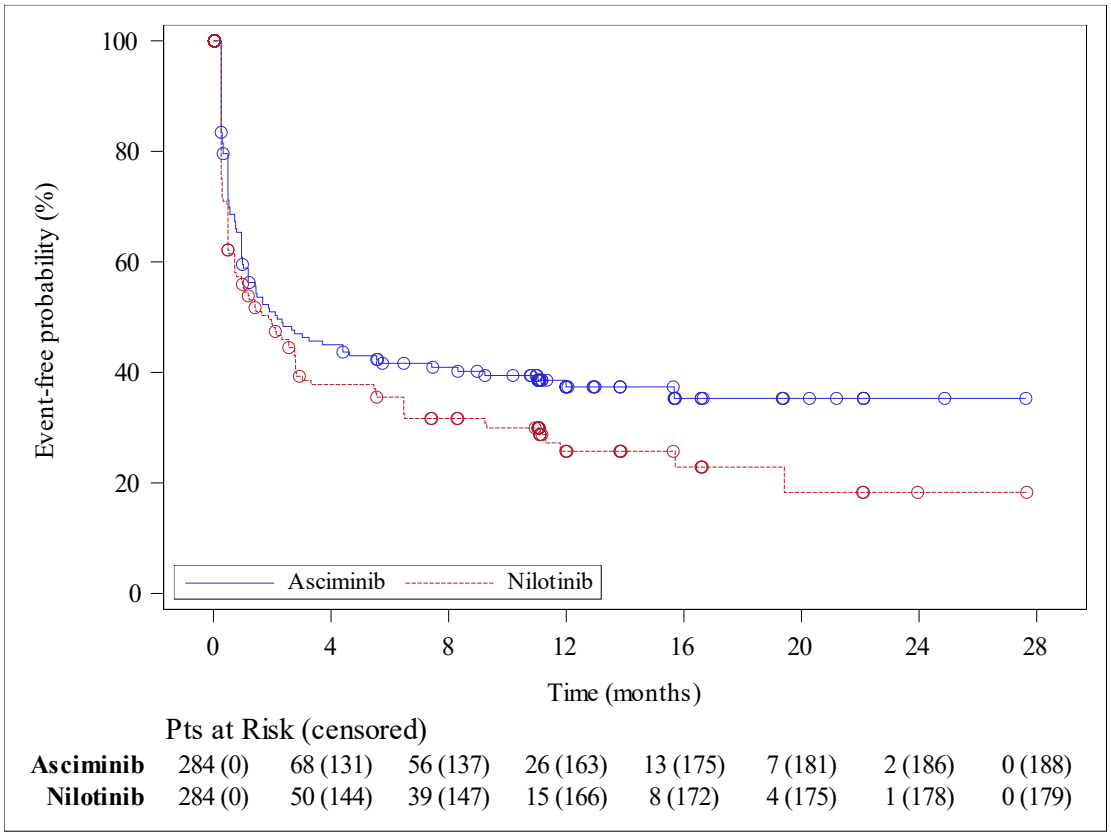
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad) – ASC4START



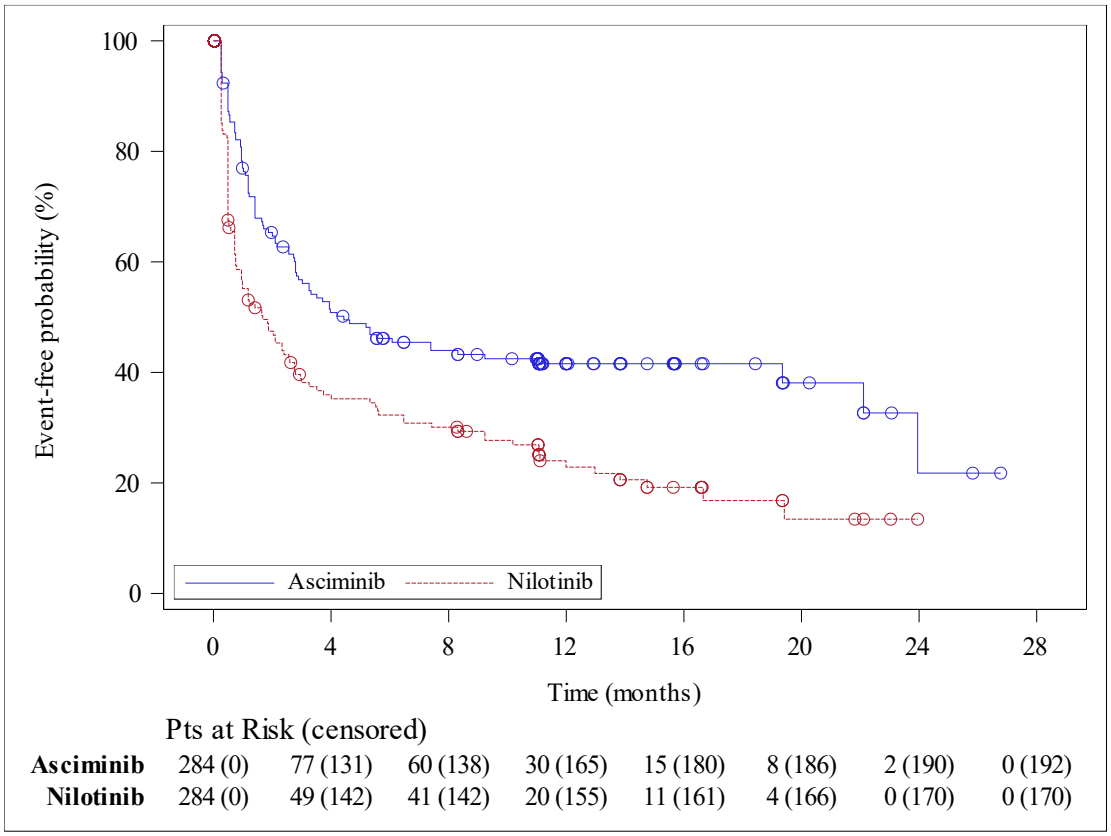
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad) – ASC4START



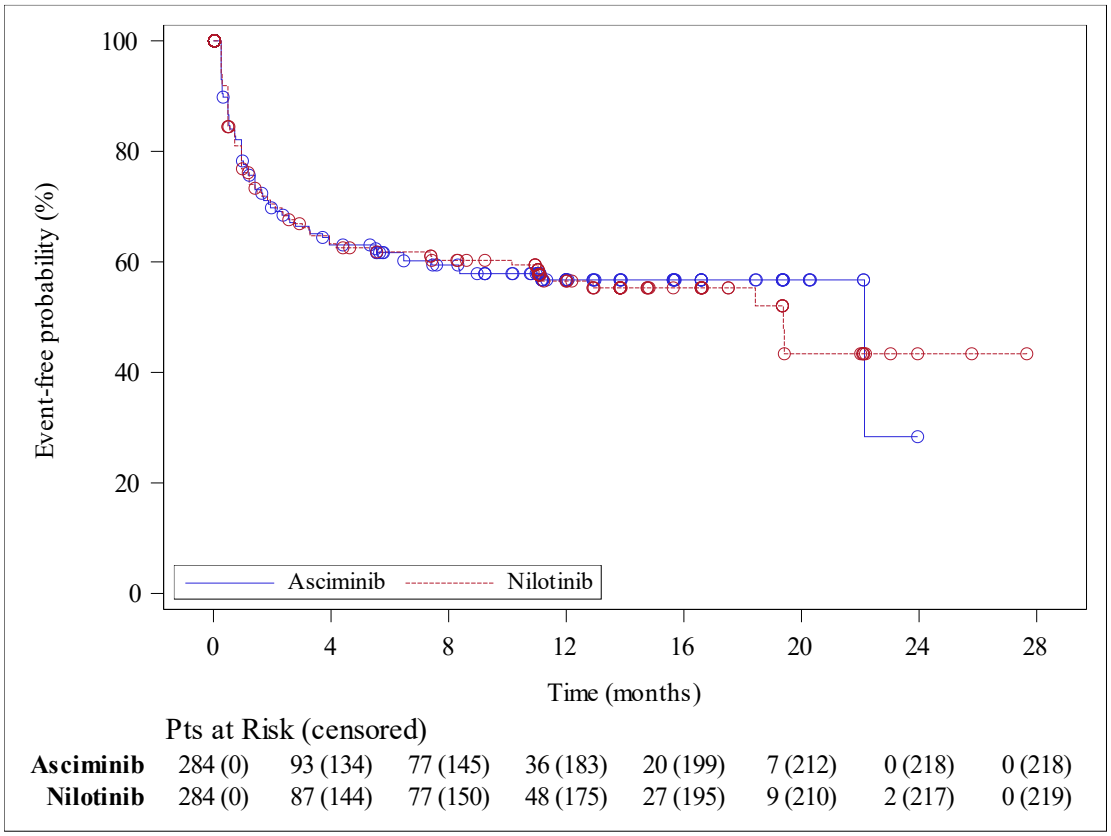
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Schweregrad) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad) – ASC4START

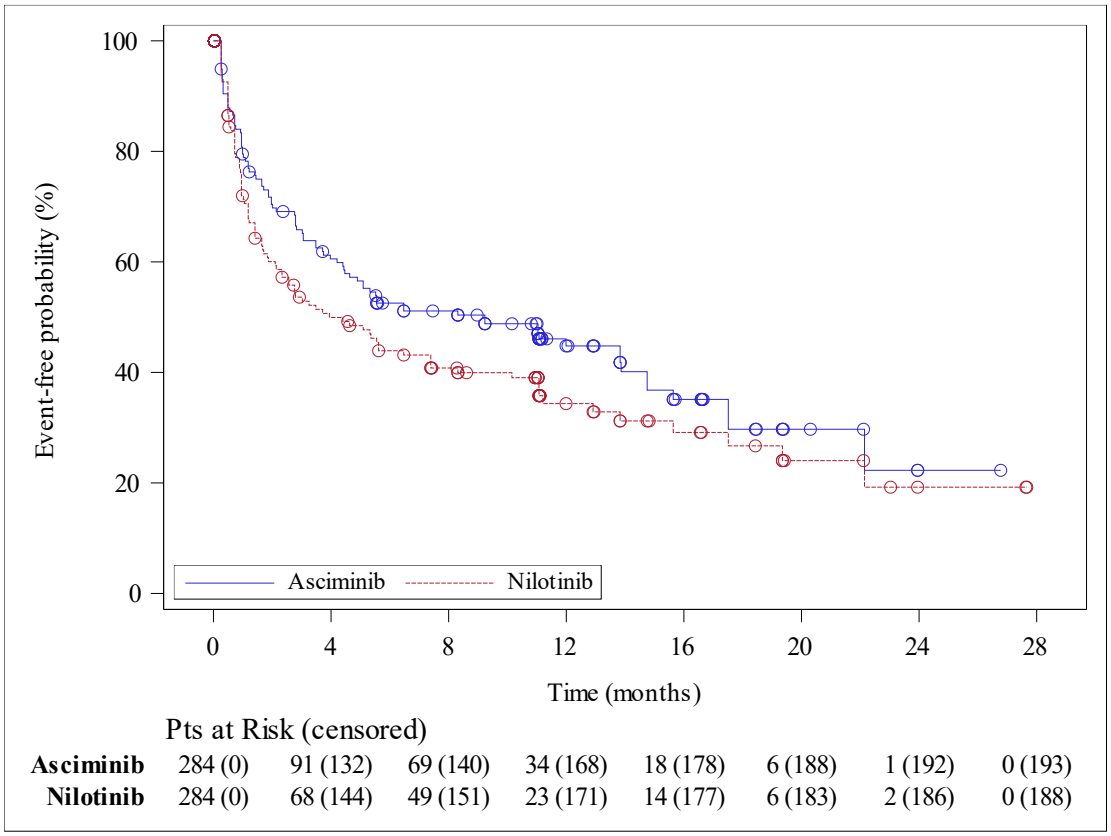


Pts at Risk (censored)

Asciminib	284 (0)	93 (134)	77 (145)	36 (183)	20 (199)	7 (212)	0 (218)	0 (218)
Nilotinib	284 (0)	87 (144)	77 (150)	48 (175)	27 (195)	9 (210)	2 (217)	0 (219)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (erhöhtes Schwitzen; Schweregrad) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

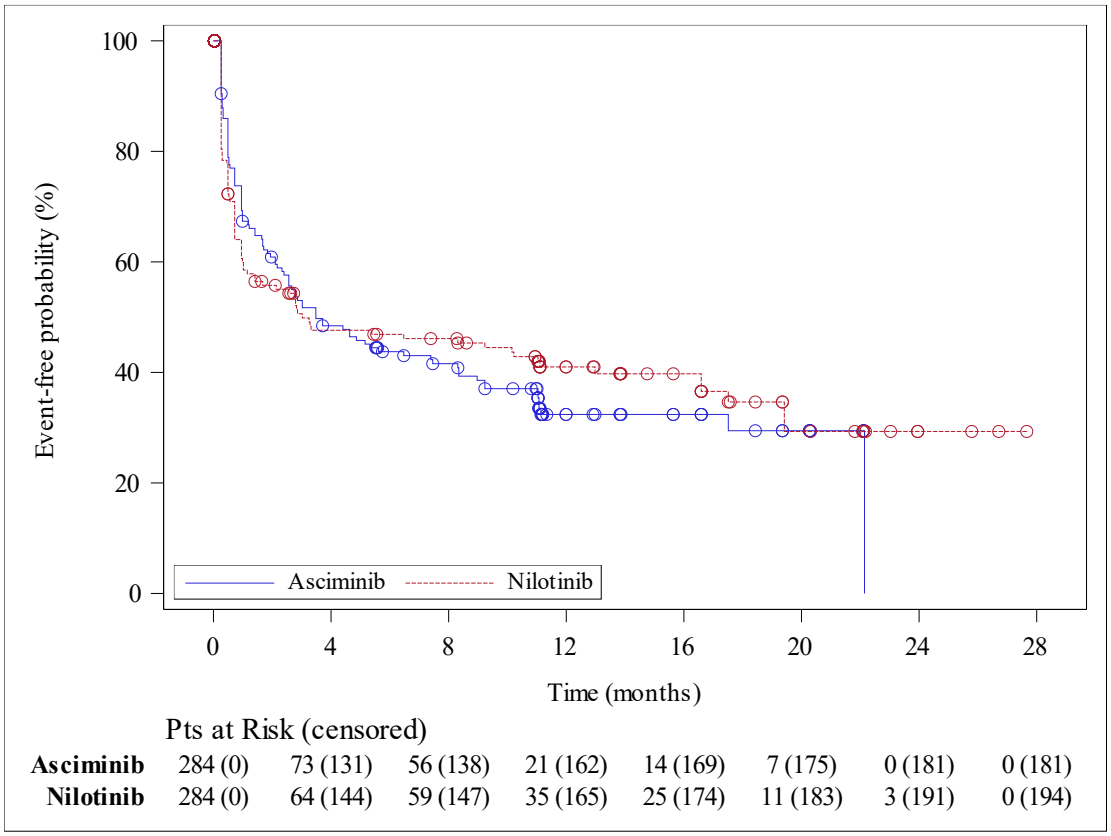
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad) – ASC4START

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Ermüdung– Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	284	284	1,05
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (36,3)	90 (31,7)	[0,79; 1,40]
			0,505
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	0,7 [0,5; 1,0]	0,5 [0,3; 0,7]	
Median	3,5 [2,4; 7,4]	3,0 [1,1; 11,1]	
75.	22,1 [11,1; n.b.]	n.b. [19,4; n.b.]	
Kopfschmerzen – Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	284	284	0,73
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	82 (28,9)	90 (31,7)	[0,54; 0,99]
			0,055
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	1,9 [1,0; 2,3]	0,5 [0,3; 1,1]	
Median	10,2 [4,4; 22,1]	3,0 [2,1; 7,4]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ödeme – Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	284	284	0,85
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (14,8)	44 (15,5)	[0,55; 1,30]
			0,450
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	9,2 [3,5; 22,1]	4,2 [2,8; 11,1]	
Median	n.b. [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Muskelschmerzen – Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	284	284	0,94
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	91 (32,0)	85 (29,9)	[0,70; 1,26]
			0,751

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 284)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	0,6 [0,5; 1,0]	0,5 [0,3; 0,7]	
Median	3,9 [2,1; 11,0]	2,8 [1,6; 13,9]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [18,4; n.b.]	
Husten – Beeinträchtigung (MID=1)			
N*	284	284	0,79
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	61 (21,5)	64 (22,5)	[0,56; 1,13]
			0,273
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	3,5 [2,0; 11,0]	2,8 [1,4; 4,6]	
Median	17,5 [13,9; n.b.]	15,7 [11,1; n.b.]	
75.	n.b. [22,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Baselinewert und Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025

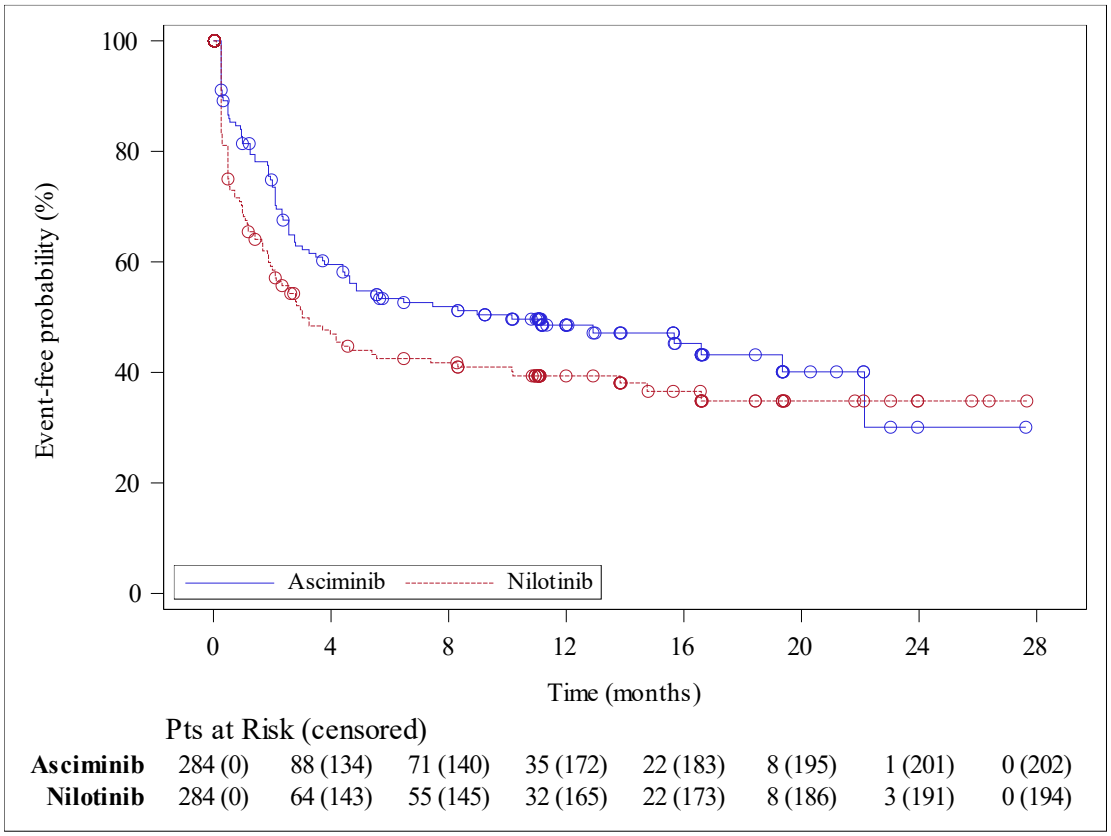


Pts at Risk (censored)

Asciminib	284 (0)	73 (131)	56 (138)	21 (162)	14 (169)	7 (175)	0 (181)	0 (181)
Nilotinib	284 (0)	64 (144)	59 (147)	35 (165)	25 (174)	11 (183)	3 (191)	0 (194)

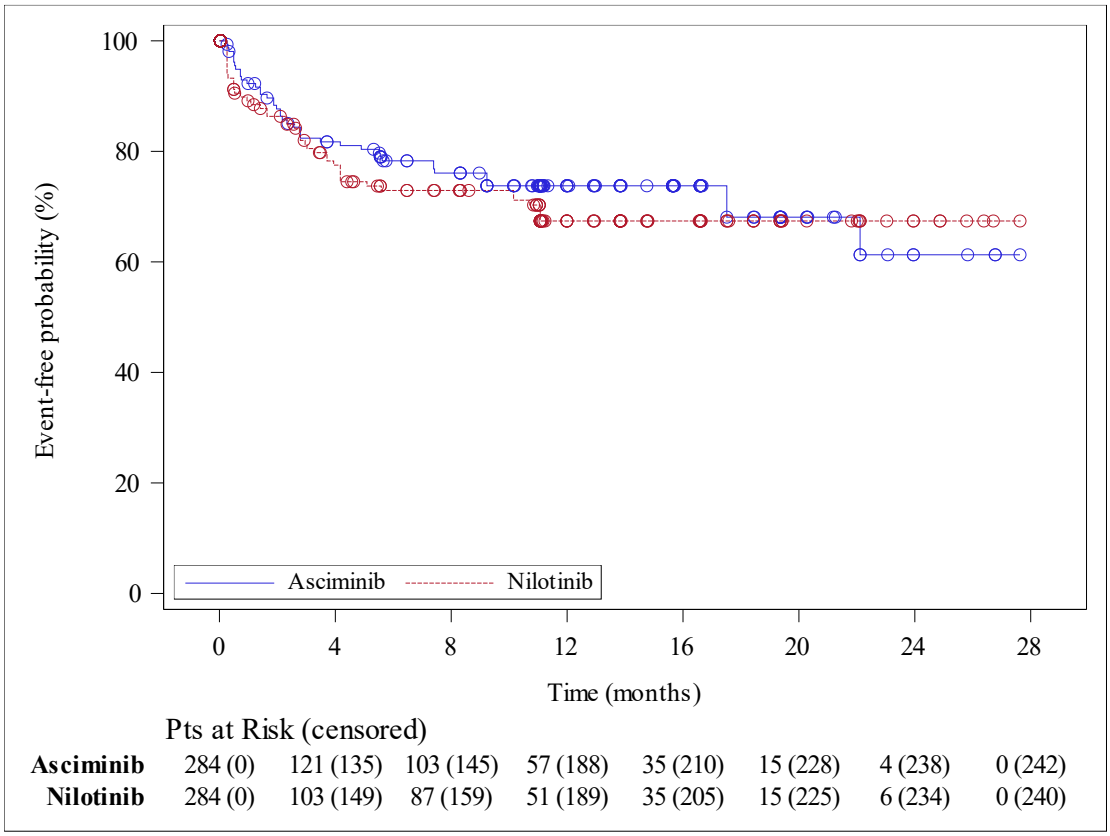
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Beeinträchtigung) – ASC4START



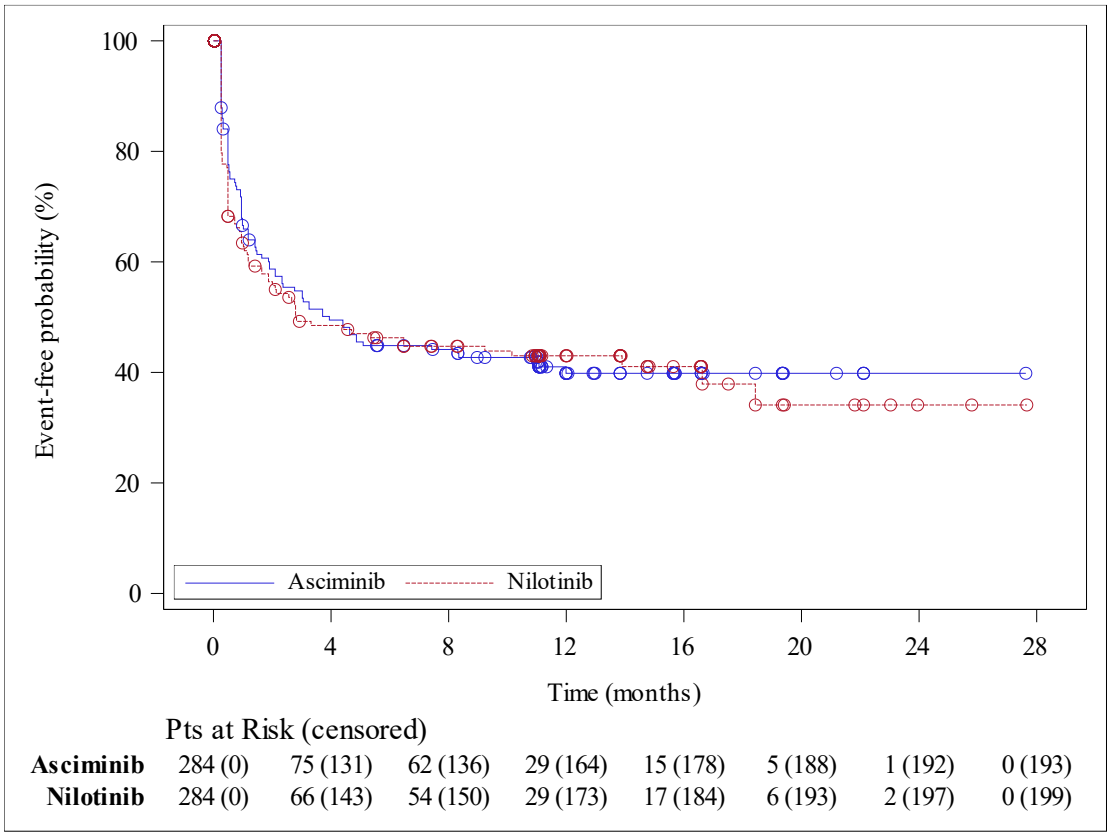
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Beeinträchtigung) – ASC4START



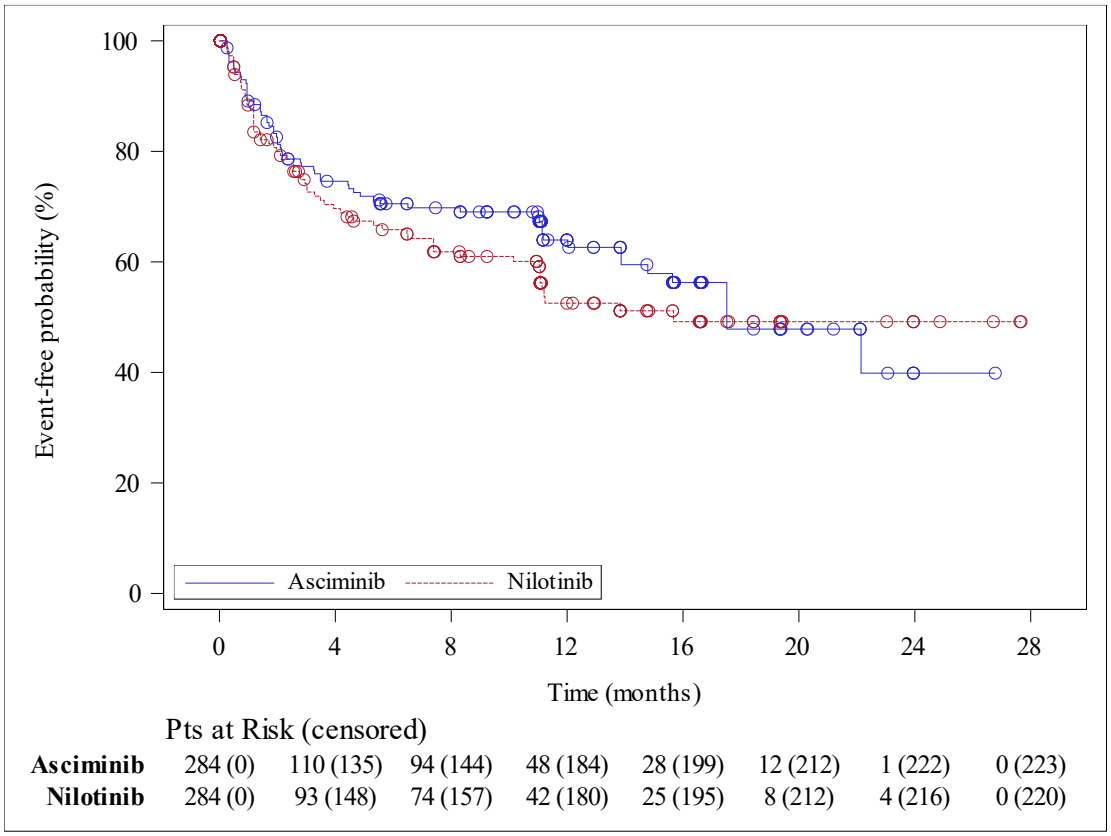
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Beeinträchtigung) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Beeinträchtigung) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung) – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt für einige der Items des PRO-CTCAE-Fragebogens:

- Diarrhö (Häufigkeit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,44; 0,89]; 0,009
- Erbrechen:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,22; 0,62]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,19; 0,58]; < 0,001
- Übelkeit:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,26; 0,56]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,25; 0,56]; < 0,001
- Ödeme:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,26; 0,57]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,23; 0,54]; < 0,001
  - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,25; 0,65]; < 0,001
- Muskelschmerzen:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,44; 0,87]; 0,003
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,37; 0,74]; < 0,001
  - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,46; 0,97]; 0,034
- Ermüdung (Beeinträchtigung): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,40; 0,80]; 0,001

Bei allen verbleibenden Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 waren überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt zeigten sich in den gleichen Items des PRO-CTCAE -Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse. Zusätzlich ergaben sich im Vergleich zur Hauptanalyse statistisch signifikante Vorteile bei den Items „Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit)“ und „Ermüdung (Schweregrad)“:

- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,56; 0,97]; 0,029
- Diarrhö (Häufigkeit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,50; 0,91]; 0,011
- Erbrechen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,43 [0,28; 0,67]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,34 [0,21; 0,56]; < 0,001
- Übelkeit:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,32; 0,62]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,41 [0,30; 0,57]; < 0,001
- Ödeme:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,27; 0,55]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,26; 0,55]; < 0,001
    - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,27; 0,64]; < 0,001
- Muskelschmerzen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,53; 0,94]; 0,019
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,43; 0,77]; < 0,001
    - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,49; 0,91]; 0,010
- Ermüdung:
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,52; 0,95]; 0,031

- Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,37; 0,68]; < 0,001

Bei allen verbleibenden Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 waren ebenfalls überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt zeigten sich in den gleichen Items des PRO-CTCAE-Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse. Zusätzlich ergaben sich im Vergleich zur Hauptanalyse statistisch signifikante Vorteile beim Item „Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit)“. Bei den Items „Diarrhö (Häufigkeit)“, „Ermüdung (Beeinträchtigung)“ und „Muskelschmerzen (Beeinträchtigung)“ zeigte sich im Gegensatz zur Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen:

- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,75 [0,57; 0,98]; 0,040
- Erbrechen:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,47 [0,32; 0,69]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,26; 0,60]; < 0,001
- Übelkeit:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,47 [0,35; 0,64]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,33; 0,60]; < 0,001
- Ödeme:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,38; 0,70]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,36; 0,70]; < 0,001
  - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,36; 0,76]; 0,002
- Muskelschmerzen:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,50; 0,86]; 0,019
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,45; 0,78]; 0,002

Bei allen verbleibenden Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Studie ASC4START

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt für einige der Items des PRO-CTCAE-Fragebogens:

- Kopfschmerzen (Häufigkeit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,49; 0,85]; 0,004
- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,42; 0,77]; 0,007
- Erbrechen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,25; 0,68]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,27; 0,75]; 0,002
- Übelkeit:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,43; 0,84]; 0,003
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,42; 0,82]; 0,002
- Juckreiz (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,42; 0,74]; < 0,001

Bei allen verbleibenden Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 waren überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt zeigten sich in den gleichen Items des PRO-CTCAE -Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse. Zusätzlich ergaben sich im Vergleich zur Hauptanalyse statistisch signifikante Vorteile bei den Items „Kopfschmerzen (Beeinträchtigung)“, „Muskelschmerzen (Schweregrad)“ und „Husten (Schweregrad)“:

- Kopfschmerzen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,55; 0,86]; 0,004
    - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,76 [0,60; 0,98]; 0,047
- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,49; 0,82]; 0,003
- Erbrechen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,33; 0,73]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,33; 0,75]; < 0,001
- Übelkeit:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,51; 0,88]; 0,004
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,49; 0,85]; 0,001
- Muskelschmerzen (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,74 [0,59; 0,93]; 0,004
- Juckreiz (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,47; 0,75]; < 0,001
- Husten (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,74 [0,58; 0,93]; 0,006

Bei allen verbleibenden Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 waren ebenfalls überwiegend konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt zeigten sich in den gleichen Items des PRO-CTCAE-Fragebogens wie auch schon bei der Hauptanalyse. Beim Item „Kopfschmerzen (Häufigkeit)“ zeigte sich im Gegensatz zur Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen:

- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,50; 0,80]; 0,016
- Erbrechen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,42; 0,85]; 0,009
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,43; 0,90]; 0,021

- Übelkeit:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,55; 0,91]; 0,023
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,55; 0,90]; 0,014
- Juckreiz (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,50; 0,77]; < 0,001

Bei allen verbleibenden Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation)

Der Test auf Heterogenität war beim Endpunkt ***Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt*** für vereinzelte Items statistisch signifikant (grau gekennzeichnet). Für diese Items sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Für die verbleibenden Items waren die Tests auf Heterogenität statistisch nicht signifikant und somit sind für diese Items die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE um ≥ 1 Punkt für einige der Items des PRO-CTCAE-Fragebogens:

- Kopfschmerzen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,57; 0,87]; 0,003
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,76 [0,61; 0,94]; 0,035
    - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,76 [0,60; 0,96]; 0,033

- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,50; 0,80]; < 0,001
- Erbrechen:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,27; 0,56]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,27; 0,58]; < 0,001
- Übelkeit:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,38; 0,63]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,37; 0,62]; < 0,001
- Ödeme:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,49; 0,82]; < 0,001; p_H < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,44; 0,77]; < 0,001; p_H = 0,002
  - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,44; 0,83]; 0,002; p_H = 0,024
- Muskelschmerzen:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,64; 0,97]; 0,022
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,54; 0,84]; < 0,001
- Juckreiz (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,54; 0,84]; < 0,001; p_H = 0,031

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline)

Der Test auf Heterogenität war beim Endpunkt ***Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt*** auch in der Sensitivitätsanalyse 1 für vereinzelte Items statistisch signifikant (grau gekennzeichnet). Für diese Items sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Für die verbleibenden Items waren die Tests auf Heterogenität statistisch nicht signifikant und somit sind für diese Items die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Sensitivitätsanalyse 1 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE um ≥ 1 Punkt für einige der Items des PRO-CTCAE-Fragebogens. Im Vergleich zur Hauptanalyse zeigte sich bei den gleichen Items ein

statistisch signifikantes Ergebnis und zusätzlich ergaben sich bei vier weiteren Items statistisch signifikante Ergebnisse („Ermüdung [Schweregrad; Beeinträchtigung]“, „Diarrhö [Häufigkeit]“ und „Muskelschmerzen [Beeinträchtigung]“):

- Ermüdung:
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,77 [0,64; 0,92]; 0,020
    - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,73 [0,61; 0,88]; 0,020; $p_H = 0,002$
- Kopfschmerzen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,60; 0,86]; 0,002
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,65; 0,93]; 0,029
    - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,77 [0,63; 0,94]; 0,017
- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,54; 0,81]; < 0,001
- Diarrhö (Häufigkeit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,82 [0,68; 0,99]; 0,020
- Erbrechen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,35; 0,62]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,43 [0,31; 0,58]; < 0,001
- Übelkeit:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,46; 0,70]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,43; 0,66]; < 0,001
- Ödeme:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,61 [0,49; 0,76]; < 0,001; $p_H < 0,001$
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,45; 0,73]; < 0,001; $p_H = 0,004$
    - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,43; 0,74]; < 0,001
- Muskelschmerzen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,65; 0,93]; 0,004

- Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,56; 0,81]; < 0,001
- Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,77 [0,63; 0,93]; 0,006

- Juckreiz (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,55; 0,80]; < 0,001

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation)

Der Test auf Heterogenität war beim Endpunkt ***Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt*** auch in der Sensitivitätsanalyse 2 für vereinzelte Items statistisch signifikant (grau gekennzeichnet). Für diese Items sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Für die verbleibenden Items waren die Tests auf Heterogenität statistisch nicht signifikant und somit sind für diese Items die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE um ≥ 1 Punkt für einige der Items des PRO-CTCAE-Fragebogens. Im Vergleich zur Hauptanalyse zeigten sich bei den gleichen Items, mit Ausnahme der Items „Muskelschmerzen (Häufigkeit)“ und „Kopfschmerzen (Beeinträchtigung)“, statistisch signifikante Ergebnisse:

- Kopfschmerzen:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,61; 0,86]; 0,010
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,76 [0,64; 0,90]; 0,044
- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,57; 0,81]; < 0,001
- Erbrechen:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,41; 0,69]; < 0,001
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,39; 0,67]; < 0,001
- Übelkeit:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,50; 0,73]; < 0,001

- Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,48; 0,71]; < 0,001; p_H = 0,045

- Ödeme:
  - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,57; 0,86]; 0,002; p_H = 0,012
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,55; 0,84]; 0,001; p_H = 0,032
  - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,51; 0,82]; 0,001

- Muskelschmerzen:
  - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,75 [0,63; 0,89]; 0,004

- Juckreiz (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,59; 0,82]; < 0,001

Bei allen verbleibenden Skalen/Items zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Ergebnisse siehe Anhang 4-G zu Modul 4).

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Häufigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Kopfschmerzen – Häufigkeit (MID=1)				
N*	481	477	0,70	0,352
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	163 (33,9)	180 (37,7)	[0,57; 0,87]	
			0,003	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,7 [0,5; 1,0]	0,3 [0,3; 0,5]		
Median	3,7 [2,1; 5,6]	1,7 [1,0; 2,6]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	18,5 [8,2; n.b.]		
Ausschlag – Präsenz/Abwesenheit (MID=1)				
N*	481	477	0,63	0,320
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	138 (28,7)	156 (32,7)	[0,50; 0,80]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	1,9 [1,4; 2,9]	0,5 [0,5; 1,0]		
Median	10,2 [5,6; 15,7]	2,8 [1,9; 5,6]		
75.	n.b. [30,5; n.b.]	n.b. [22,1; n.b.]		
Diarrhö – Häufigkeit (MID=1)				
N*	481	477	0,83	0,042
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	157 (32,6)	164 (34,4)	[0,67; 1,04]	
			0,091	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,7 [0,5; 1,0]	0,5 [0,3; 0,7]		
Median	3,7 [2,1; 6,5]	2,3 [1,4; 3,3]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [17,5; n.b.]		

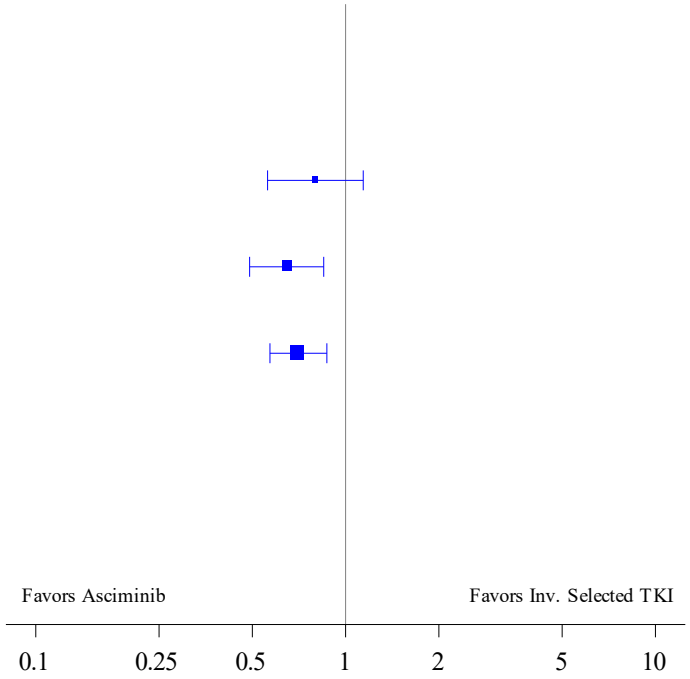
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Hetero-genität p_H-Wert
Erbrechen – Häufigkeit (MID=1)				
N*	481	477	0,39	0,745
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (9,6)	92 (19,3)	[0,27; 0,56]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [17,5; n.b.]	3,0 [2,0; 4,6]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Übelkeit – Häufigkeit (MID=1)				
N*	481	477	0,49	0,086
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	101 (21,0)	155 (32,5)	[0,38; 0,63]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	1,7 [1,0; 3,3]	0,5 [0,3; 0,7]		
Median	n.b. [25,8; n.b.]	3,0 [1,9; 4,9]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	28,6 [24,9; n.b.]		
Ödeme – Häufigkeit (MID=1)				
N*	481	477	0,63	<0,001
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	107 (22,2)	136 (28,5)	[0,49; 0,82]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	2,2 [1,6; 3,5]	0,9 [0,5; 1,4]		
Median	n.b. [17,5; n.b.]	10,2 [4,2; 13,8]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Muskelschmerzen – Häufigkeit (MID=1)				
N*	481	477	0,79	0,067
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	164 (34,1)	185 (38,8)	[0,64; 0,97]	
			0,022	

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Hetero-genität p_H-Wert**
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,5 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,5]		
Median	1,6 [1,0; 3,0]	1,0 [0,7; 1,4]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	11,8 [5,5; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT),vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-Score.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Headache - Frequency (MID=1)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	64/197	68/193	0.80	0.56; 1.14	0.287
ASC4START	99/284	112/284	0.65	0.49; 0.85	0.004
Pooled Analysis	163/481	180/477	0.70	0.57; 0.87	0.003

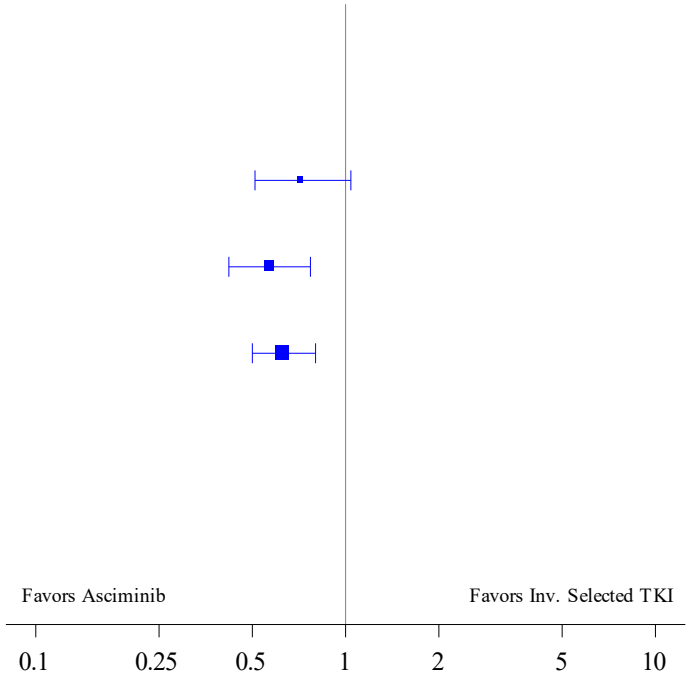


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-148: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Rash - Presence/Absence (MID=1)

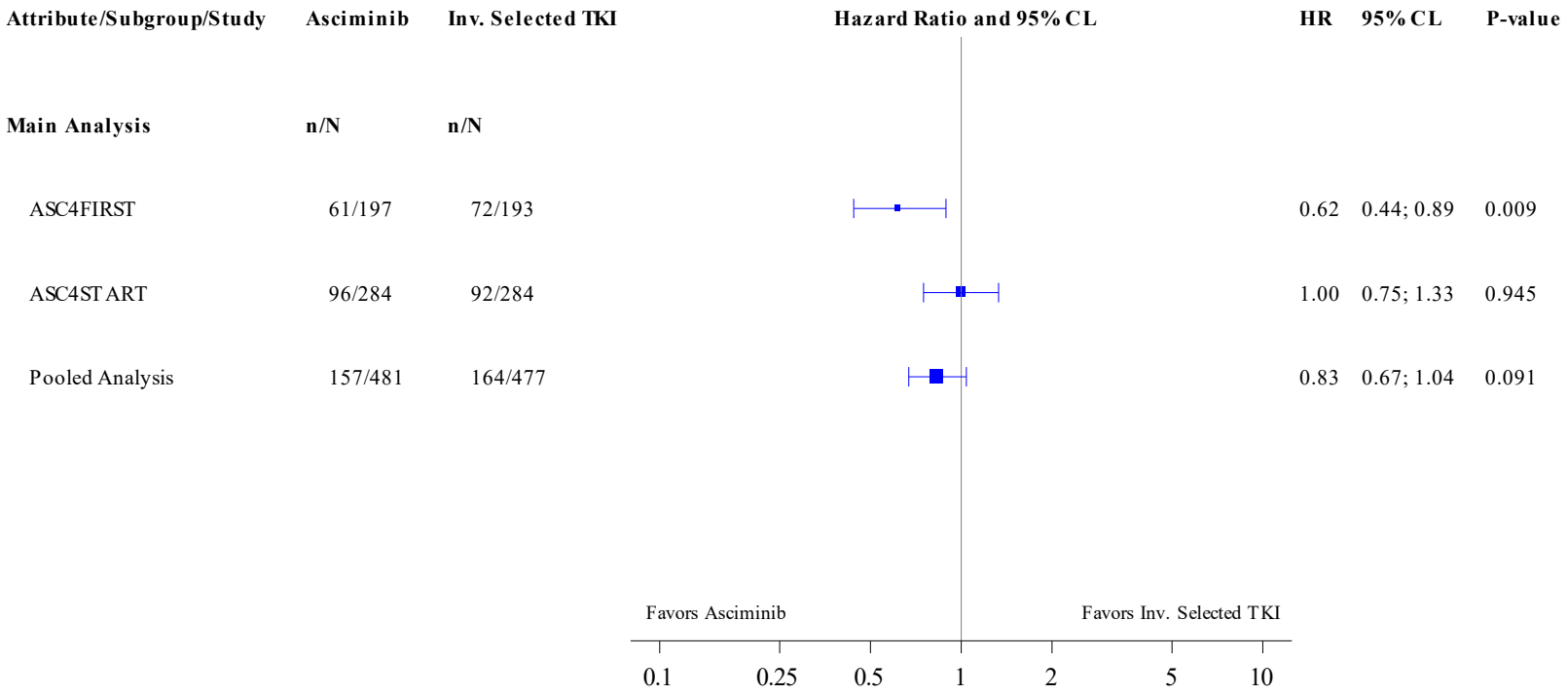
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	58/197	66/193	0.72	0.51; 1.04	0.050
ASC4START	80/284	90/284	0.57	0.42; 0.77	0.007
Pooled Analysis	138/481	156/477	0.63	0.50; 0.80	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-149: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag; Präsenz/Abwesenheit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

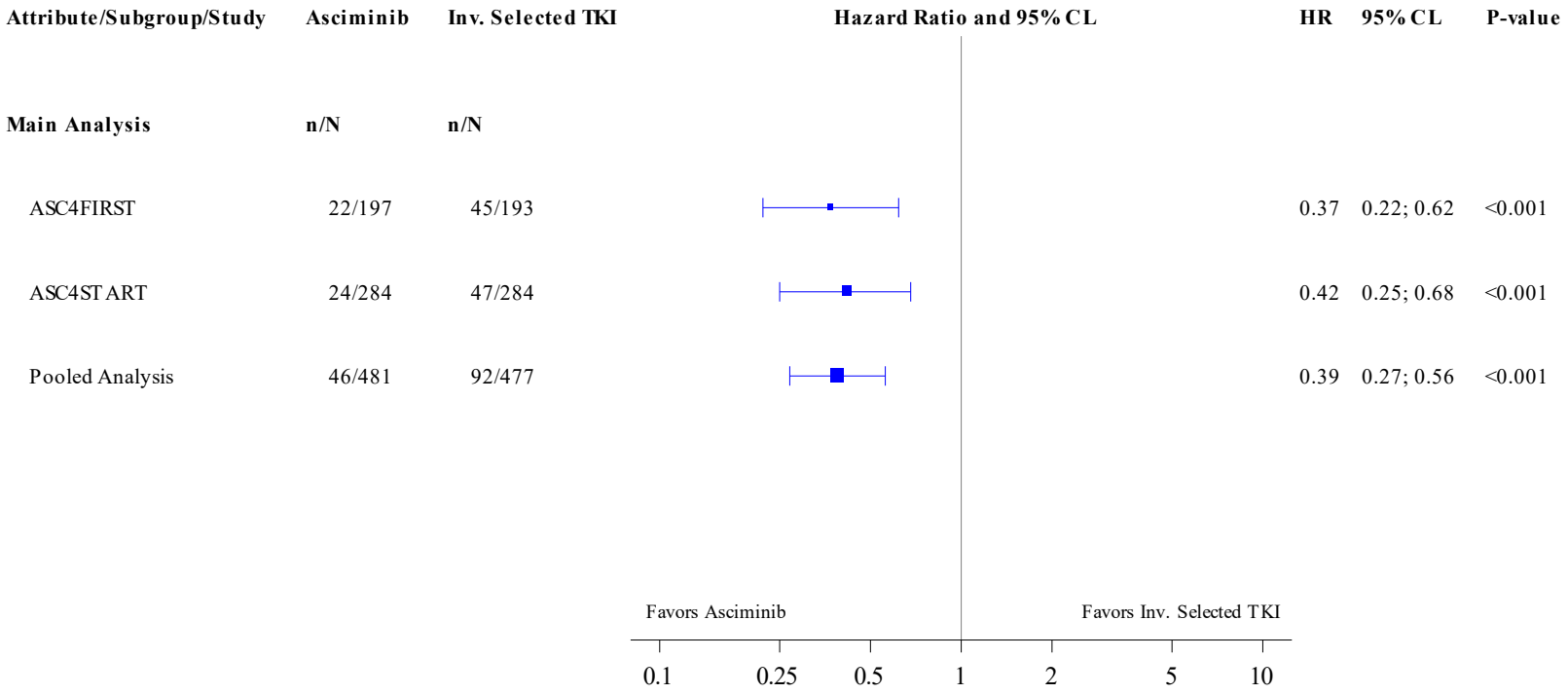
Diarrhea - Frequency (MID=1)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-150: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Vomiting - Frequency (MID=1)

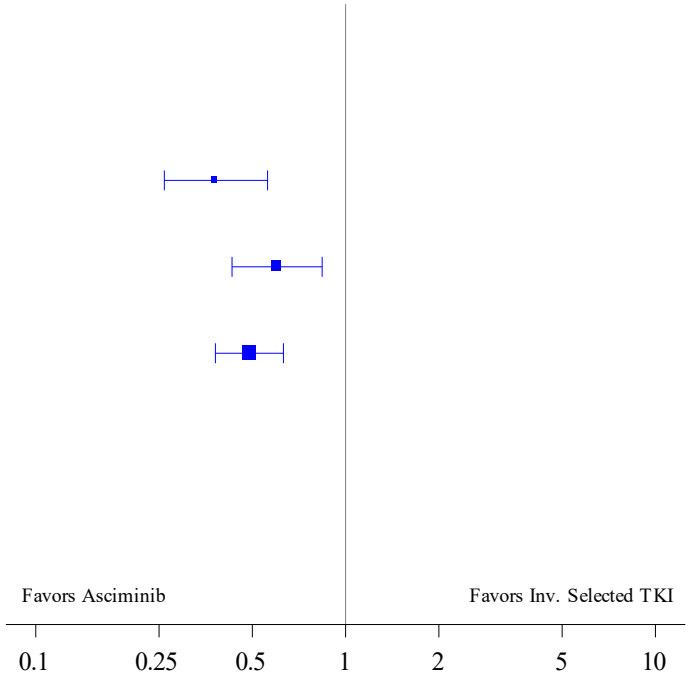


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-151: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Nausea - Frequency (MID=1)

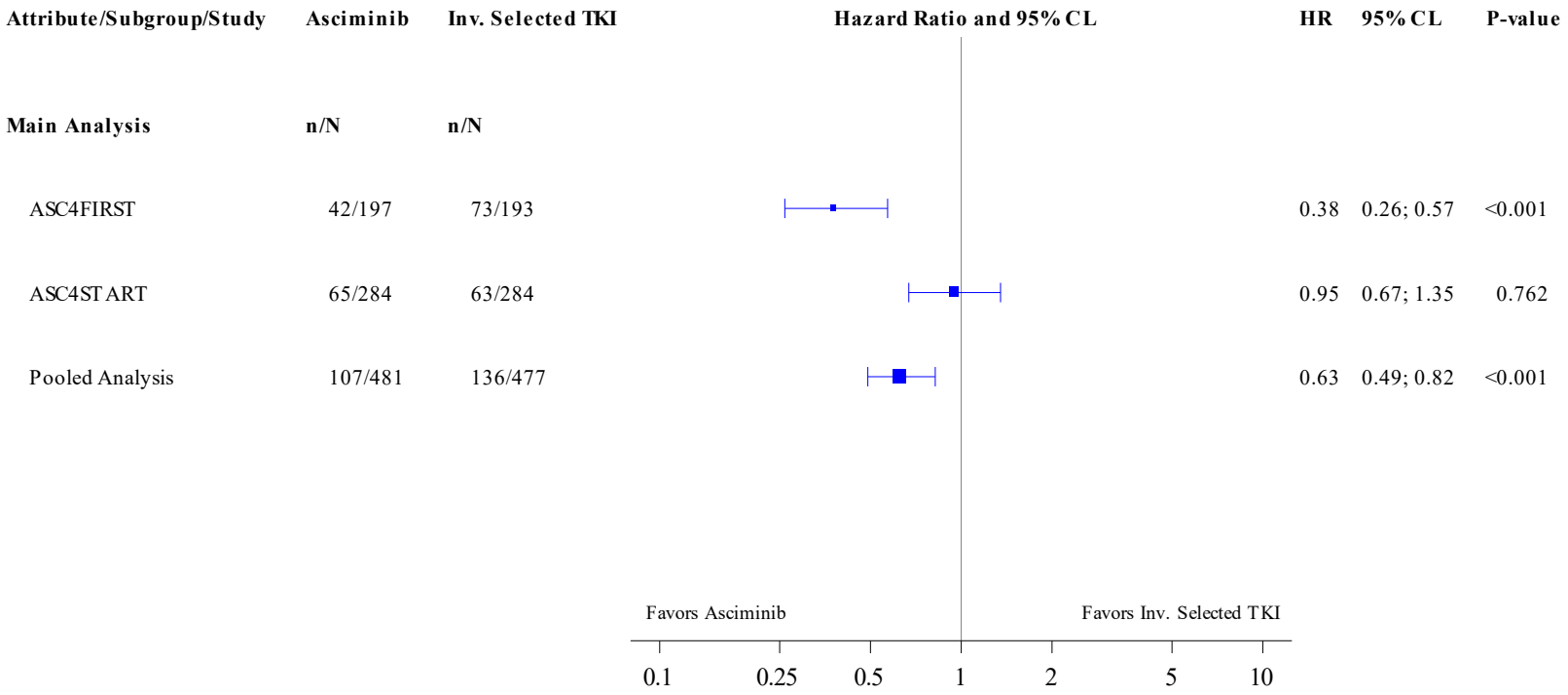
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	40/197	75/193	0.38	0.26; 0.56	<0.001
ASC4START	61/284	80/284	0.60	0.43; 0.84	0.003
Pooled Analysis	101/481	155/477	0.49	0.38; 0.63	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-152: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Edema - Frequency (MID=1)

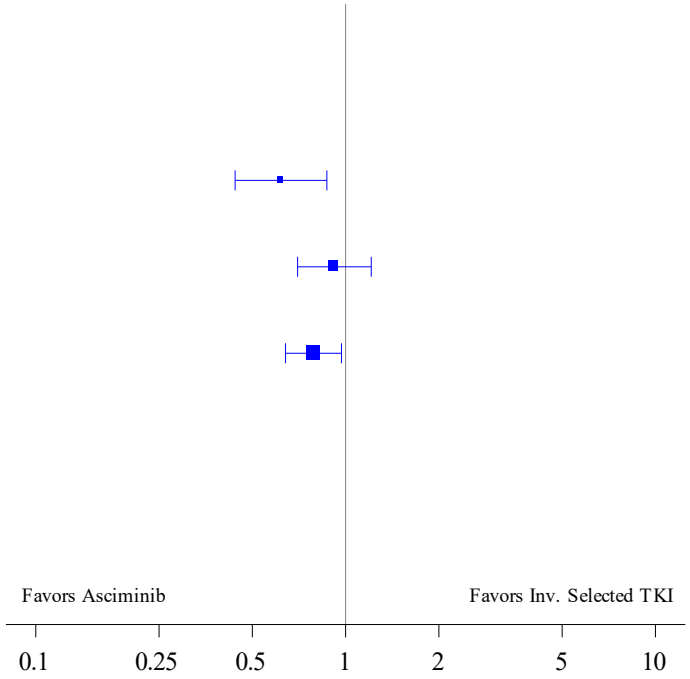


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-153: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Muscle Pain - Frequency (MID=1)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	59/197	81/193	0.62	0.44; 0.87	0.003
ASC4START	105/284	104/284	0.92	0.70; 1.21	0.568
Pooled Analysis	164/481	185/477	0.79	0.64; 0.97	0.022



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-154: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Häufigkeit) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Ermüdung– Schweregrad (MID=1)				
N*	481	477	0,83	0,703
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	162 (33,7)	167 (35,0)	[0,66; 1,03]	
			0,199	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,5 [0,3; 0,6]	0,5 [0,3; 0,5]		
Median	3,0 [1,8; 9,2]	2,1 [1,1; 3,5]		
75.	n.b. [24,0; n.b.]	n.b. [16,6; n.b.]		
Kopfschmerzen – Schweregrad (MID=1)				
N*	481	477	0,76	0,567
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	161 (33,5)	172 (36,1)	[0,61; 0,94]	
			0,035	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,7 [0,5; 1,0]	0,3 [0,3; 0,5]		
Median	2,8 [2,1; 4,9]	1,9 [1,1; 3,3]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	27,6 [14,8; n.b.]		
Erbrechen – Schweregrad (MID=1)				
N*	481	477	0,40	0,448
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (8,7)	85 (17,8)	[0,27; 0,58]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [22,1; n.b.]	3,5 [2,3; 5,6]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

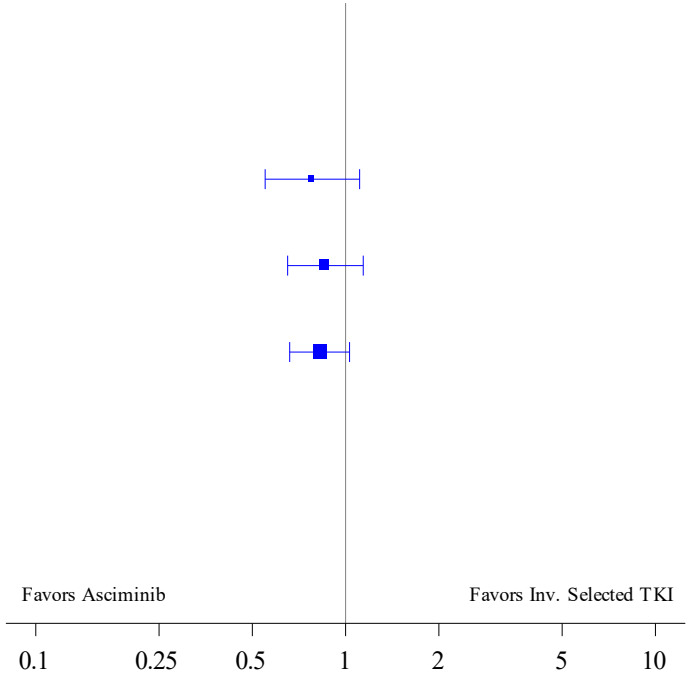
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heteroge-nität p_H-Wert
Übelkeit – Schweregrad (MID=1)				
N*	481	477	0,48	0,083
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	98 (20,4)	156 (32,7)	[0,37; 0,62]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	2,3 [1,0; 4,2]	0,5 [0,3; 0,8]		
Median	n.b. [25,8; n.b.]	3,3 [2,1; 5,3]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	28,6 [24,9; n.b.]		
Ödeme – Schweregrad (MID=1)				
N*	481	477	0,58	0,002
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	89 (18,5)	120 (25,2)	[0,44; 0,77]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	3,3 [2,1; 7,4]	1,0 [0,7; 1,5]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	13,8 [7,4; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Muskelschmerzen – Schweregrad (MID=1)				
N*	481	477	0,67	0,065
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	150 (31,2)	186 (39,0)	[0,54; 0,84]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,5 [0,3; 0,6]	0,3 [0,3; 0,3]		
Median	3,3 [1,6; 9,2]	1,0 [0,7; 1,4]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	11,3 [5,6; n.b.]		
Juckreiz – Schweregrad (MID=1)				
N*	481	477	0,67	0,031
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	152 (31,6)	179 (37,5)	[0,54; 0,84]	
			<0,001	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 481)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	1,0 [0,7; 1,2]	0,5 [0,5; 0,7]		
Median	4,6 [2,9; 8,3]	2,3 [1,6; 3,0]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	16,7 [11,1; 24,0]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Important Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT),vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-Score.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Fatigue - Severity (MID=1)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	63/197	69/193	0.78	0.55; 1.11	0.186
ASC4START	99/284	98/284	0.86	0.65; 1.14	0.554
Pooled Analysis	162/481	167/477	0.83	0.66; 1.03	0.199

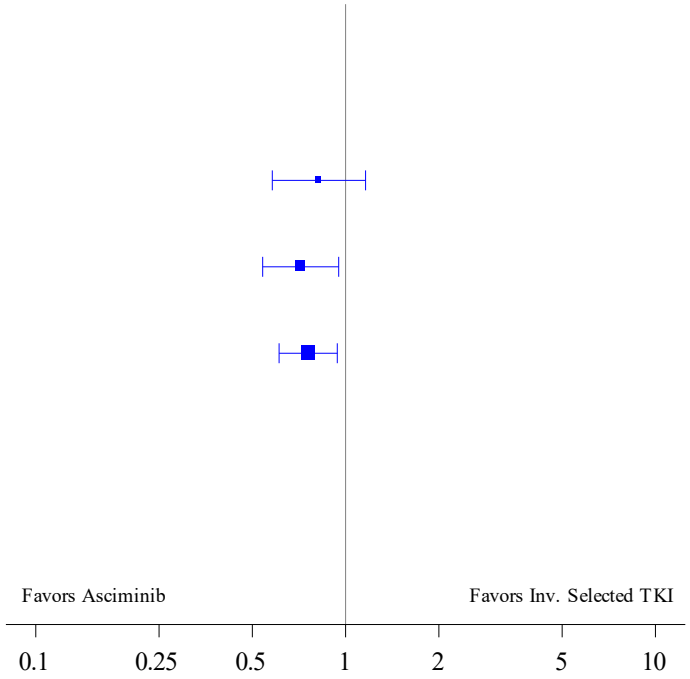


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-155: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erdmüdung; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Headache - Severity (MID=1)

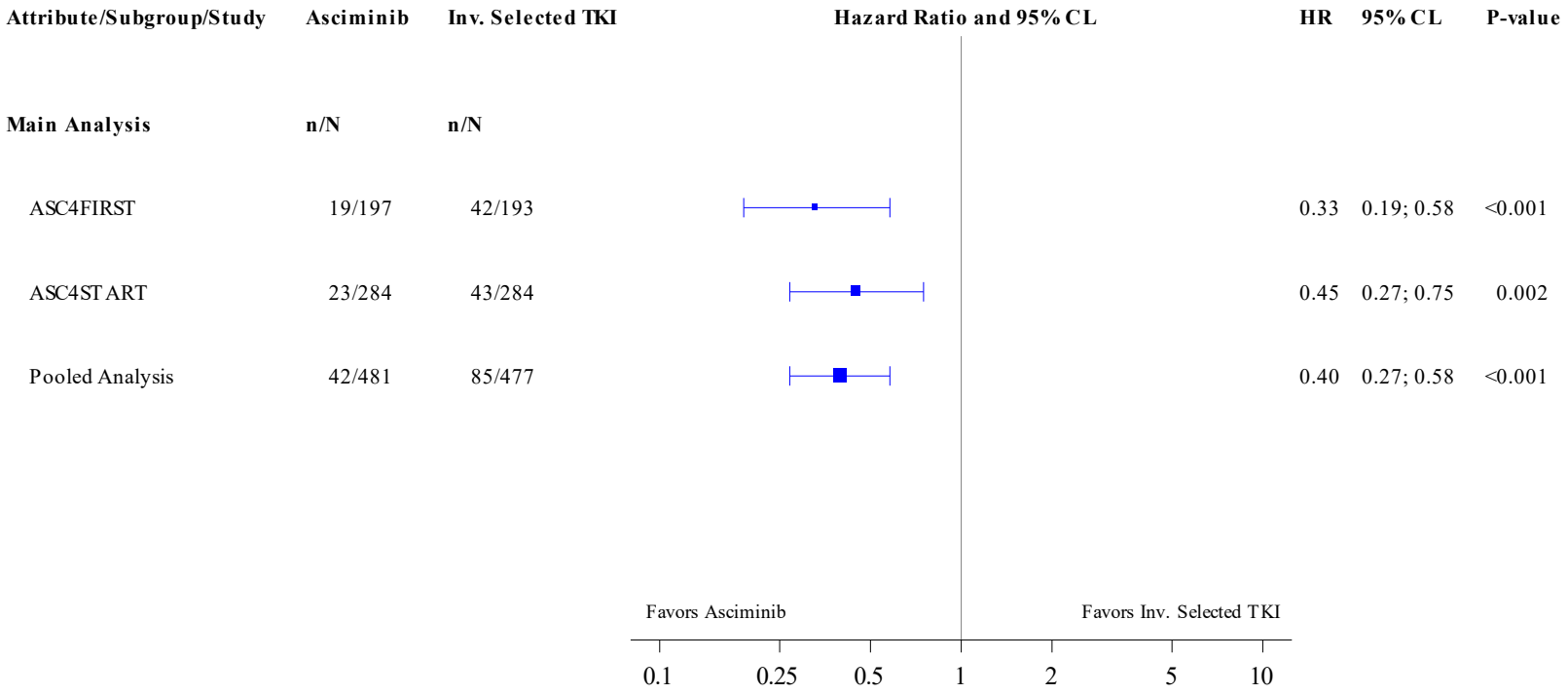
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	64/197	67/193	0.82	0.58; 1.16	0.351
ASC4START	97/284	105/284	0.72	0.54; 0.95	0.051
Pooled Analysis	161/481	172/477	0.76	0.61; 0.94	0.035



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-156: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Vomiting - Severity (MID=1)

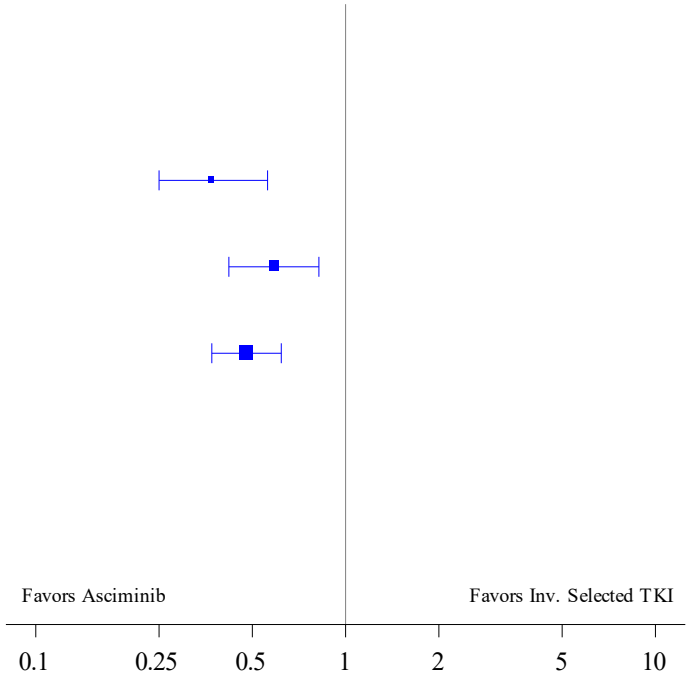


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-157: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Nausea - Severity (MID=1)

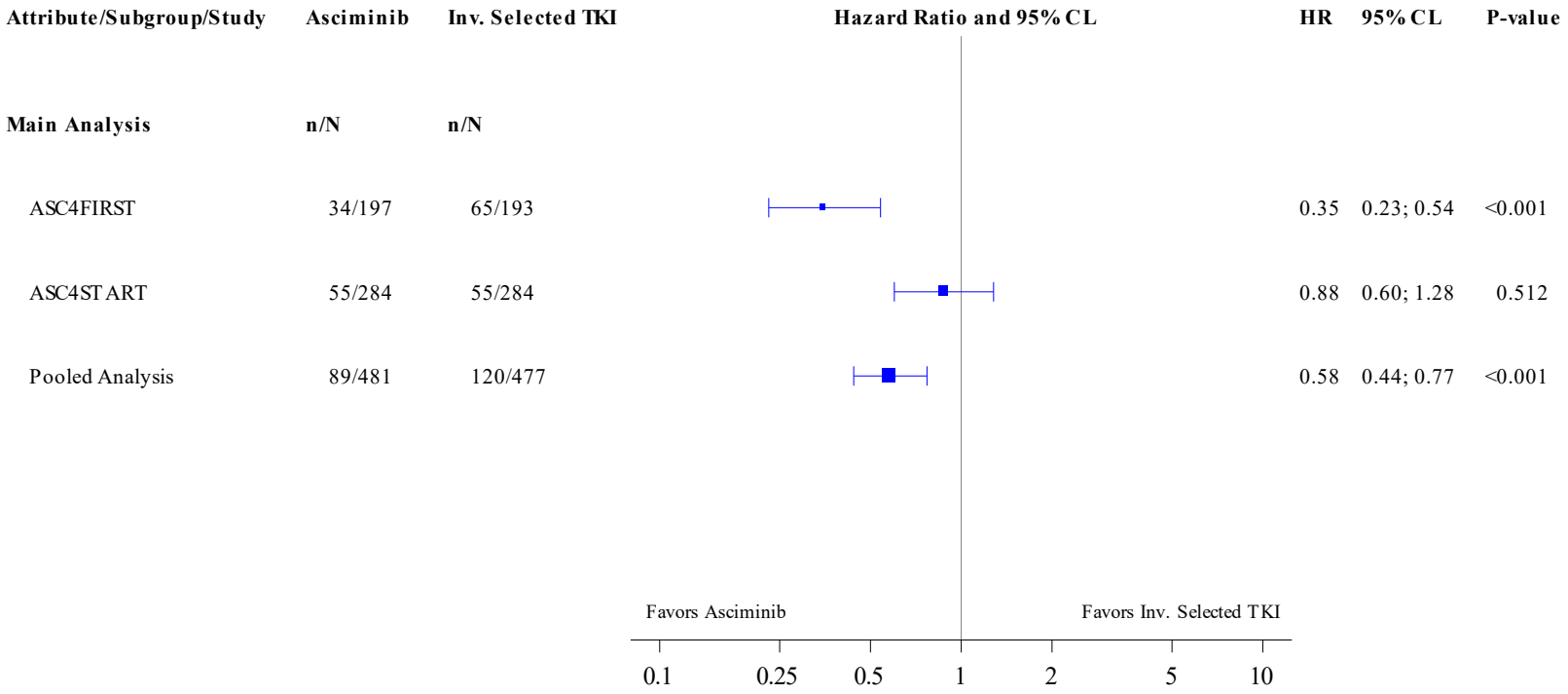
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	39/197	74/193	0.37	0.25; 0.56	<0.001
ASC4START	59/284	82/284	0.59	0.42; 0.82	0.002
Pooled Analysis	98/481	156/477	0.48	0.37; 0.62	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-158: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Edema - Severity (MID=1)

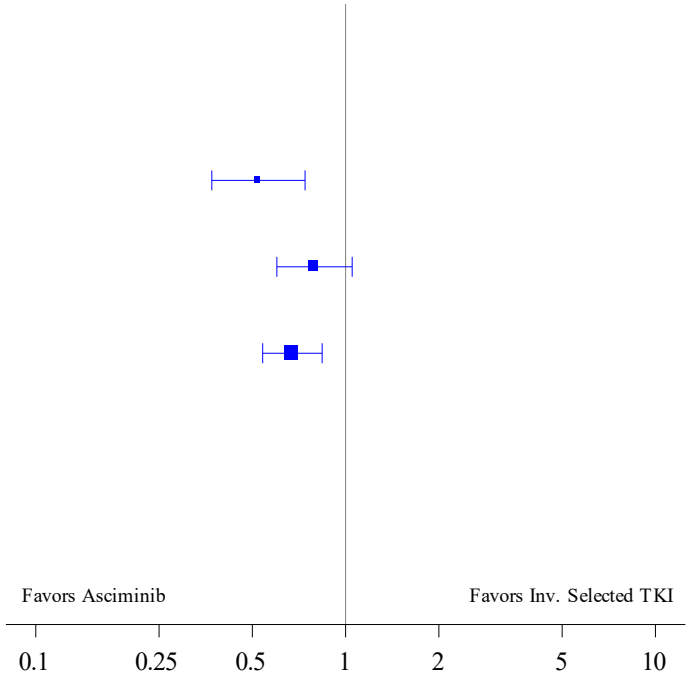


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-159: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Muscle Pain - Severity (MID=1)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	54/197	81/193	0.52	0.37; 0.74	<0.001
ASC4START	96/284	105/284	0.79	0.60; 1.05	0.071
Pooled Analysis	150/481	186/477	0.67	0.54; 0.84	<0.001

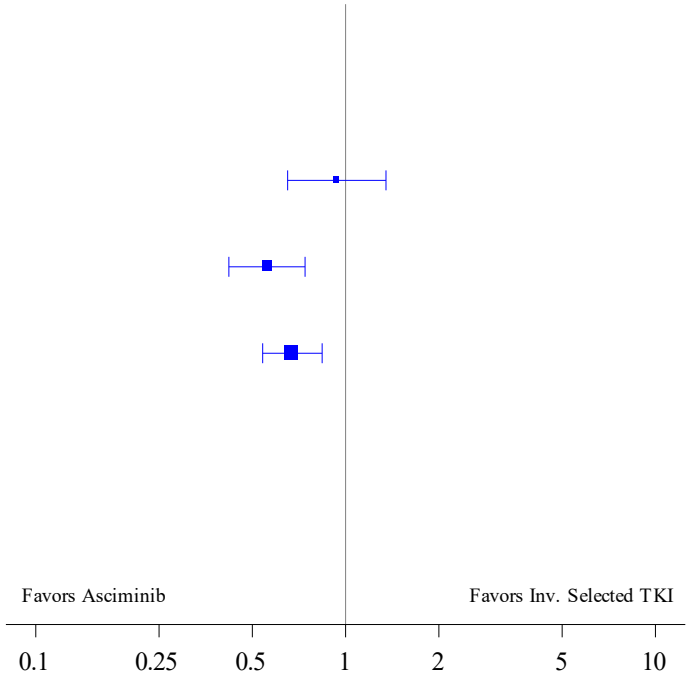


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-160: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Pruritus - Severity (MID=1)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	60/197	65/193	0.94	0.65; 1.35	0.521
ASC4START	92/284	114/284	0.56	0.42; 0.74	<0.001
Pooled Analysis	152/481	179/477	0.67	0.54; 0.84	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-161: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE; Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

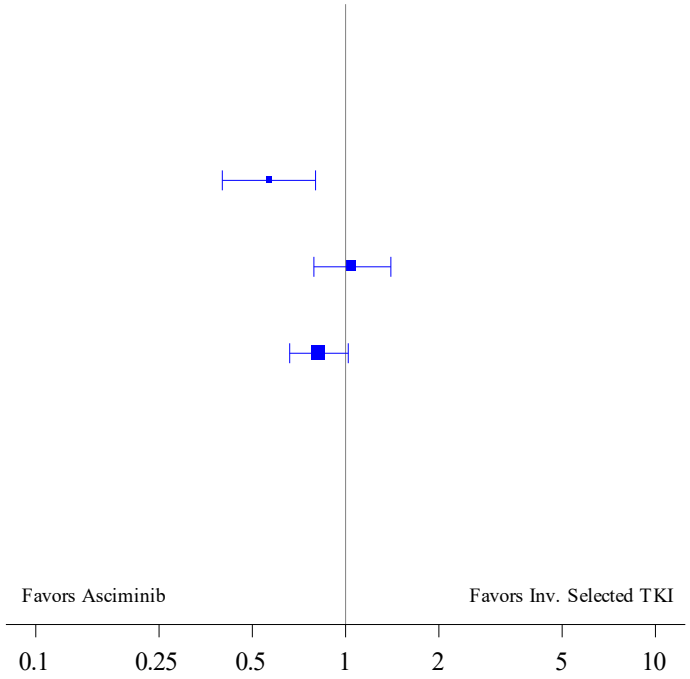
Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Müdigkeit – Beeinträchtigung (MID=1)				
N*	481	477	0,82	0,007
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	160 (33,3)	167 (35,0)	[0,66; 1,02]	
			0,128	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,5 [0,5; 0,7]	0,3 [0,3; 0,5]		
Median	3,9 [2,6; 8,3]	1,4 [1,0; 2,8]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [17,5; n.b.]		
Kopfschmerzen – Beeinträchtigung (MID=1)				
N*	481	477	0,76	0,717
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	134 (27,9)	145 (30,4)	[0,60; 0,96]	
			0,033	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	1,8 [1,0; 2,1]	0,5 [0,5; 1,0]		
Median	15,7 [5,6; 22,1]	4,2 [2,6; 10,2]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ödeme – Beeinträchtigung (MID=1)				
N*	481	477	0,60	0,024
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	68 (14,1)	94 (19,7)	[0,44; 0,83]	
			0,002	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	12,9 [4,9; n.b.]	2,8 [1,4; 4,2]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [27,6; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 481)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Muskelschmerzen – Beeinträchtigung (MID=1)				
N*	481	477	0,82	0,163
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	142 (29,5)	150 (31,4)	[0,65; 1,03]	
			0,116	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,6 [0,5; 1,0]	0,5 [0,3; 0,5]		
Median	5,1 [3,0; 15,7]	2,8 [1,6; 6,5]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT),vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-Score.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Fatigue - Interference (MID=1)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	57/197	77/193	0.57	0.40; 0.80	0.001
ASC4START	103/284	90/284	1.05	0.79; 1.40	0.505
Pooled Analysis	160/481	167/477	0.82	0.66; 1.02	0.128

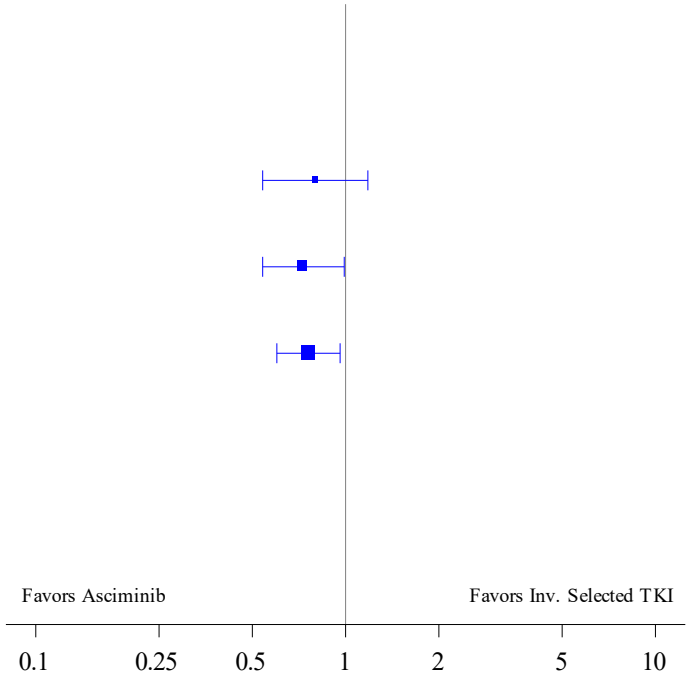


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-162: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Beeinträchtigung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Headache - Interference (MID=1)

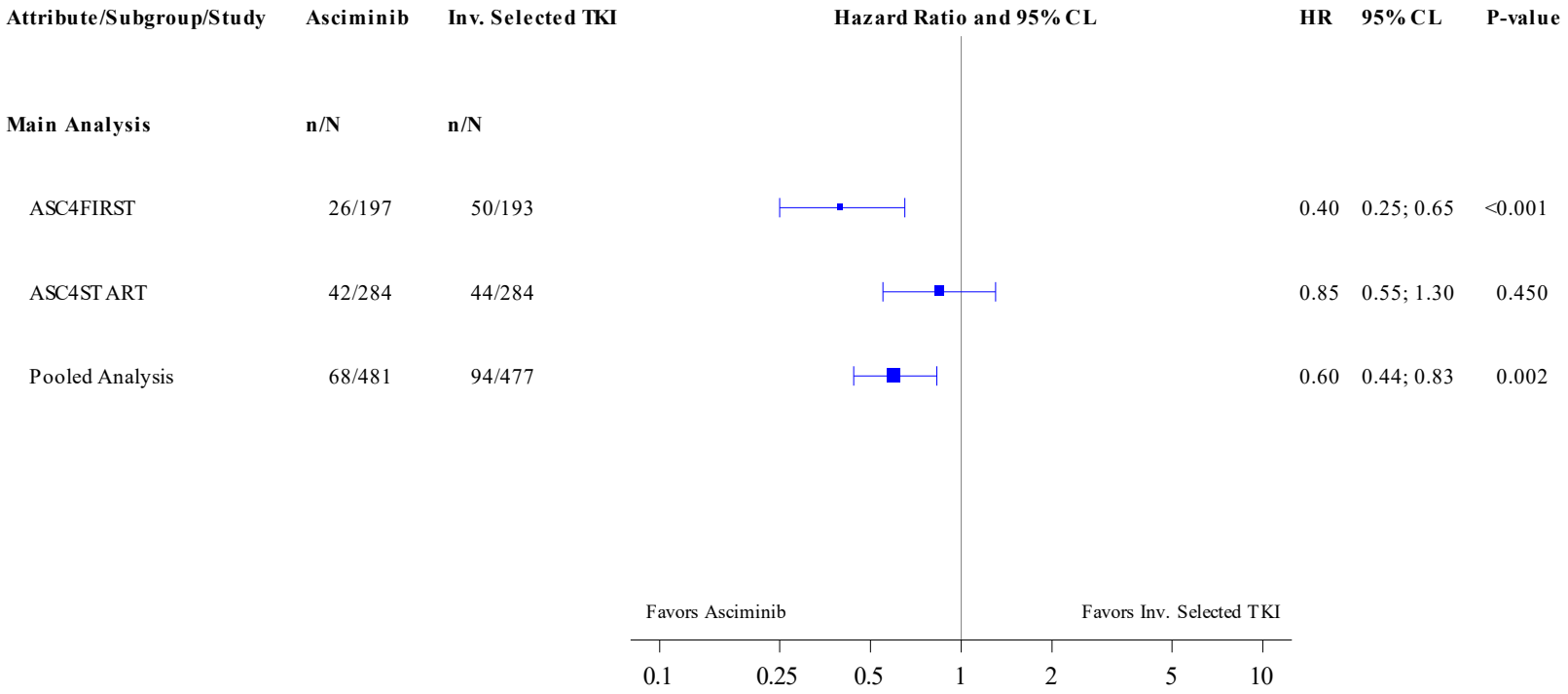
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	52/197	55/193	0.80	0.54; 1.18	0.315
ASC4START	82/284	90/284	0.73	0.54; 0.99	0.055
Pooled Analysis	134/481	145/477	0.76	0.60; 0.96	0.033



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-163: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Beeinträchtigung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

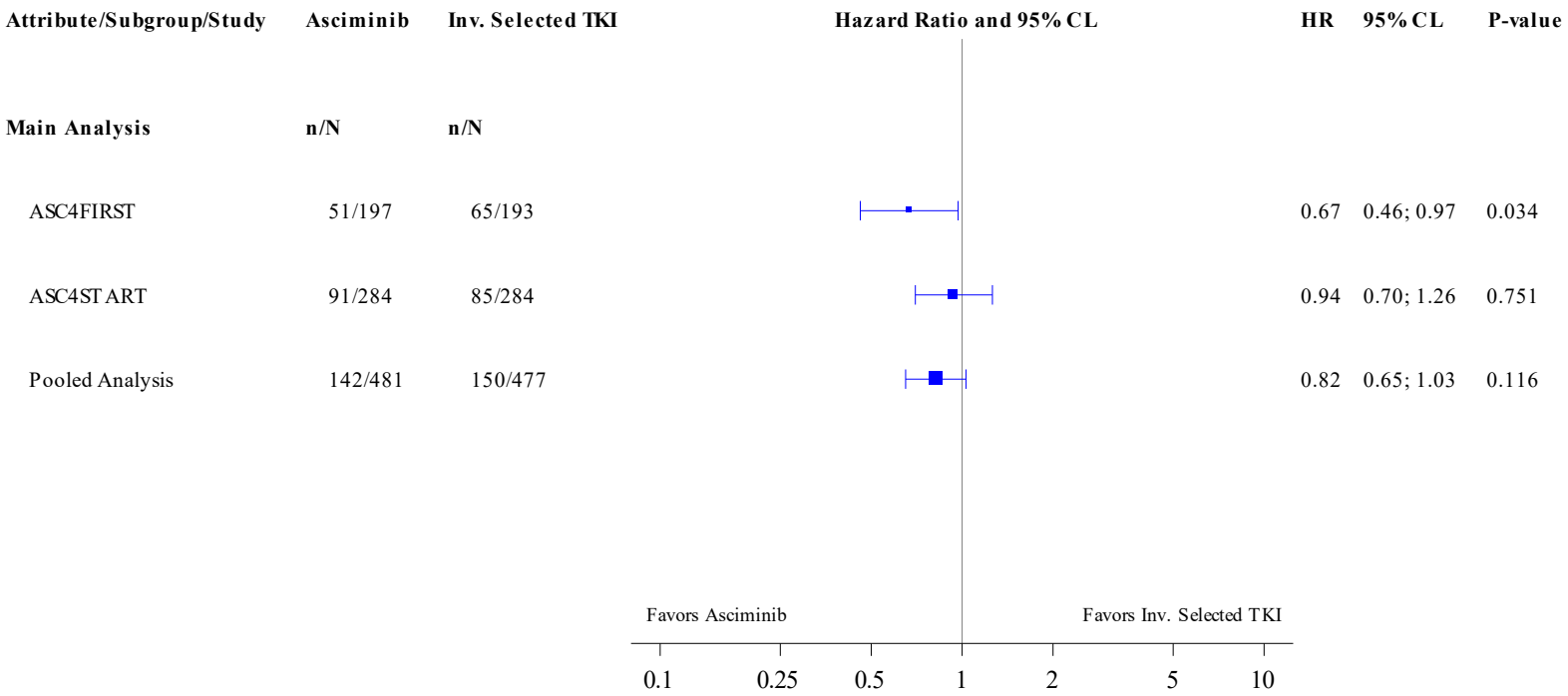
Edema - Interference (MID=1)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-164: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Beeinträchtigung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Muscle Pain - Interference (MID=1)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-165: Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Beeinträchtigung) aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

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.

4.3.1.3.15 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 4-157: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
ASC4FIRST	Definition UE • 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. • Das Auftreten von UE wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung der Patienten registriert. UE konnten auch durch die Patienten selbst gemeldet werden oder bei körperlichen Untersuchungen, Labortests oder anderen Untersuchungen festgestellt werden. • Abnormale Laborwerte galten nur als UE, wenn sie mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllten: o Sie induzieren klinische Anzeichen oder Symptome o Sie werden als klinisch relevant eingestuft o Sie erfordern eine Behandlung • UE wurden gemäß MedDRA Version 27.1 (ASC4FIRST) und Version 28.0 (ASC4START) dokumentiert sowie gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 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 wird im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte erfasst (z. B. Verlust des Ansprechens, Progression in die Blastenkrise/akzelerierte Phase) und durfte nicht als SUE dokumentiert werden, es sei denn, sie wurde als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft. Daher erfolgte keine zusätzliche Darstellung von UE, die um Progressionsereignisse bereinigt wurden. • Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, sofern eines der folgenden Kriterien zutraf: o Tödlich oder lebensbedrohlich o Führt zu andauernder oder bedeutsamer Behinderung/Unfähigkeit o Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler o Medizinisch bedeutsam, d.h. das Ereignis gefährdet den Patienten oder erfordert eine Intervention, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern o 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

Studie	Operationalisierung
	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. • UE von besonderem Interesse sind eine Zusammenstellung von UE, für die ein wissenschaftliches und medizinisches Interesse in Bezug auf den Wirkstoff Asciminib besteht. Die einzelnen UE von besonderem Interesse 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. Als UE von besonderem Interesse waren folgende Ereignisse definiert: o Myelosuppression[a] o Myelosuppression (Thrombozytopenie) o Myelosuppression (Leukopenie) o Myelosuppression (Erythropenie) o Gastrointestinale Toxizität o Überempfindlichkeit o Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter) o Hepatotoxizität (klinische Ereignisse) o Akute Pankreatitis (einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen) o Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse) o Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems (in beiden Studien erhoben) ▪ Ischämie des Herzens (Untergliederung nur für die Studie ASC4START erhoben) ▪ Ischämie des zentralen Nervensystems (Untergliederung nur für die Studie ASC4START erhoben) o Blutung o Ödem und Flüssigkeitsretention o Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlusive events [AOEs]) o Verlängerung des QTc-Intervalls o Phototoxizität o Reproduktionstoxizität o Herzversagen (klinische Ereignisse) o Reaktivierung Hepatitis-B-Virus <u>Auswertungen zum Endpunkt UE</u> • Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt UE werden dargestellt: o Gesamtraten UE (siehe Abschnitt 4.3.1.3.15.1) ▪ UE jeglichen Schweregrads ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ▪ SUE

Studie	Operationalisierung
	○ Therapieabbruch aufgrund von UE/schweren UE/SUE (siehe Abschnitt 4.3.1.3.15.2) ○ UE von besonderem Interesse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.15.3) ▪ jeglichen Schweregrads ▪ CTCAE-Grad 1 – 2 ▪ CTCAE-Grad ≥ 3 ▪ Schwerwiegende UE von besonderem Interesse ○ Auswertungen zu UE nach SOC/PT (siehe Abschnitt 4.3.1.3.15.4 und 4.3.1.3.15.5; 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; siehe Abschnitt 4.3.1.3.15.6) • 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 • Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Set. • Angaben zur statistischen Methodik können den Ergebnistabellen entnommen werden.
ASC4START	Siehe ASC4FIRST
a: Myelosuppression umfasst Erythropenien, Leukopenien, Thrombozytopenien und Zytopenien, die mehr als eine Zelllinie betreffen.	

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 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen 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
ASC4FIRST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASC4START	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Studien wurden unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation. Die Auswertung erfolgte in beiden Studien basierend auf dem Safety Set. In der Studie ASC4FIRST umfasst das Safety Set einen Patienten im Asciminib-Arm und drei Patienten im Vergleichs-Arm weniger als das FAS, da sie keine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten. In der Studie ASC4START umfasst das Safety Set zwei Patienten im Nilotinib-Arm weniger als das FAS, da sie keine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten. Das Intention to Treat (ITT)-Prinzip gilt daher noch 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.15.1 Gesamtraten UE – RCT

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.

- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.

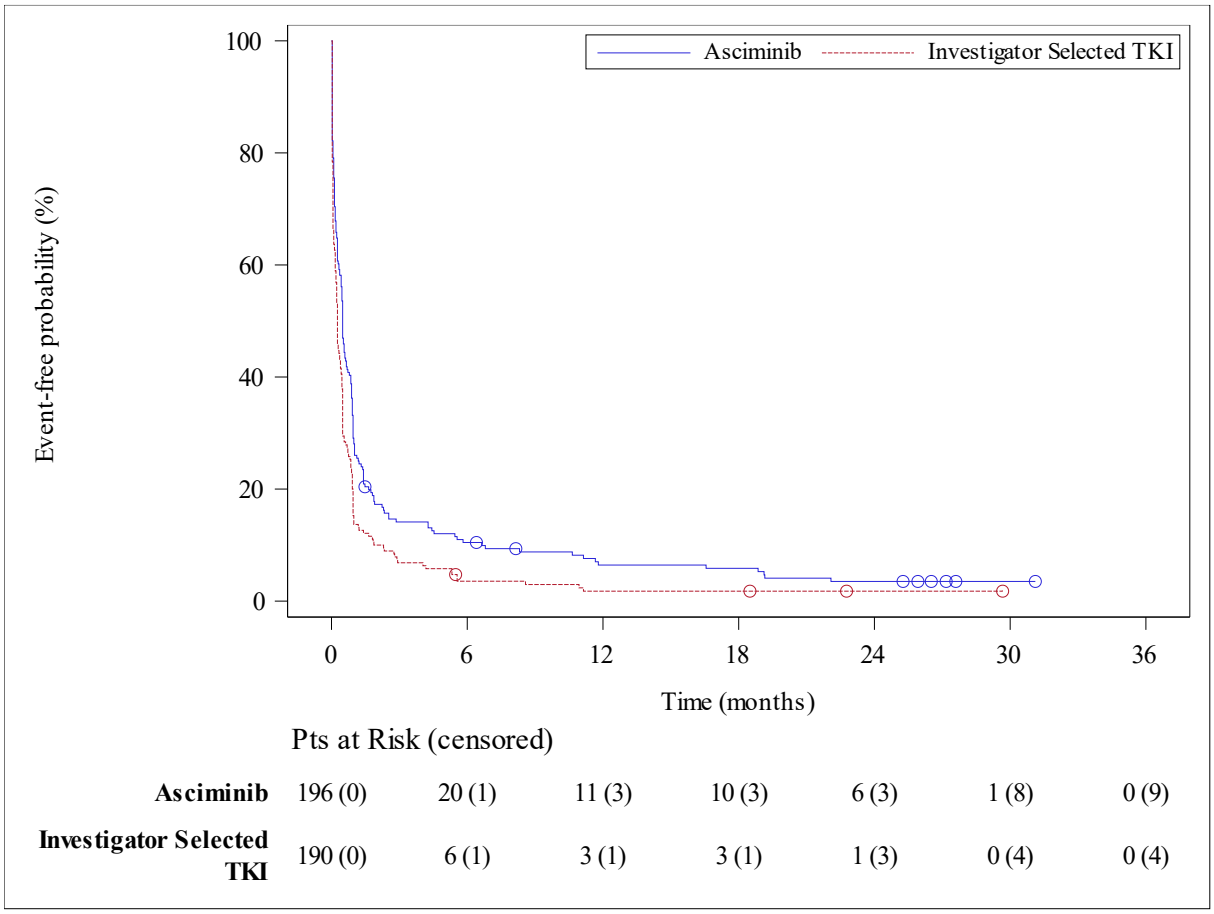
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	196	190	0,69
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	187 (95,4)	186 (97,9)	[0,56; 0,85]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,0; 0,1]	
Median	0,5 [0,4; 0,6]	0,3 [0,2; 0,4]	
75.	1,2 [1,0; 1,8]	0,9 [0,5; 1,0]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



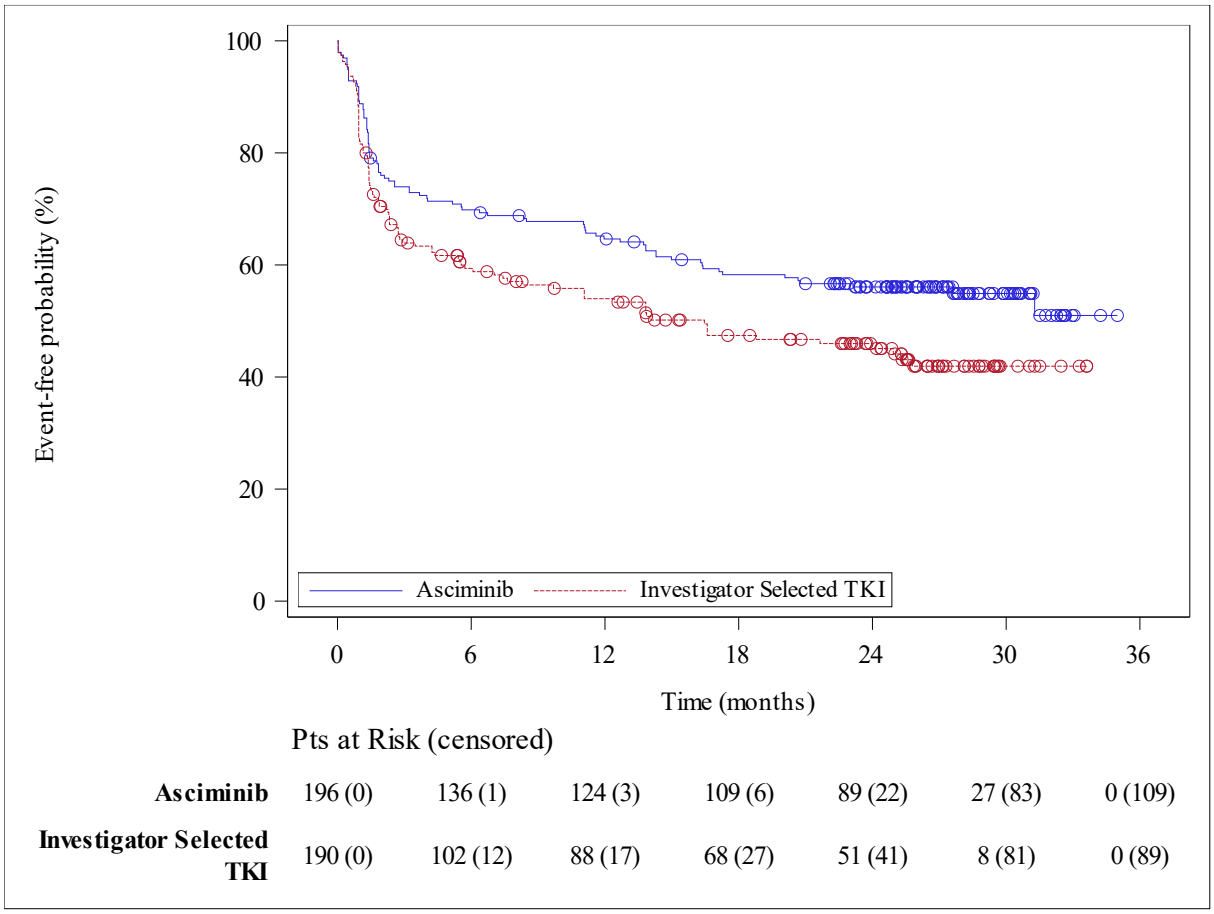
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads – ASC4FIRST

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	196	190	0,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	87 (44,4)	101 (53,2)	[0,52; 0,93]
			0,015
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	2,3 [1,4; 6,7]	1,4 [1,1; 2,3]	
Median	n.b. [20,7; n.b.]	16,5 [7,6; 25,8]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



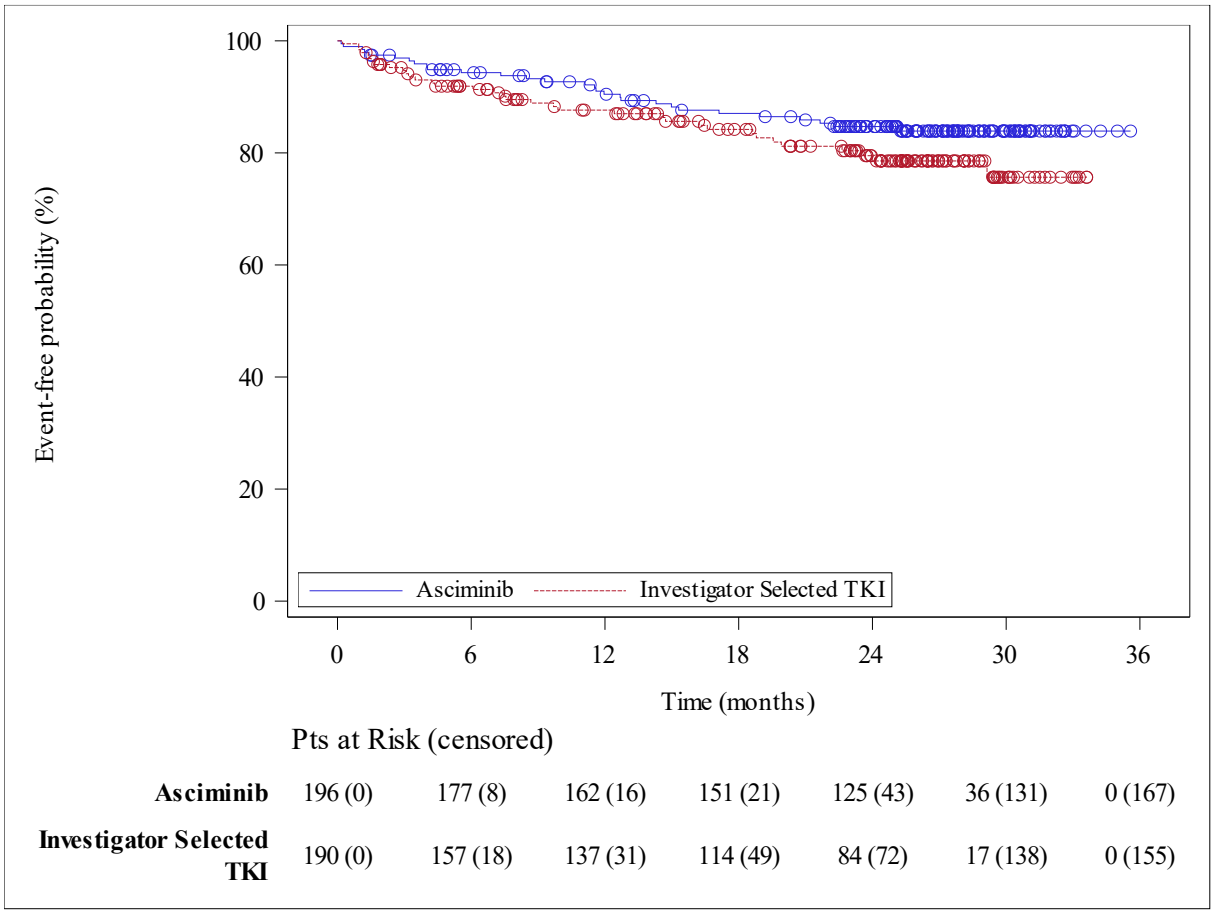
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – ASC4FIRST

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	196	190	0,67
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (14,8)	35 (18,4)	[0,41; 1,11]
			0,116
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [19,9; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

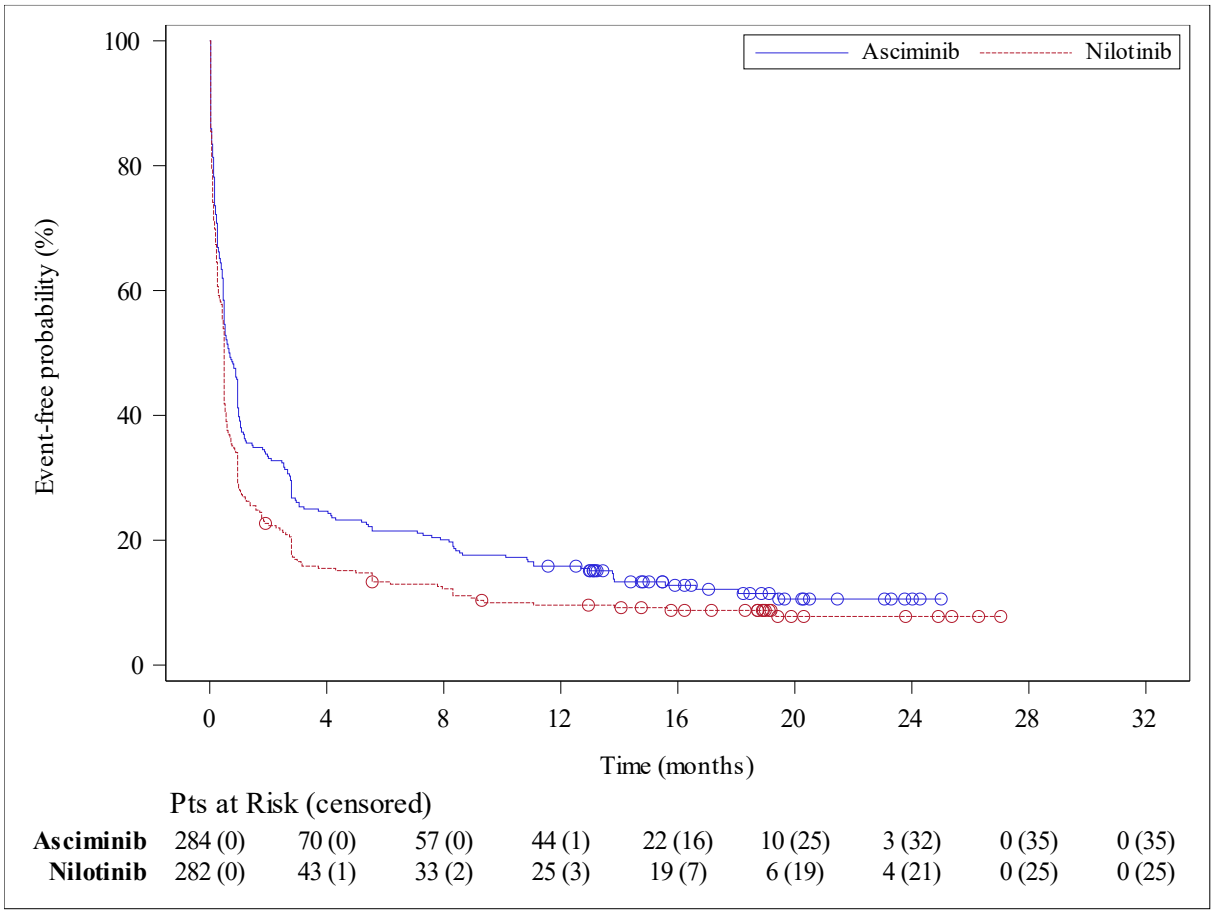
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	282	0,78
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	249 (87,7)	257 (91,1)	[0,66; 0,93]
			0,007
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	0,2 [0,1; 0,3]	0,1 [0,1; 0,2]	
Median	0,7 [0,5; 1,0]	0,5 [0,4; 0,5]	
75.	3,5 [2,8; 7,9]	1,6 [1,0; 2,8]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



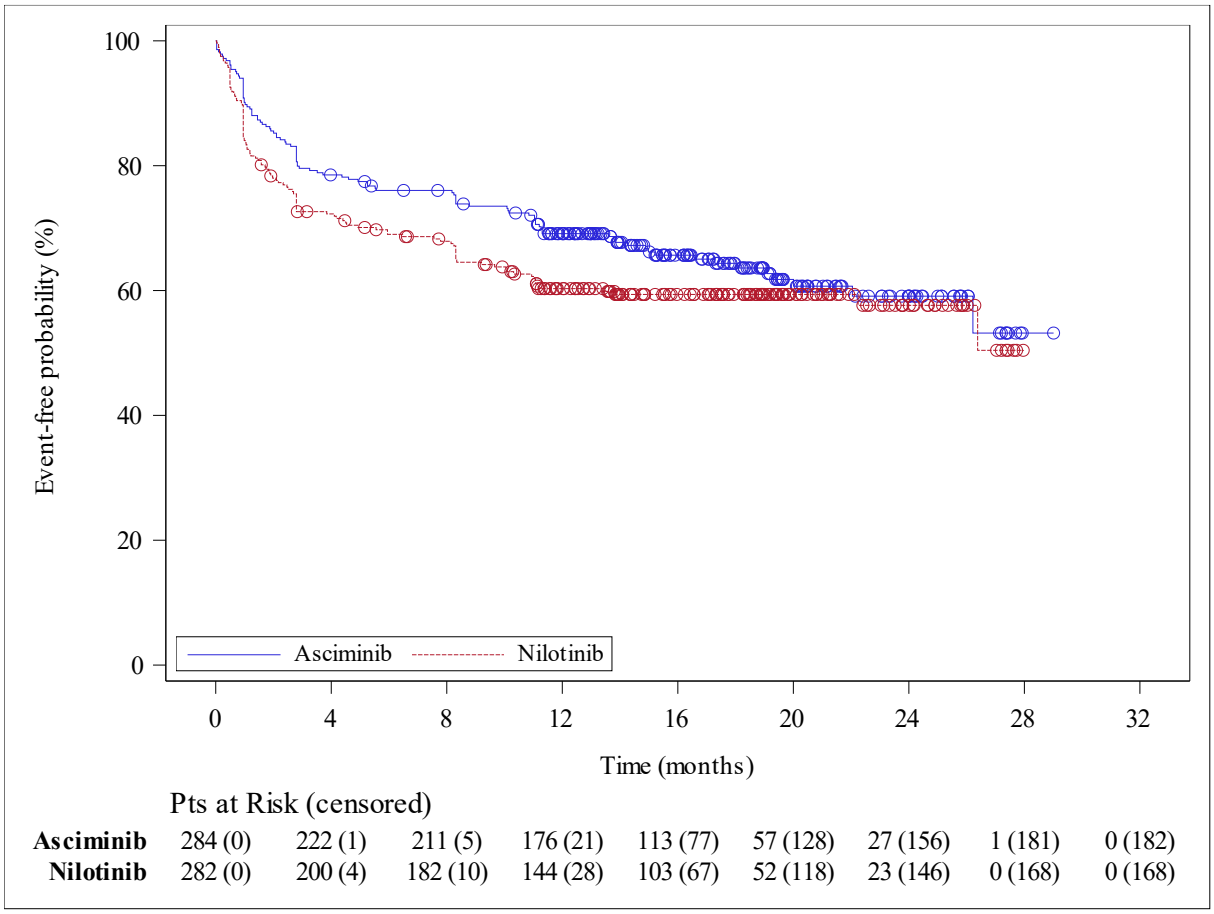
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads – ASC4START

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE des CTCAE-Grads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	282	0,81
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	102 (35,9)	114 (40,4)	[0,62; 1,07]
			0,136
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	8,3 [2,8; 11,3]	2,8 [1,6; 5,6]	
Median	n.b. [26,2; n.b.]	n.b. [26,4; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



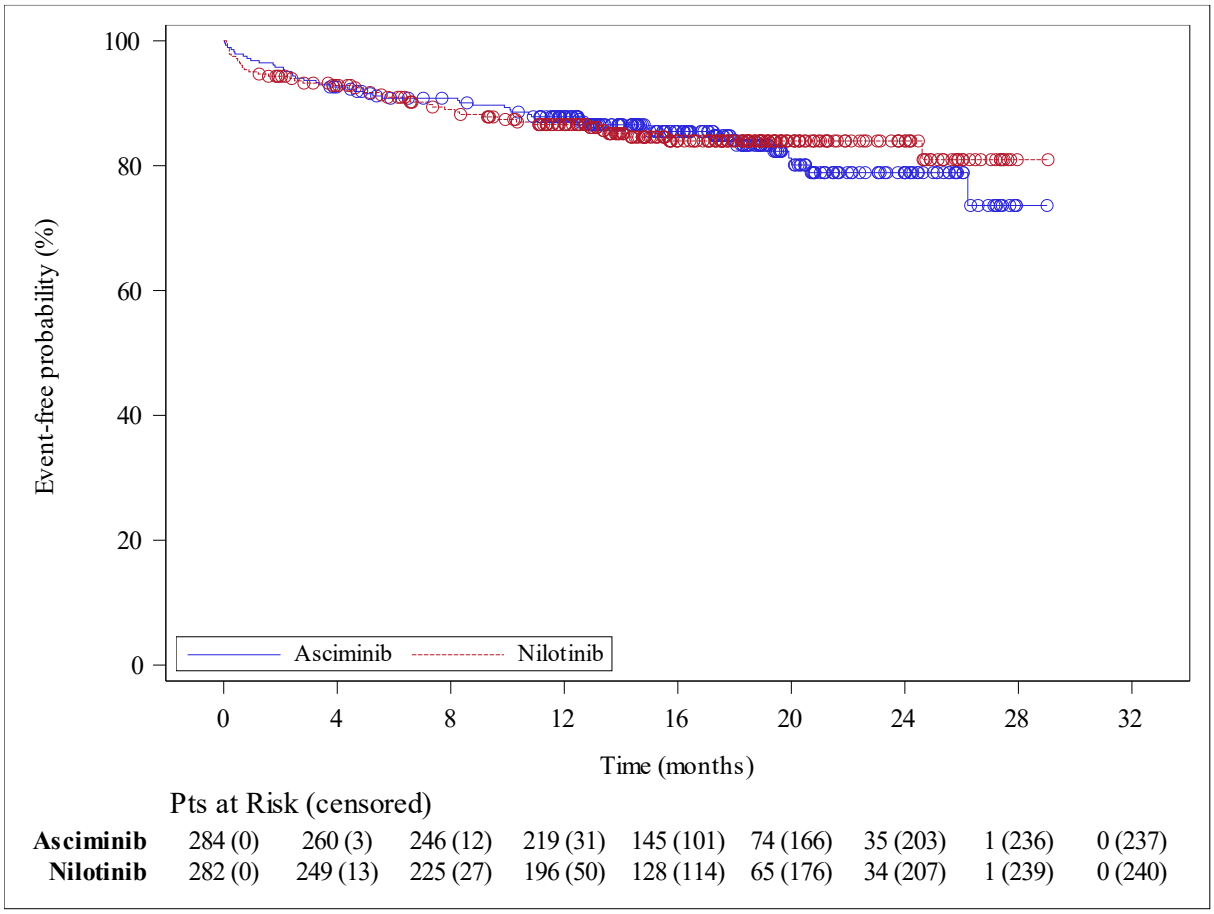
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – ASC4START

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	282	1,06
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	47 (16,5)	42 (14,9)	[0,70; 1,61]
			0,773
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	26,2 [19,9; n.b.]	n.b. [24,6; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,69 [0,56; 0,85]; < 0,001). Im Asciminib-Arm trat bei 95,4 % der Patienten mindestens ein UE auf und im Vergleichsarm bei 97,9 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE war im Asciminib-Arm 0,2 Monate länger als im Vergleichsarm (0,5 vs. 0,3 Monate).

Auch beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE des CTCAE-Grads ≥ 3*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,70 [0,52; 0,93]; 0,015). Im Asciminib-Arm trat bei 44,4 % der Patienten mindestens ein schweres UE auf und im Vergleichsarm bei 53,2 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE konnte im Asciminib-Arm aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden. Im Vergleichsarm betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE 16,5 Monate.

Beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Studie ASC4START

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads*** zeigte sich in der Studie ASC4START ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,78 [0,66; 0,93]; 0,007). Im Asciminib-Arm trat bei 87,7 % der Patienten mindestens ein UE auf und im Vergleichsarm bei 91,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE war im Asciminib-Arm 0,2 Monate länger als im Vergleichsarm (0,7 vs. 0,5 Monate).

Bei den Endpunkten ***Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE des CTCAE-Grads ≥ 3*** und ***Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE*** zeigten sich in der Studie ASC4START keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Der Test auf Heterogenität für die Endpunkte ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads, Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE des CTCAE-Grads ≥ 3*** und ***Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE*** war statistisch nicht signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung.

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads*** zeigte sich in der Meta-Analyse analog zu den Einzelstudien ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,74 [0,65; 0,85]; < 0,001). Im Asciminib-Arm trat bei 90,8 % der Patienten mindestens ein UE auf und im Vergleichsarm bei 93,9 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE war im Asciminib-Arm 0,1 Monate länger als im Vergleichsarm (0,5 vs. 0,4 Monate).

Auch beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE des CTCAE-Grads ≥ 3*** zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,76 [0,62; 0,92]; 0,006). Im Asciminib-Arm trat bei 39,4 % der Patienten mindestens ein schweres UE auf und im Vergleichsarm bei 45,6 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE konnte im Asciminib-Arm aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden. Im Vergleichsarm betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE 25,8 Monate.

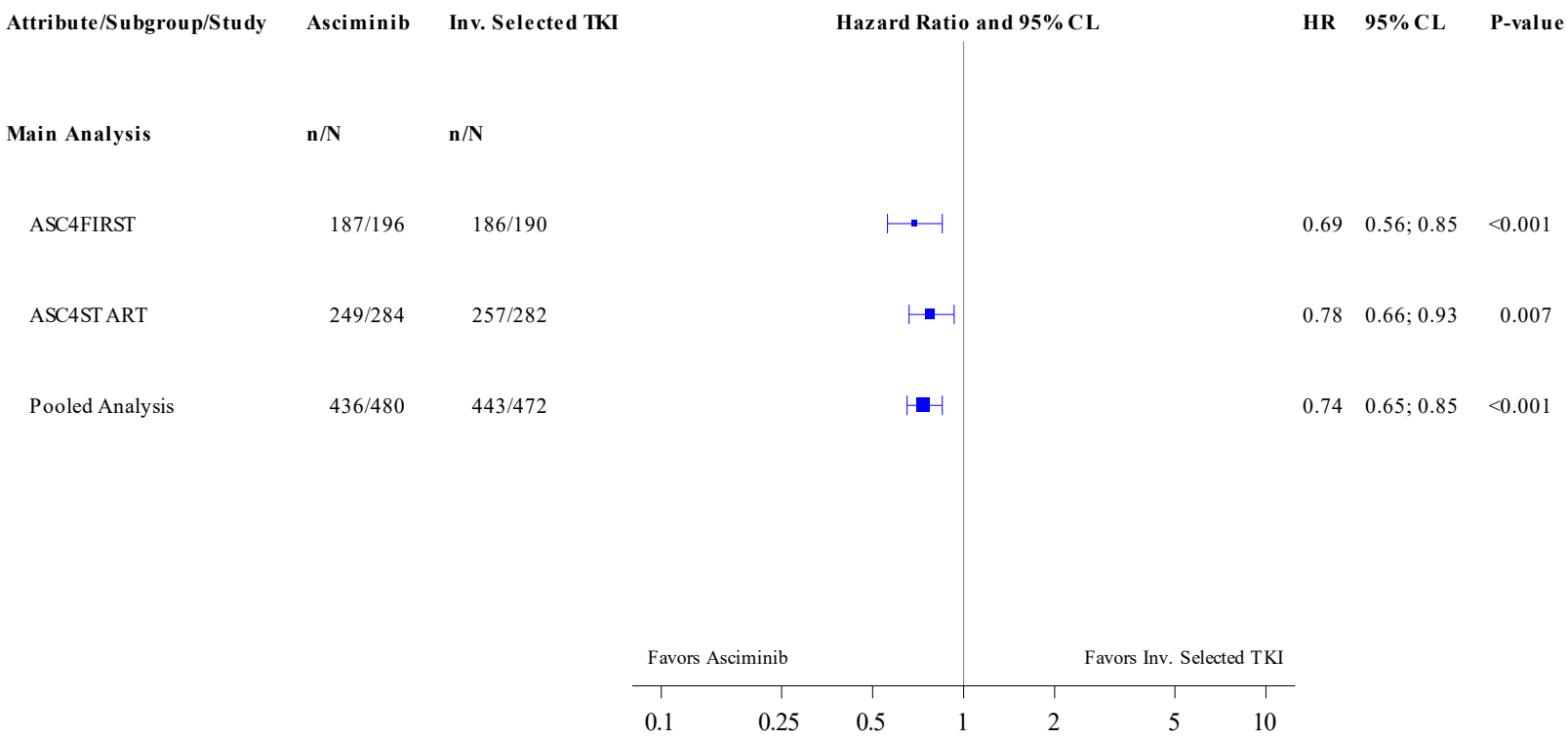
Beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE*** zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	0,74	0,346
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	436 (90,8)	443 (93,9)	[0,65; 0,85]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,1]		
Median	0,5 [0,5; 0,8]	0,4 [0,3; 0,5]		
75.	2,5 [1,5; 3,0]	1,0 [0,9; 1,2]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



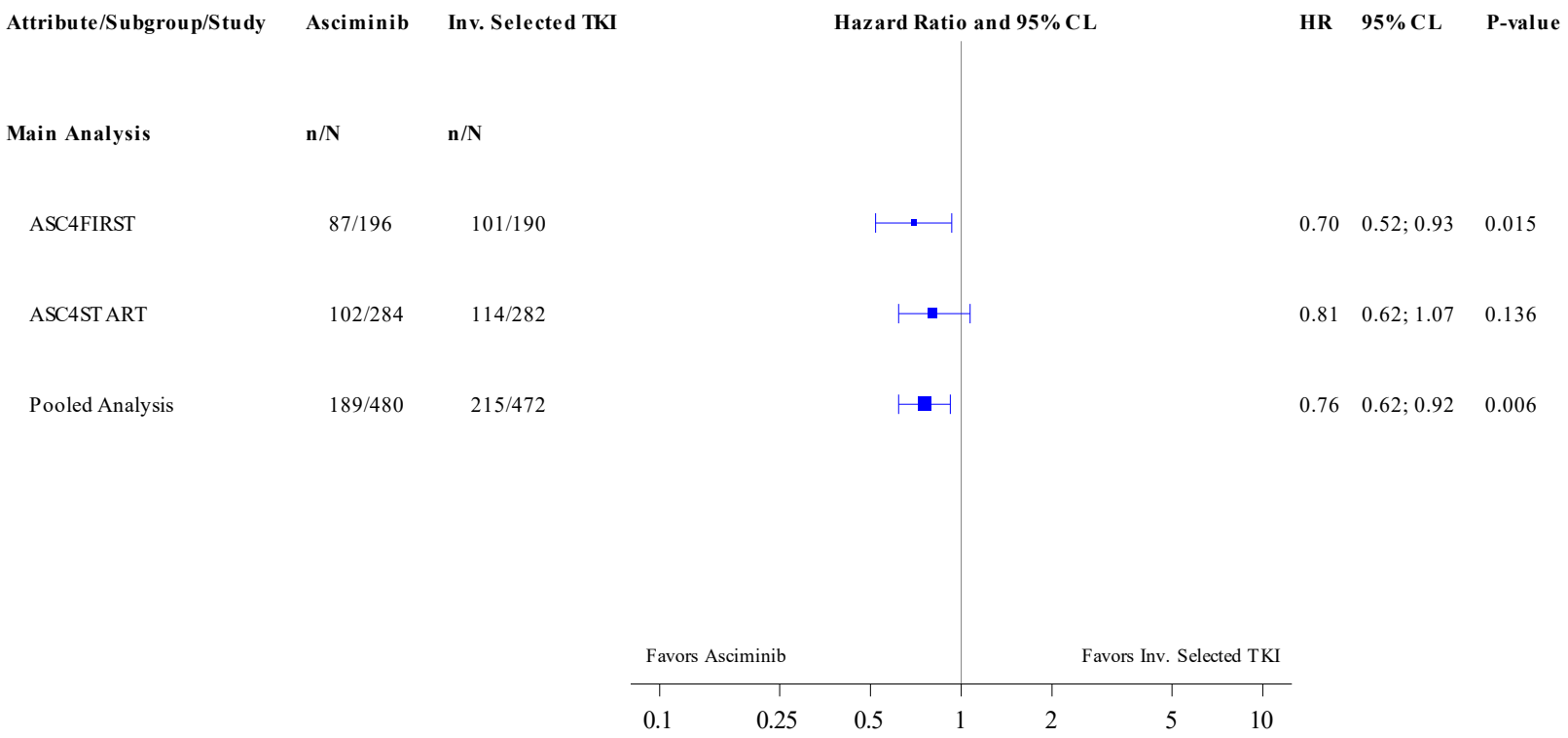
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-172: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	0,76	0,446
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	189 (39,4)	215 (45,6)	[0,62; 0,92]	
			0,006	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	4,9 [2,8; 10,1]	2,0 [1,4; 2,8]		
Median	n.b. [31,3; n.b.]	25,8 [16,6; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



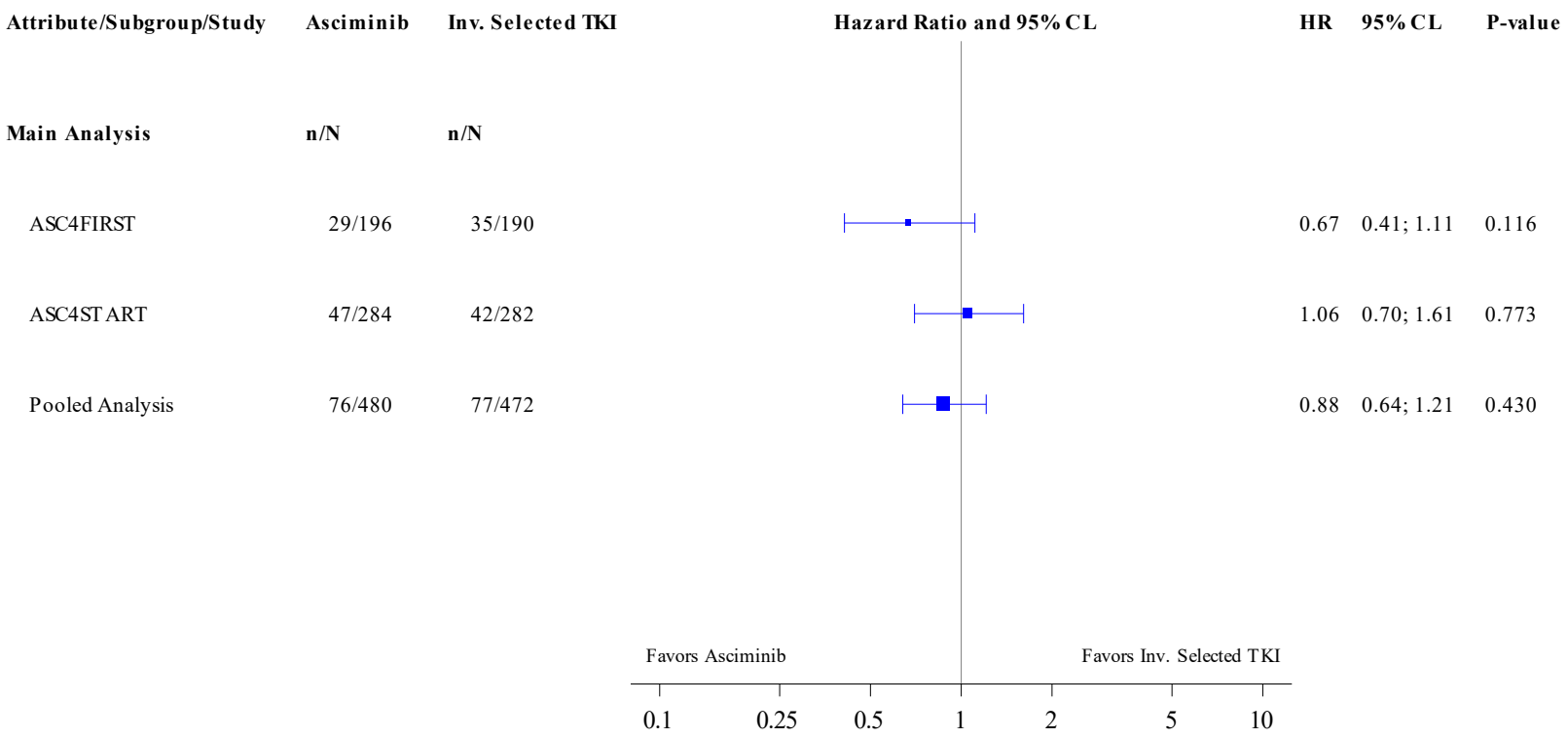
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-173: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	0,88	0,167
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	76 (15,8)	77 (16,3)	[0,64; 1,21]	
			0,430	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [24,6; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil)der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-174: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

4.3.1.3.15.2 Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

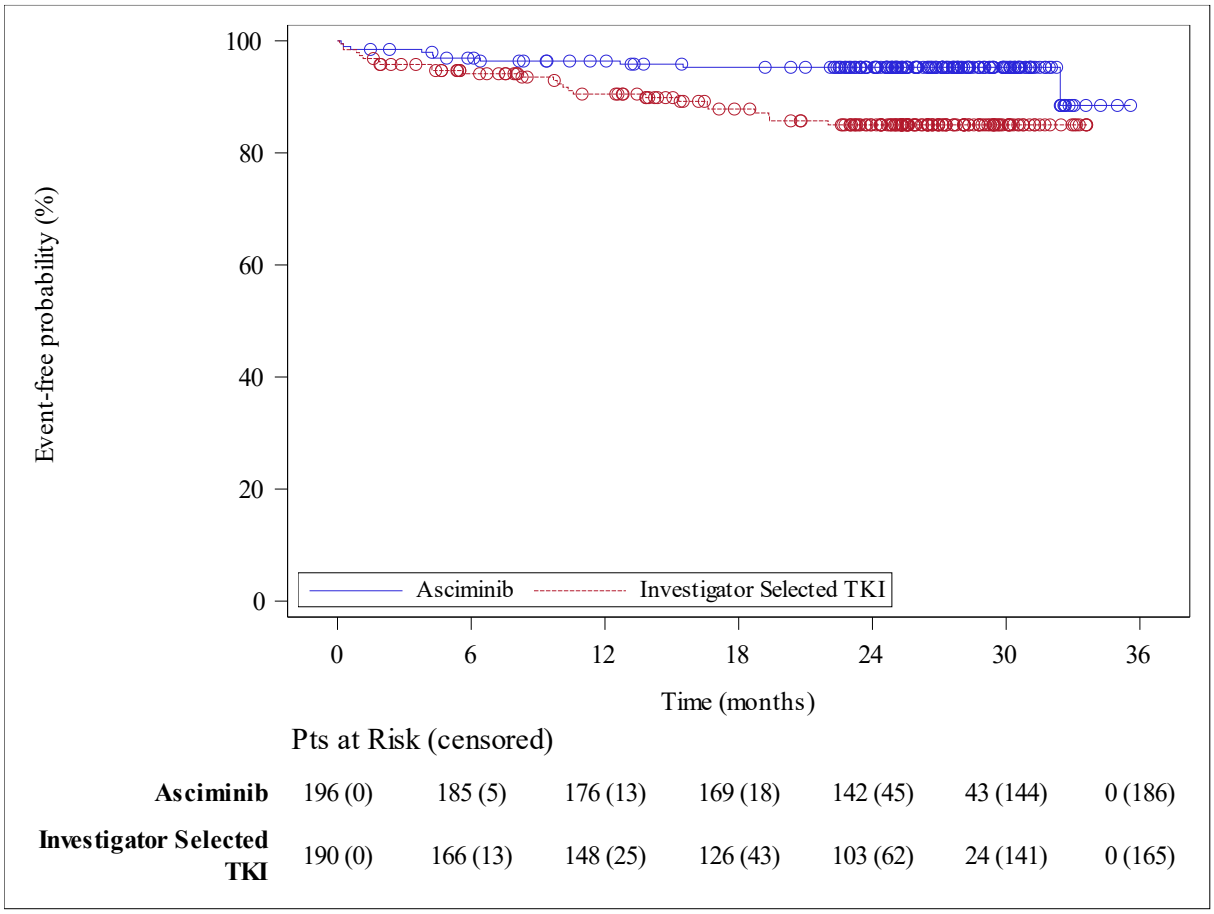
- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	196	190	0,35
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	25 (13,2)	[0,17; 0,74]
			0,004
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [32,4; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	185 (5)	176 (13)	169 (18)	142 (45)	43 (144)	0 (186)
Investigator Selected TKI	190 (0)	166 (13)	148 (25)	126 (43)	103 (62)	24 (141)	0 (165)

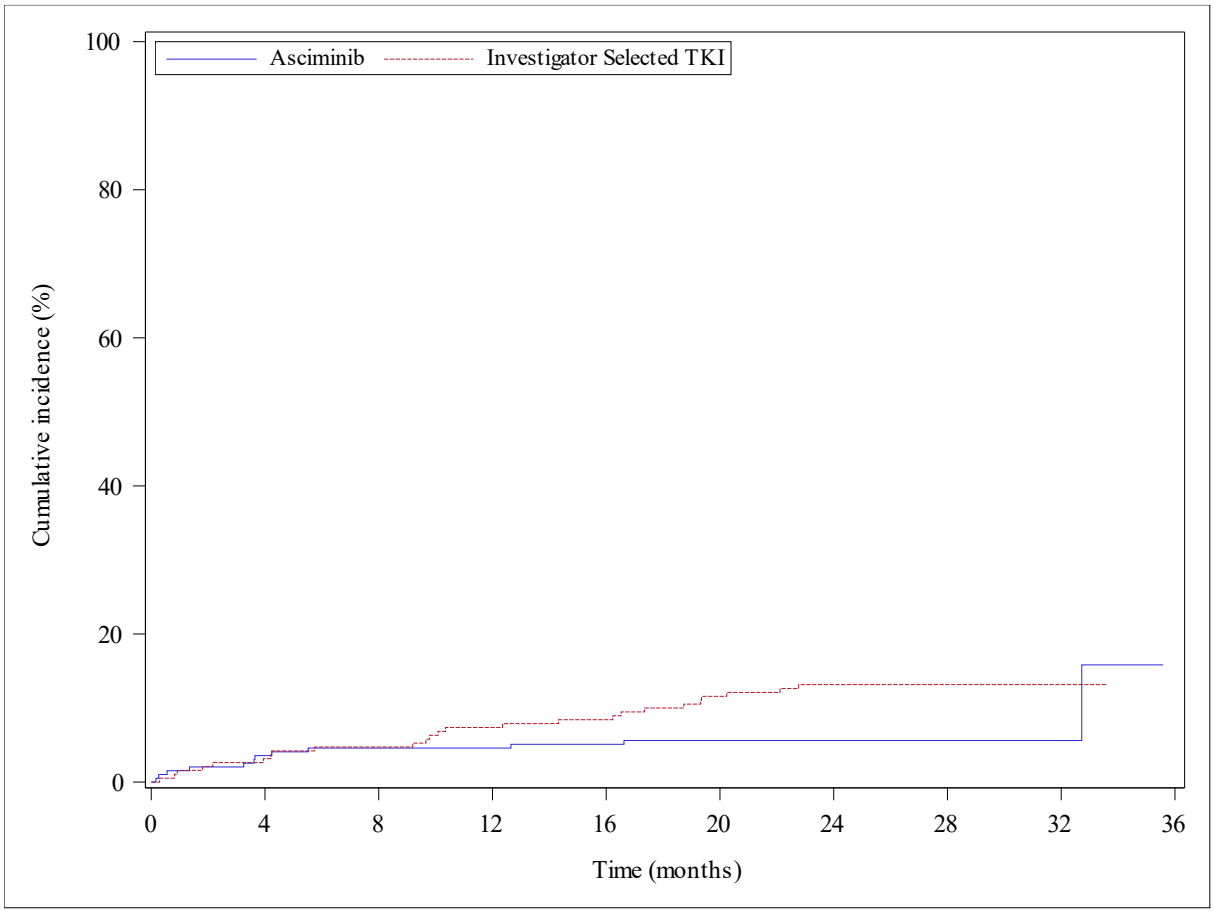
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4FIRST

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	sHR	[95%-KI]	p-Wert
N*	196	190			
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,1)	25 (13,2)	0,46	[0,23; 0,91]	0,023
Anzahl der Patienten mit konkurrierendem Risiko, n (%)	24 (12,2)	52 (27,4)			
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	160 (81,6)	113 (59,5)			
Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]					
Monat 4	3,6 [1,6; 6,9]	3,2 [1,3; 6,4]			
Monat 8	4,6 [2,3; 8,2]	4,7 [2,3; 8,4]			
Monat 12	4,6 [2,3; 8,2]	7,4 [4,2; 11,7]			
Monat 16	5,1 [2,6; 8,8]	8,4 [5,0; 12,9]			
Monat 20	5,6 [3,0; 9,5]	11,6 [7,5; 16,6]			
Monat 24	5,6 [3,0; 9,5]	13,2 [8,8; 18,4]			
Monat 28	5,6 [3,0; 9,5]	13,2 [8,8; 18,4]			
Monat 32	5,6 [3,0; 9,5]	13,2 [8,8; 18,4]			
Monat 36	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]			

KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Konkurrierendes Risiko für das Ereignis von Interesse ist der vorzeitige Abbruch der Studienmedikation aus jeglichem Grund ausgenommen UE.
Zweiseitige 95 %-KI für die kumulativen Inzidenzfunktion werden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
Die Subdistribution HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Fine-Gray-Proportional-Hazard-Modell zur konkurrierenden Risikoanalyse mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Gray-Test für konkurrierende Risiken mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Datenschnitt: 22.10.2024



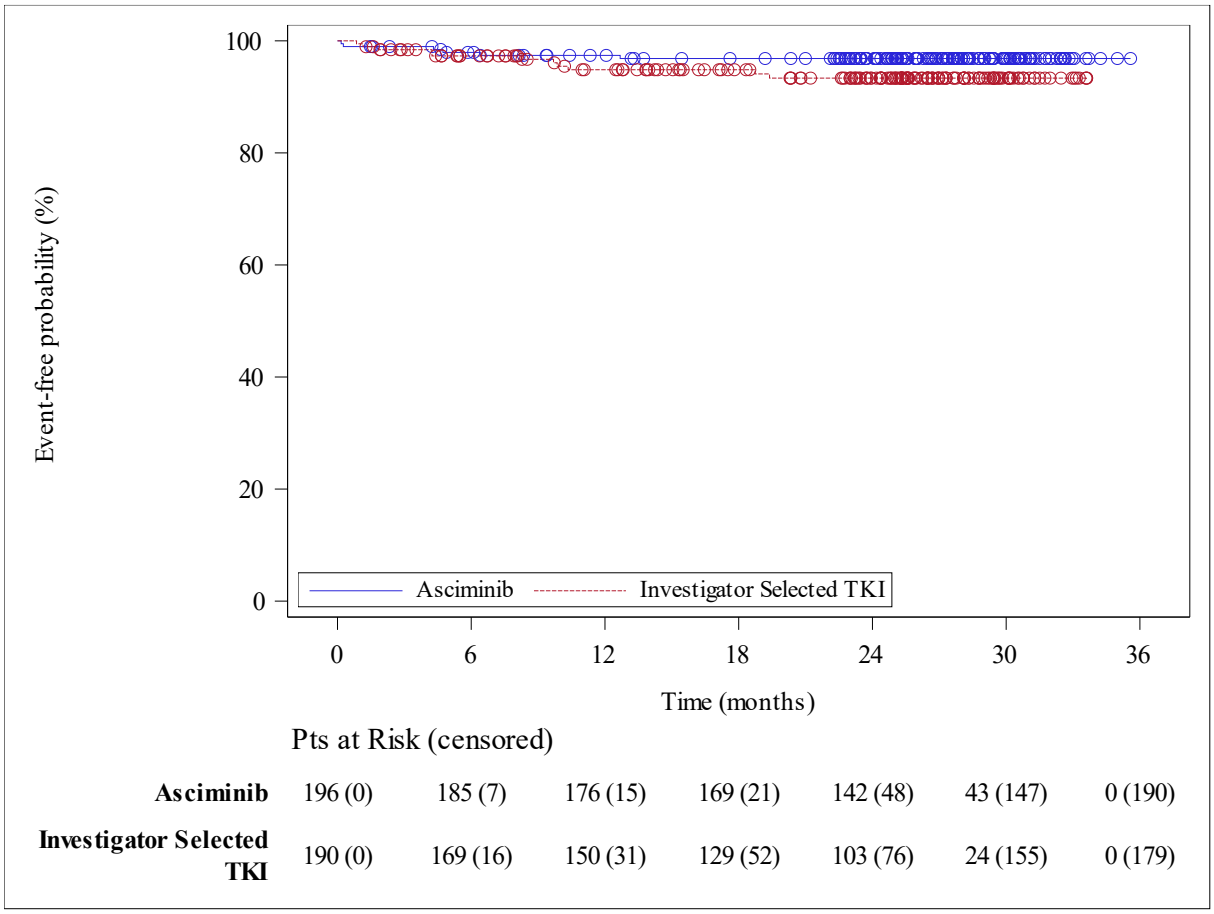
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-176: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse – ASC4FIRST

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	196	190	0,51
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	11 (5,8)	[0,19; 1,38]
			0,177
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



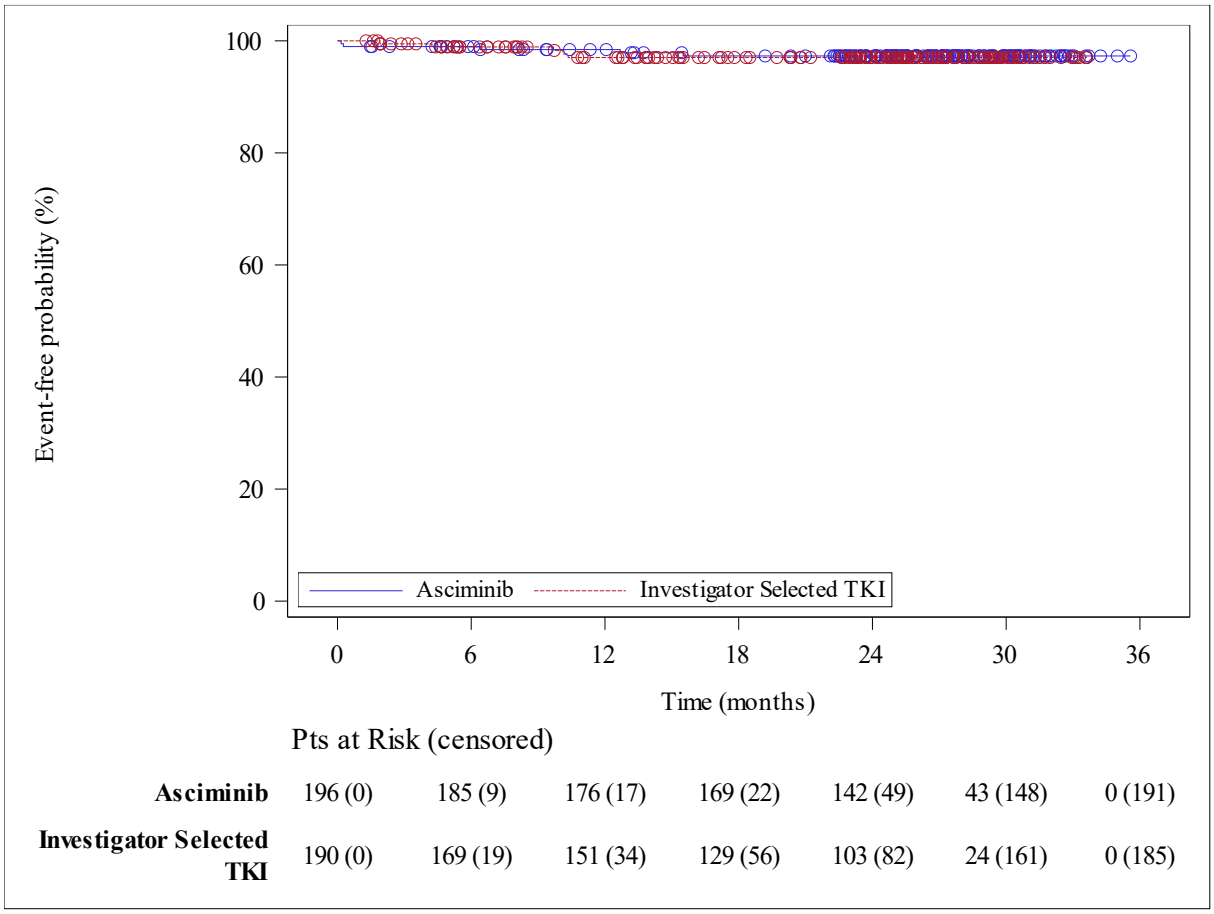
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis schweren UE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4FIRST

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	196	190	0,91
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	5 (2,6)	[0,26; 3,16]
			0,886
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	185 (9)	176 (17)	169 (22)	142 (49)	43 (148)	0 (191)
Investigator Selected TKI	190 (0)	169 (19)	151 (34)	129 (56)	103 (82)	24 (161)	0 (185)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

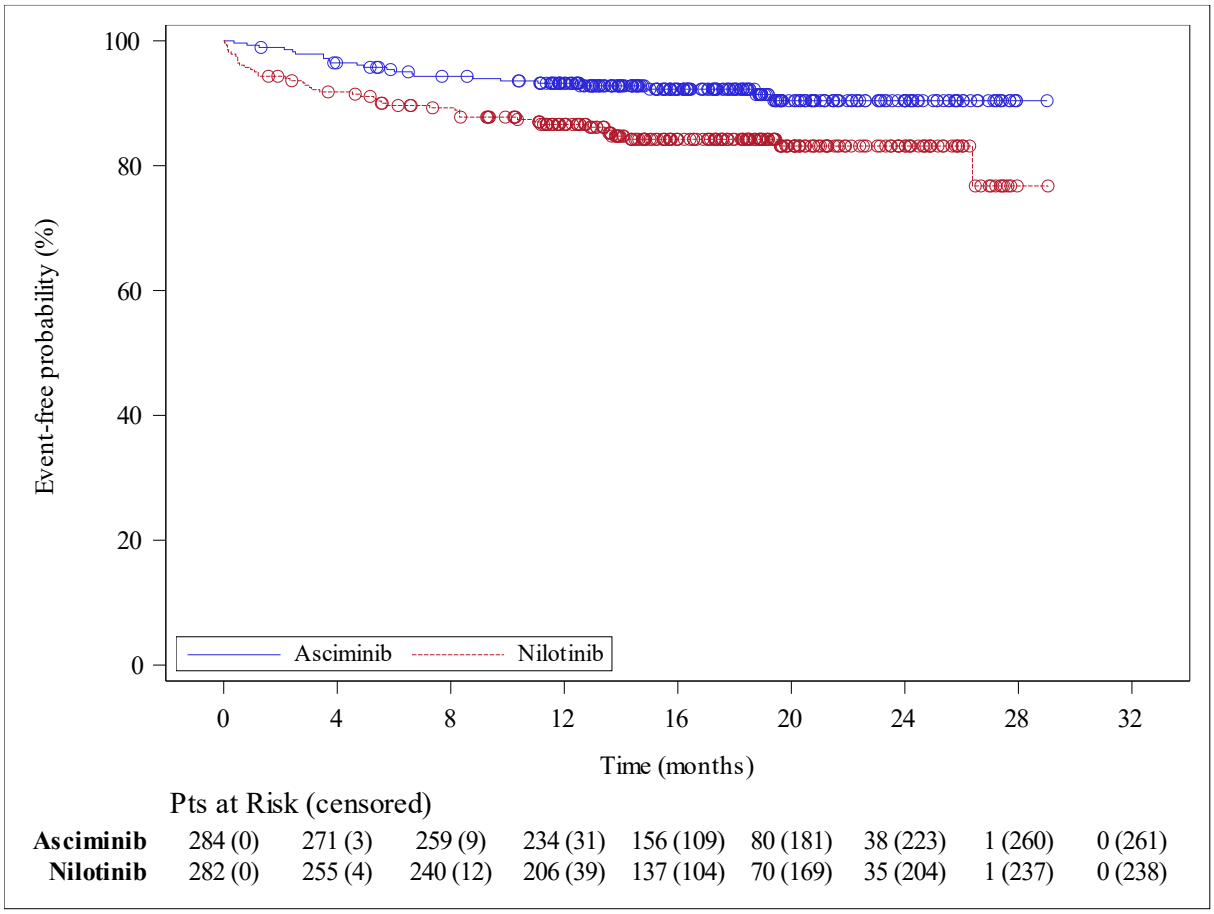
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	282	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (8,1)	44 (15,6)	[0,29; 0,80]
			0,004
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



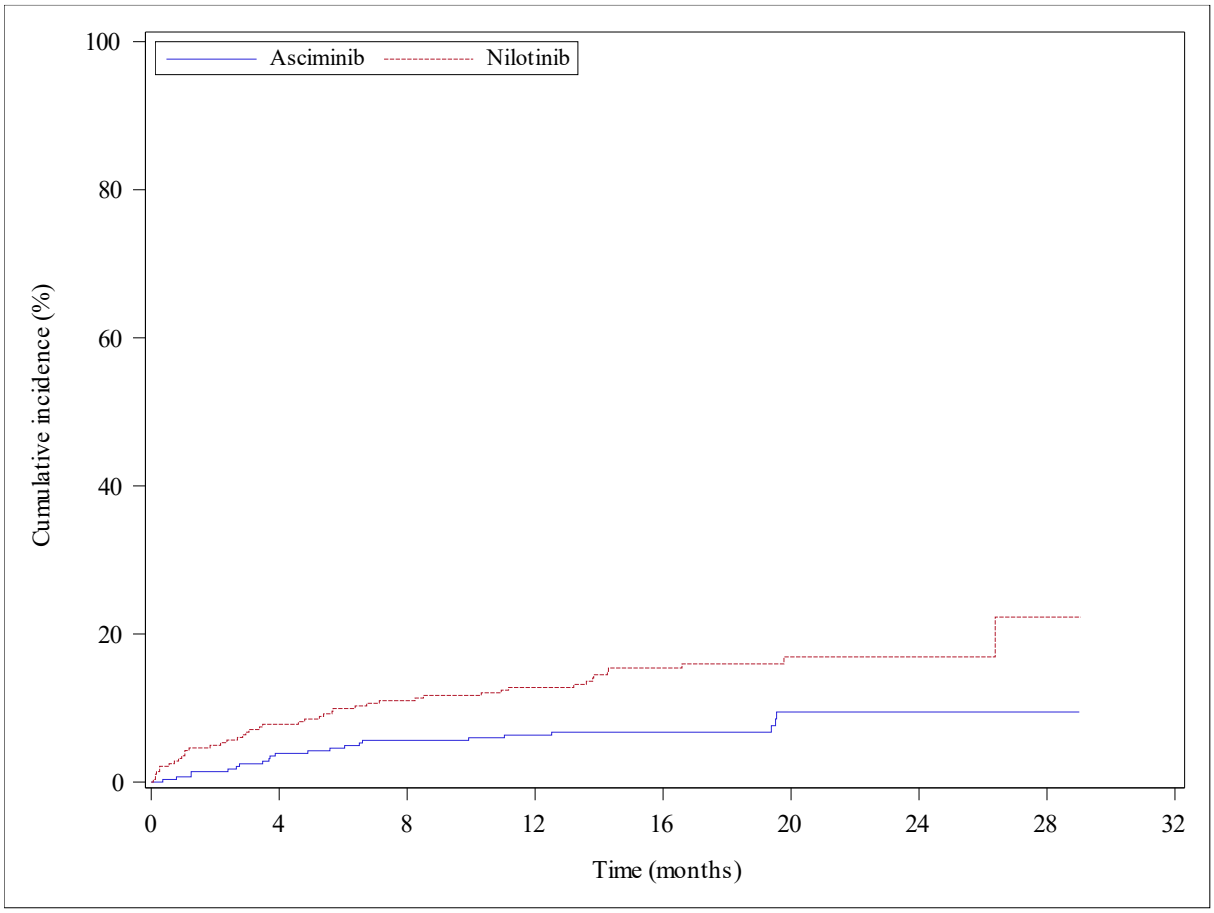
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4START

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	sHR	[95%-KI]	p-Wert
N*	284	282			
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (7,7)	45 (16,0)	0,46	[0,28; 0,77]	0,002
Anzahl der Patienten mit konkurrierendem Risiko, n (%)	28 (9,9)	33 (11,7)			
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	234 (82,4)	204 (72,3)			
Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]					
Monat 4	3,9 [2,1; 6,6]	7,8 [5,0; 11,3]			
Monat 8	5,6 [3,4; 8,7]	11,0 [7,7; 15,0]			
Monat 12	6,3 [3,9; 9,6]	12,8 [9,2; 17,0]			
Monat 16	6,7 [4,2; 10,1]	15,4 [11,4; 20,0]			
Monat 20	9,5 [5,8; 14,2]	16,9 [12,5; 21,9]			
Monat 24	9,5 [5,8; 14,2]	16,9 [12,5; 21,9]			
Monat 28	9,5 [5,8; 14,2]	22,3 [12,1; 34,4]			
Monat 32	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]			

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, sHR: Subdistribution Hazard Ratio
Konkurrierendes Risiko für das Ereignis von Interesse ist der vorzeitige Abbruch der Studienmedikation aus jeglichem Grund ausgenommen UE.
Zweiseitige 95 %-KI für die kumulativen Inzidenzfunktion werden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
Die Subdistribution HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Fine-Gray-Proportional-Hazard-Modell zur konkurrierenden Risikoanalyse mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Gray-Test für konkurrierende Risiken mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Datenschnitt: 15.05.2025



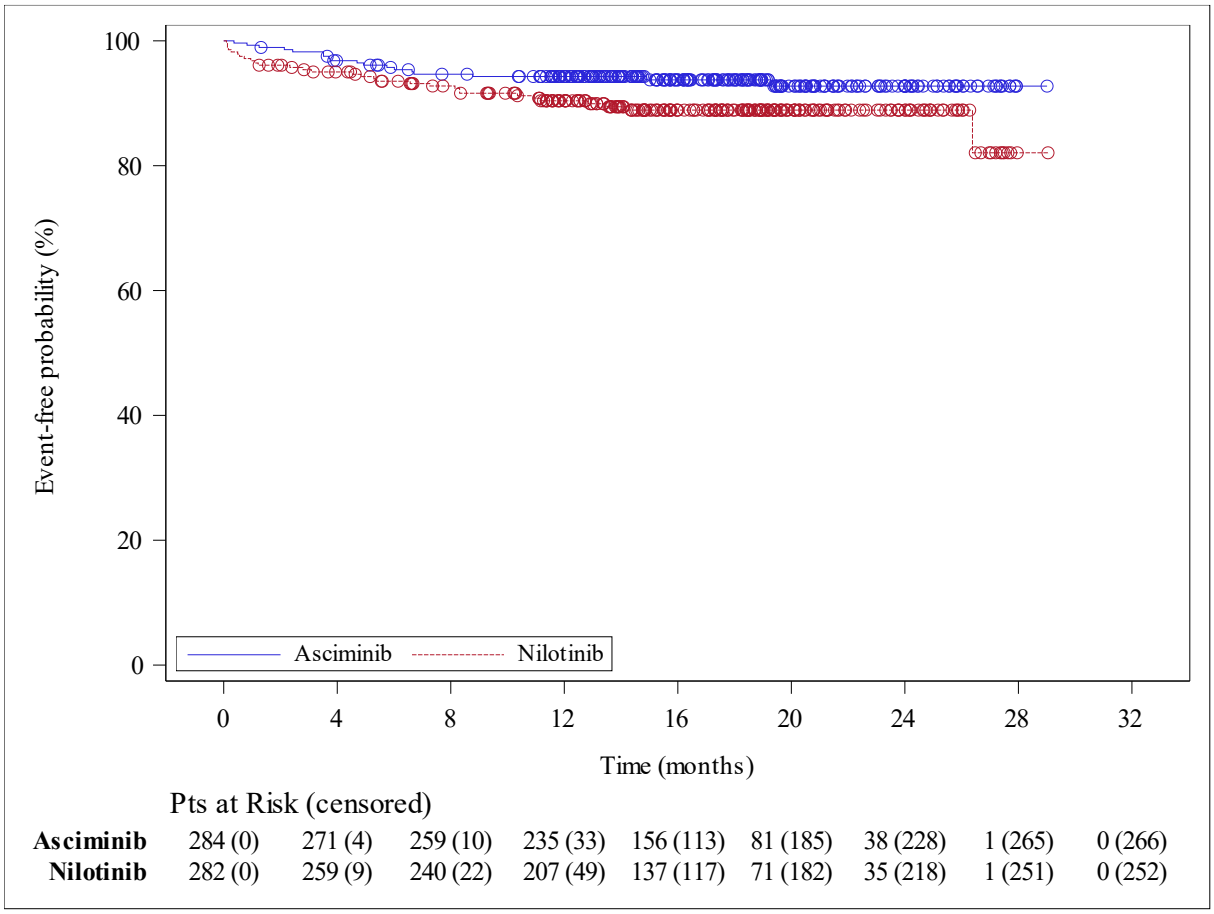
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-180: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse – ASC4START

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	282	0,56
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (6,3)	30 (10,6)	[0,31; 1,00]
			0,046
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



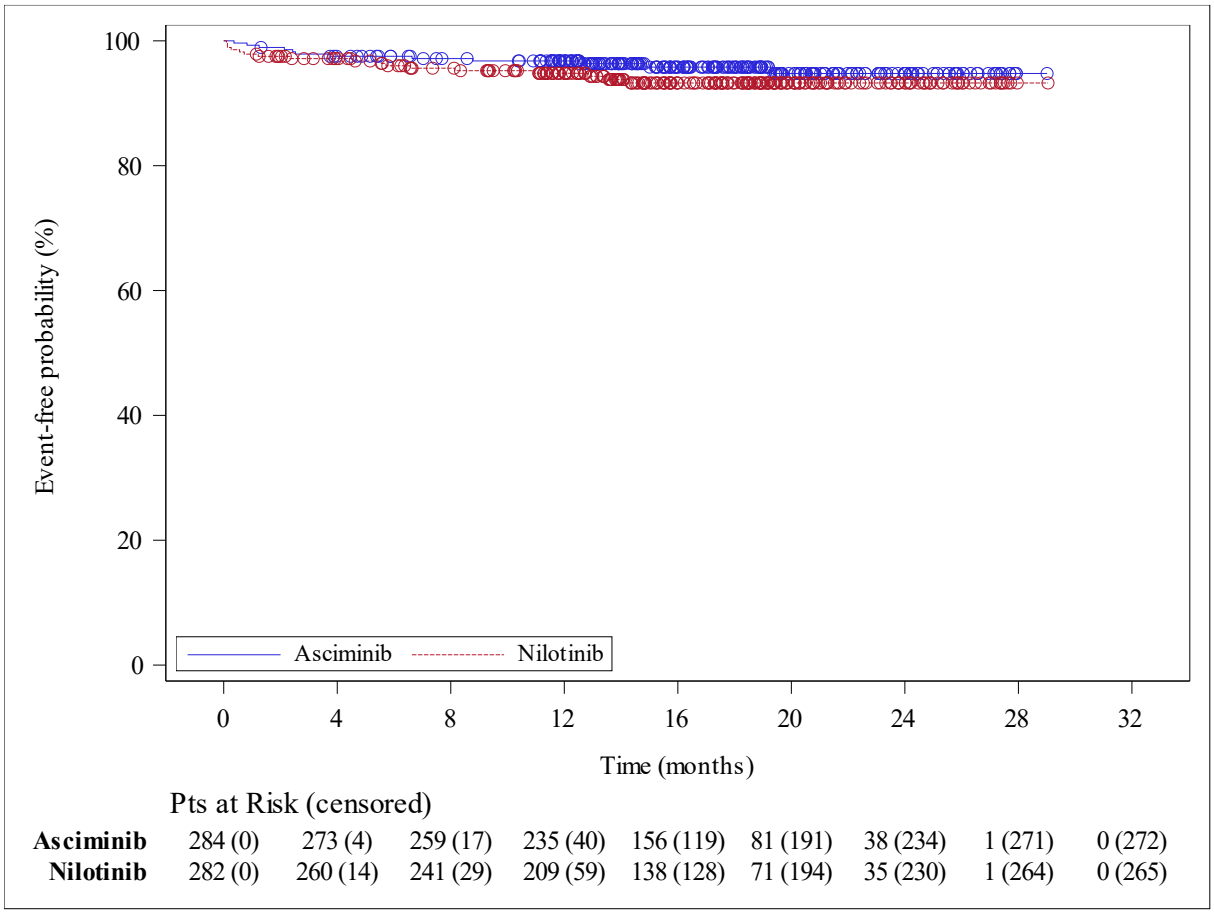
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4START

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
N*	284	282	0,67
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (4,2)	17 (6,0)	[0,32; 1,41]
			0,290
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten*** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,35 [0,17; 0,74]; 0,004). Im Asciminib-Arm brachen 5,1 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab, während im Vergleichsarm mehr als doppelt so viele der Patienten (13,2 %) die Therapie aufgrund eines UEs abbrachen. Die mediane Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, konnte in beiden Behandlungsarmen aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Auch bei der Auswertung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Subdistribution Hazard Ratio (sHR) [95%-KI]; p-Wert: 0,46 [0,23; 0,91]; 0,023). Unter Asciminib brachen 6,1 % der Patienten aufgrund eines UE die Therapie ab und unter den vom Prüfarzt ausgewählten TKIs brachen mehr als doppelt so viele der Patienten (13,2 %) die Therapie aufgrund von UE ab. Ein konkurrierendes Risiko (Therapieabbruch aufgrund anderer Gründe als UE) trat bei 12,2 % der Patienten im Asciminib-Arm und bei 27,4 % der Patienten im Vergleichsarm auf.

Bei den Endpunkten ***Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten*** und ***Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten*** zeigten sich in der Studie ASC4FIRST keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Studie ASC4START

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten*** zeigte sich in der Studie ASC4START ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,48 [0,29; 0,80]; 0,004). Im Asciminib-Arm brachen 8,1 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab, während im Vergleichsarm ca. doppelt so viele der Patienten (15,6 %) die Therapie aufgrund eines UEs abbrachen. Die mediane Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, konnte in beiden Behandlungsarmen aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Auch bei der Auswertung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse zeigte sich in der Studie ASC4START ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib (Subdistribution Hazard Ratio (sHR) [95%-KI]; p-Wert: 0,46 [0,28; 0,77]; 0,002). Unter Asciminib brachen 7,7 % der Patienten aufgrund eines UE die Therapie ab und unter Nilotinib brachen mehr als doppelt so viele der Patienten (16,0 %)

die Therapie aufgrund von UE ab. Ein konkurrierendes Risiko (Therapieabbruch aufgrund anderer Gründe als UE) trat bei 9,9 % der Patienten im Asciminib-Arm und bei 11,7 % der Patienten im Vergleichsarm auf.

Beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten*** zeigte sich in der Studie ASC4START ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,56 [0,31; 1,00]; 0,046). Im Asciminib-Arm brachen 6,3 % der Patienten die Therapie aufgrund eines schweren UEs ab, während im Vergleichsarm 10,6 % der Patienten die Therapie aufgrund eines schweren UEs abbrachen. Die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE, das zum Therapieabbruch führte, konnte in beiden Behandlungsarmen aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten*** zeigte sich in der Studie ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Der Test auf Heterogenität für die Endpunkte ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten*** und ***Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten*** war statistisch nicht signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung.

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten*** zeigte sich in der Meta-Analyse analog zu den Einzelstudien ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,43 [0,29; 0,66]; < 0,001). Im Asciminib-Arm brachen 6,9 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab, während im Vergleichsarm 14,6 % der Patienten die Therapie aufgrund eines

UEs abbrachen. Die mediane Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, konnte in beiden Behandlungsarmen aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

Auch bei der Auswertung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Subdistribution Hazard Ratio (sHR) [95%-KI]; p-Wert: 0,46 [0,31; 0,69]; < 0,001). Unter Asciminib brachen 7,1 % der Patienten aufgrund von UE die Therapie ab und unter den vom Prüfarzt ausgewählten TKIs brachen mehr als doppelt so viele der Patienten (14,8 %) die Therapie aufgrund von UE ab. Ein konkurrierendes Risiko (Therapieabbruch aufgrund anderer Gründe als UE) trat bei 10,8 % der Patienten im Asciminib-Arm und bei 18,0 % der Patienten im Vergleichsarm auf.

Für den Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten*** zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,54 [0,33; 0,90]; 0,016). Im Asciminib-Arm brachen 5,0 % der Patienten die Therapie aufgrund eines schweren UEs ab, während im Vergleichsarm 8,7 % der Patienten die Therapie aufgrund eines schweren UEs abbrachen. Die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE, das zum Therapieabbruch führte, konnte in beiden Behandlungsarmen aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechnet werden.

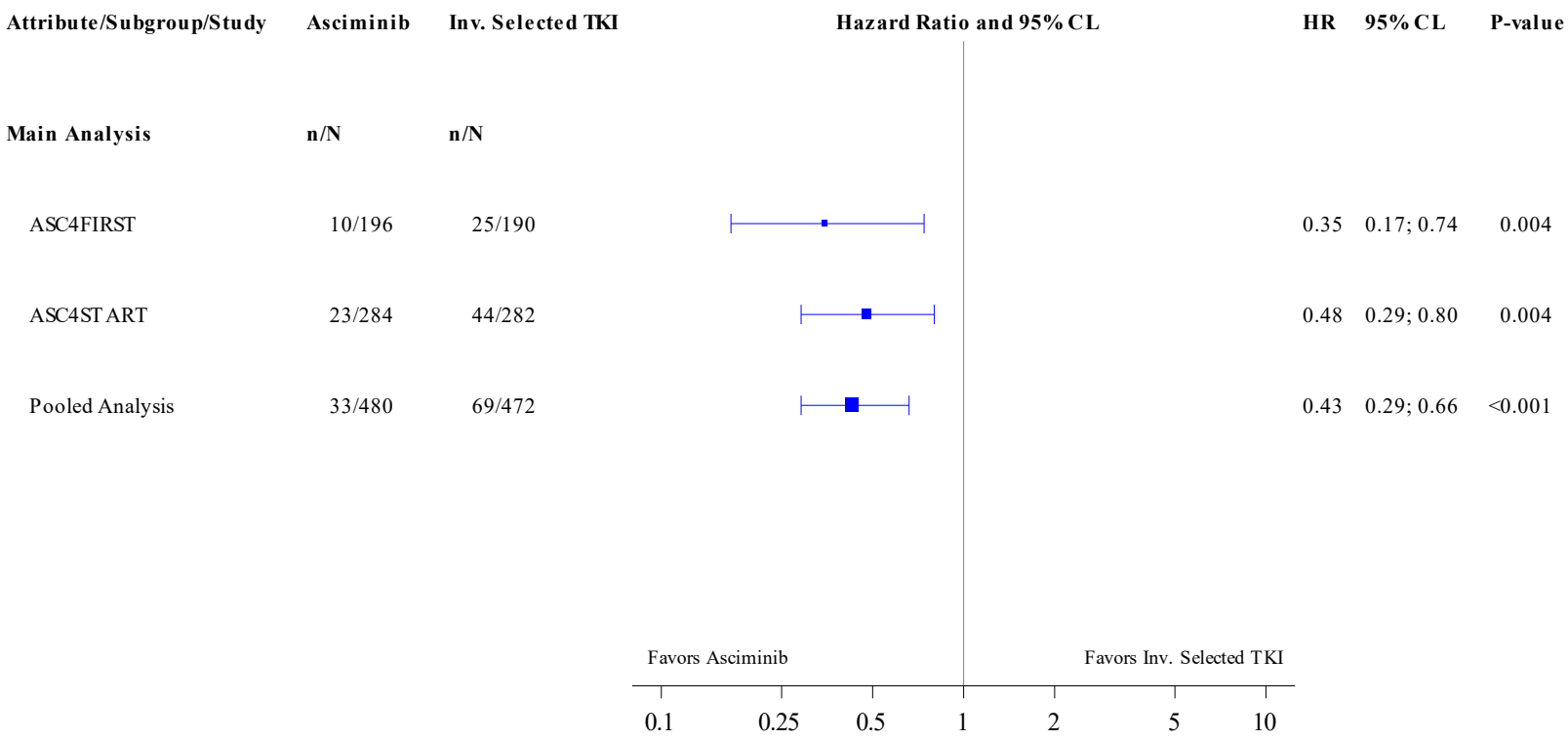
Beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten*** zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	0,43	0,494
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (6,9)	69 (14,6)	[0,29; 0,66]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [32,4; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



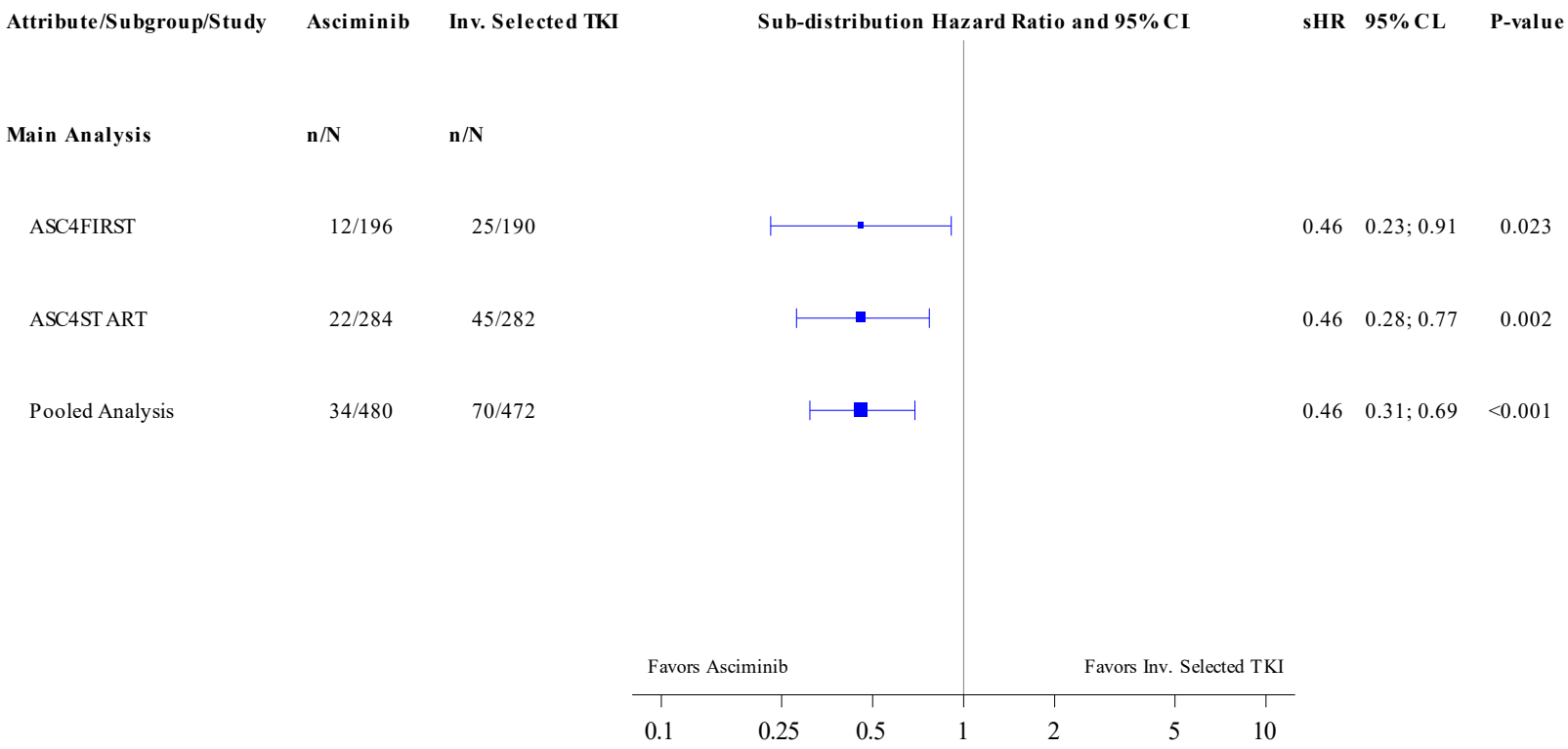
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-183: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**			
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**sHR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
N*	480	472				
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (7,1)	70 (14,8)	0,46	[0,31; 0,69]	<0,001	0,984
Anzahl der Patienten mit konkurrierendem Risiko, n (%)	52 (10,8)	85 (18,0)				
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	394 (82,1)	317 (67,2)				
Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]						
Monat 4	3,8 [2,3; 5,7]	5,9 [4,0; 8,3]				
Monat 8	5,2 [3,5; 7,5]	8,5 [6,2; 11,2]				
Monat 12	5,6 [3,8; 7,9]	10,6 [8,0; 13,6]				
Monat 16	6,1 [4,2; 8,5]	12,5 [9,7; 15,7]				
Monat 20	7,3 [5,1; 10,0]	14,9 [11,7; 18,4]				
Monat 24	7,3 [5,1; 10,0]	16,1 [12,7; 19,8]				
Monat 28	7,3 [5,1; 10,0]	16,8 [13,2; 20,9]				
Monat 32	7,3 [5,1; 10,0]	16,8 [13,2; 20,9]				
Monat 36	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]				

KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, sHR: Subdistribution Hazard Ratio, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Das konkurrierende Risiko für das Ereignis von Interesse war der vorzeitige Abbruch der Studienmedikation aus jeglichem Grund (ausgenommen UE).
Die zweiseitigen 95 %-KI für die kumulativen Inzidenzfunktionen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
Die Subdistribution HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Fine-Gray-Proportional-Hazard-Modell zur konkurrierenden Risikoanalyse mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Gray-Test für konkurrierende Risiken mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifiziertem Fine-Gray Proportional Hazard Model mit zusätzlichem Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



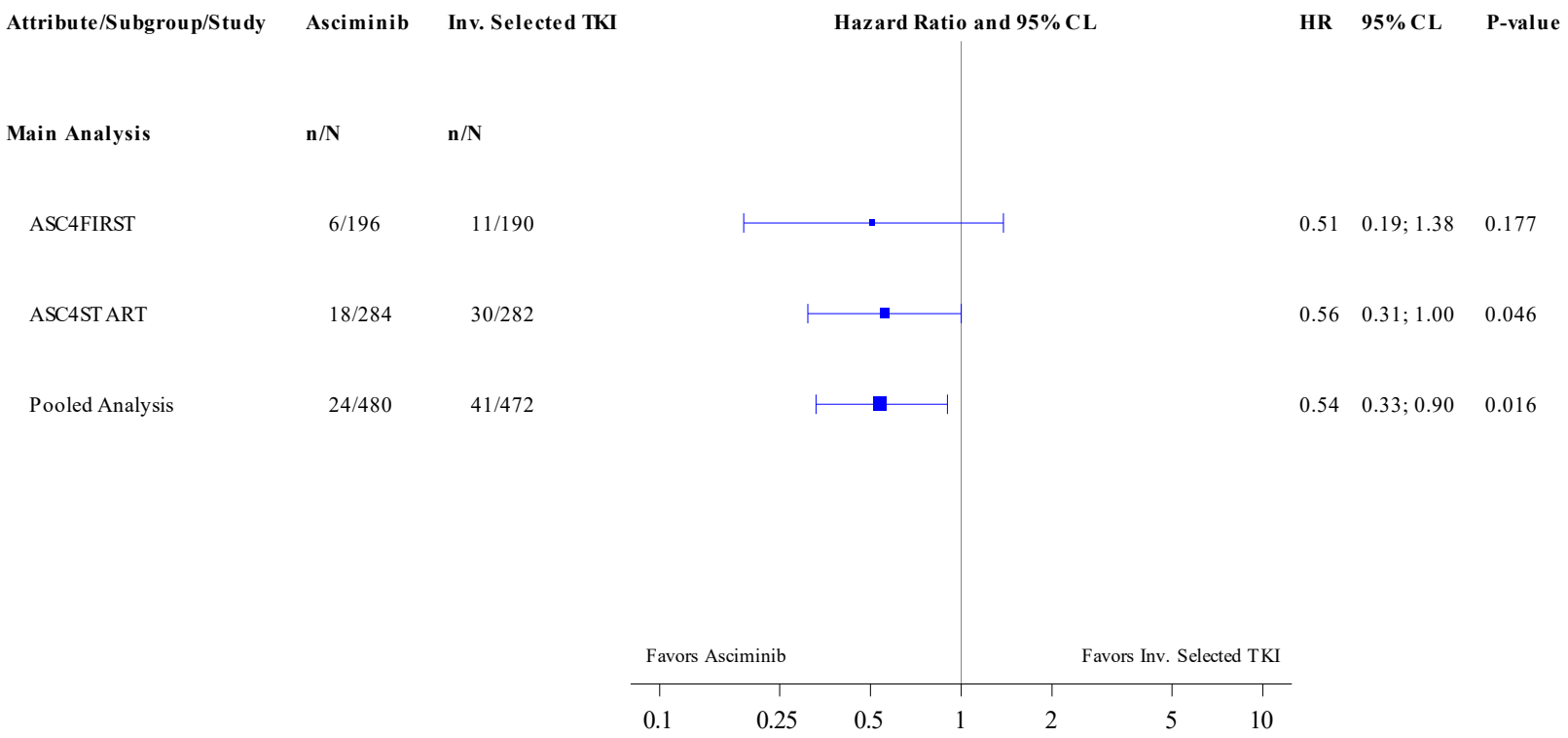
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-184: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	0,54	0,883
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (5,0)	41 (8,7)	[0,33; 0,90]	
			0,016	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



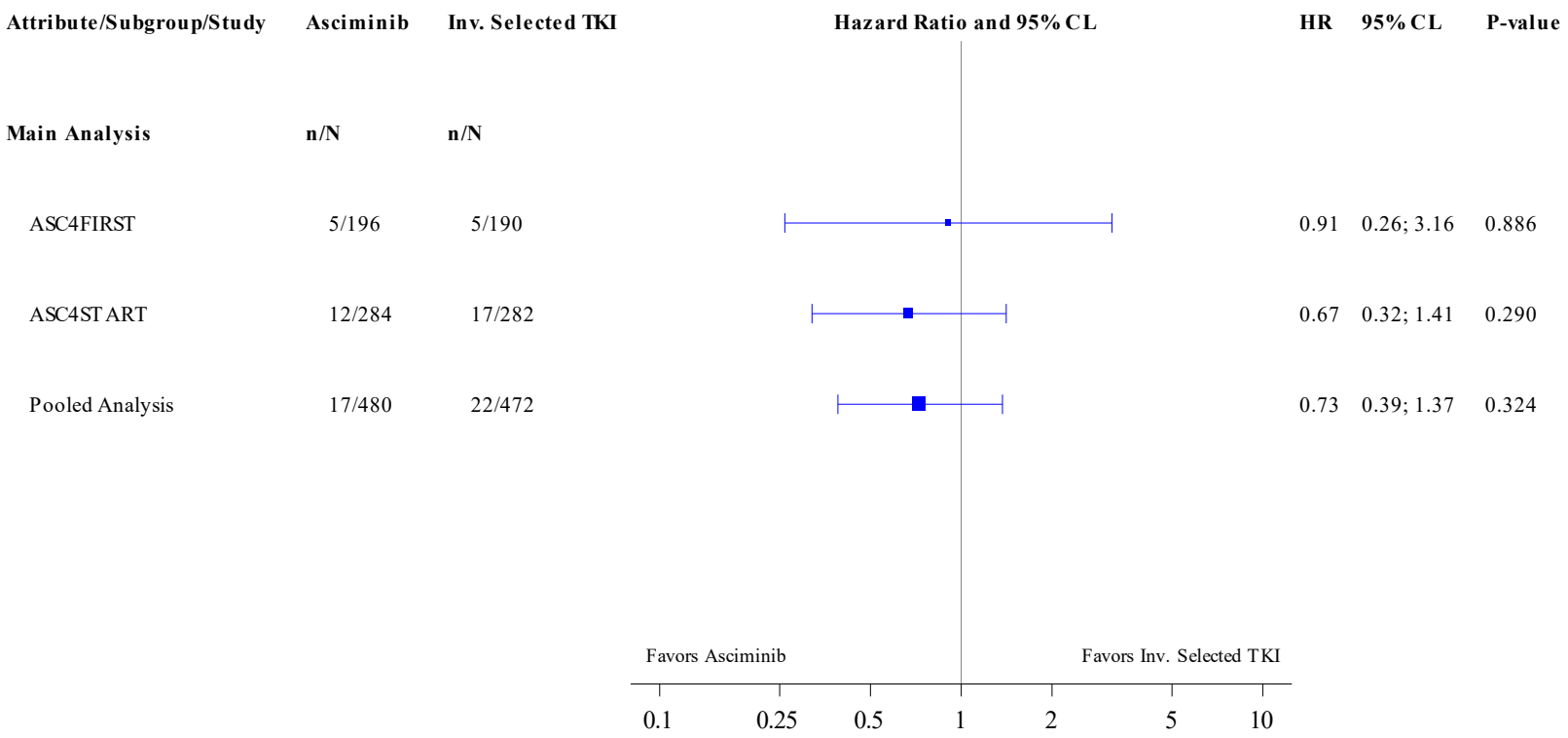
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-185: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	0,73	0,679
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (3,5)	22 (4,7)	[0,39; 1,37]	
			0,324	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-186: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

4.3.1.3.15.3 UE von besonderem Interesse – RCT

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)			
N*	196	190	0,82
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (14,8)	32 (16,8)	[0,50; 1,37]
			0,451
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [25,3; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)			
N*	196	190	0,98
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	2 (1,1)	[0,14; 6,99]
			0,986
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial occlusive events; AOE)			
N*	196	190	1,64
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,0)	2 (1,1)	[0,30; 8,99]
			0,567

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Herzinsuffizienz			
N*	196	190	0,18
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	2 (1,1)	[0,00; 7,26]
			0,132
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ödeme und Flüssigkeitsretention			
N*	196	190	0,28
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (4,6)	27 (14,2)	[0,13; 0,60]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [29,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gastrointestinale Toxizität			
N*	196	190	0,76
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	77 (39,3)	87 (45,8)	[0,56; 1,04]
			0,085
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	2,3 [1,1; 8,3]	1,4 [0,3; 1,9]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [9,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

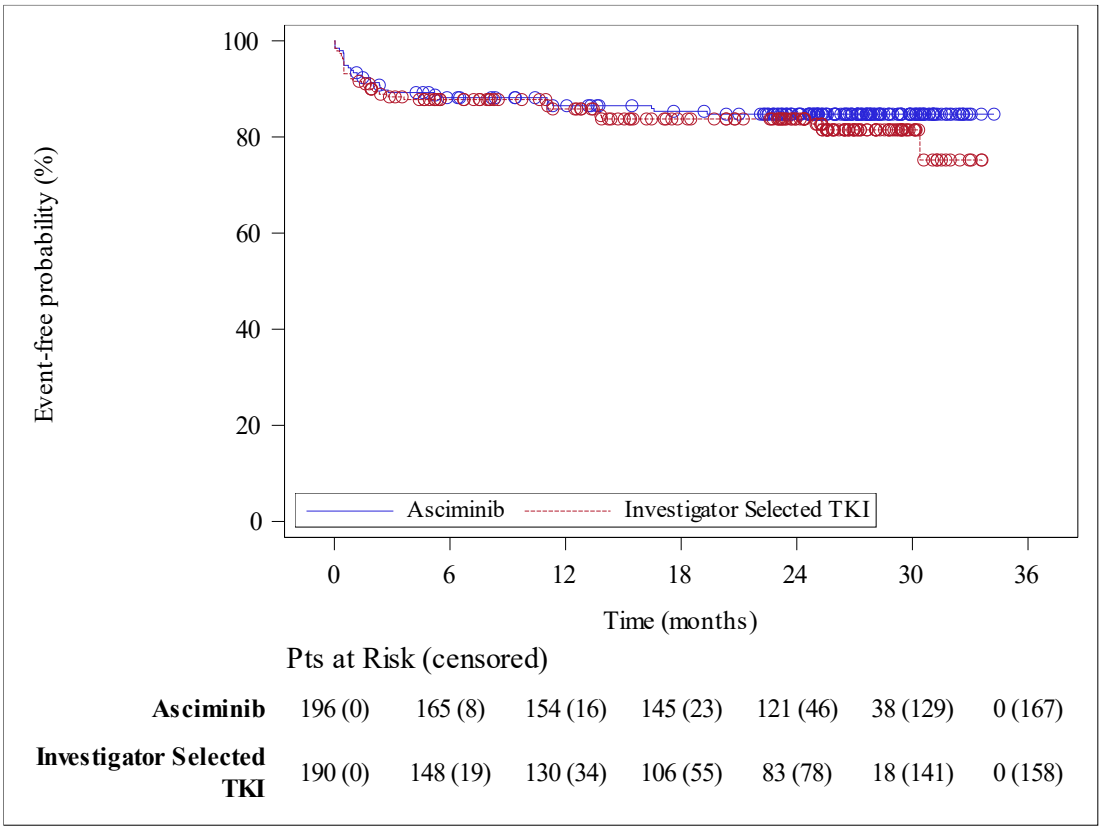
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Blutung			
N*	196	190	0,55
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,6)	20 (10,5)	[0,27; 1,12]
			0,094
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion			
N*	196	190	0,22
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (0,5)	[0,00; 19,57]
			0,210
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)			
N*	196	190	1,50
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (3,6)	4 (2,1)	[0,44; 5,15]
			0,516
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)			
N*	196	190	0,68
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (20,4)	51 (26,8)	[0,45; 1,03]
			0,069

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [16,6; n.b.]	11,1 [2,8; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Überempfindlichkeit			
N*	196	190	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	52 (26,5)	83 (43,7)	[0,34; 0,68]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	14,3 [6,6; n.b.]	0,9 [0,5; 1,9]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [11,3; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen			
N*	196	190	0,96
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (7,7)	14 (7,4)	[0,46; 1,99]
			0,914
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Erythropenie)			
N*	196	190	0,45
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (12,8)	49 (25,8)	[0,28; 0,73]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	13,8 [1,9; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Myelosuppression (Leukopenie)			
N*	196	190	0,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	63 (32,1)	76 (40,0)	[0,57; 1,12]
			0,192
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,7 [1,4; 3,1]	1,5 [1,0; 2,3]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Thrombozytopenie)			
N*	196	190	0,85
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (28,1)	62 (32,6)	[0,59; 1,23]
			0,402
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,4 [1,0; n.b.]	1,2 [1,0; 2,4]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Phototoxizität			
N*	196	190	1,36
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	2 (1,1)	[0,23; 8,15]
			0,738
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
QTc-Verlängerung			
N*	196	190	0,83
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,0)	4 (2,1)	[0,21; 3,33]
			0,798

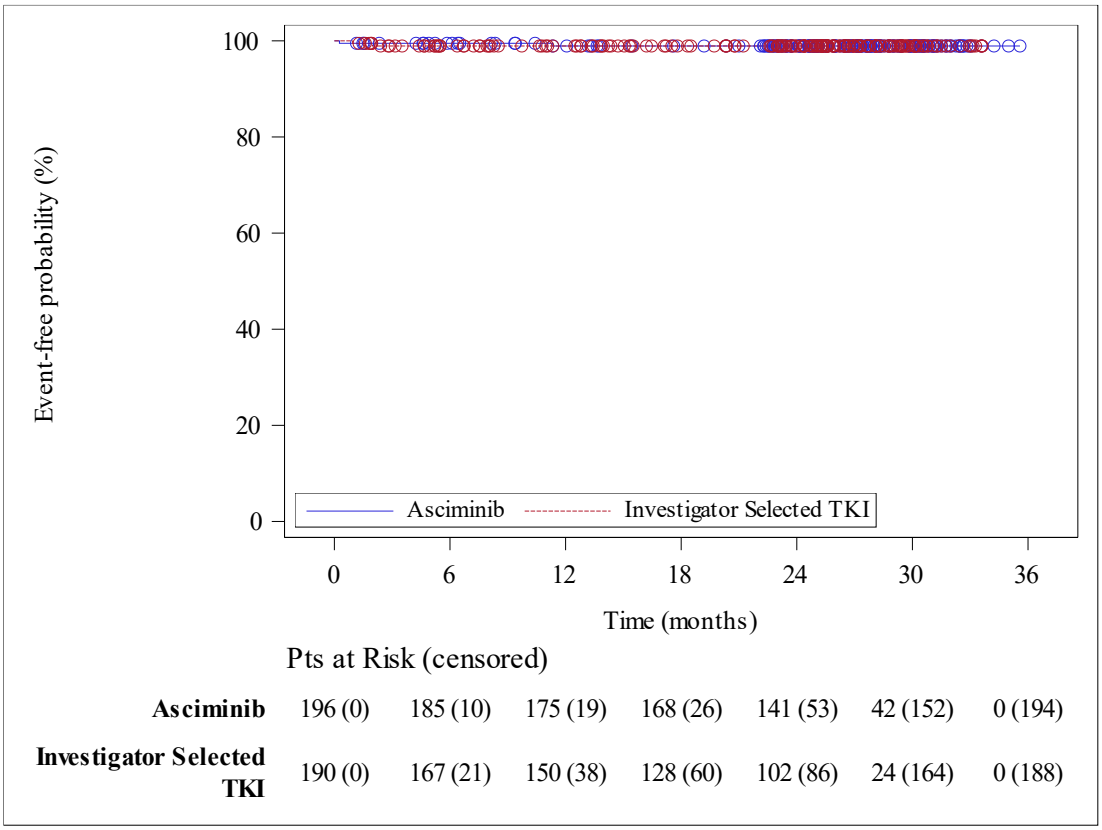
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Reproduktive Toxizität			
N*	196	190	1,31
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	2 (1,1)	[0,22; 7,90]
			0,767
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



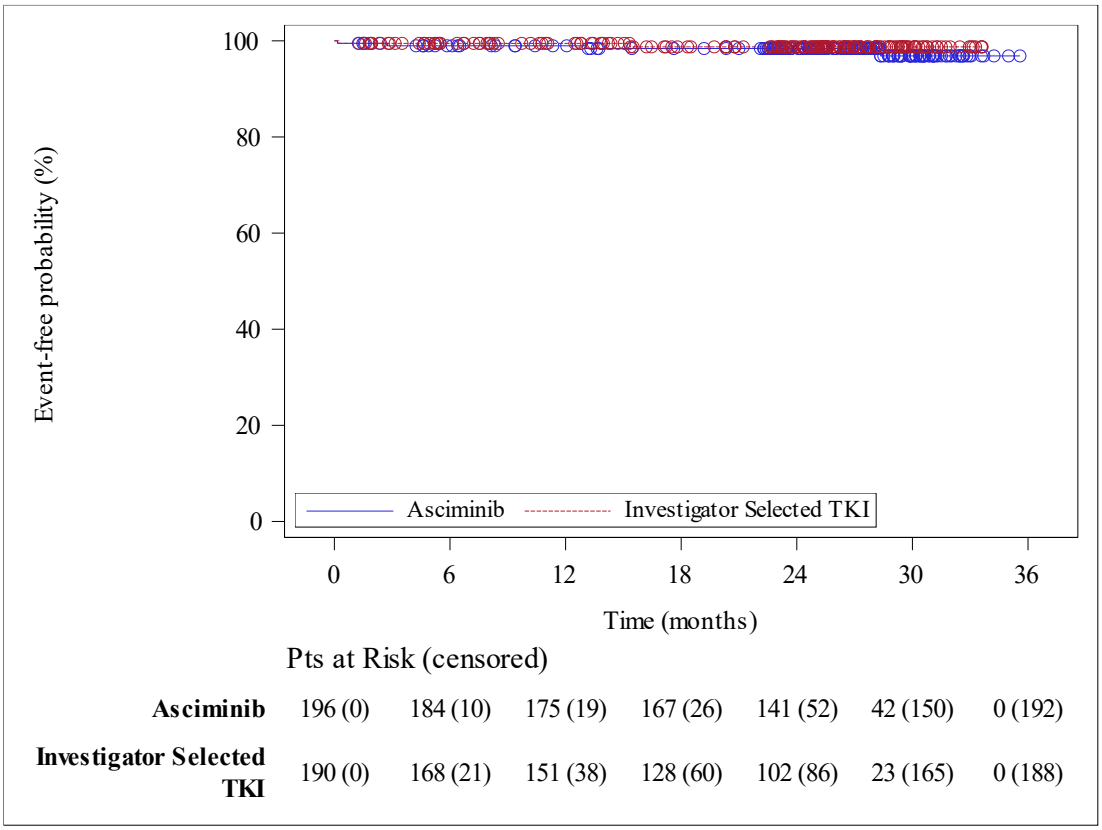
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [einschließlich isolierte Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST

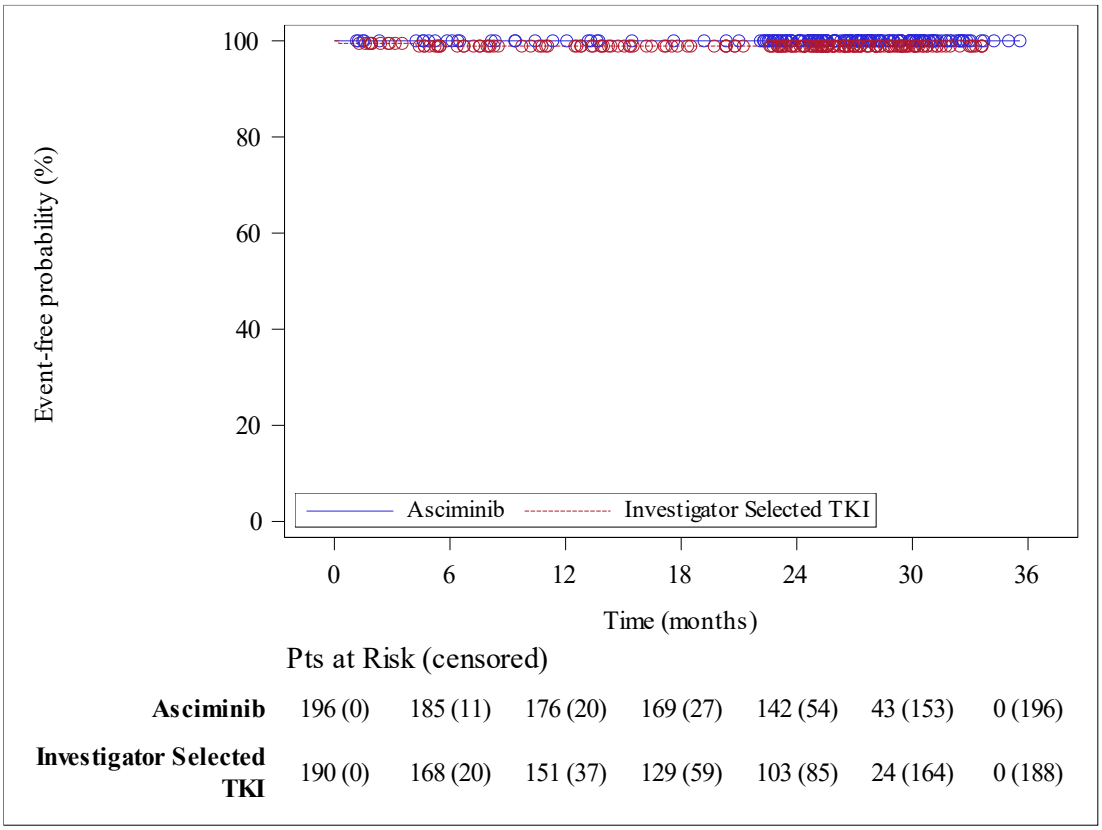


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	184 (10)	175 (19)	167 (26)	141 (52)	42 (150)	0 (192)
Investigator Selected TKI	190 (0)	168 (21)	151 (38)	128 (60)	102 (86)	23 (165)	0 (188)

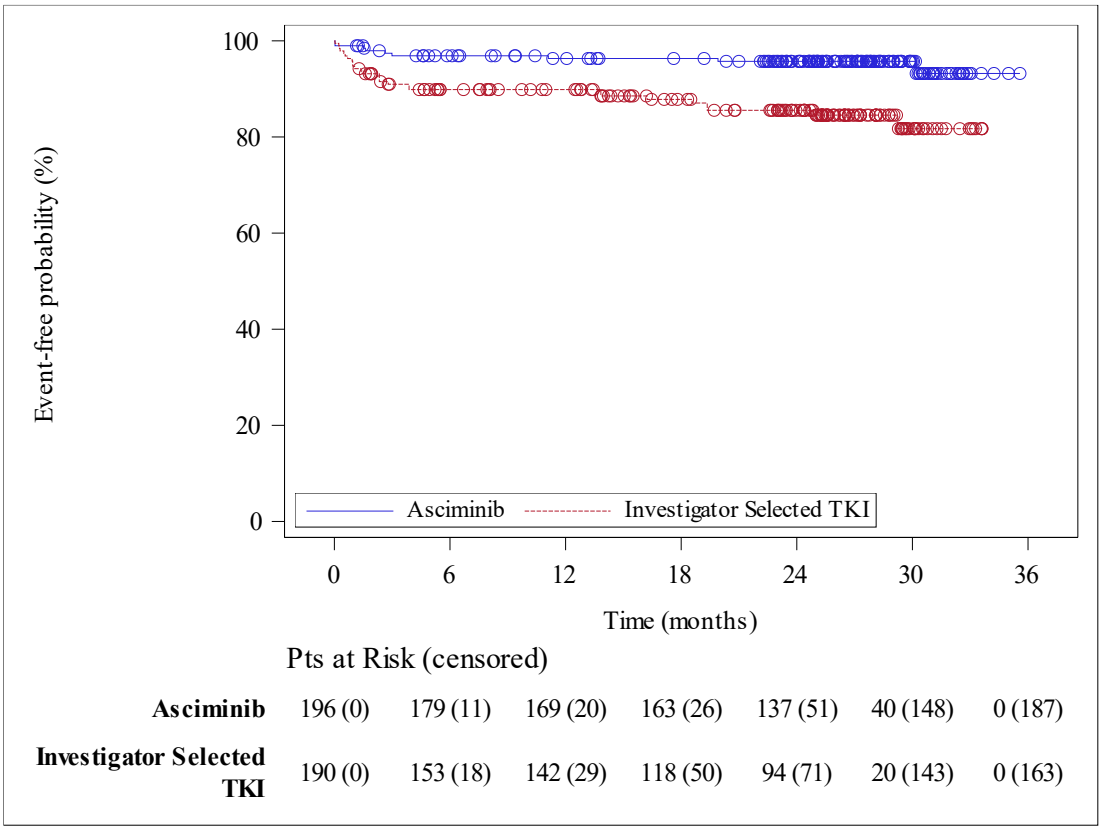
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4FIRST



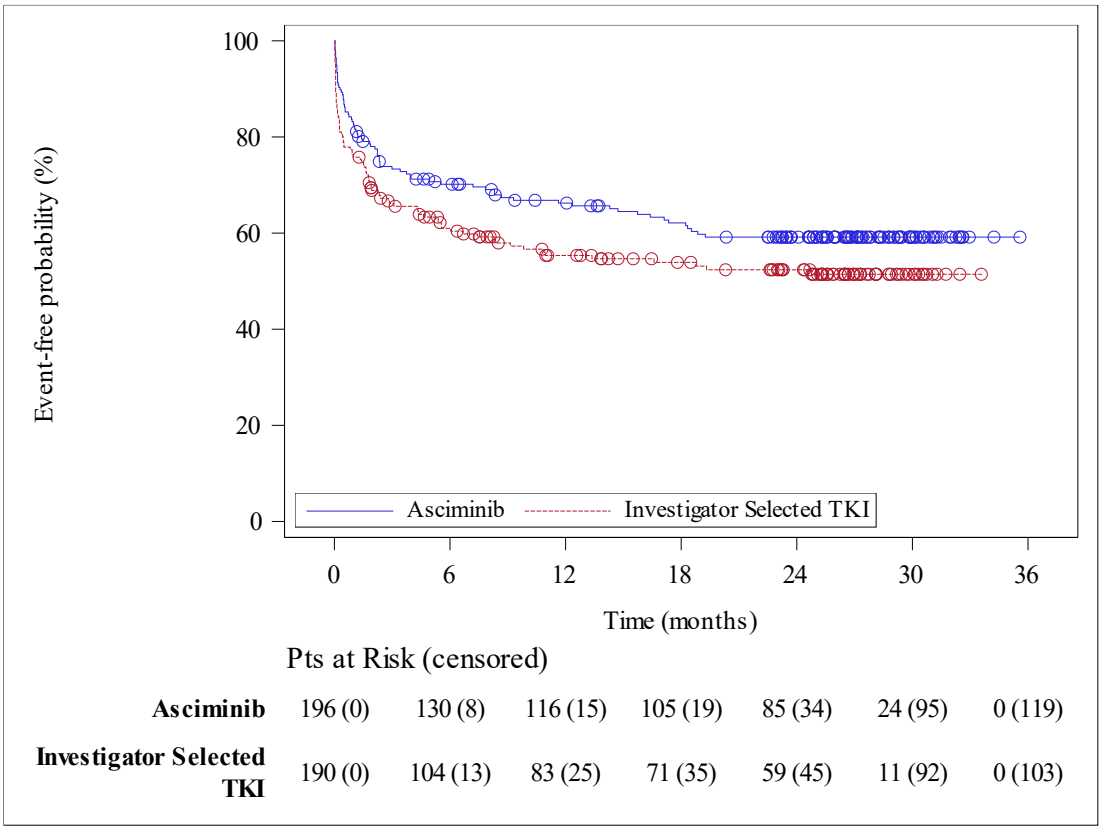
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Herzinsuffizienz) – ASC4FIRST



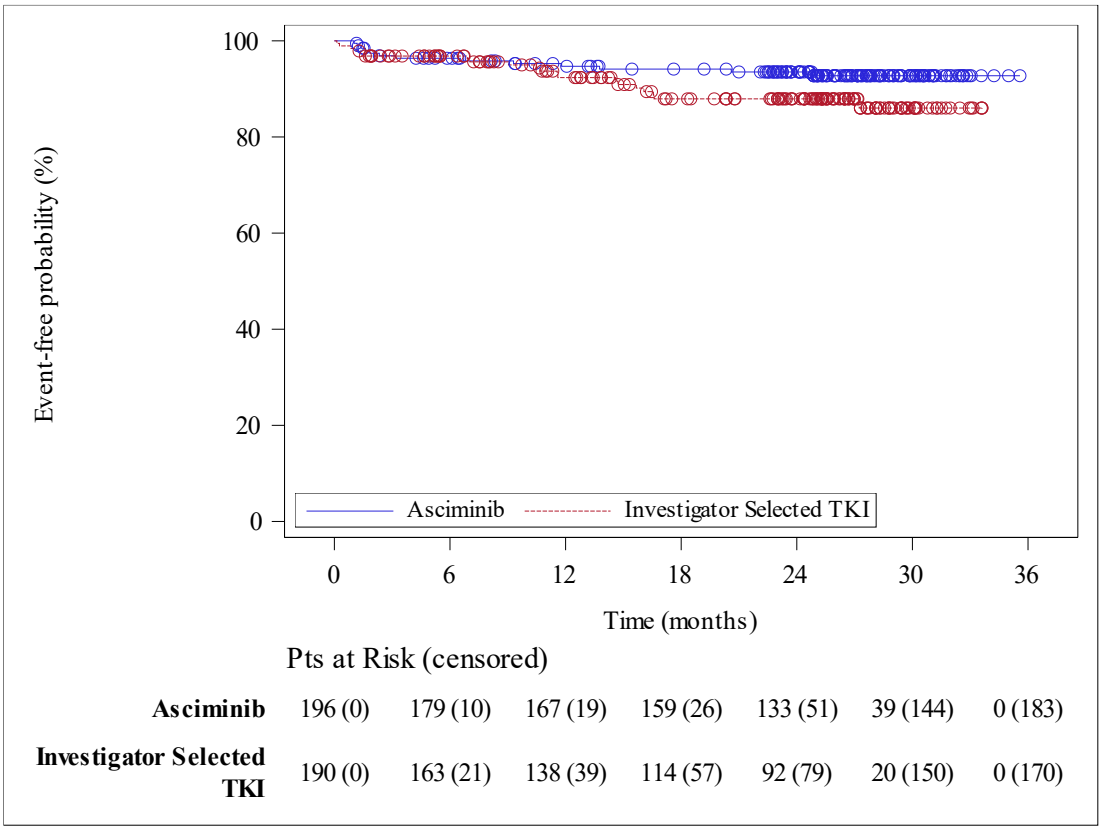
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4FIRST



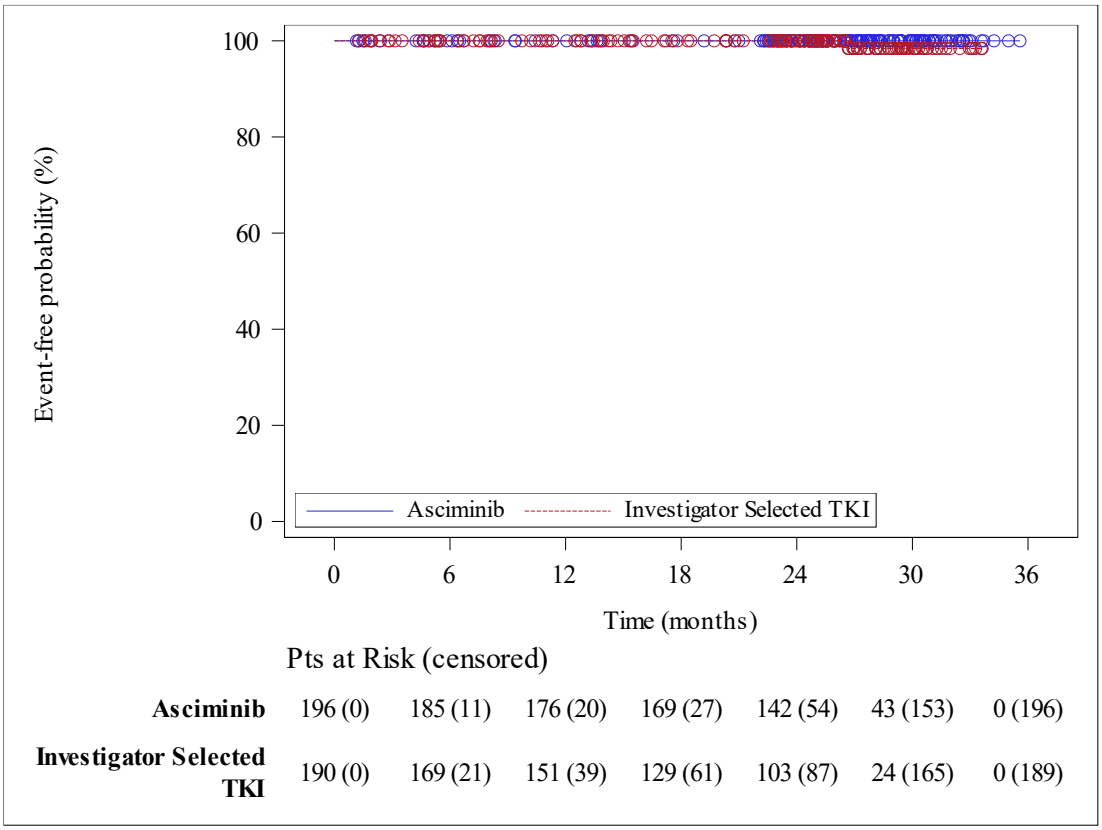
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Toxizität) – ASC4FIRST



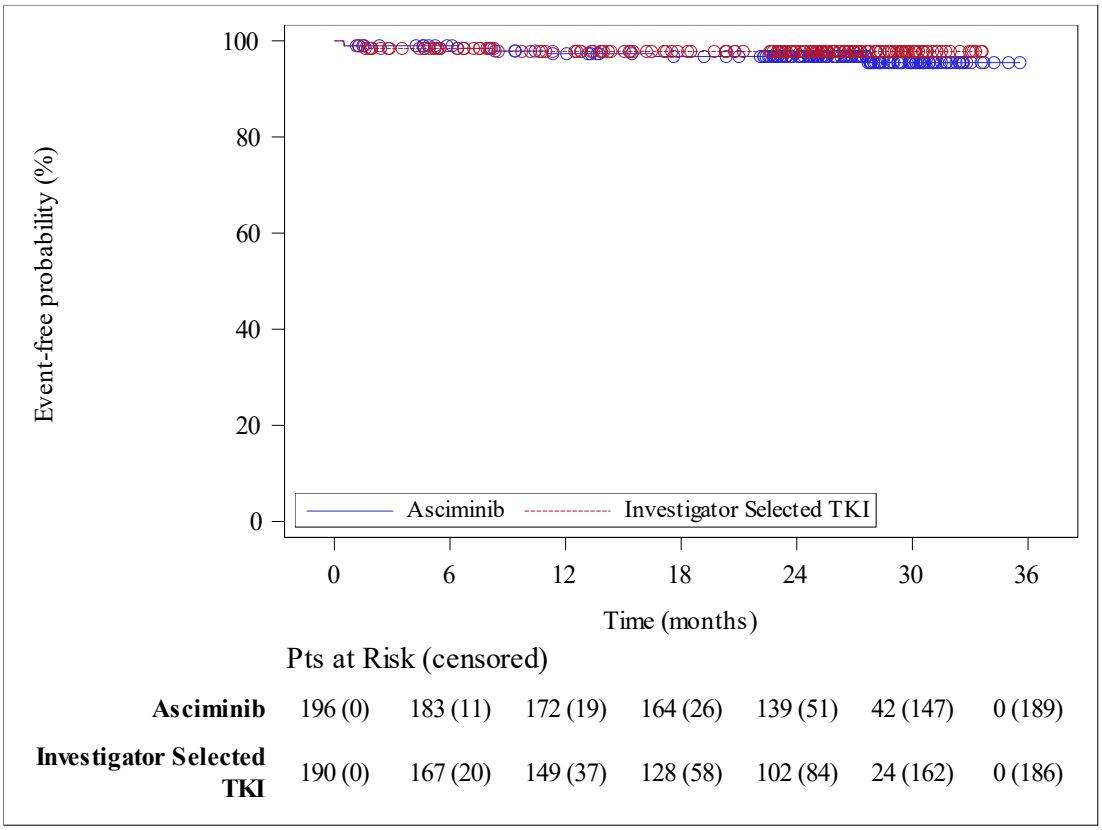
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung) – ASC4FIRST



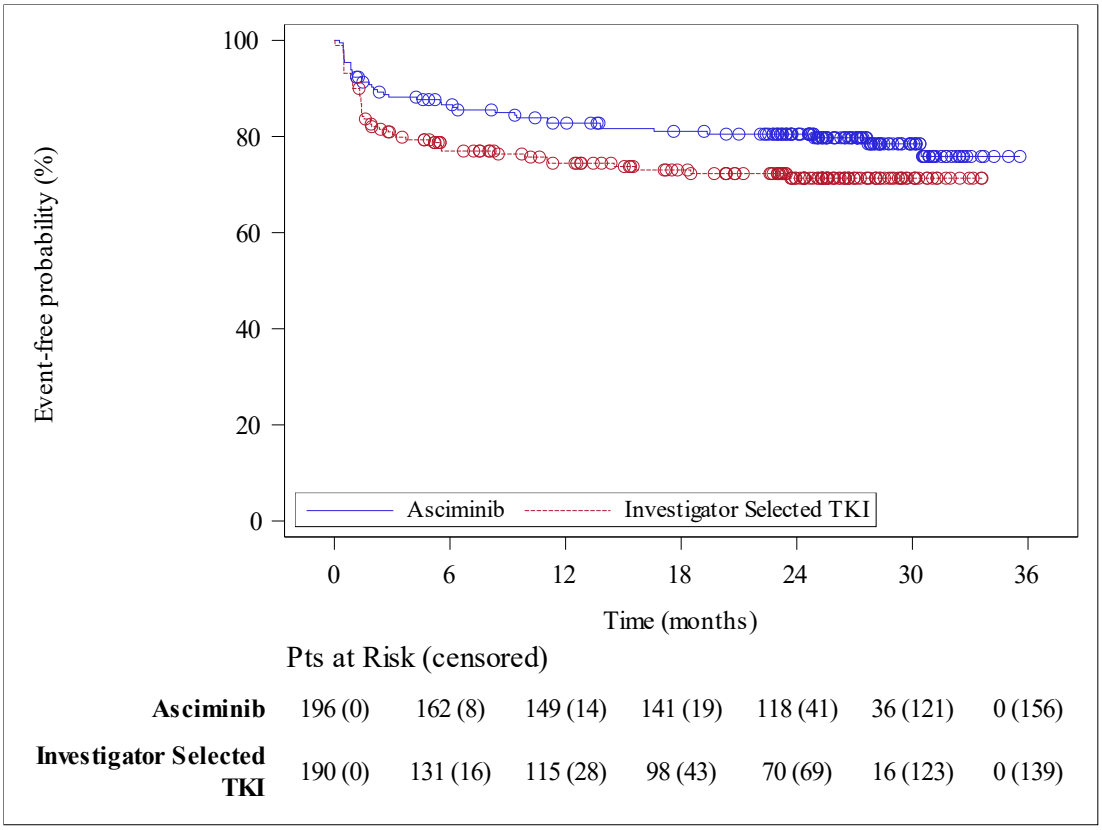
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST

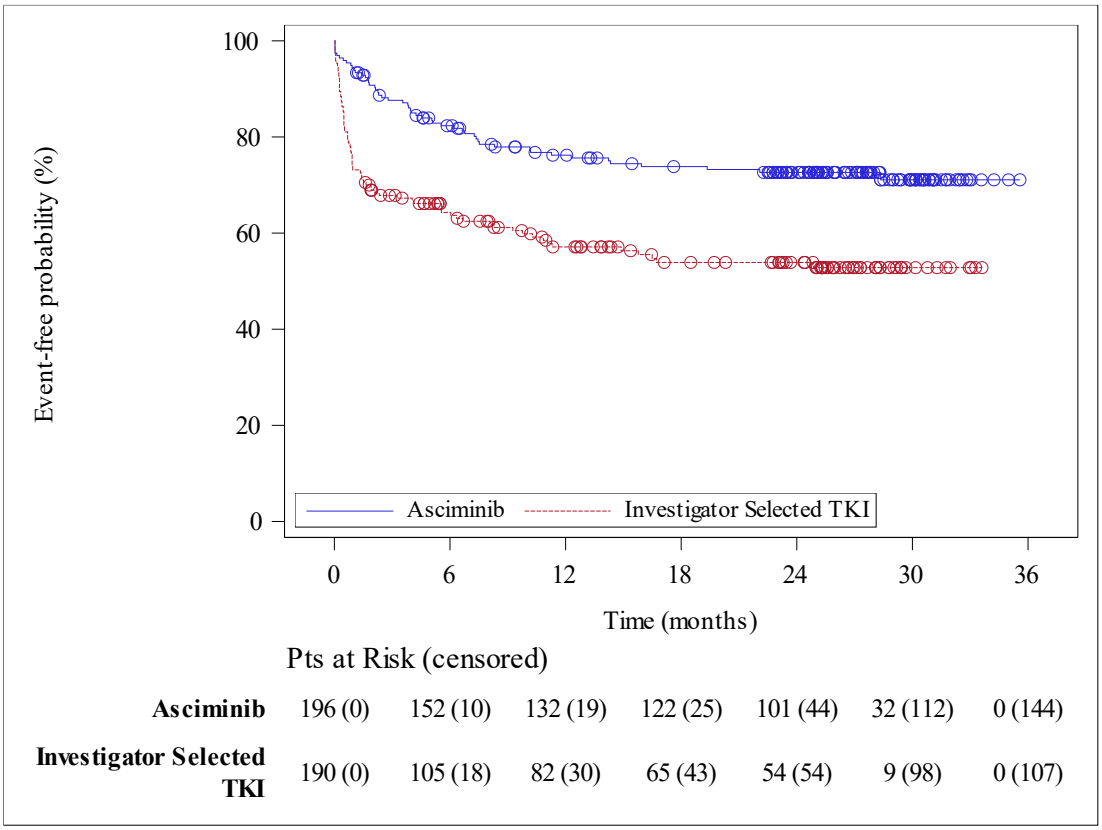


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	162 (8)	149 (14)	141 (19)	118 (41)	36 (121)	0 (156)
Investigator Selected TKI	190 (0)	131 (16)	115 (28)	98 (43)	70 (69)	16 (123)	0 (139)

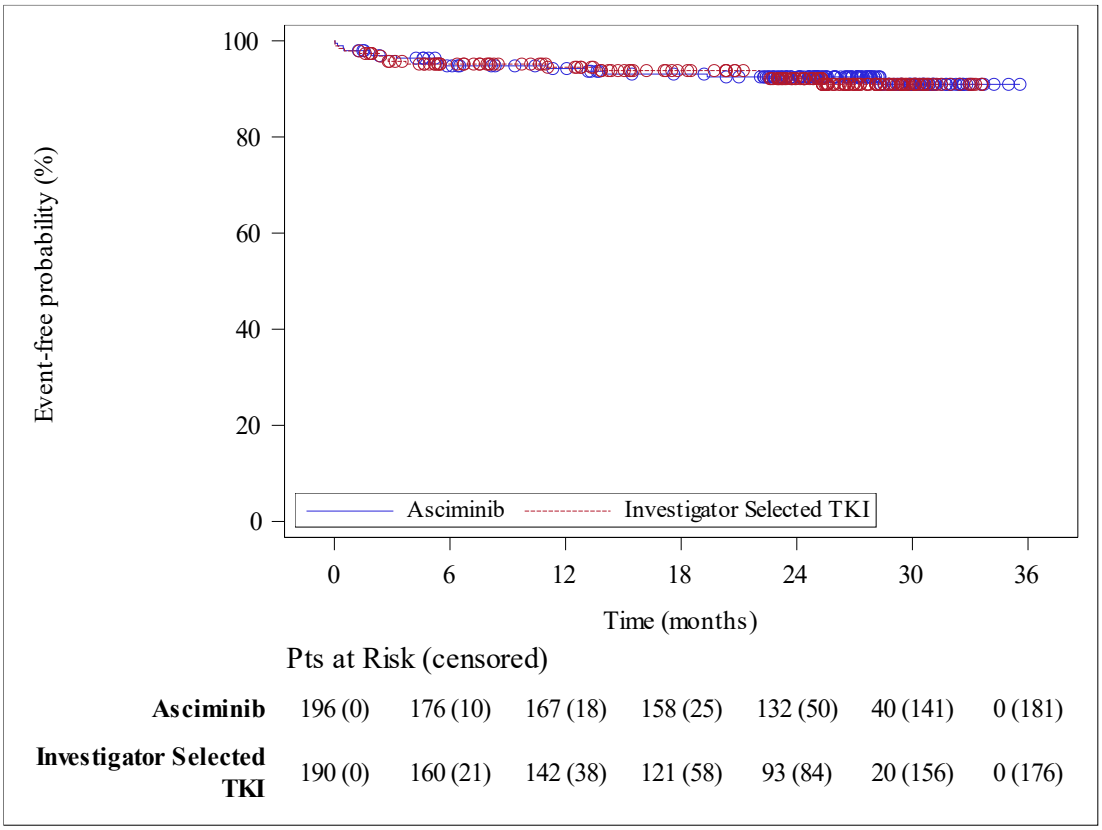
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4FIRST



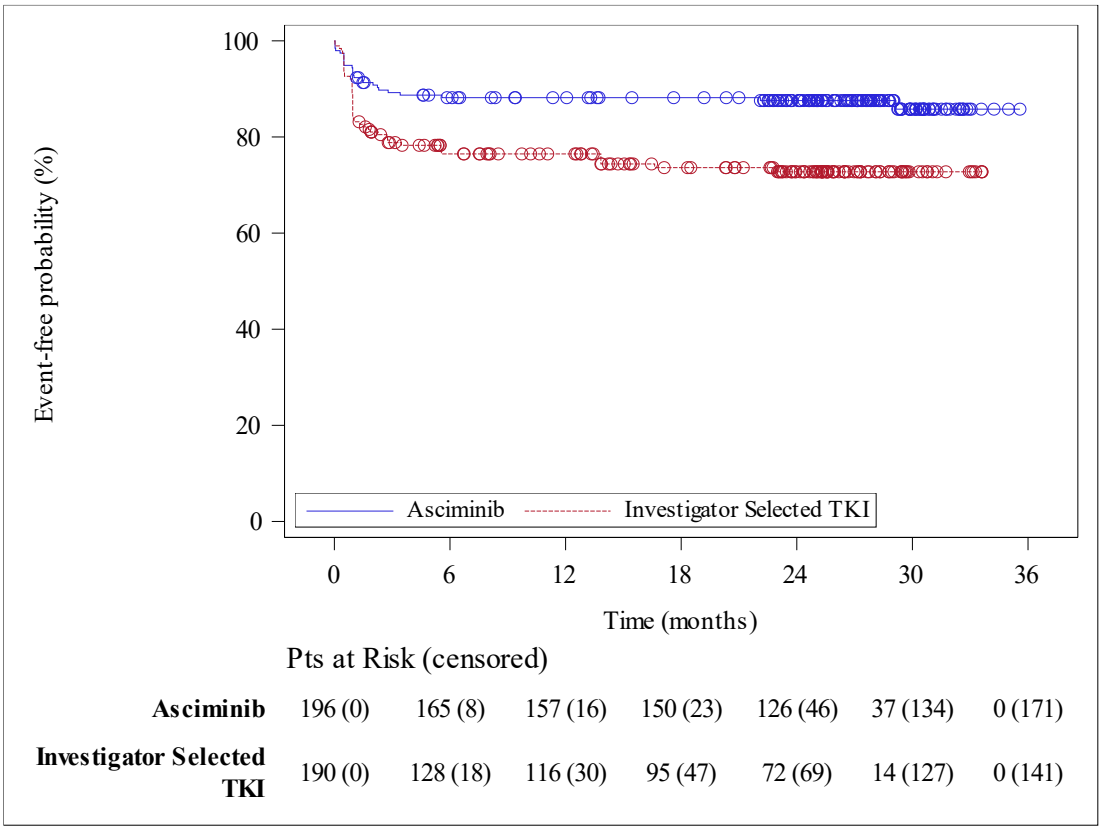
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit) – ASC4FIRST



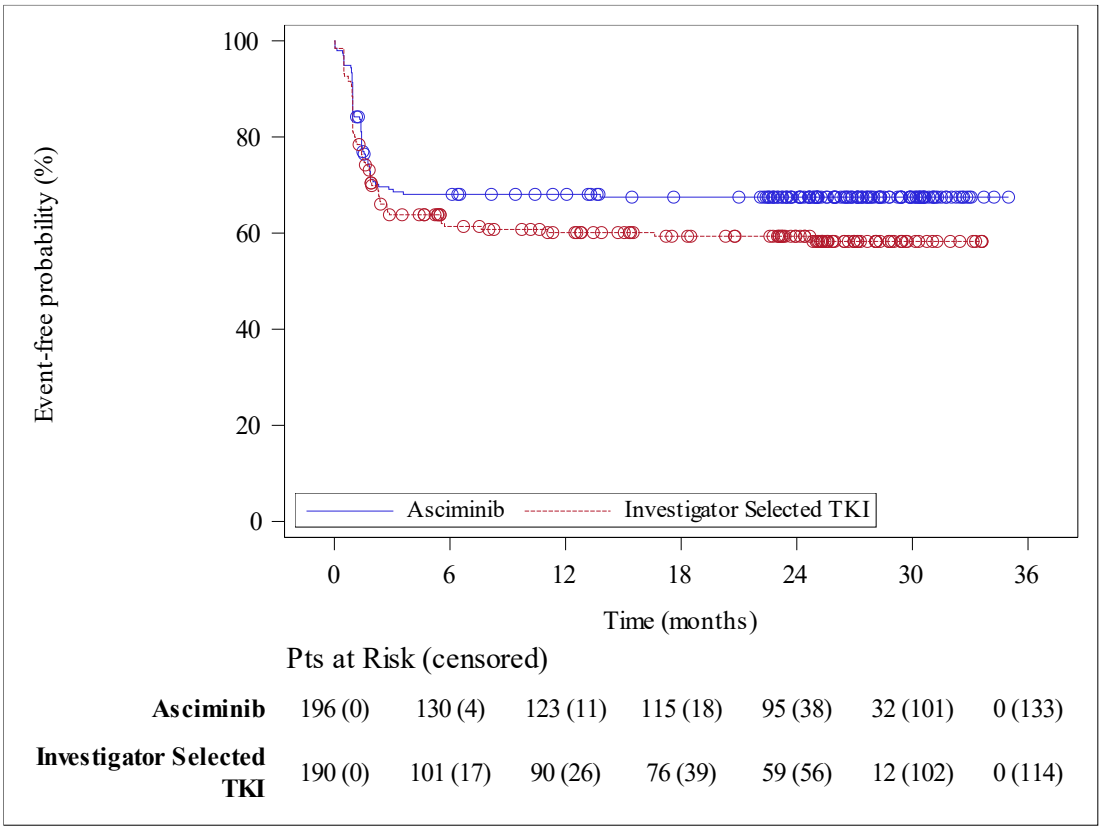
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4FIRST



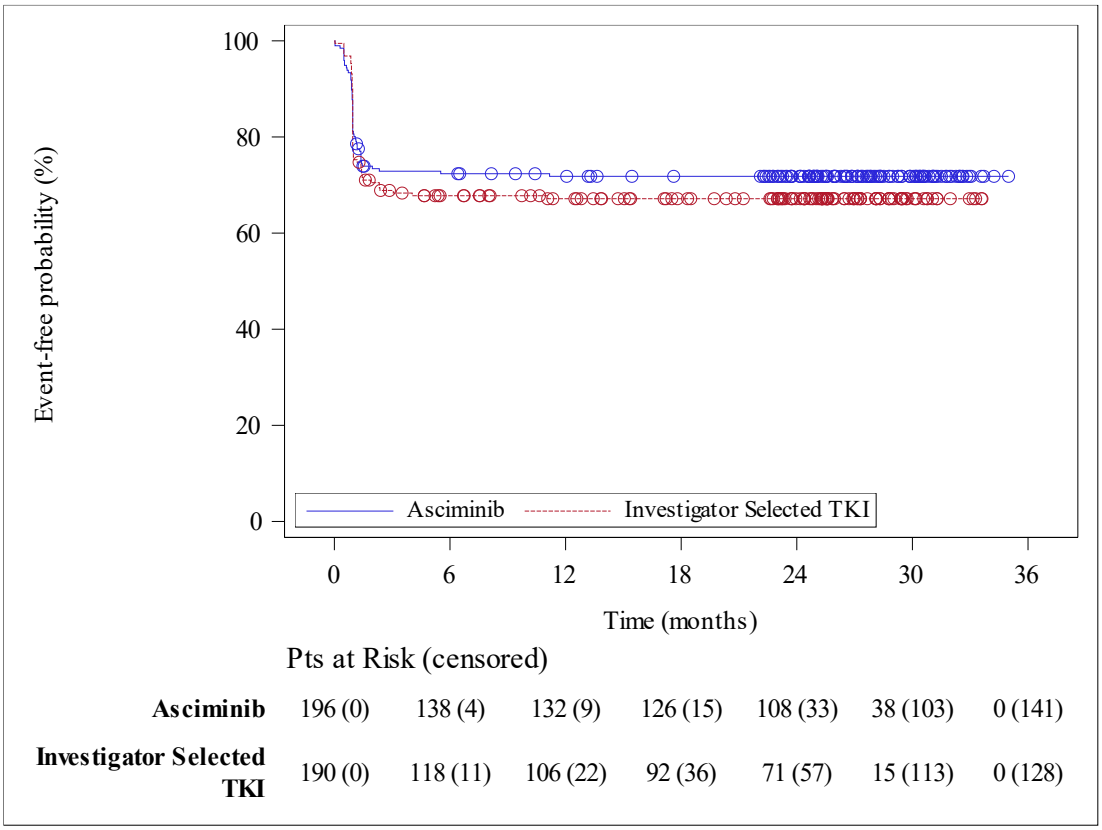
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4FIRST



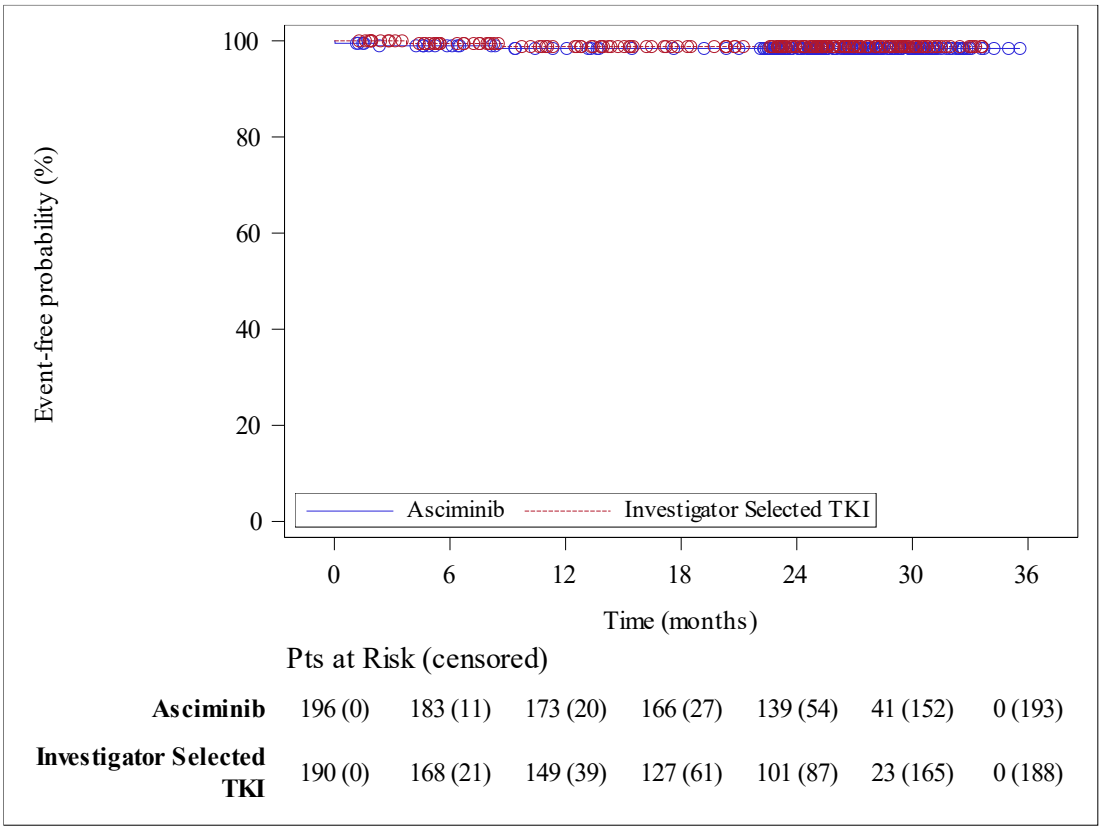
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4FIRST



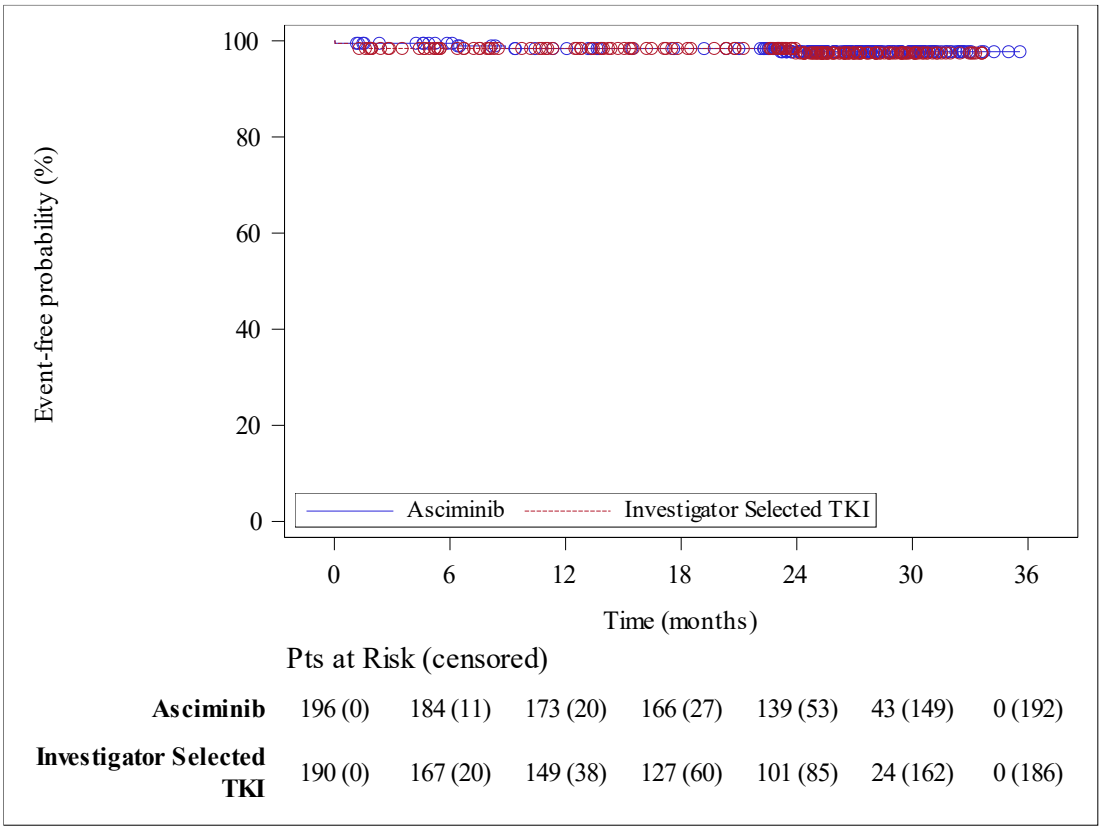
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4FIRST



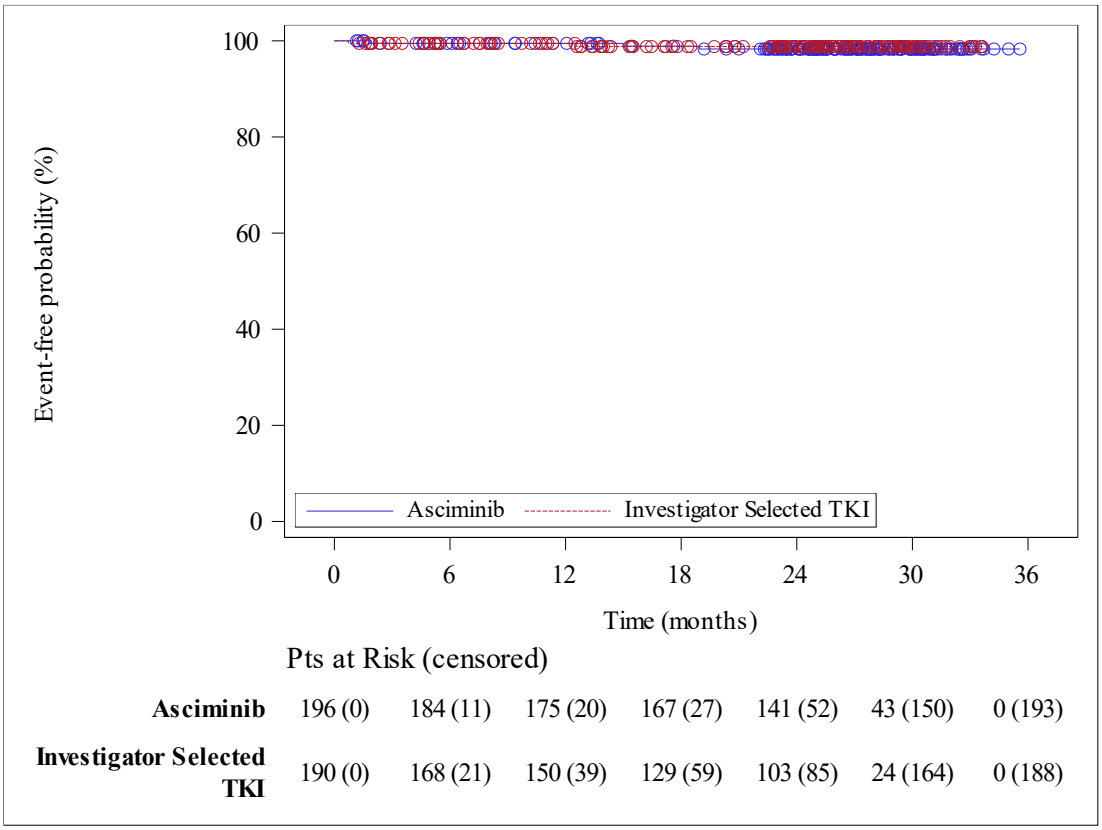
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Phototoxizität) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (QTc-Verlängerung) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (reproduktive Toxizität) – ASC4FIRST

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)			
N*	196	190	0,79
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (13,3)	30 (15,8)	[0,47; 1,35]
			0,392
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [25,7; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)			
N*	196	190	0,17
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	2 (1,1)	[0,00; 7,22]
			0,129
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial occlusive events; AOE)			
N*	196	190	1,17
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	2 (1,1)	[0,19; 7,02]
			0,865
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Ödeme und Flüssigkeitsretention			
N*	196	190	0,30
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (4,6)	26 (13,7)	[0,14; 0,64]
			0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gastrointestinale Toxizität			
N*	196	190	0,76
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	77 (39,3)	87 (45,8)	[0,56; 1,04]
			0,085
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	2,3 [1,1; 8,3]	1,4 [0,3; 1,9]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [9,1; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Blutung			
N*	196	190	0,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,6)	18 (9,5)	[0,30; 1,26]
			0,182
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion			
N*	196	190	0,22
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (0,5)	[0,00; 19,57]
			0,210
Perzentile (Monate) [95%-KI]			

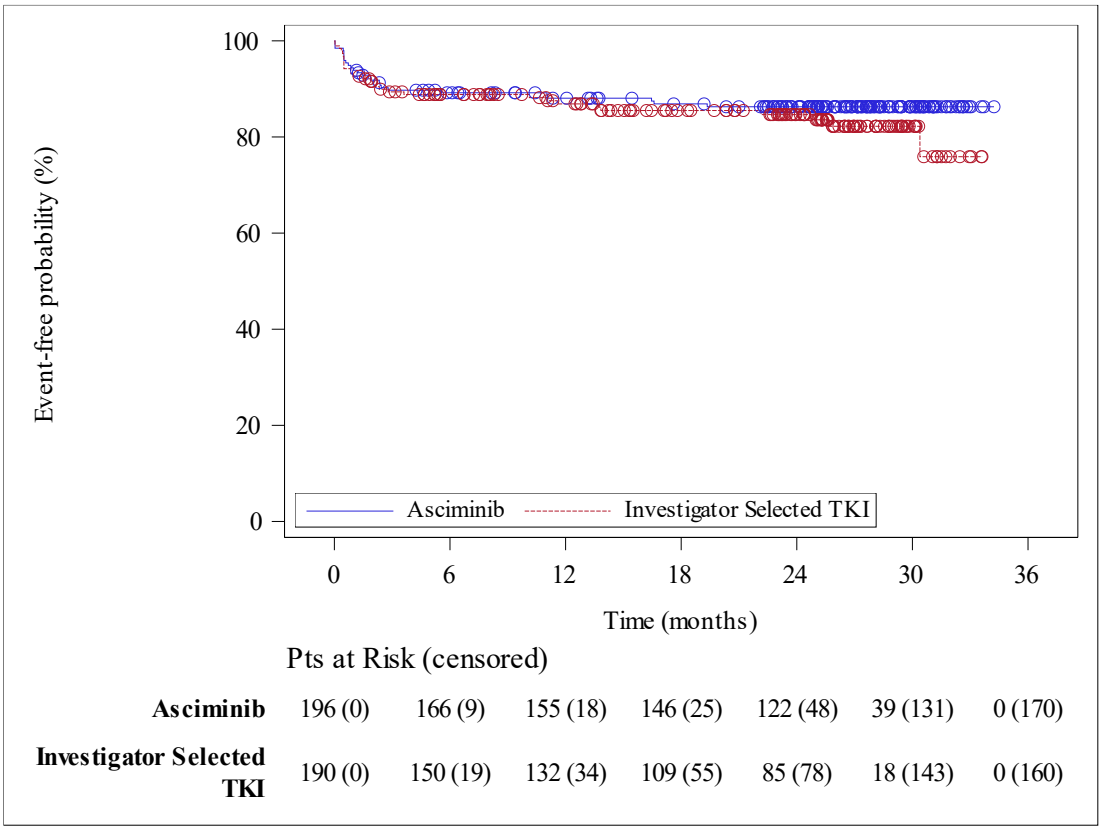
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)			
N*	196	190	1,28
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	4 (2,1)	[0,36; 4,55]
			0,703
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)			
N*	196	190	0,71
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (19,9)	48 (25,3)	[0,46; 1,08]
			0,114
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [19,4; n.b.]	15,6 [3,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Überempfindlichkeit			
N*	196	190	0,47
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (26,0)	83 (43,7)	[0,33; 0,67]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	14,3 [6,8; n.b.]	0,9 [0,7; 1,9]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [11,3; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen			
N*	196	190	0,81

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	12 (6,3)	[0,36; 1,83]
			0,609
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Erythropenie)			
N*	196	190	0,46
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (12,2)	47 (24,7)	[0,28; 0,75]
			0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	16,6 [2,8; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Leukopenie)			
N*	196	190	0,81
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	56 (28,6)	69 (36,3)	[0,57; 1,15]
			0,232
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,7 [1,4; n.b.]	1,9 [1,4; 2,7]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Thrombozytopenie)			
N*	196	190	0,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	50 (25,5)	59 (31,1)	[0,55; 1,17]
			0,256
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	5,5 [1,1; n.b.]	1,4 [1,0; 11,1]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Phototoxizität			
N*	196	190	1,36
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	2 (1,1)	[0,23; 8,15]
			0,738
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
QTc-Verlängerung			
N*	196	190	0,58
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	3 (1,6)	[0,10; 3,47]
			0,549
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Reproduktive Toxizität			
N*	196	190	0,87
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	2 (1,1)	[0,12; 6,22]
			0,887
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

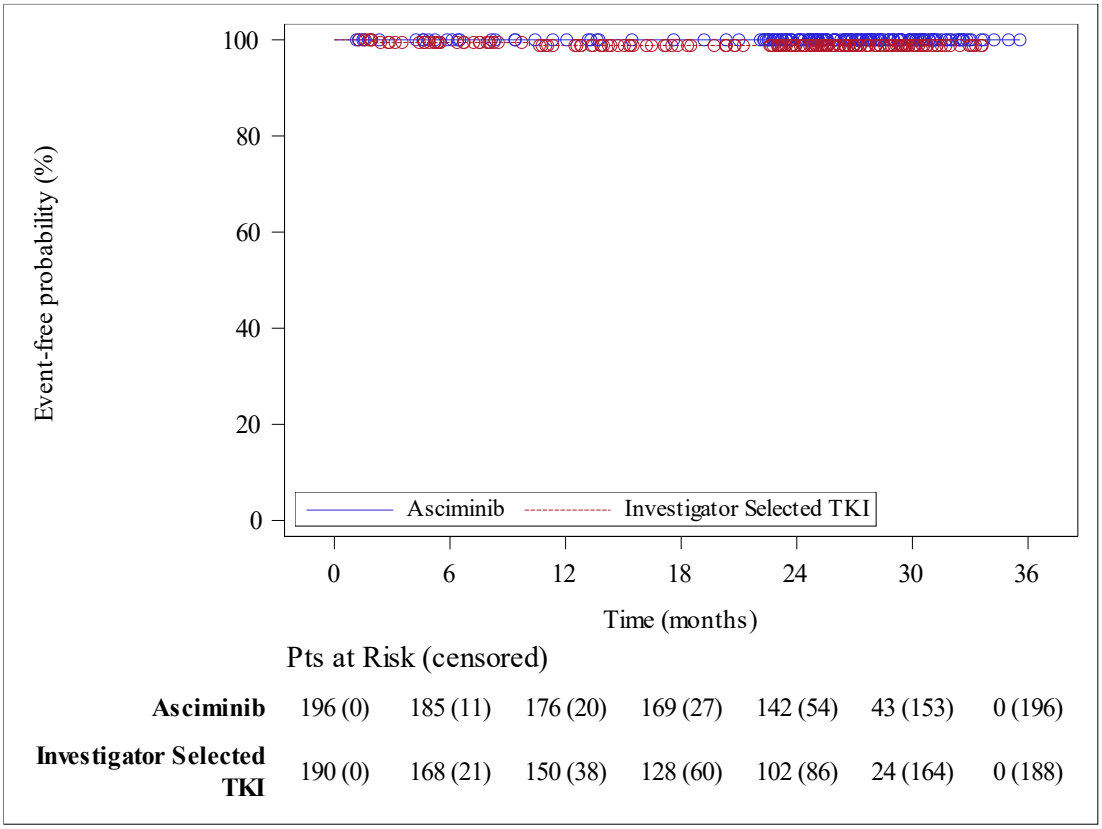
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



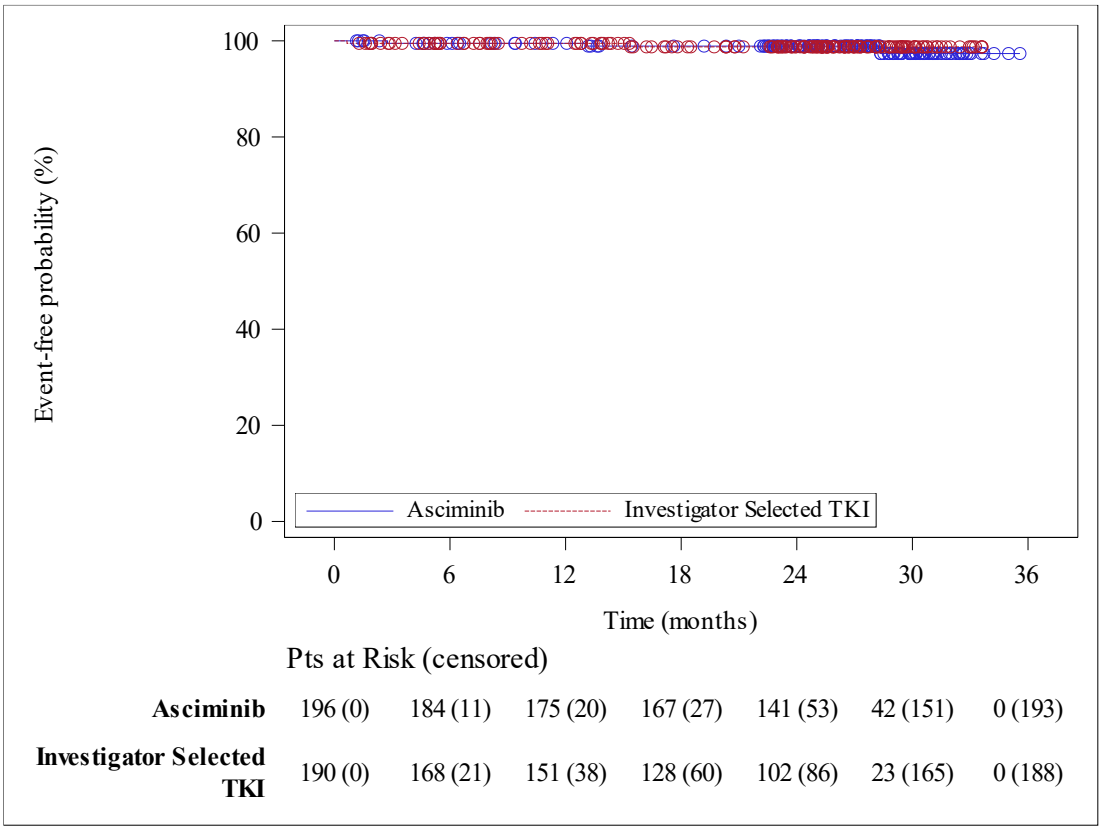
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4FIRST



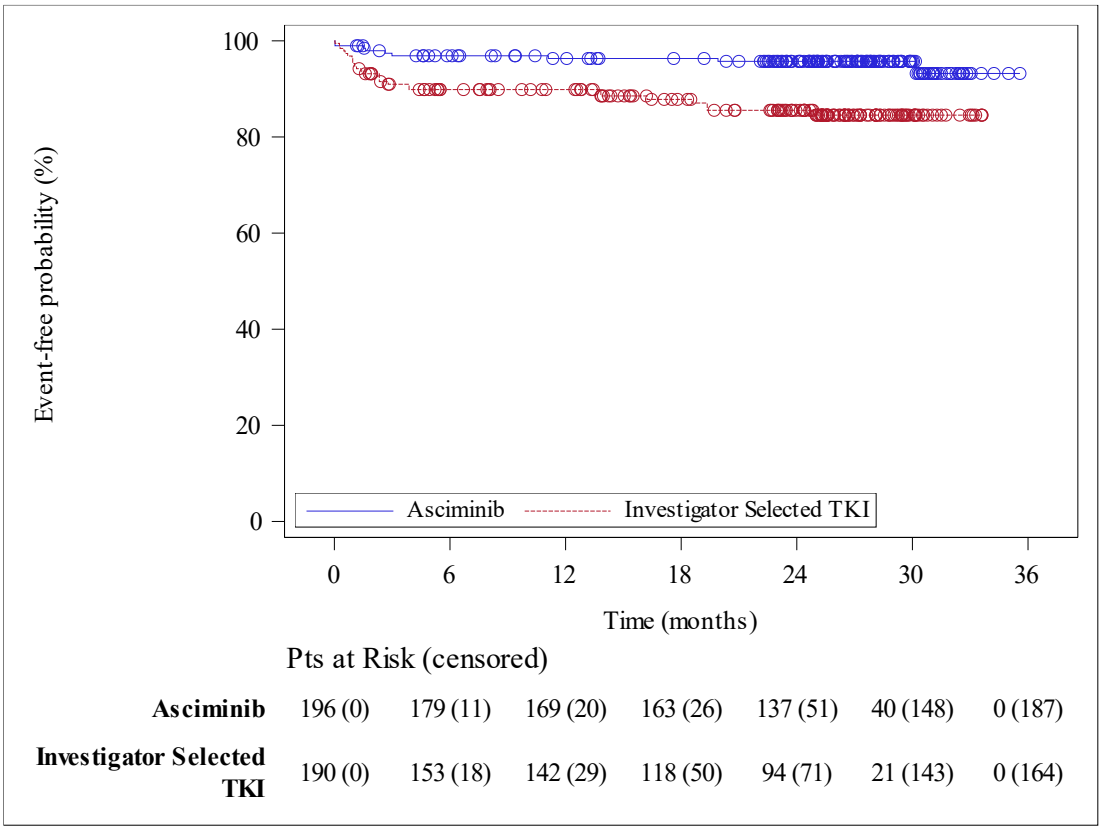
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST



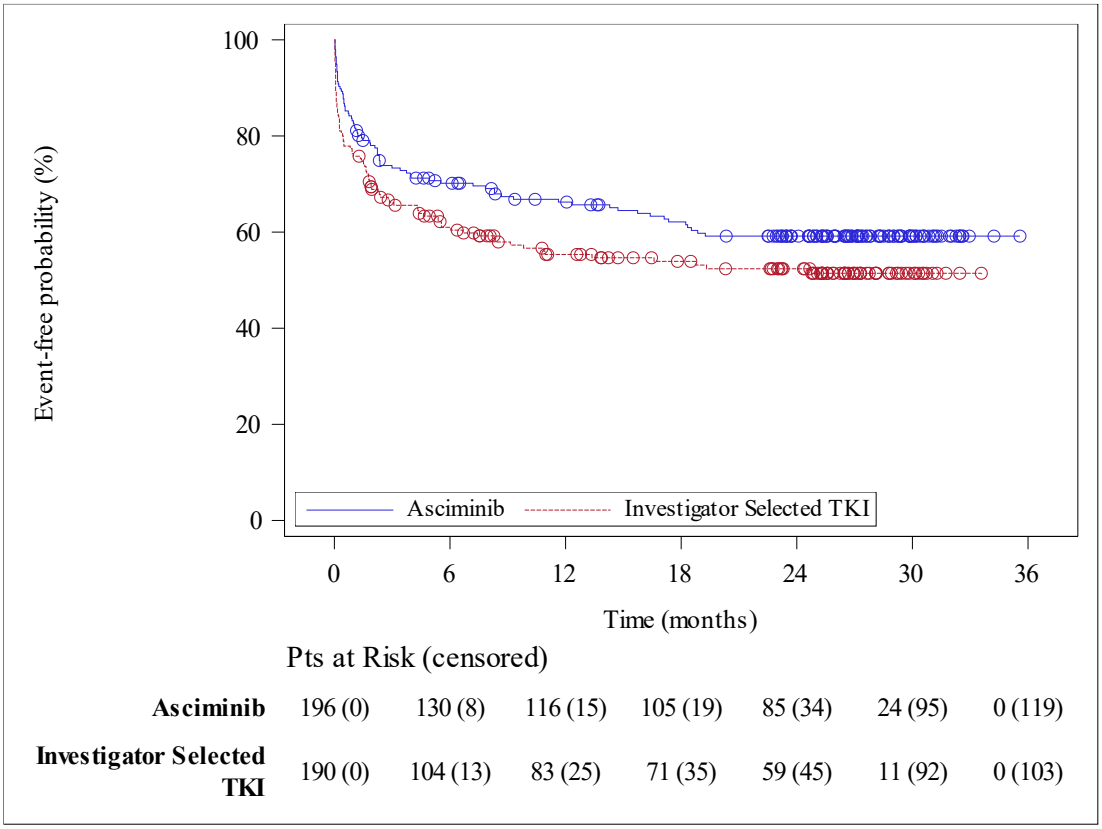
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4FIRST



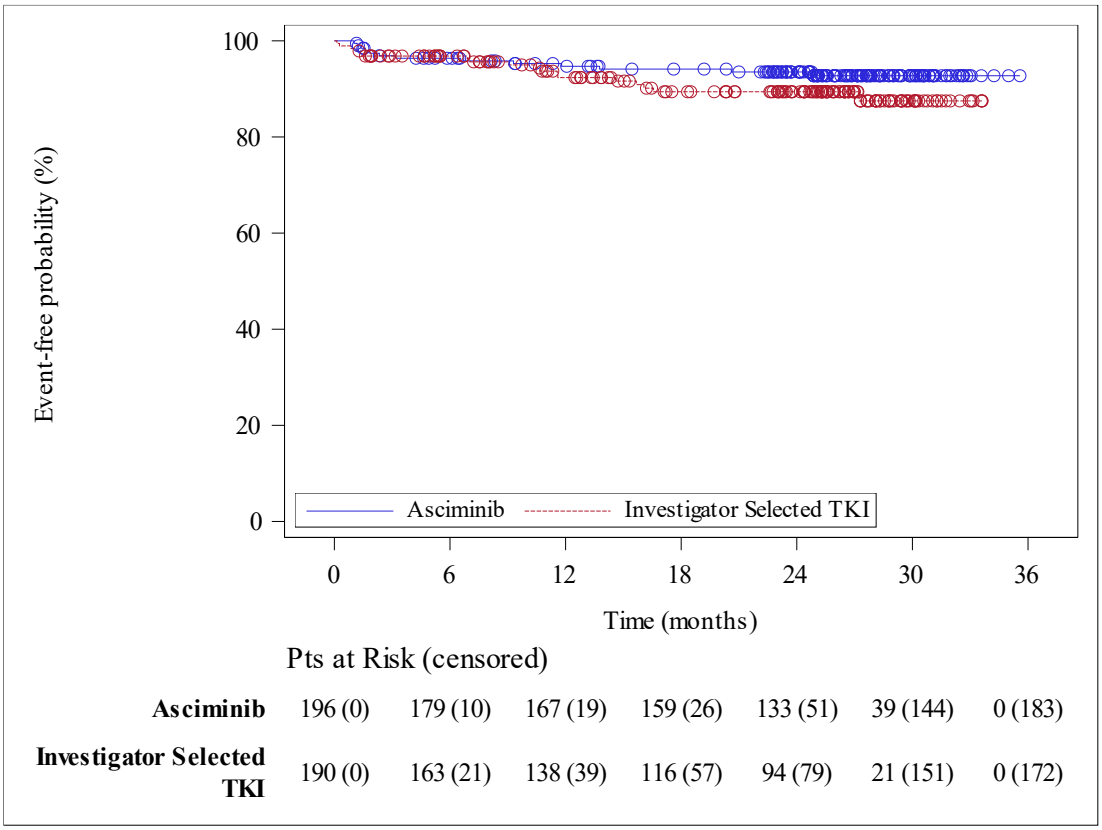
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4FIRST



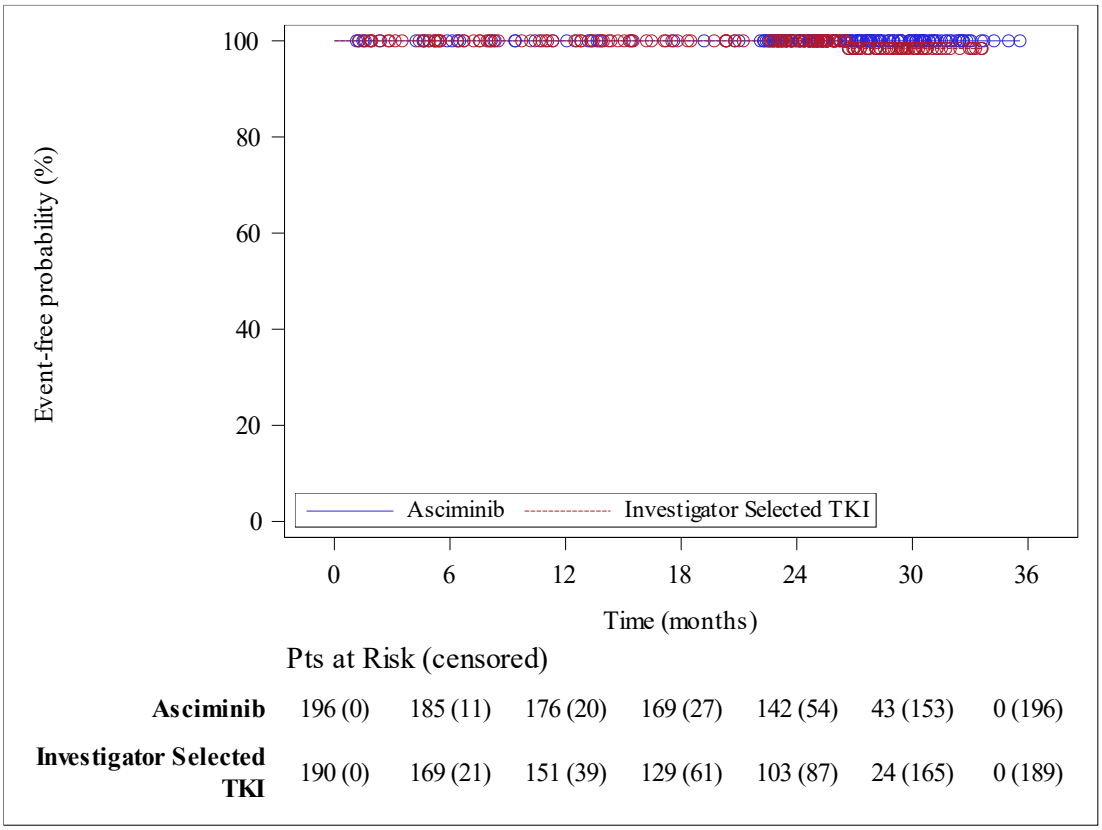
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (gastrointestinale Toxizität) – ASC4FIRST



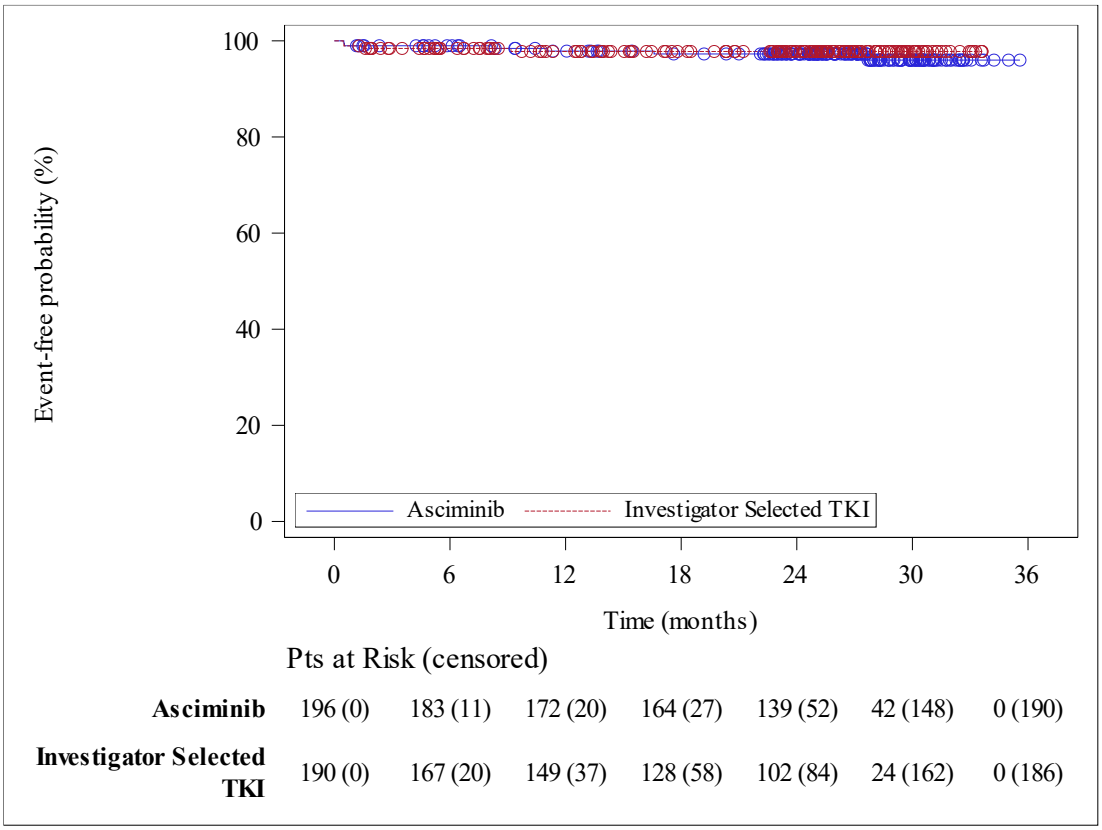
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Blutung) – ASC4FIRST



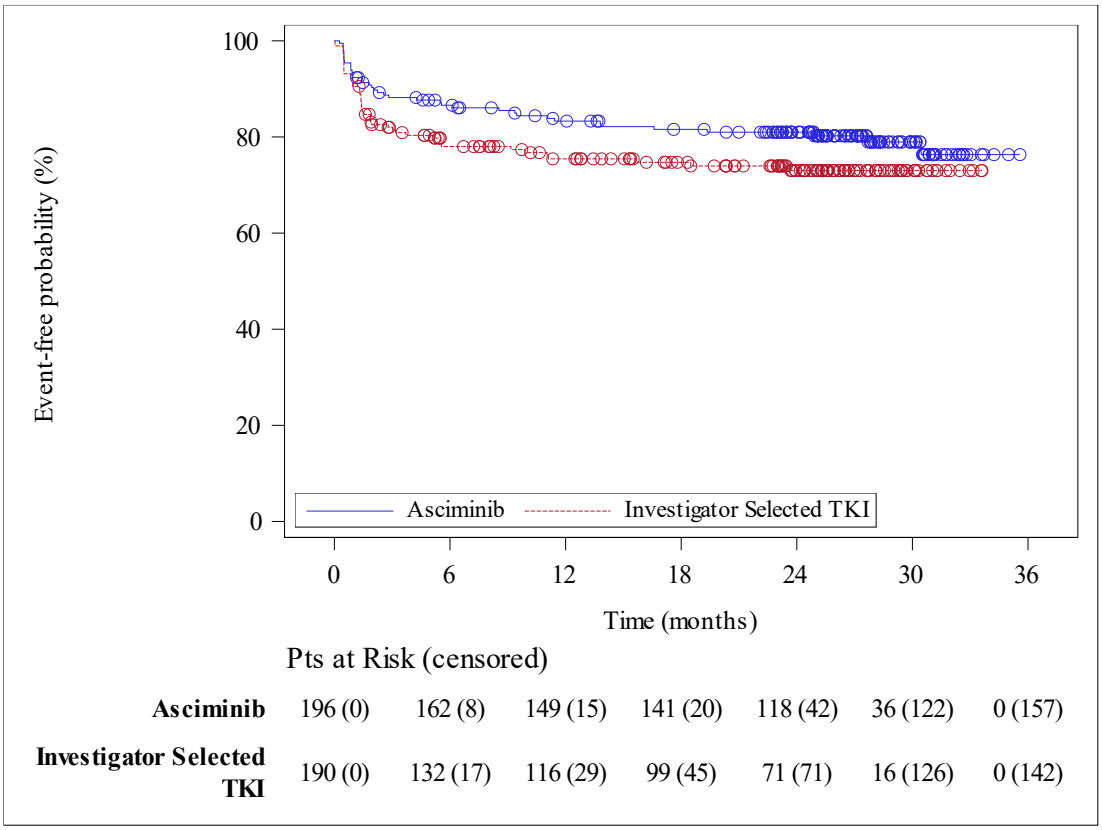
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion) – ASC4FIRST



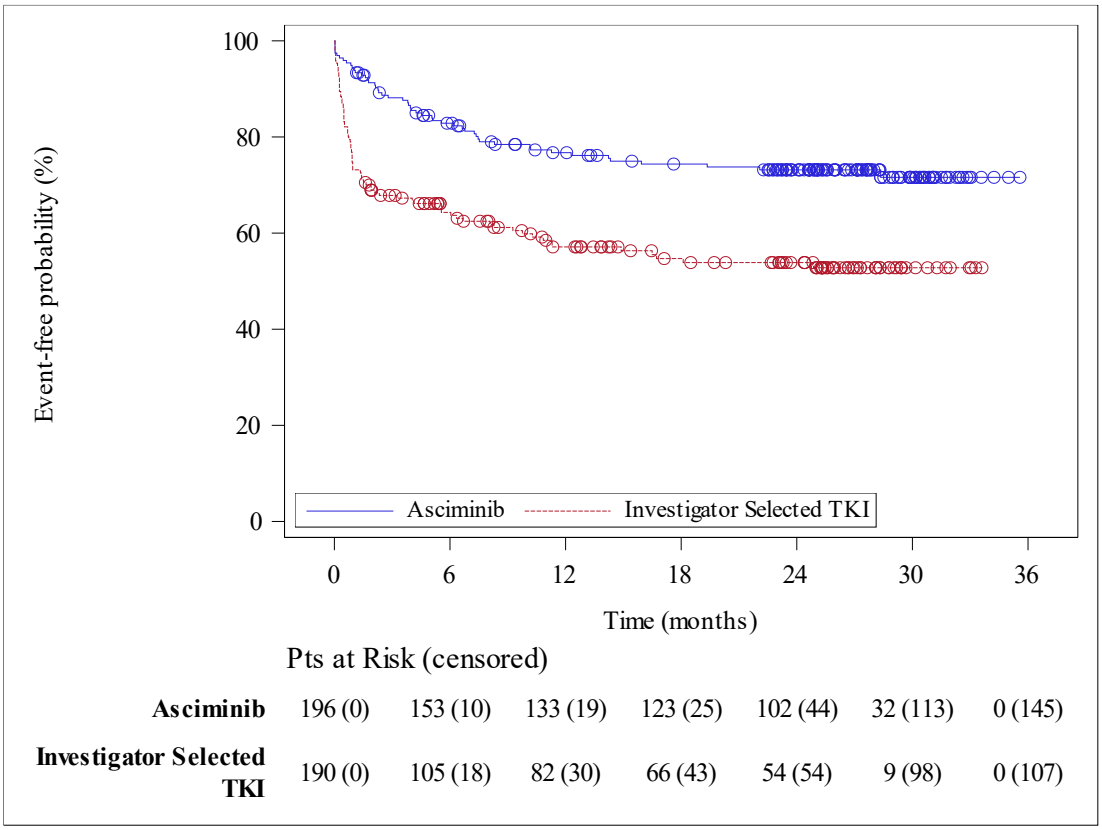
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST



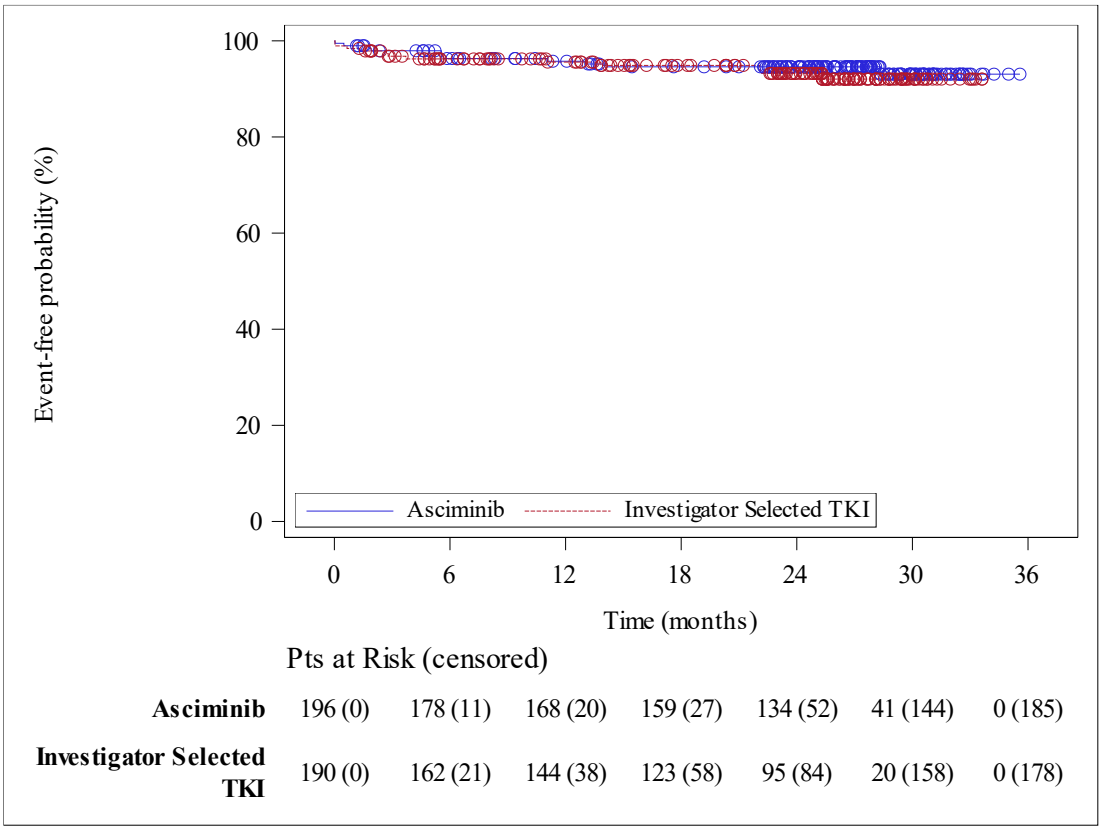
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4FIRST



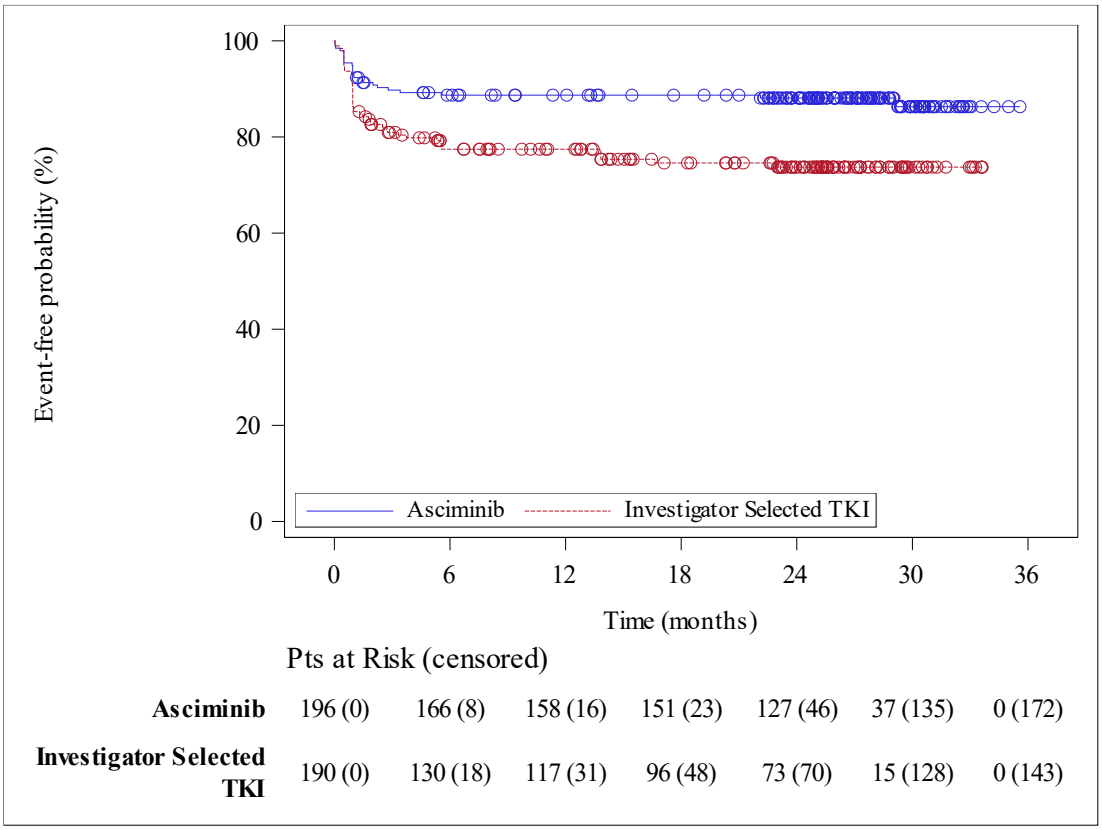
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit) – ASC4FIRST



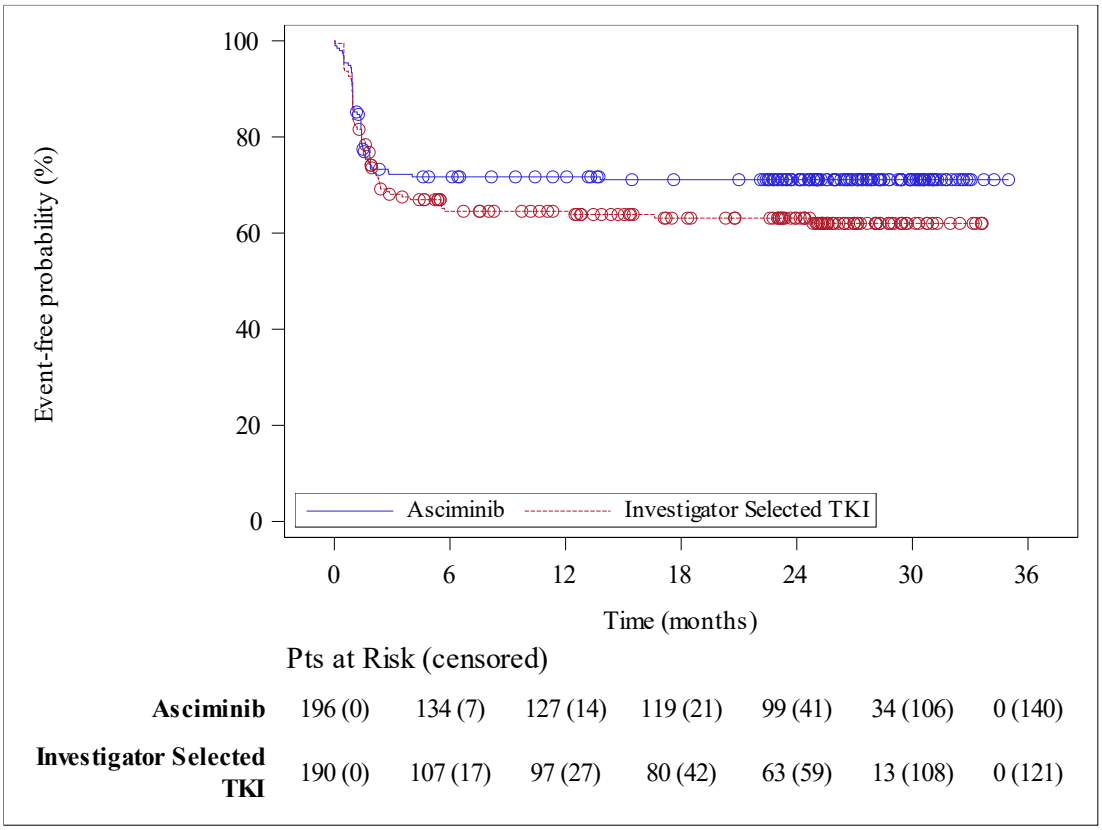
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4FIRST



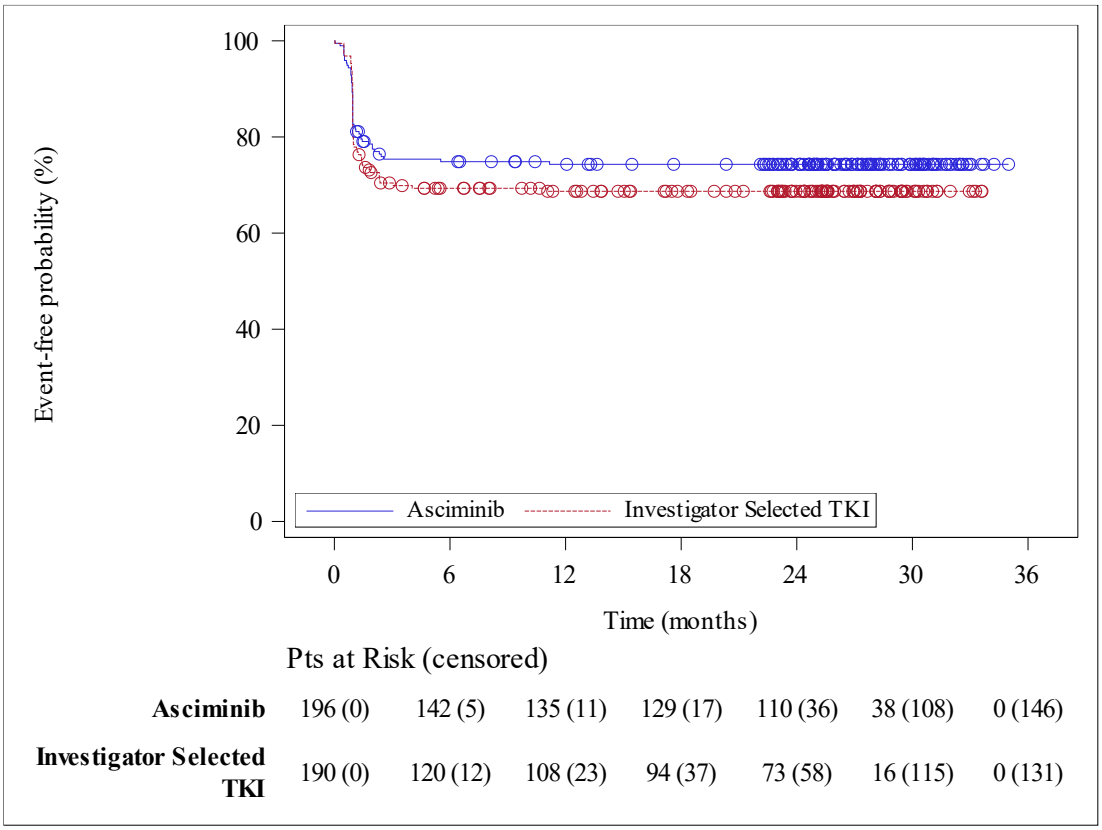
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4FIRST



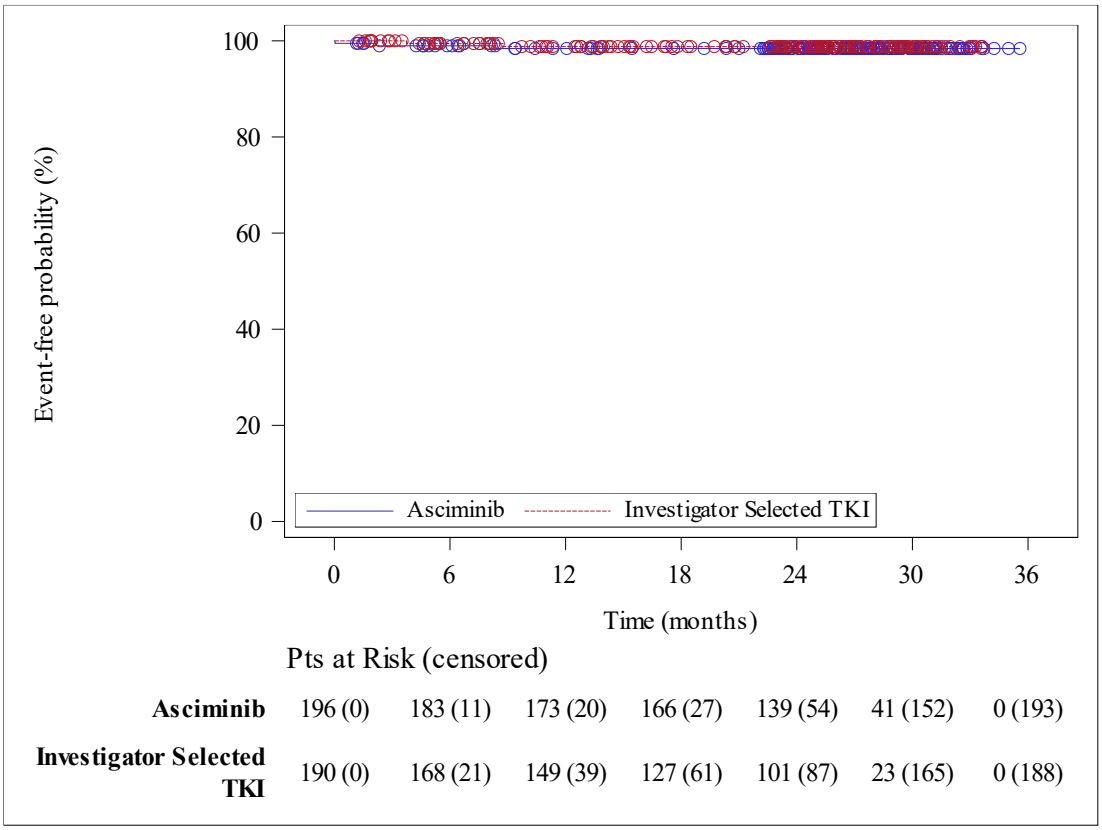
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4FIRST



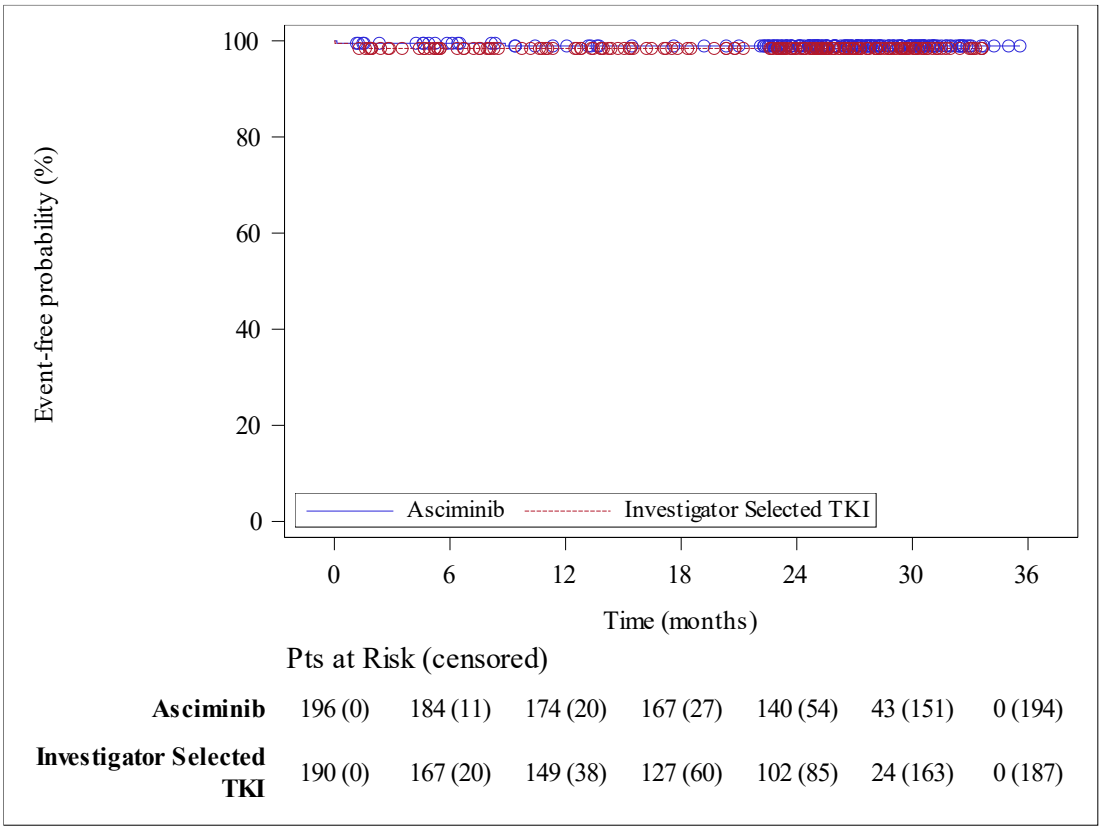
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4FIRST



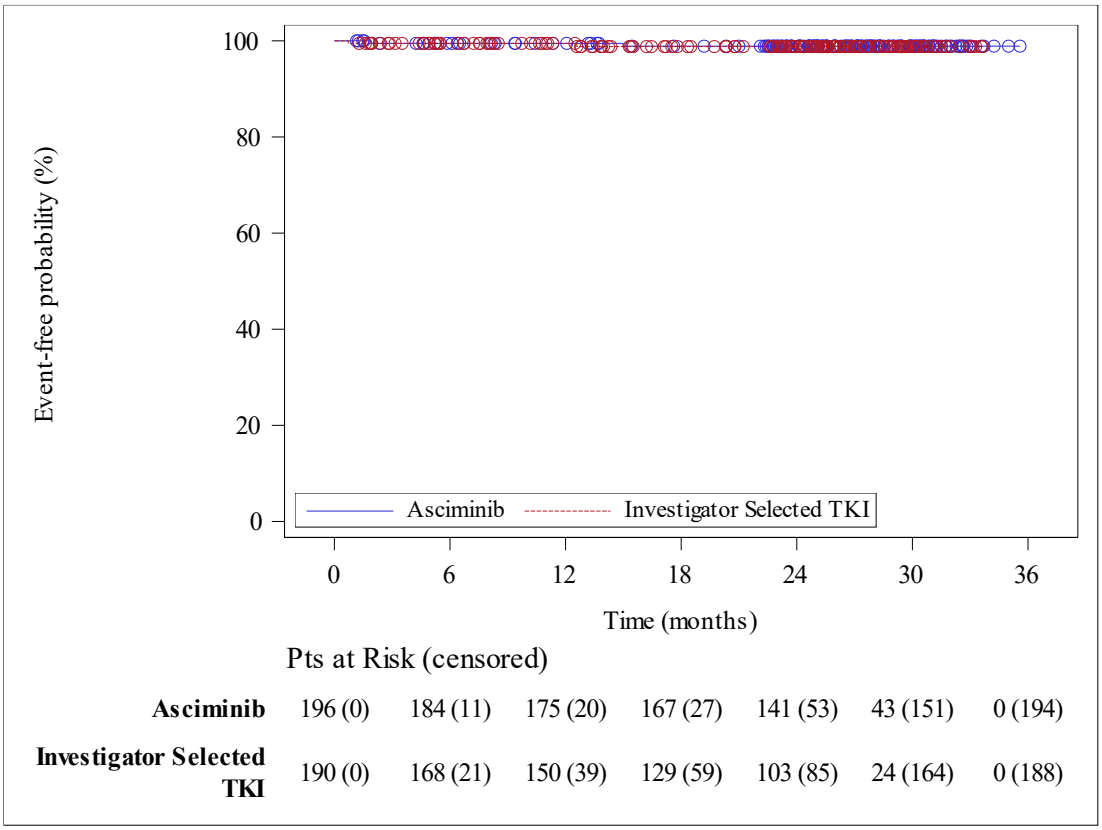
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Phototoxizität) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (QTc-Verlängerung) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (reproduktive Toxizität) – ASC4FIRST

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)			
N*	196	190	0,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (3,6)	9 (4,7)	[0,26; 1,89]
			0,484
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)			
N*	196	190	1,92
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	1 (0,5)	[0,17; 21,25]
			0,587
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial occlusive events; AOE)			
N*	196	190	0,97
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	[0,06; 15,57]
			0,985
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

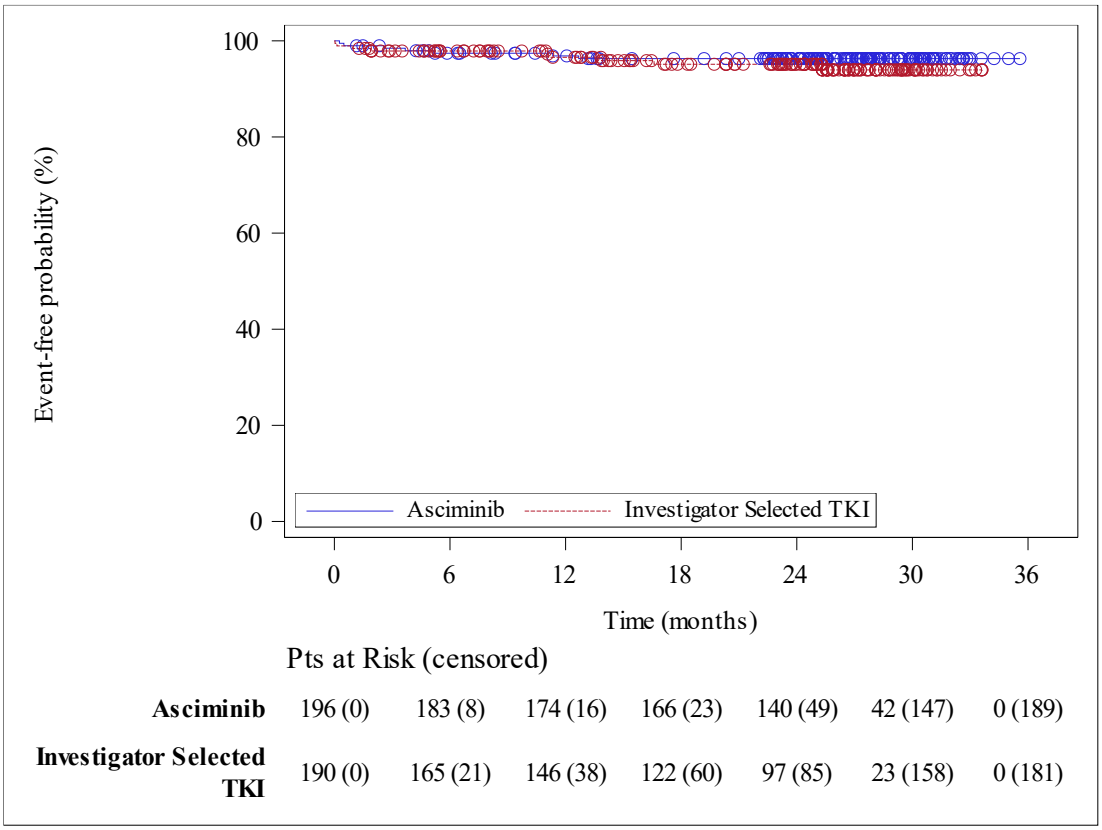
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Herzinsuffizienz			
N*	196	190	0,18
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	2 (1,1)	[0,00; 7,26]
			0,132
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ödeme und Flüssigkeitsretention			
N*	196	190	0,09
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	3 (1,6)	[0,00; 2,92]
			0,034
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gastrointestinale Toxizität			
N*	196	190	0,42
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)	[0,04; 4,69]
			0,471
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Blutung			
N*	196	190	0,13
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	3 (1,6)	[0,00; 3,89]
			0,066

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)			
N*	196	190	0,96
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	[0,06; 15,29]
			0,975
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)			
N*	196	190	0,46
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	10 (5,3)	[0,16; 1,34]
			0,142
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Überempfindlichkeit			
N*	196	190	0,19
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	5 (2,6)	[0,02; 1,65]
			0,094
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen			
N*	196	190	1,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	3 (1,6)	[0,45; 7,22]
			0,397
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Erythropenie)			
N*	196	190	0,28
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,0)	12 (6,3)	[0,09; 0,87]
			0,019
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Leukopenie)			
N*	196	190	0,59
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (13,3)	40 (21,1)	[0,36; 0,97]
			0,034
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [4,7; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Thrombozytopenie)			
N*	196	190	1,18
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (12,8)	20 (10,5)	[0,65; 2,12]
			0,581

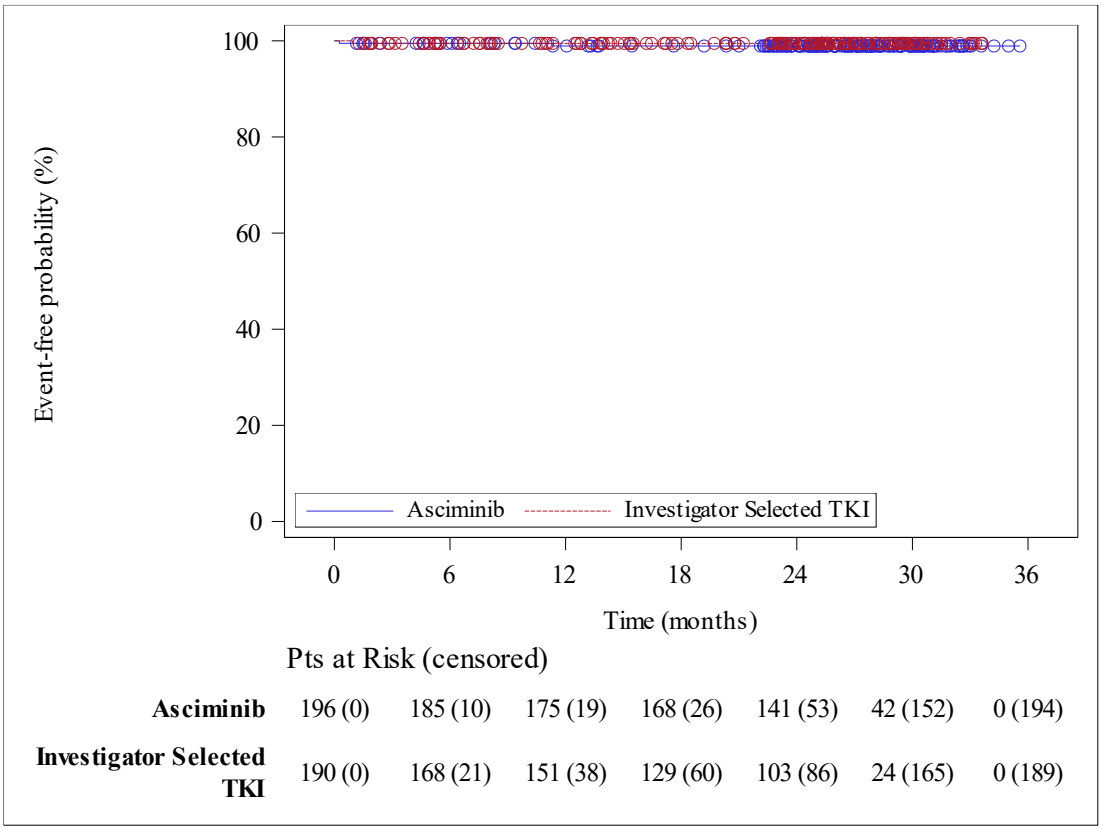
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
QTc-Verlängerung			
N*	196	190	2,38
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	1 (0,5)	[0,25; 23,13]
			0,441
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Reproduktive Toxizität			
N*	196	190	2,73
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	0	[0,03; 264,7]
			0,351
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



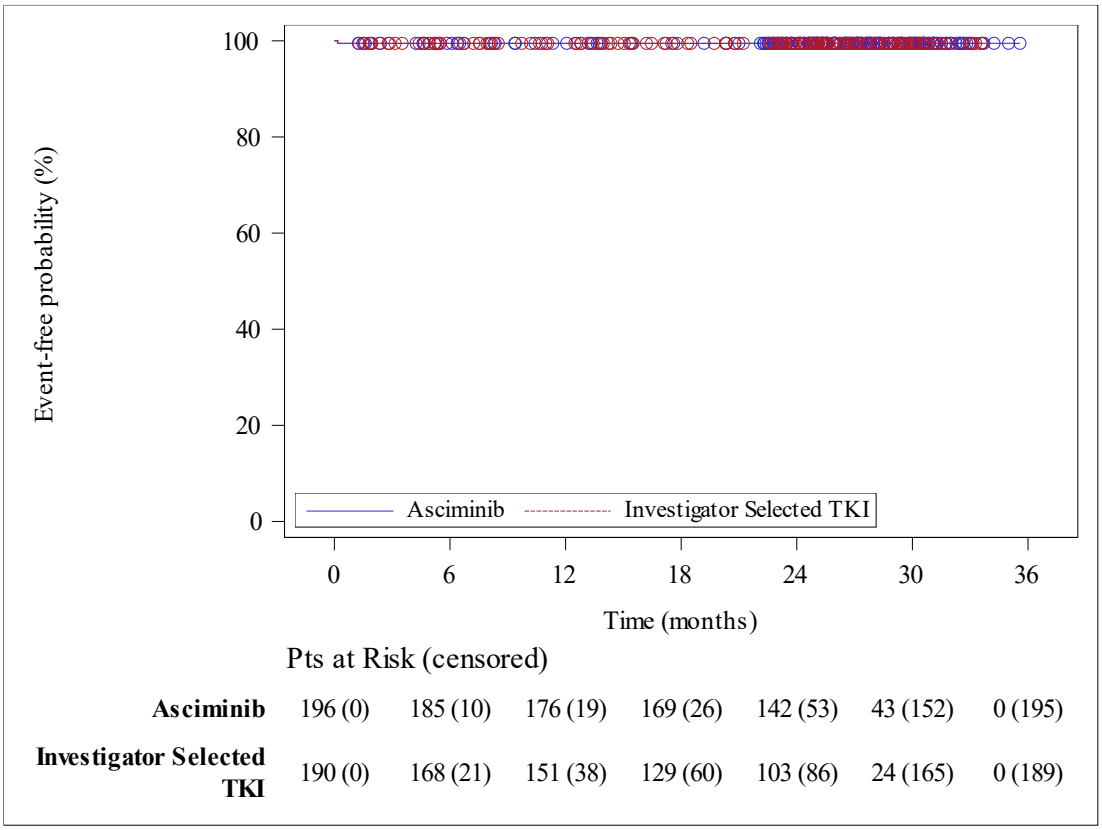
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4FIRST



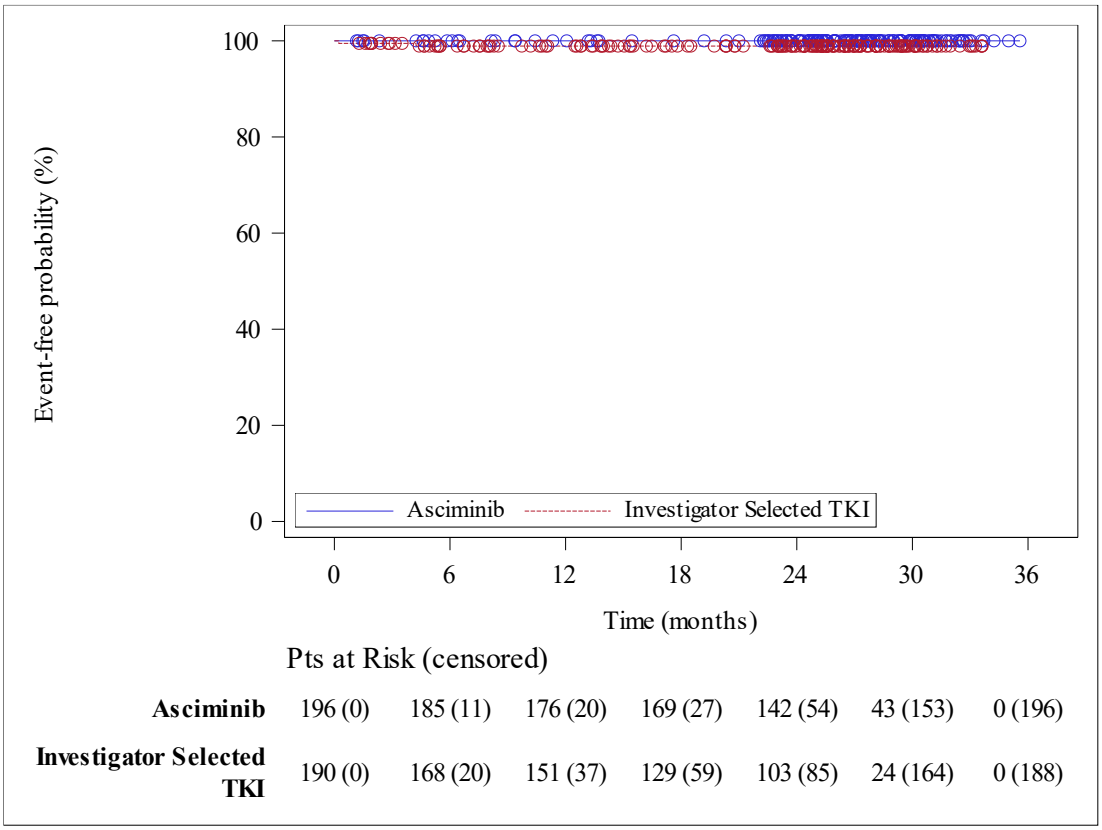
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST



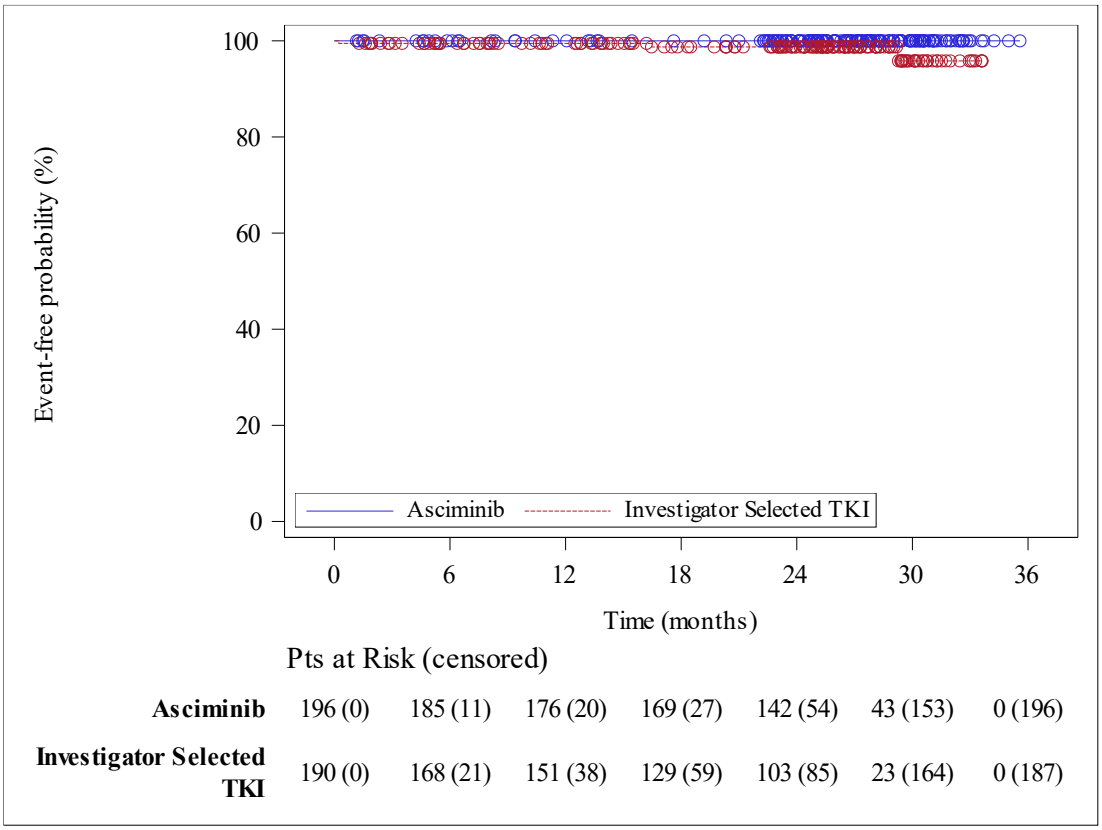
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4FIRST



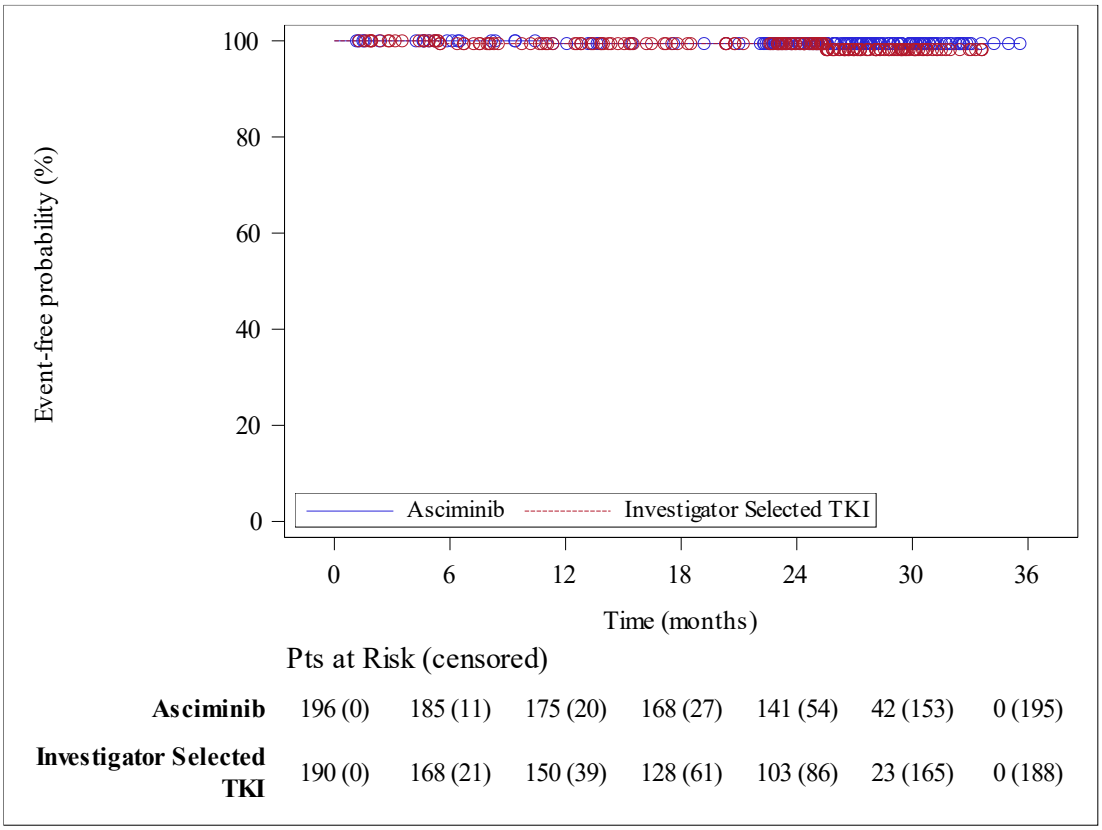
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Herzinsuffizienz) – ASC4FIRST



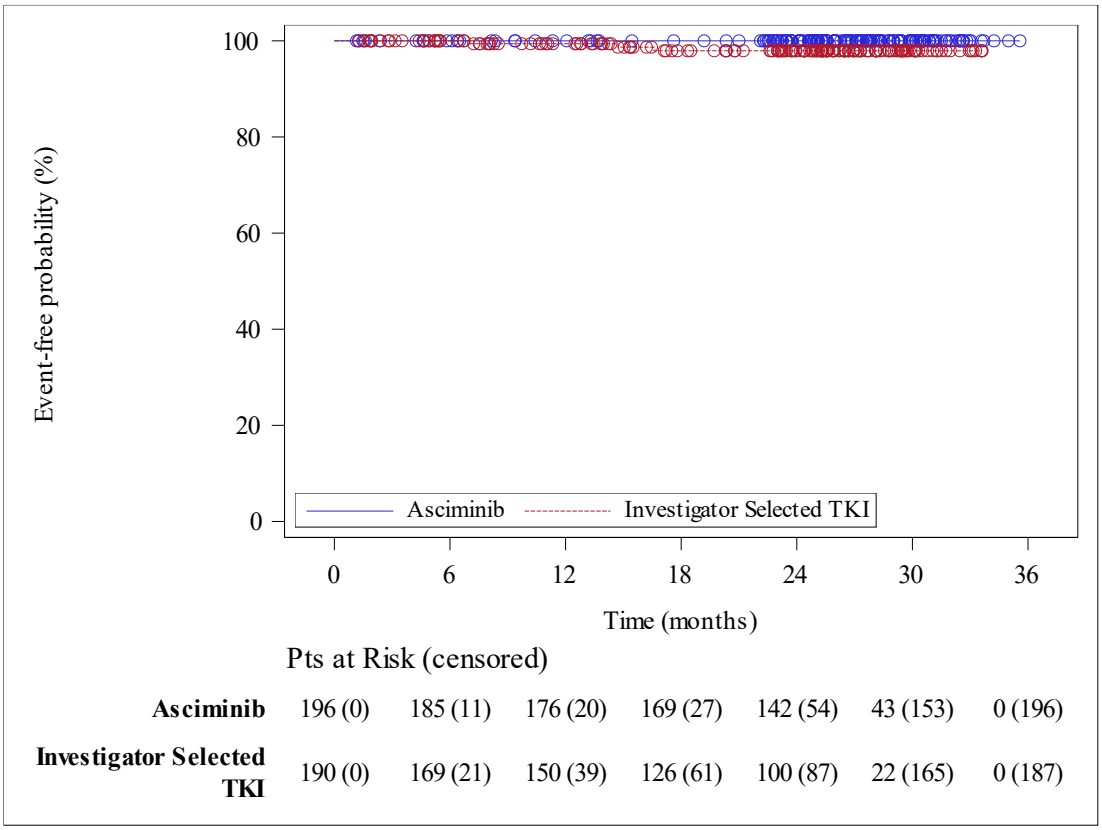
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4FIRST



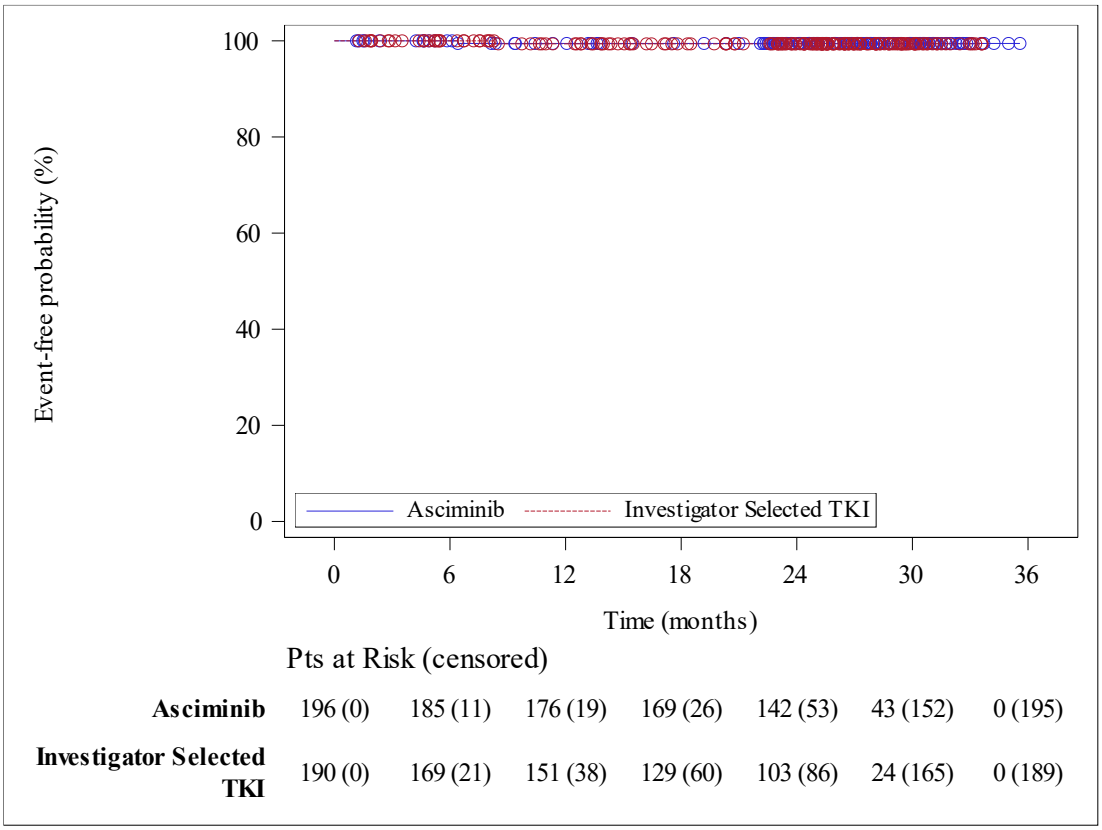
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (gastrointestinale Toxizität) – ASC4FIRST



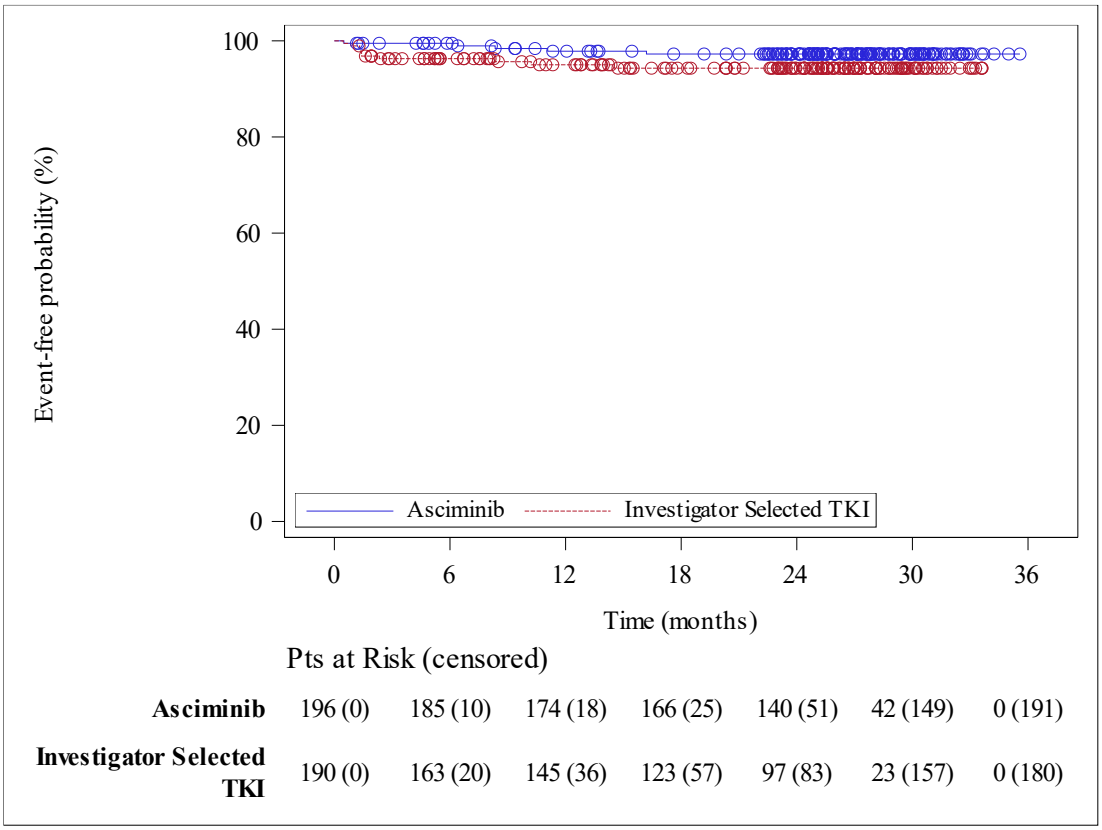
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Blutung) – ASC4FIRST



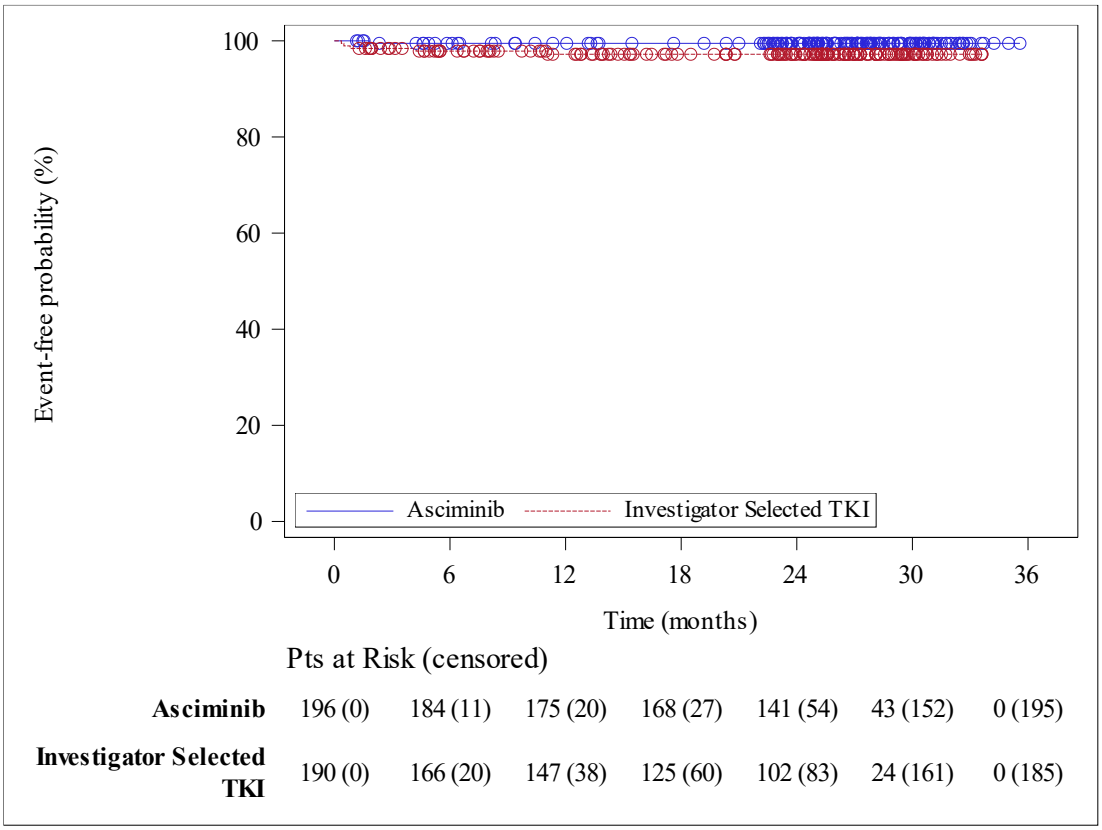
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST



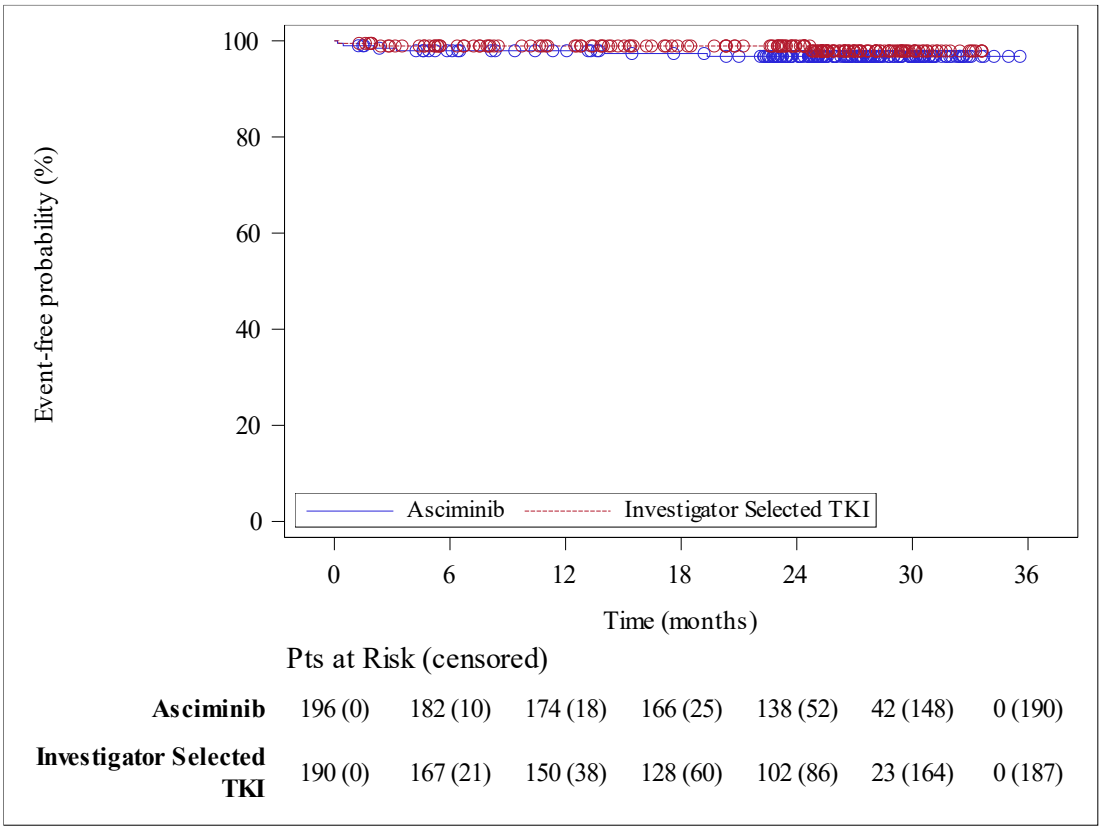
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4FIRST



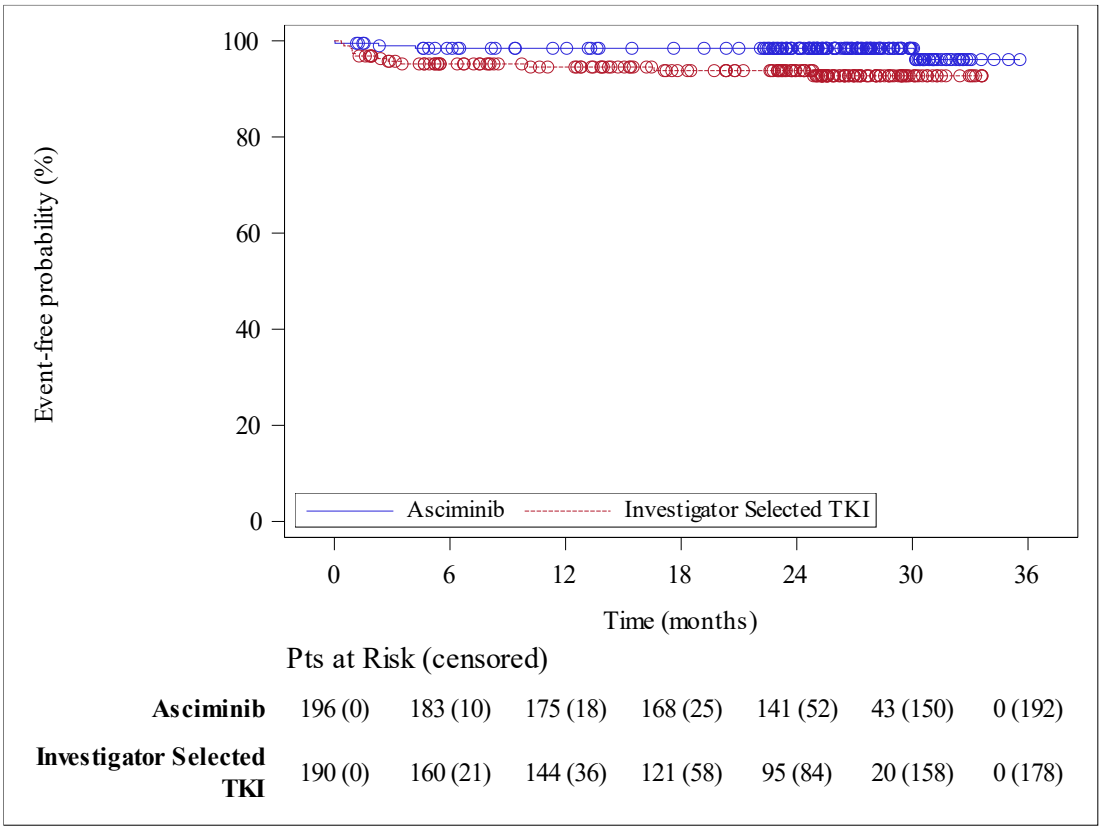
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Überempfindlichkeit) – ASC4FIRST



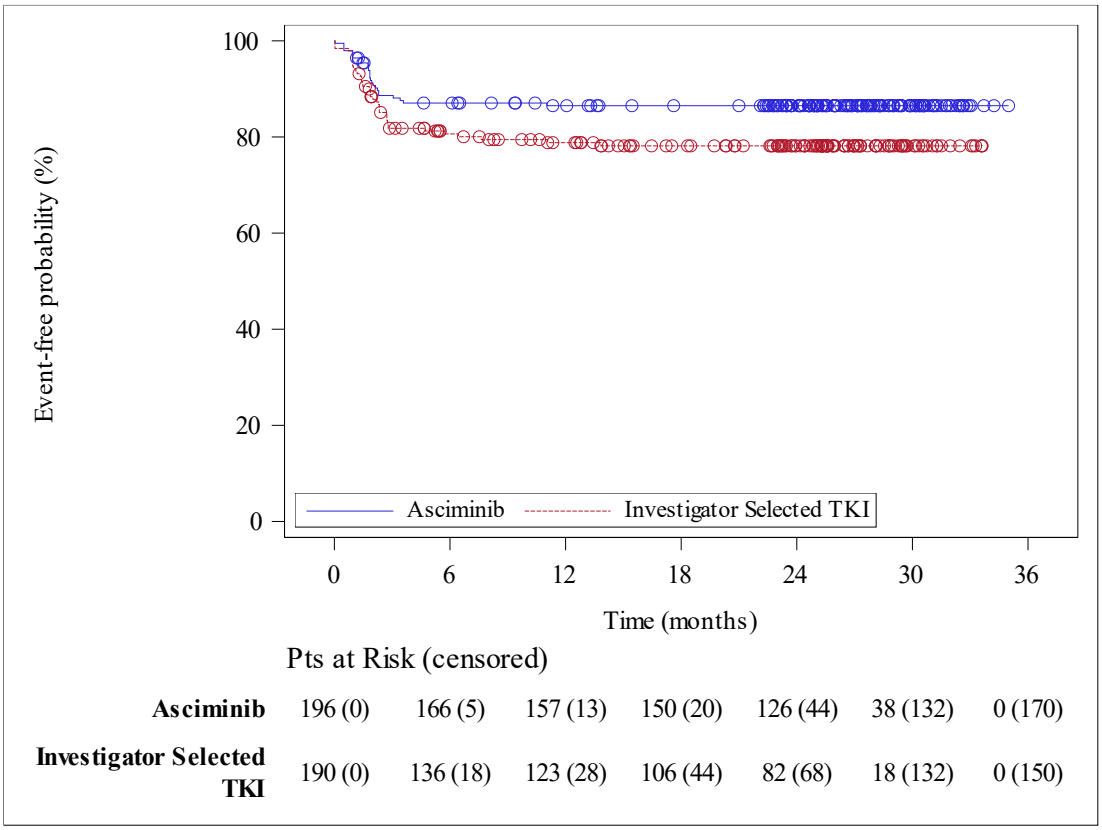
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4FIRST



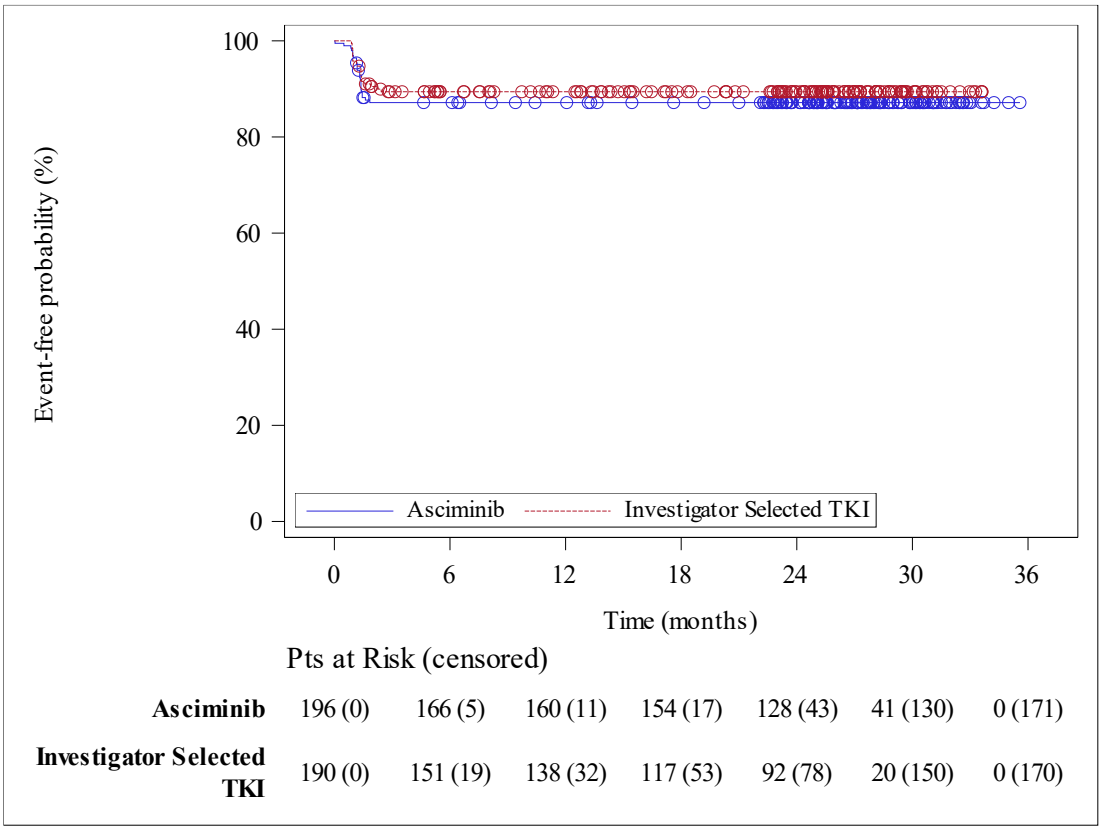
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4FIRST



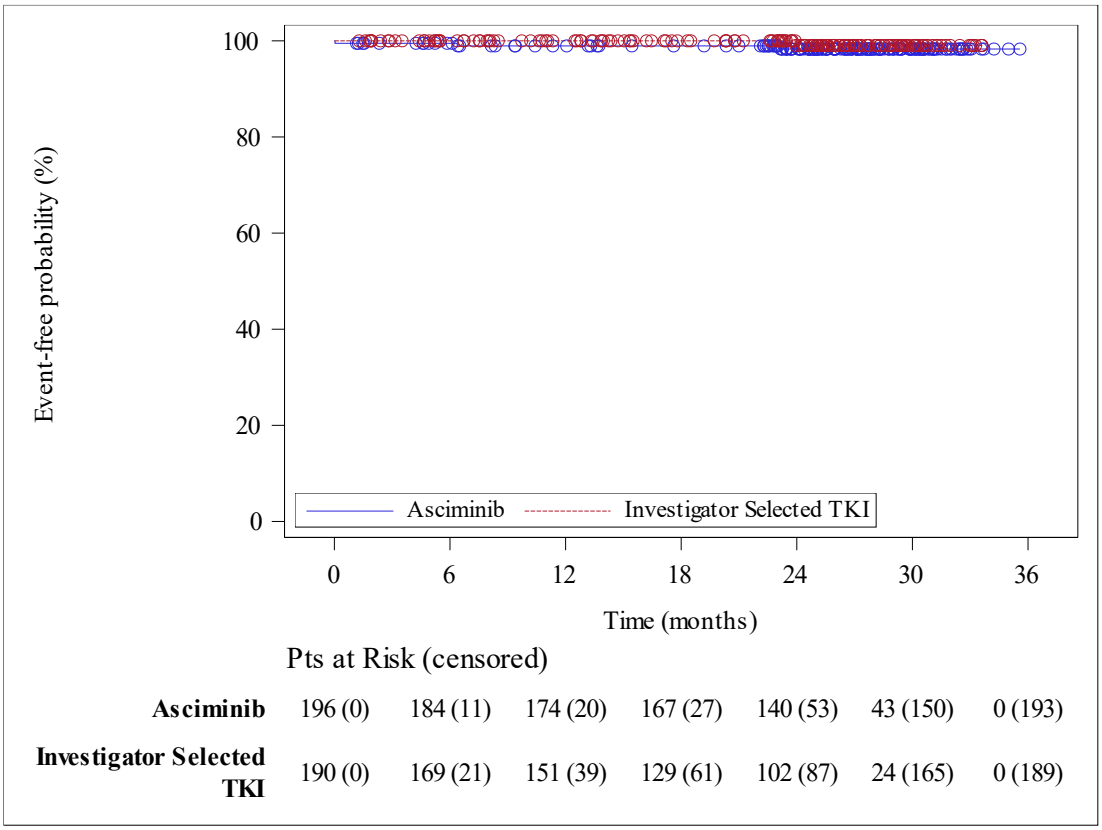
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4FIRST



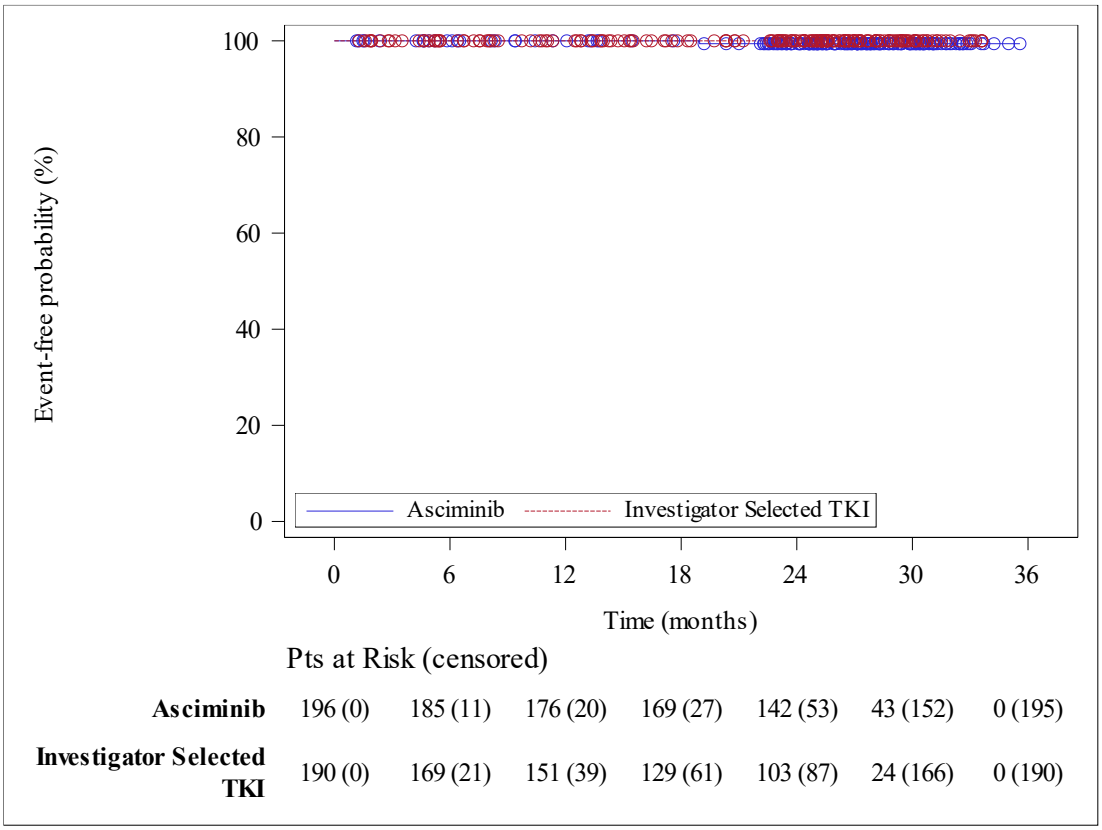
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (QTc-Verlängerung) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (reproduktive Toxizität) – ASC4FIRST

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)			
N*	196	190	1,92
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	1 (0,5)	[0,17; 21,25]
			0,587
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)			
N*	196	190	1,92
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	1 (0,5)	[0,17; 21,25]
			0,587
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial occlusive events; AOE)			
N*	196	190	0,97
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	[0,06; 15,57]
			0,985
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Herzinsuffizienz			
N*	196	190	0,18
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	2 (1,1)	[0,00; 7,26]
			0,132

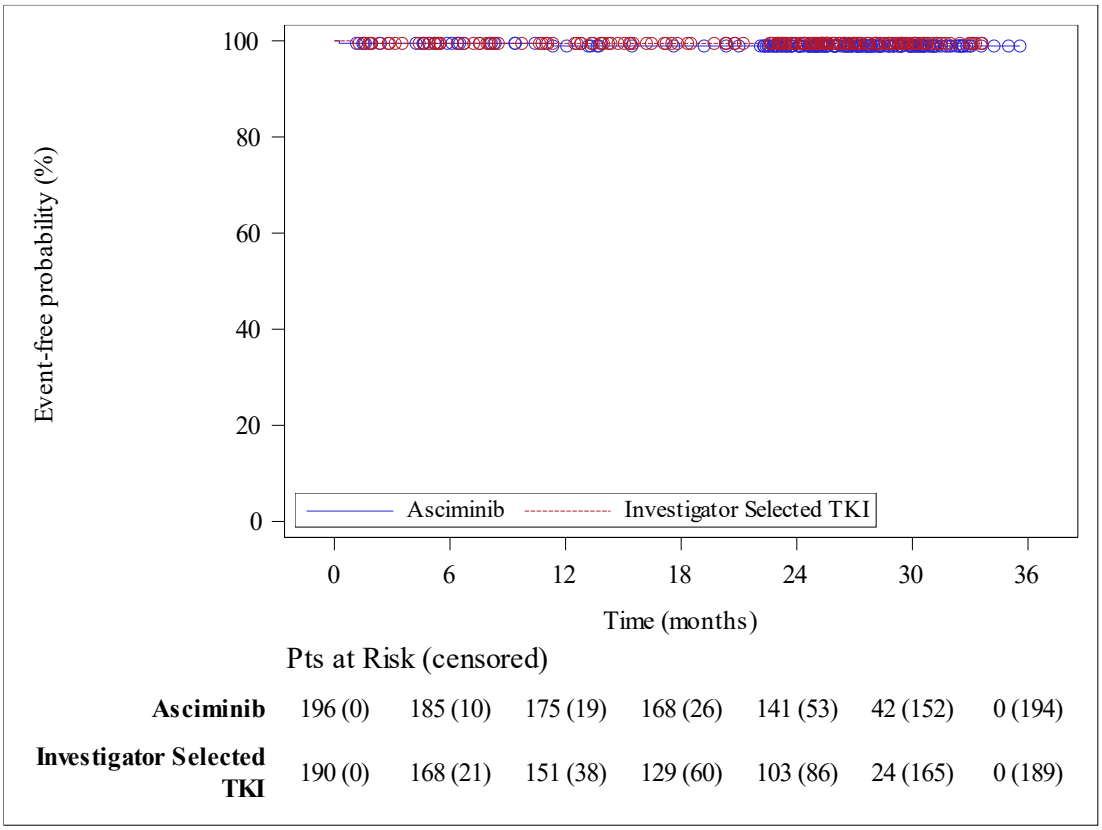
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ödeme und Flüssigkeitsretention			
N*	196	190	0,09
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	3 (1,6)	[0,00; 2,92]
			0,034
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gastrointestinale Toxizität			
N*	196	190	0,93
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	[0,06; 14,83]
			0,957
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Blutung			
N*	196	190	0,75
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	[0,05; 12,01]
			0,836
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)			
N*	196	190	2,74
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	0	[0,03; 253,1]
			0,339
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)			
N*	196	190	2,74
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	0	[0,03; 253,1]
			0,339
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen			
N*	196	190	0,96
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	2 (1,1)	[0,14; 6,85]
			0,971
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Erythropenie)			
N*	196	190	0,28
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (0,5)	[0,00; 25,64]
			0,273

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Leukopenie)			
N*	196	190	2,84
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	0	[0,03; 262,1]
			0,330
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Thrombozytopenie)			
N*	196	190	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)	[0,04; 5,35]
			0,546
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
QTc-Verlängerung			
N*	196	190	0,31
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (0,5)	[0,00; 28,22]
			0,296
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

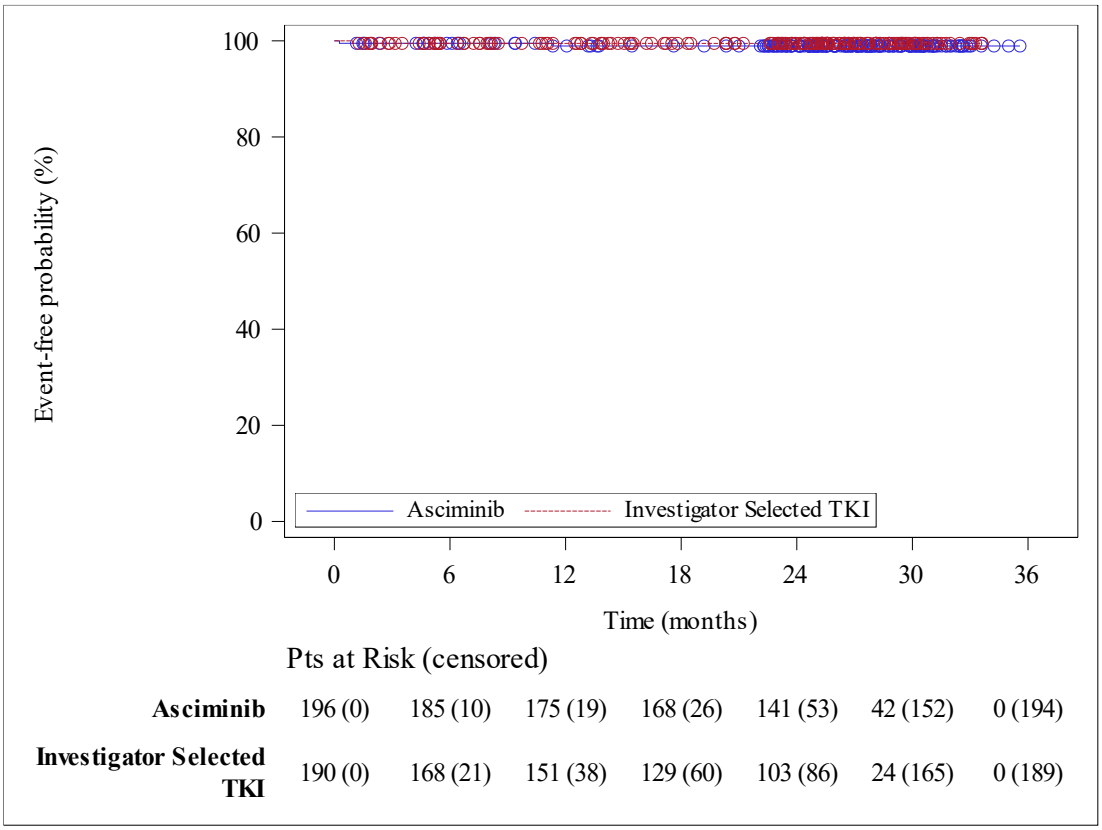
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Reproduktive Toxizität			
N*	196	190	2,73
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	0	[0,03; 264,7]
			0,351
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



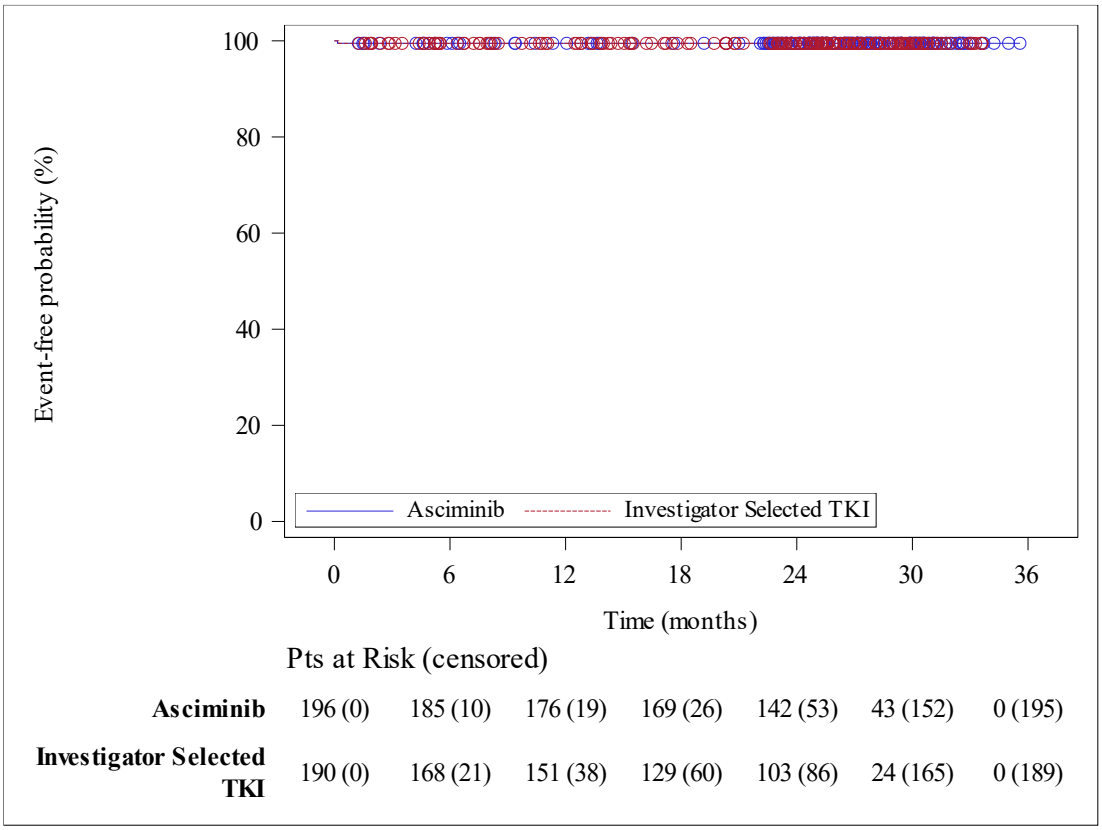
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4FIRST



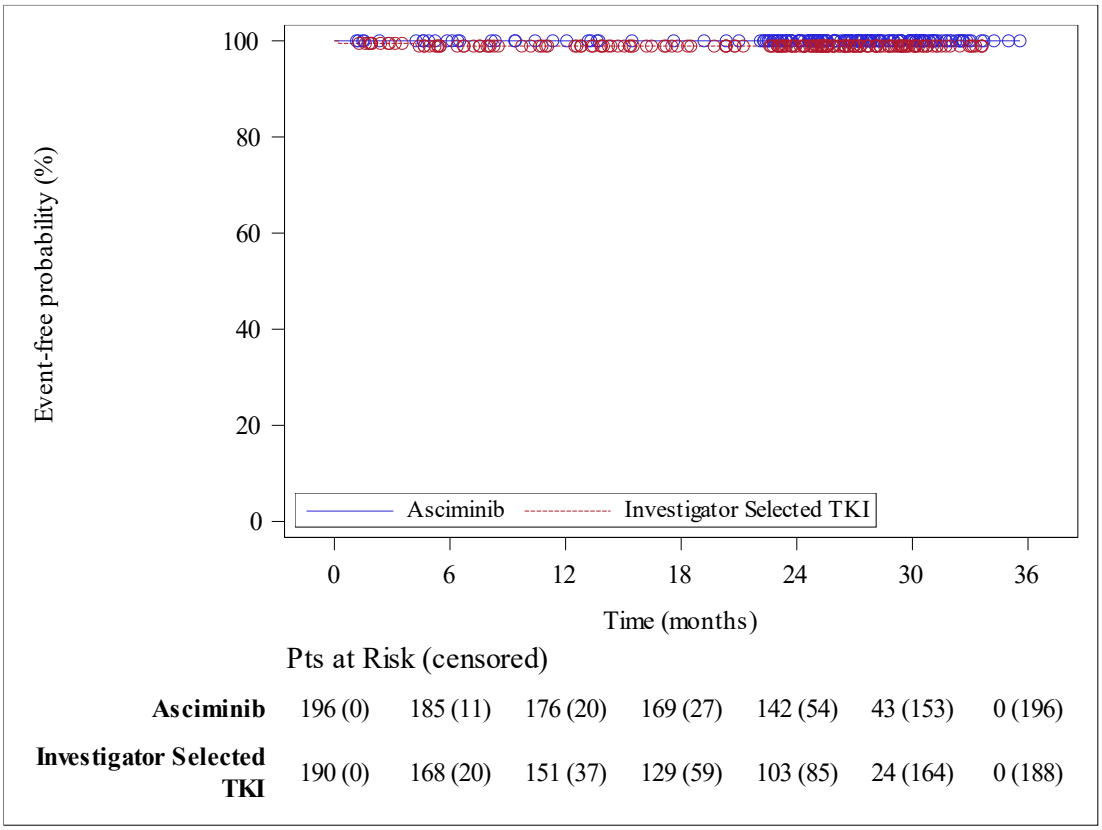
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST



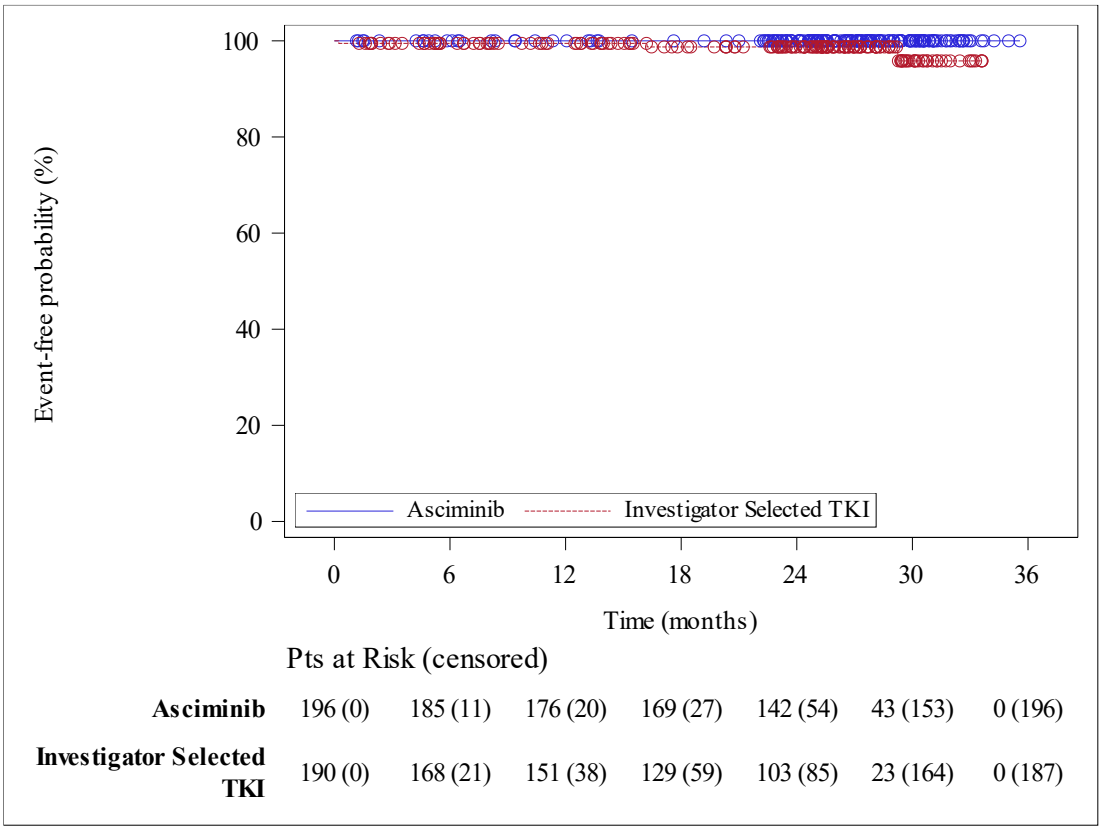
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4FIRST



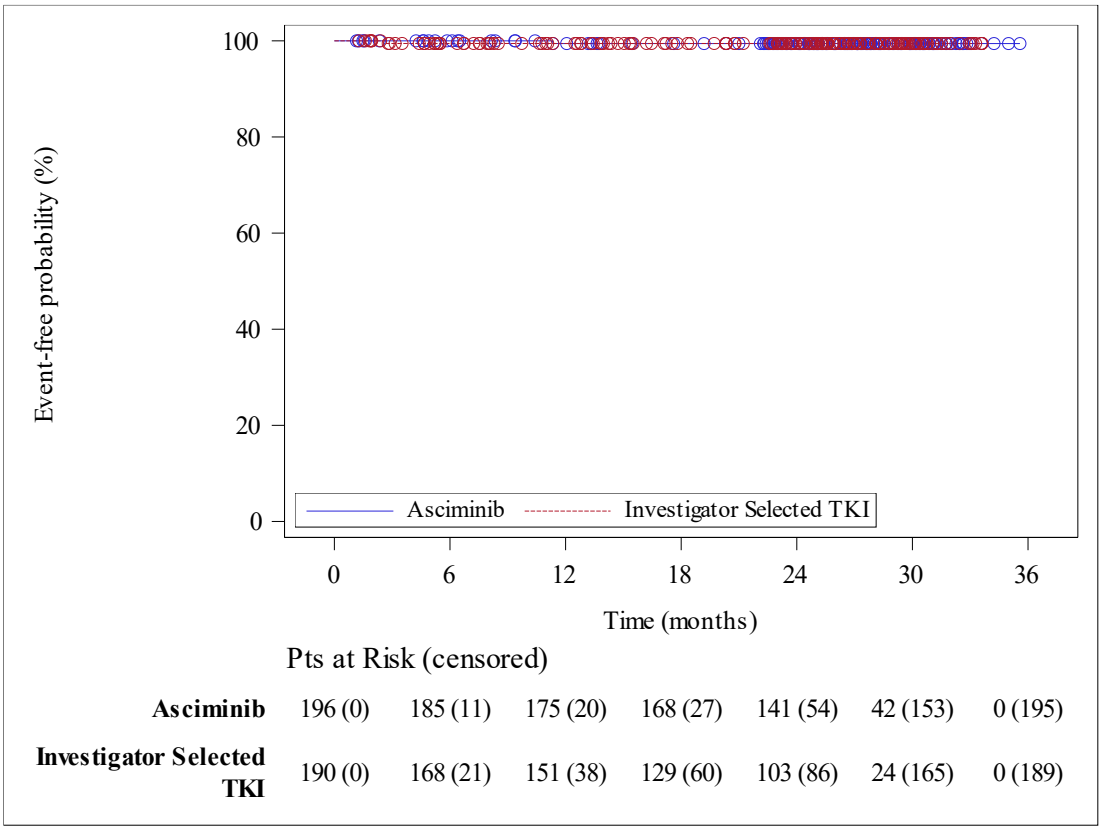
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Herzinsuffizienz) – ASC4FIRST



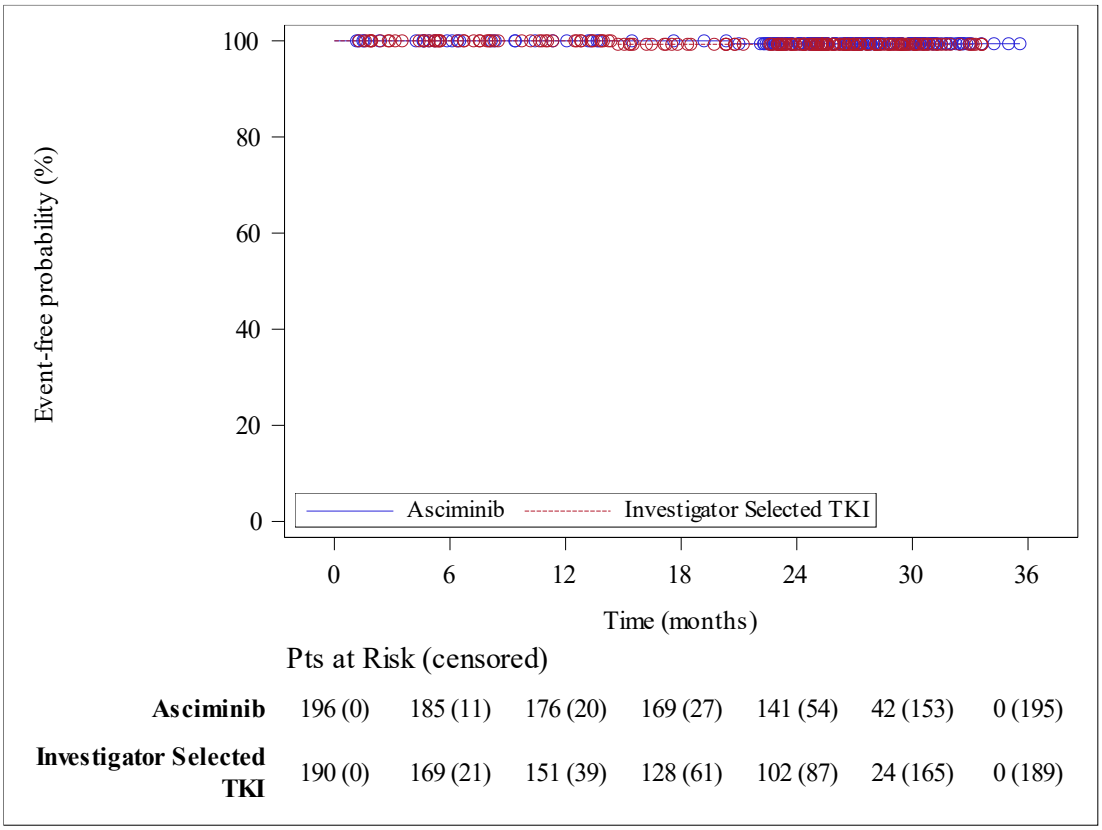
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4FIRST



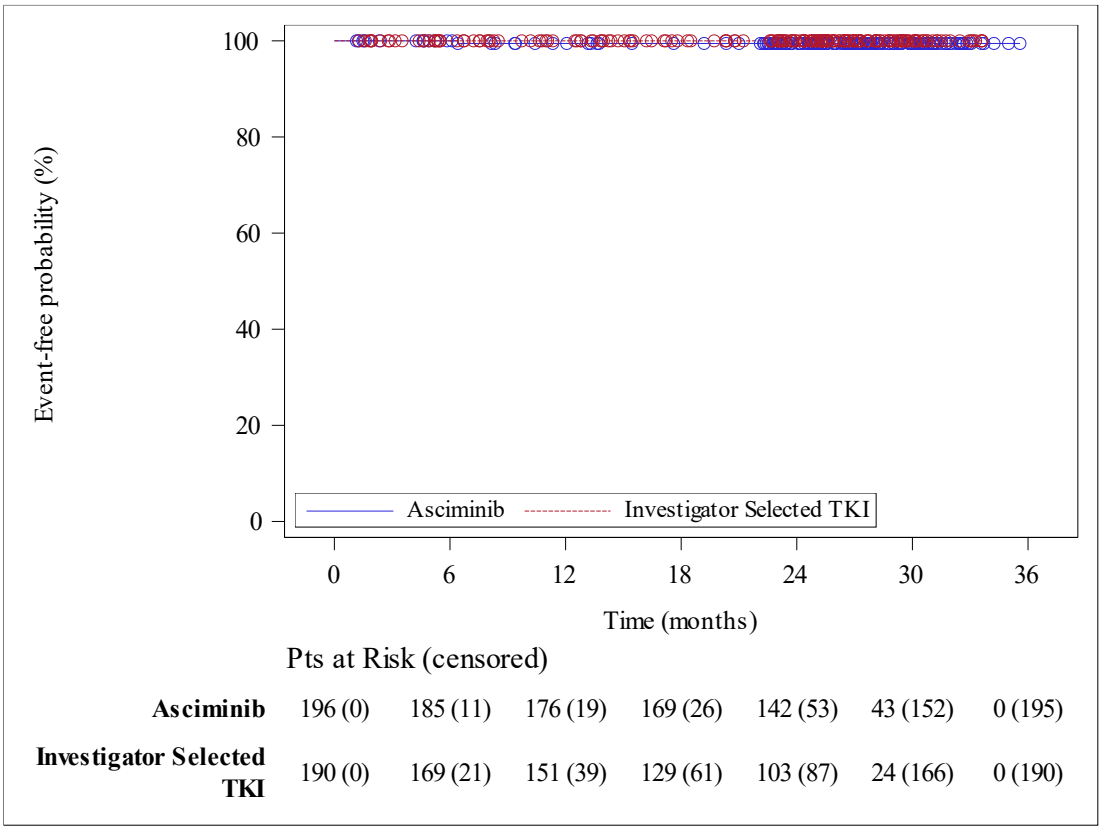
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (gastrointestinale Toxizität) – ASC4FIRST



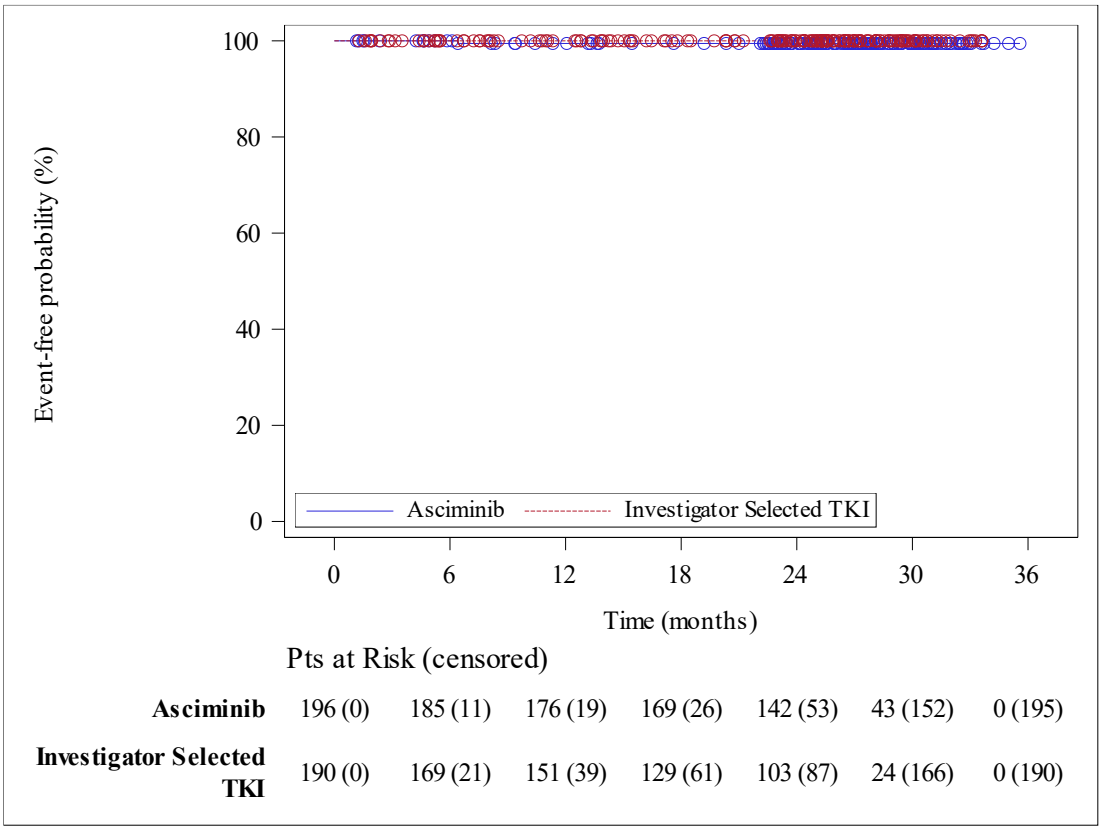
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Blutung) – ASC4FIRST



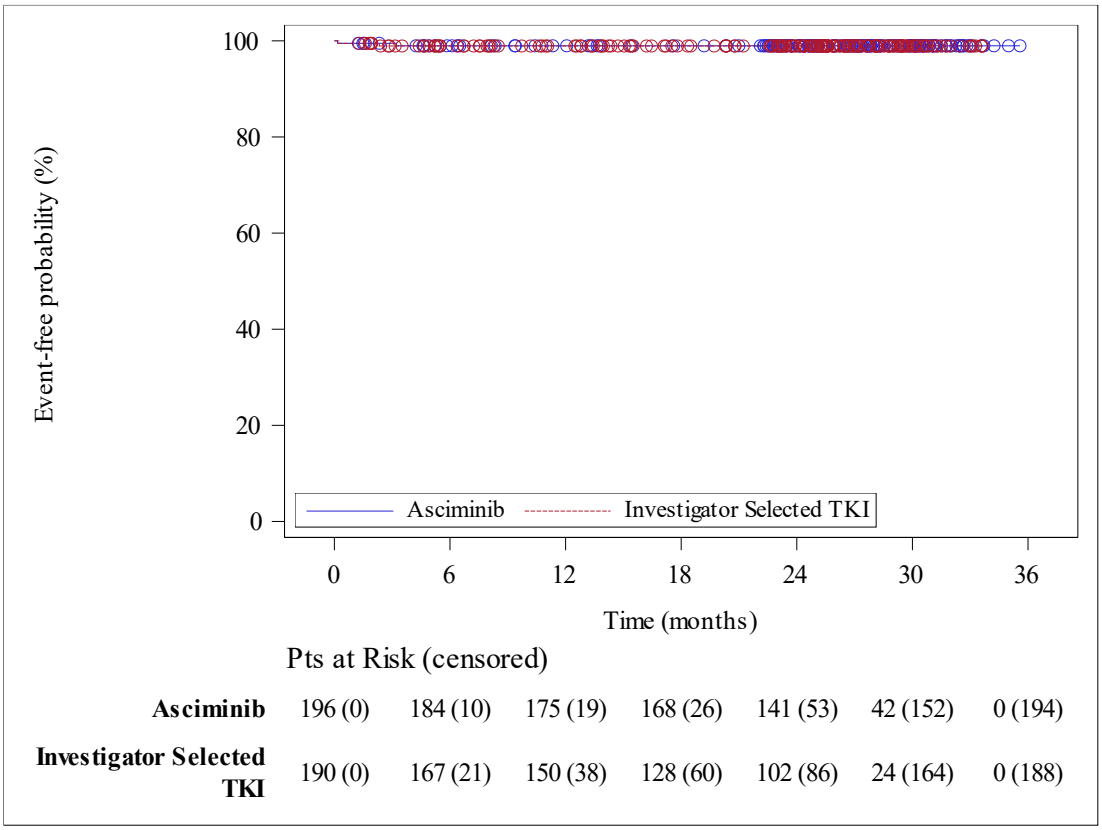
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4FIRST



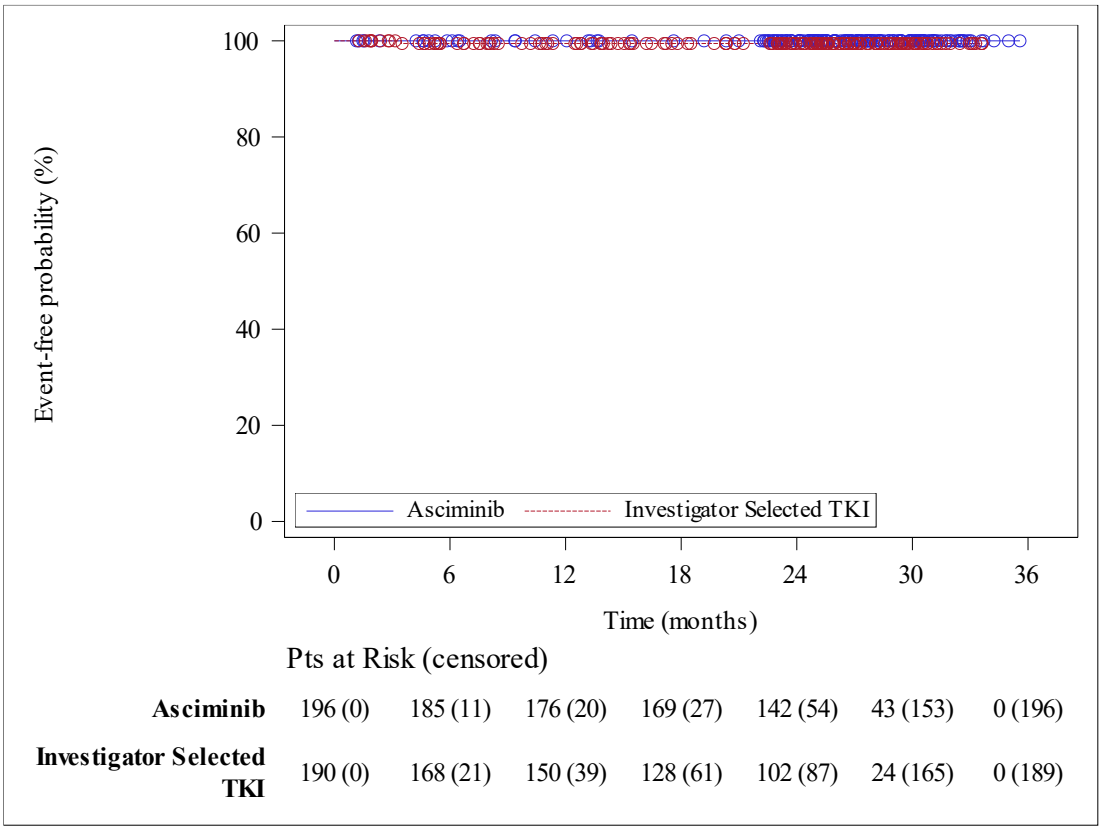
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4FIRST



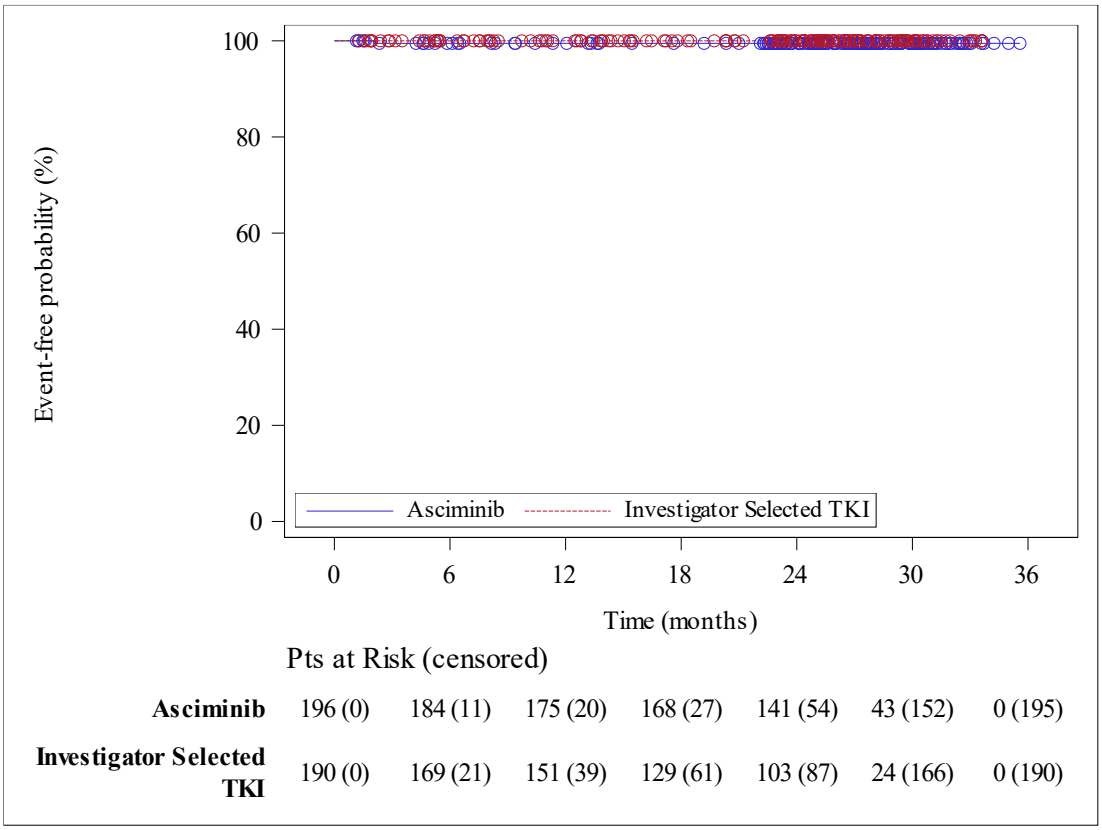
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4FIRST



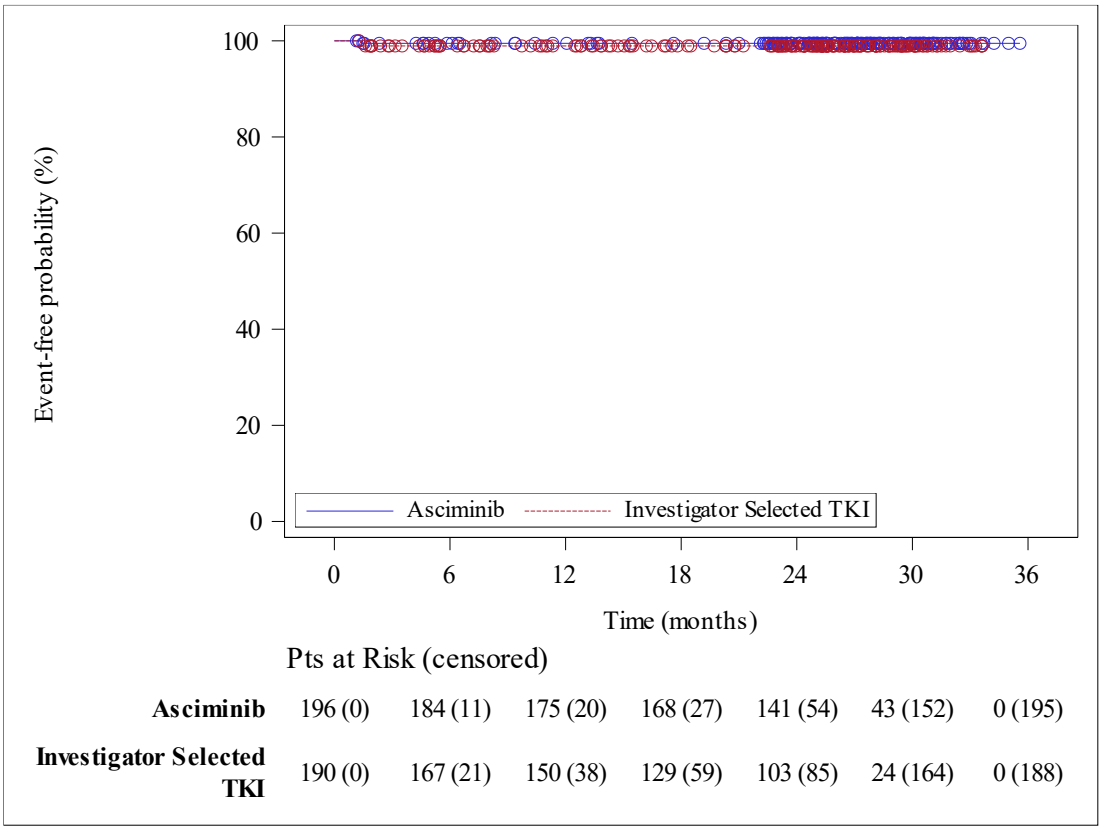
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4FIRST



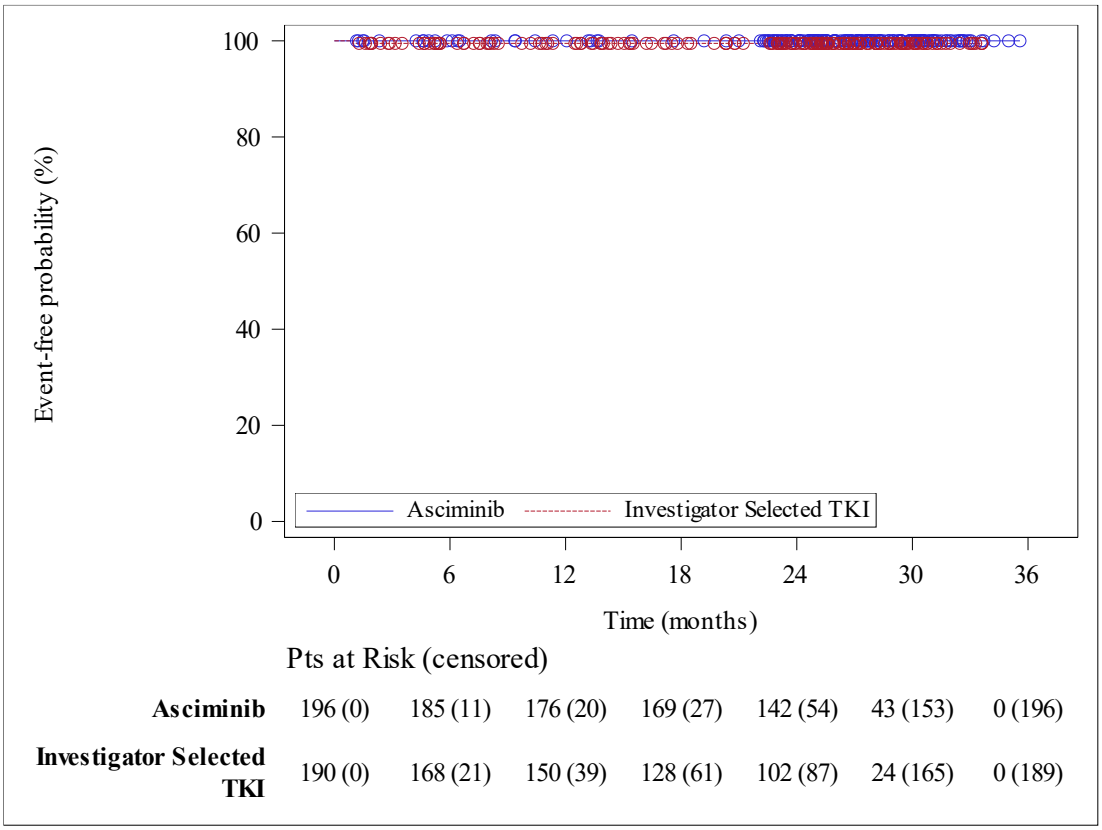
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4FIRST



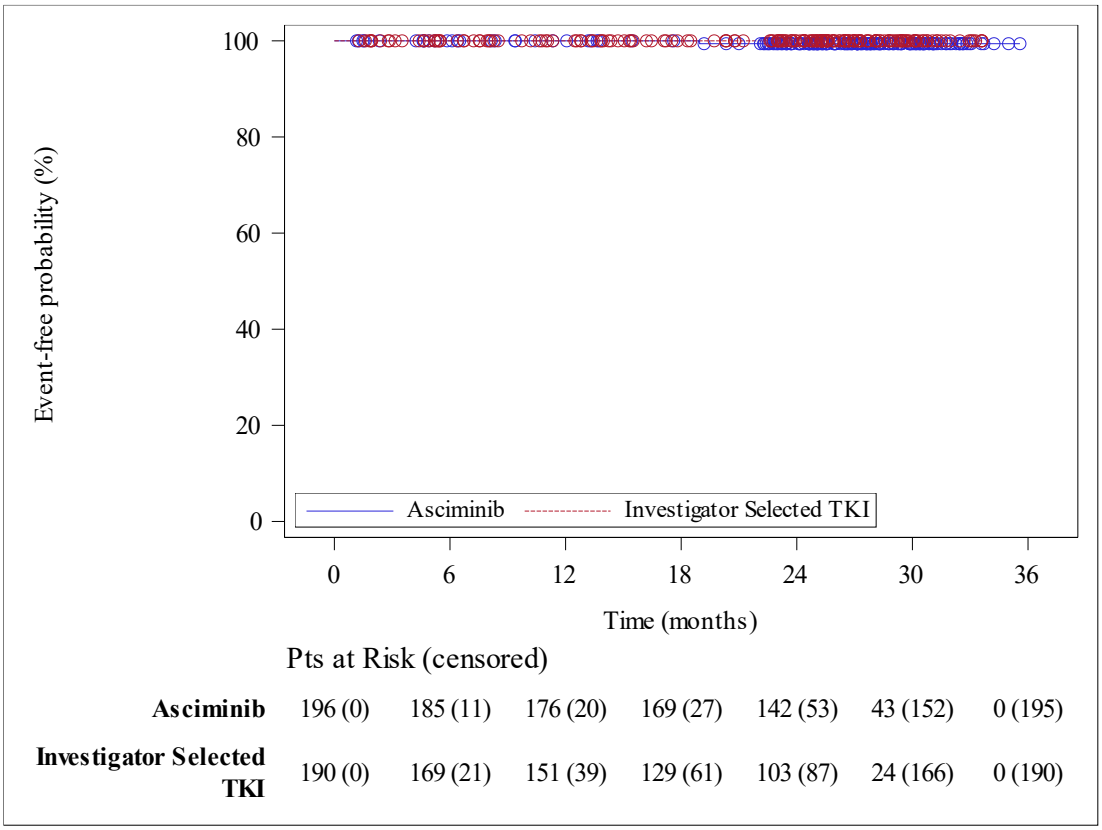
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (QTc-Verlängerung) – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (reproduktive Toxizität) – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)			
N*	284	282	0,78
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (11,6)	40 (14,2)	[0,49; 1,24]
			0,289
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)			
N*	284	282	0,14
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	7 (2,5)	[0,02; 1,13]
			0,031
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlussive events; AOE)			
N*	284	282	0,61
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (2,5)	10 (3,5)	[0,23; 1,61]
			0,318
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Herzinsuffizienz			
N*	284	282	0,91
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	[0,06; 14,59]
			0,949
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ödeme und Flüssigkeitsretention			
N*	284	282	0,53
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (3,5)	18 (6,4)	[0,24; 1,15]
			0,103
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gastrointestinale Toxizität			
N*	284	282	1,11
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	85 (29,9)	77 (27,3)	[0,81; 1,51]
			0,510
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	10,2 [3,8; 16,6]	9,4 [3,8; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Blutung			
N*	284	282	0,83
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (6,0)	19 (6,7)	[0,43; 1,61]
			0,586

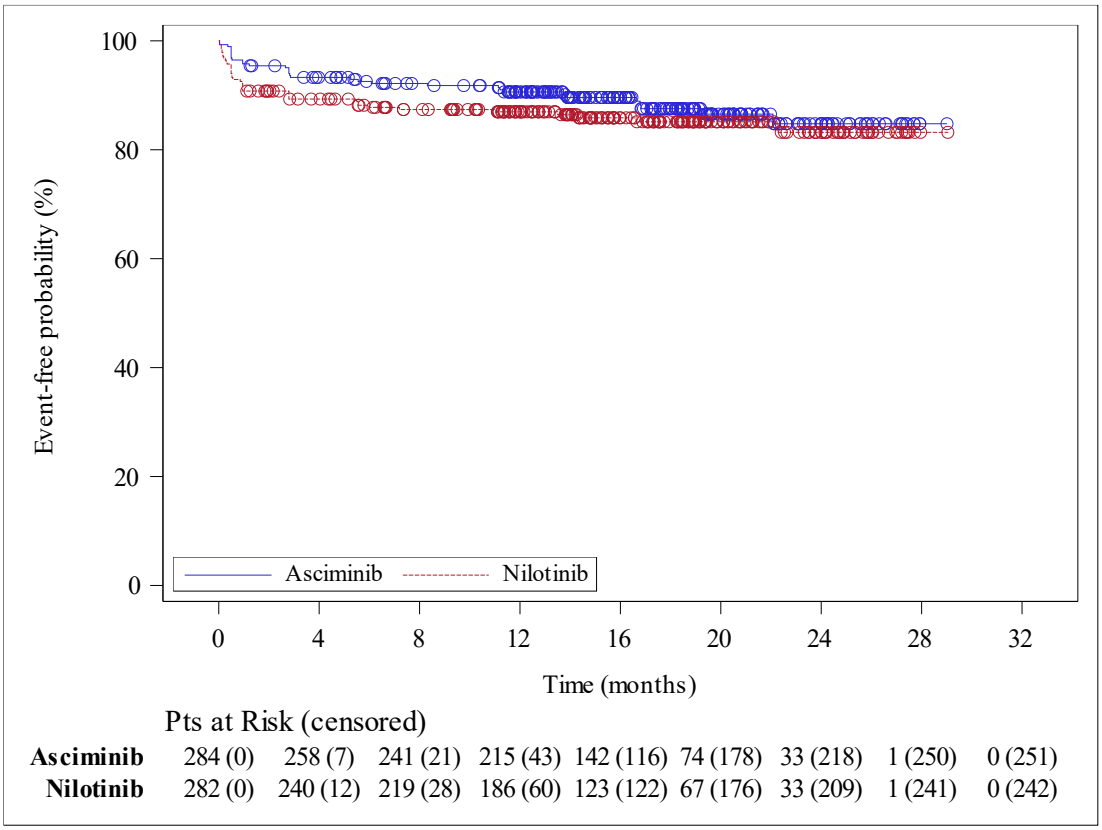
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)			
N*	284	282	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (2,5)	14 (5,0)	[0,19; 1,18]
			0,100
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)			
N*	284	282	0,35
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (12,3)	86 (30,5)	[0,23; 0,51]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	8,3 [2,8; 11,1]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Überempfindlichkeit			
N*	284	282	0,54
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	50 (17,6)	79 (28,0)	[0,38; 0,77]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [21,8; n.b.]	5,6 [2,0; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen			
N*	284	282	0,59
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (3,9)	17 (6,0)	[0,28; 1,27]
			0,174
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische ZNS-Erkrankungen			
N*	284	282	6,24
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,1)	0	[0,20; 191,4]
			0,102
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische Herzerkrankungen			
N*	284	282	0,43
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (2,8)	17 (6,0)	[0,19; 1,01]
			0,045
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression			
N*	284	282	1,11
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (27,5)	69 (24,5)	[0,80; 1,54]
			0,513

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	2,8 [1,1; n.b.]	n.b. [1,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Erythropenie)			
N*	284	282	1,01
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (9,2)	25 (8,9)	[0,58; 1,75]
			0,982
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Leukopenie)			
N*	284	282	1,24
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	44 (15,5)	35 (12,4)	[0,79; 1,93]
			0,341
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Thrombozytopenie)			
N*	284	282	1,30
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	58 (20,4)	45 (16,0)	[0,88; 1,91]
			0,192
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [11,1; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

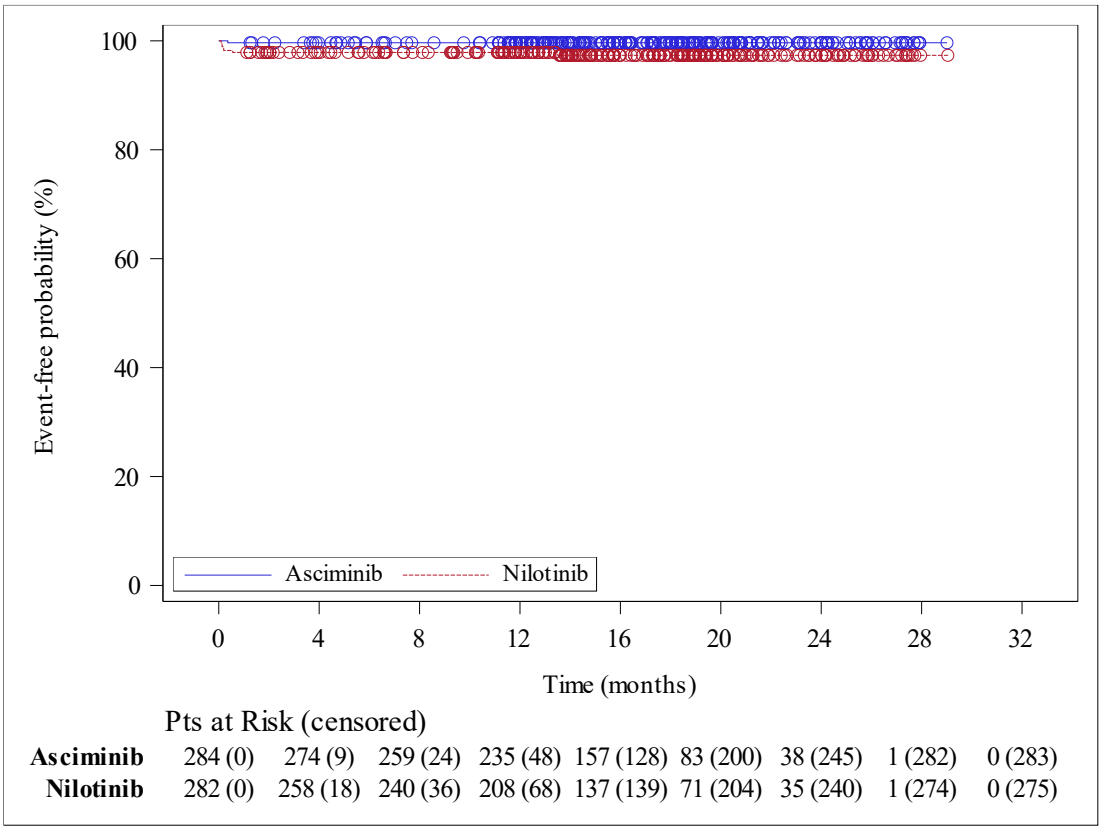
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Phototoxizität			
N*	284	282	0,99
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	2 (0,7)	[0,14; 7,02]
			0,991
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
QTc-Verlängerung			
N*	284	282	0,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,8)	6 (2,1)	[0,24; 2,62]
			0,709
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Reproduktive Toxizität			
N*	284	282	0,24
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	4 (1,4)	[0,03; 2,18]
			0,171
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



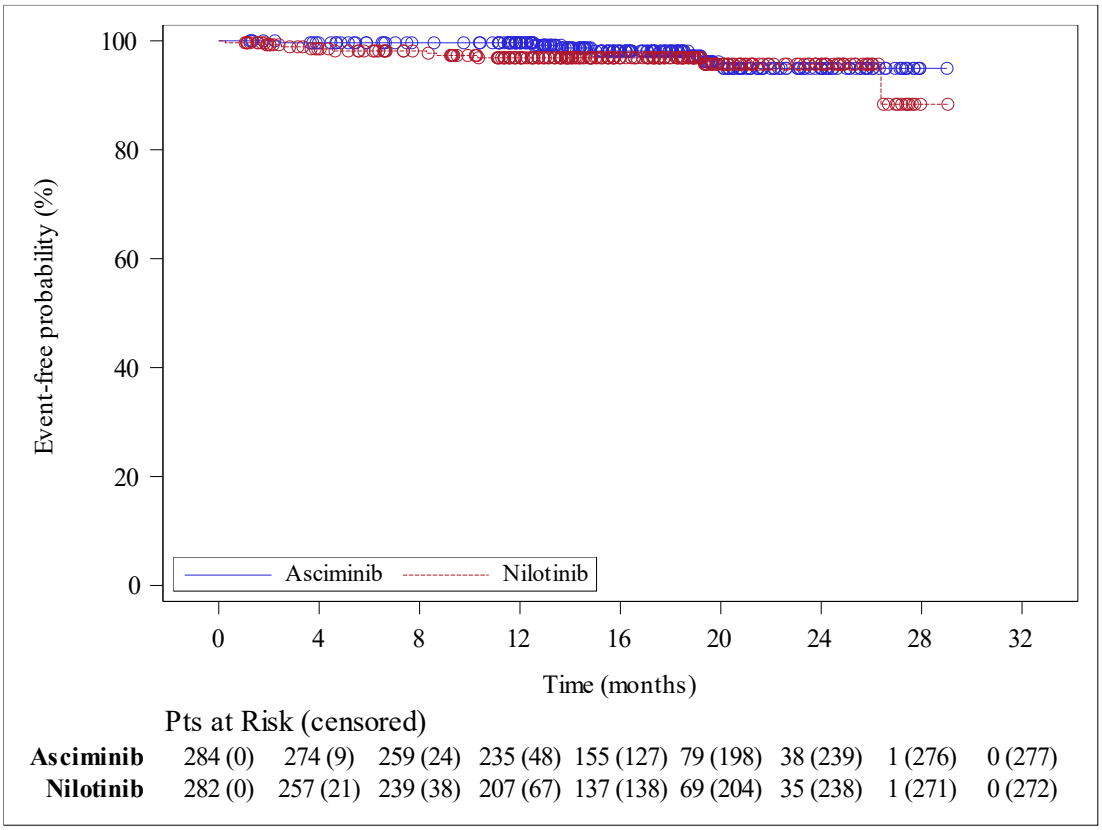
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [einschließlich isolierte Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4START



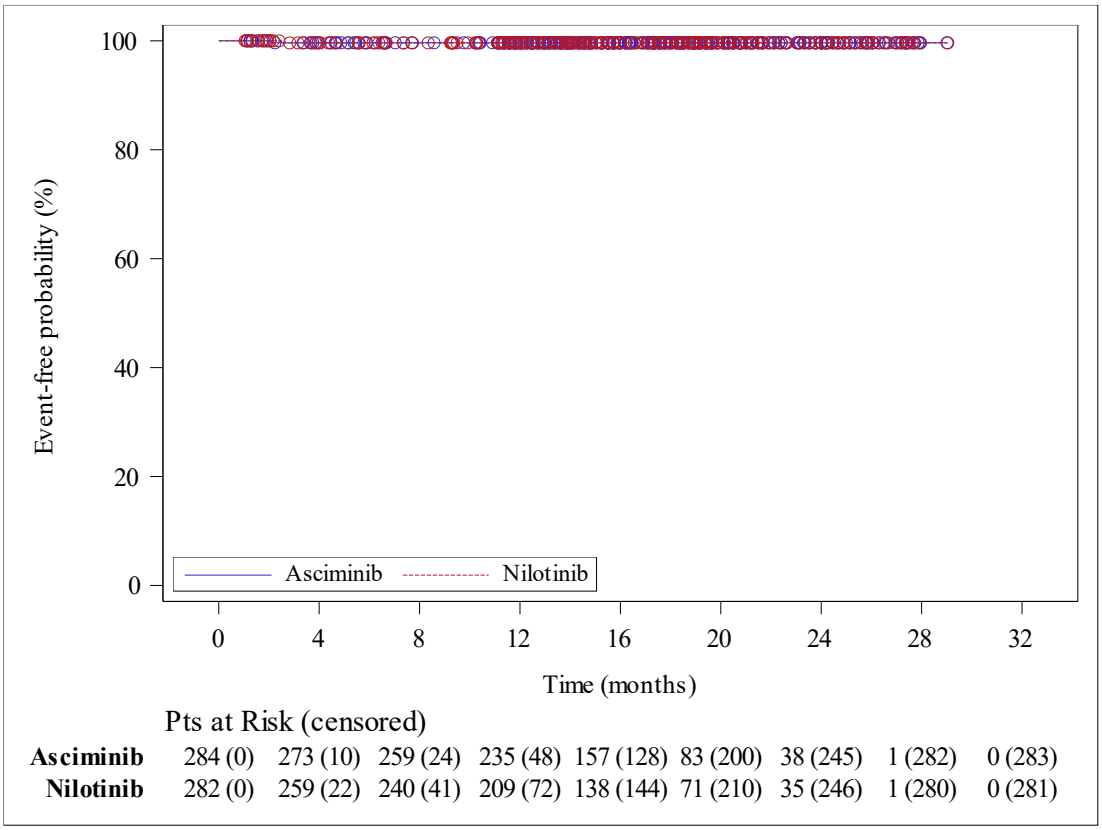
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4START



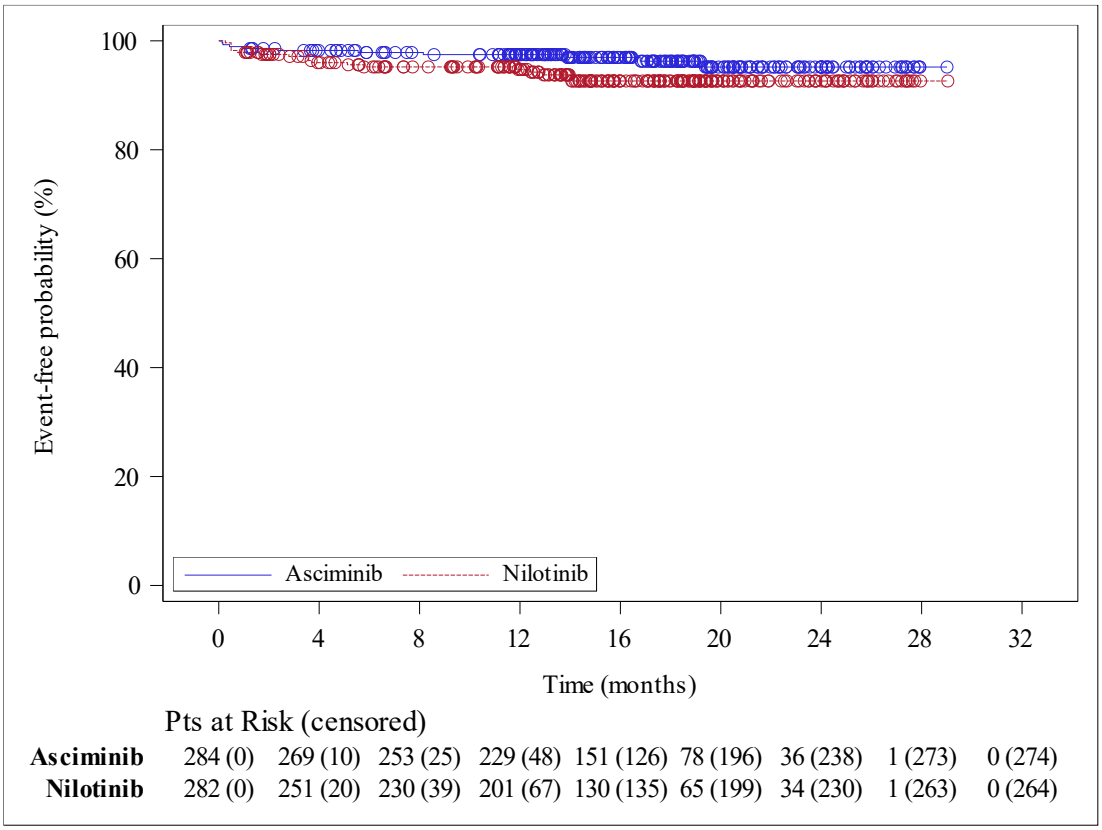
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4START



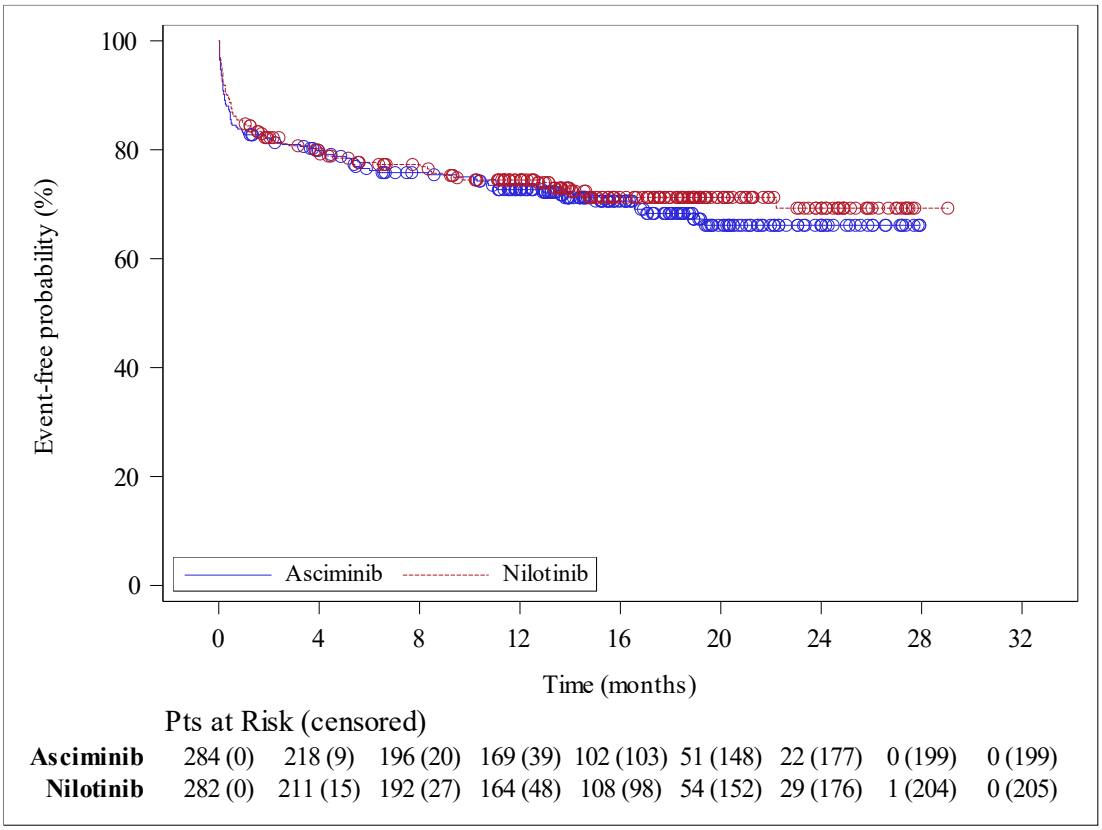
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Herzinsuffizienz) – ASC4START



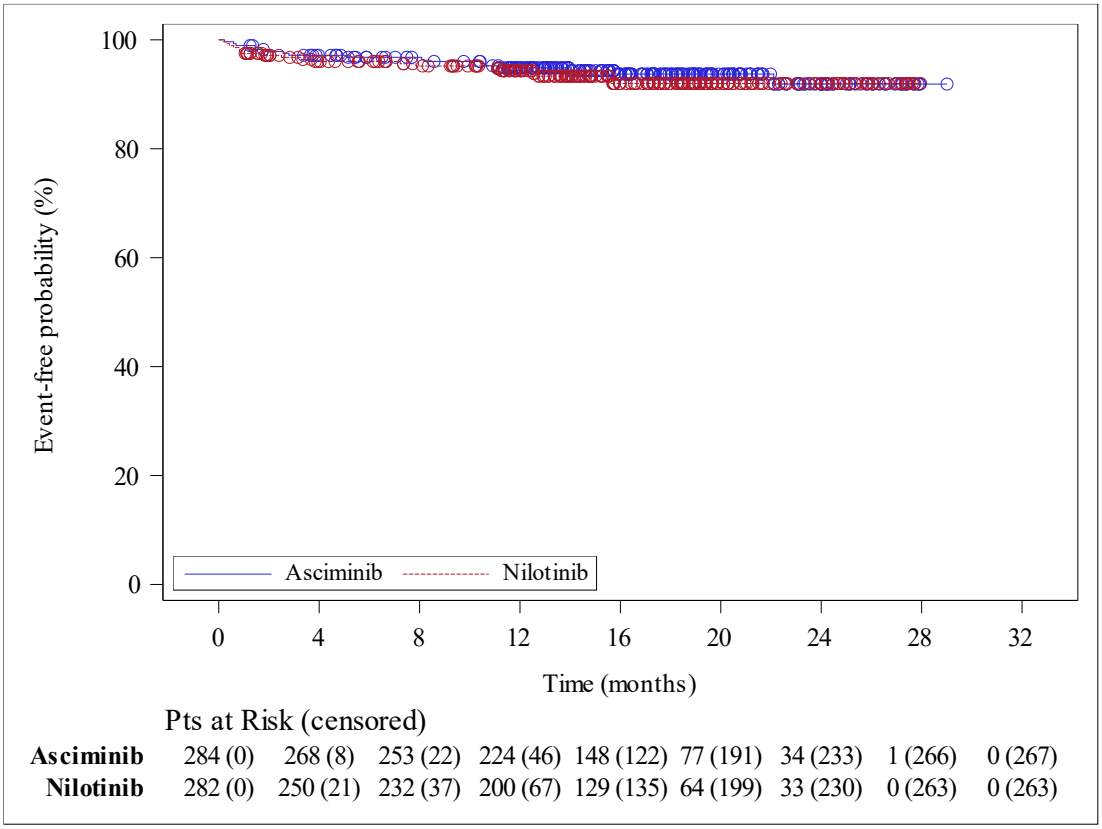
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4START



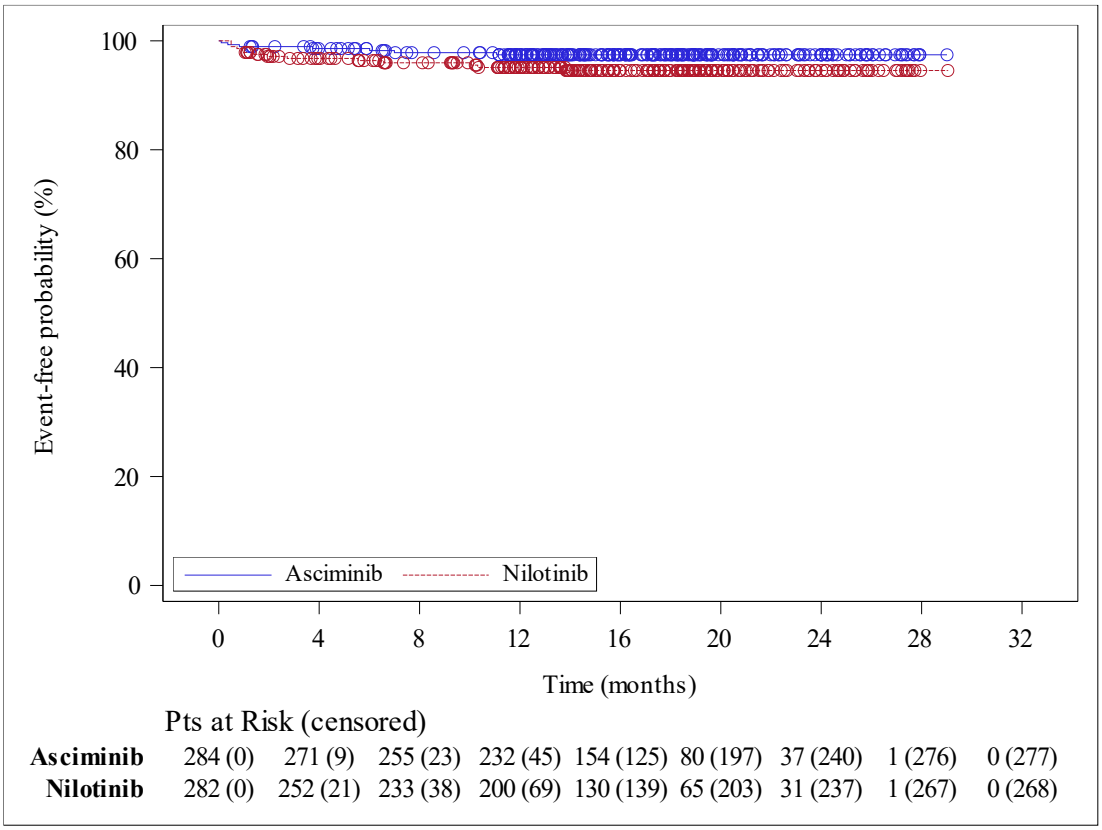
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Toxizität) – ASC4START



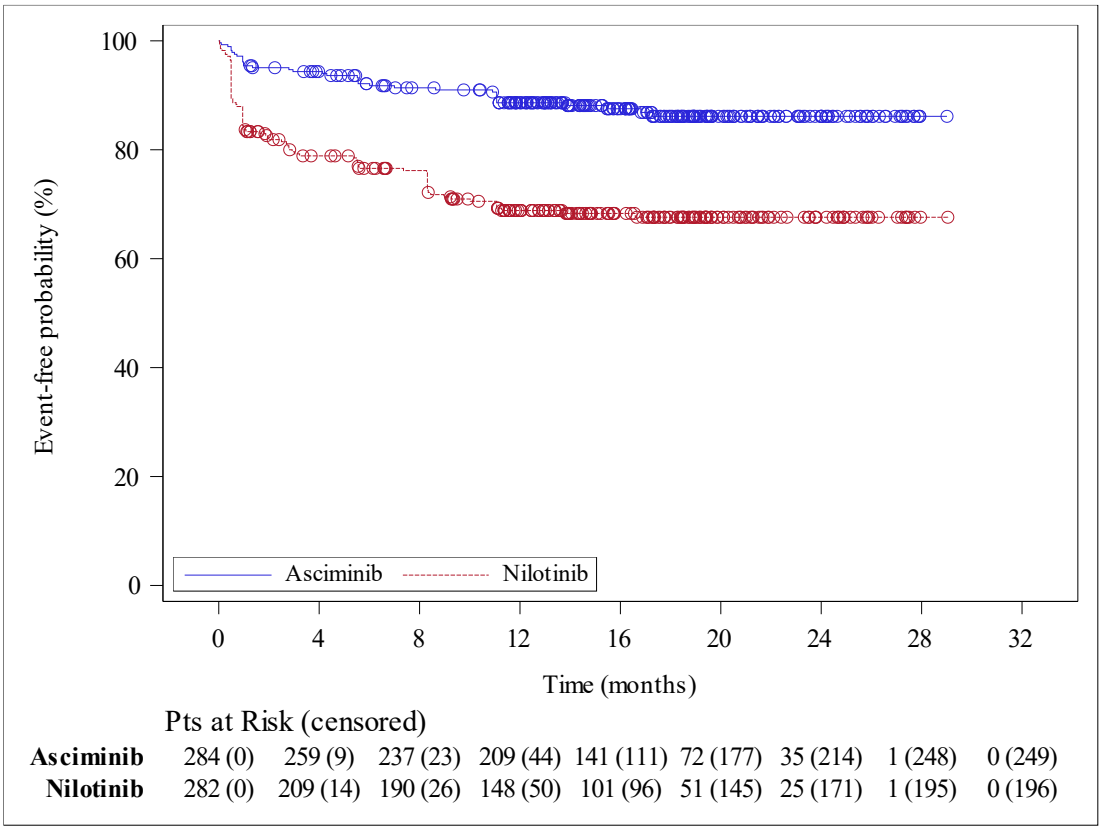
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung) – ASC4START



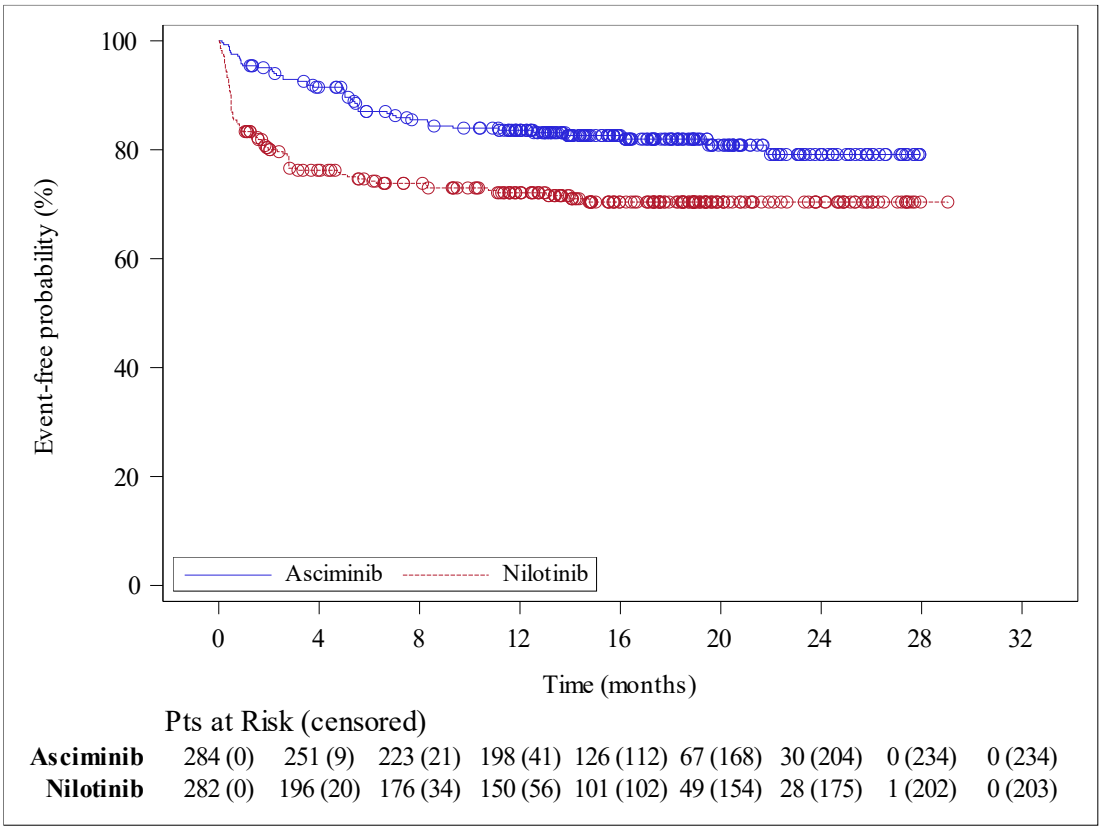
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4START



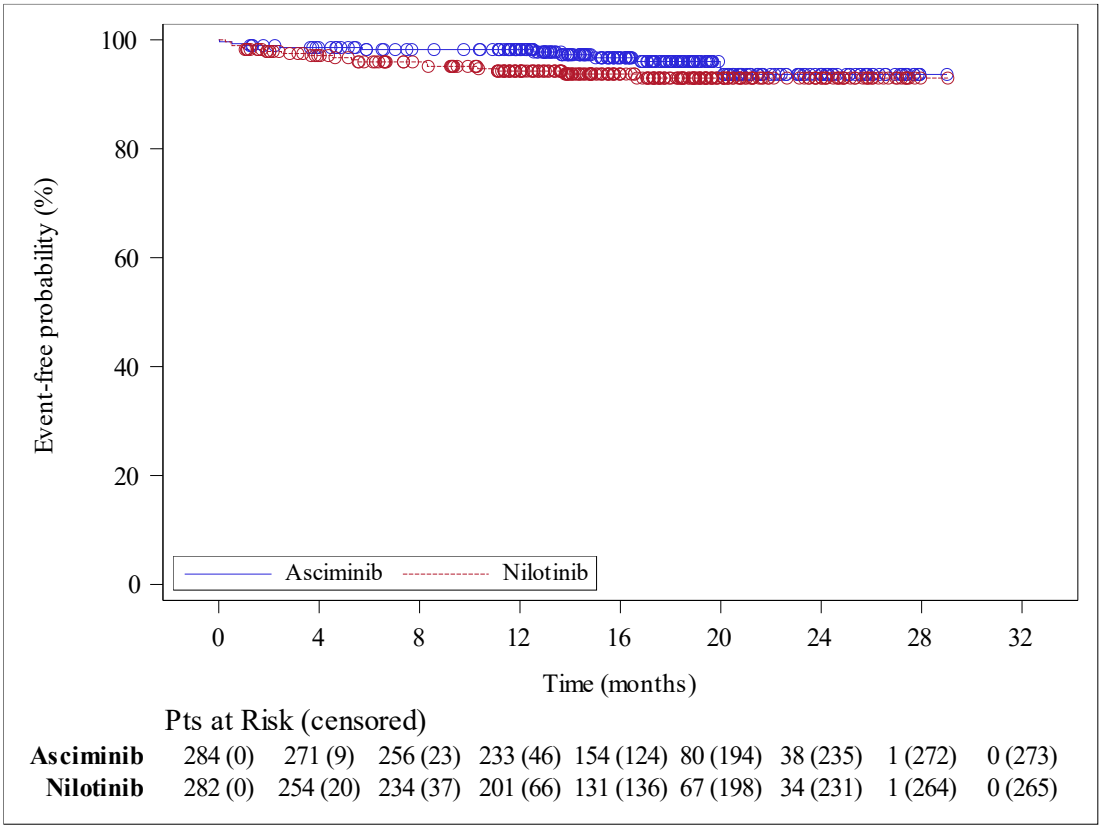
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4START



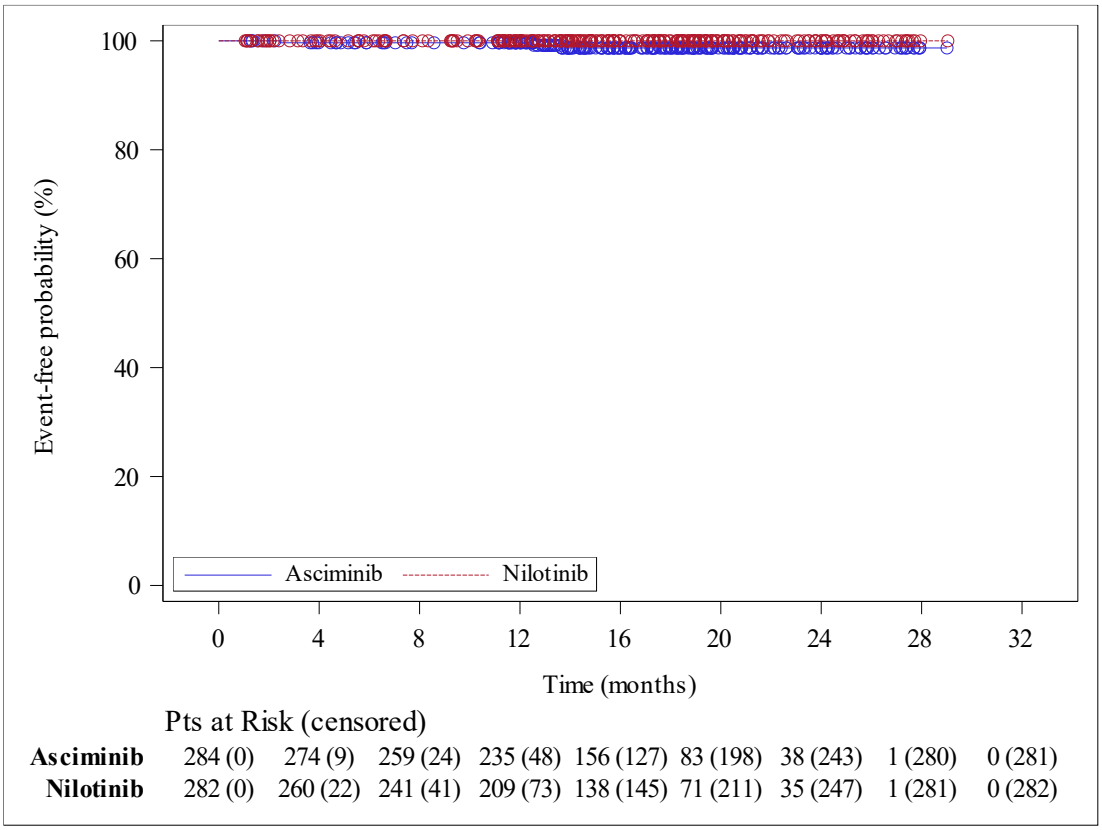
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit) – ASC4START



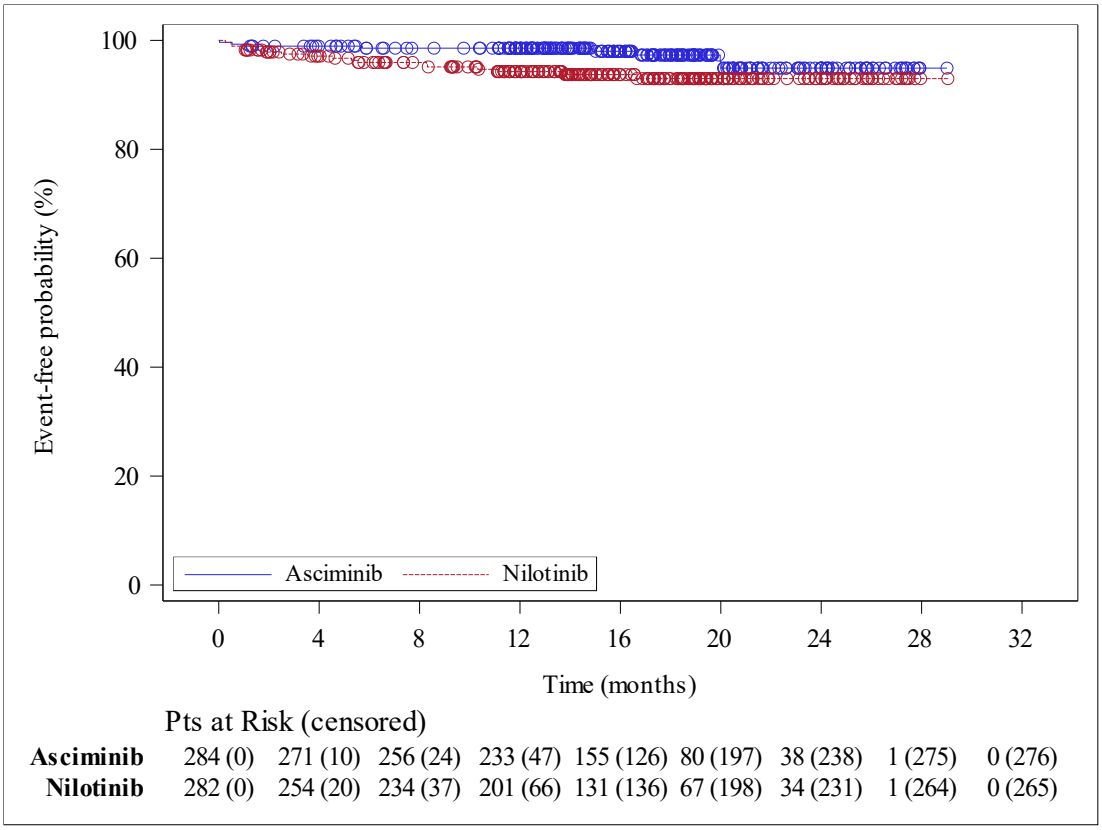
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4START



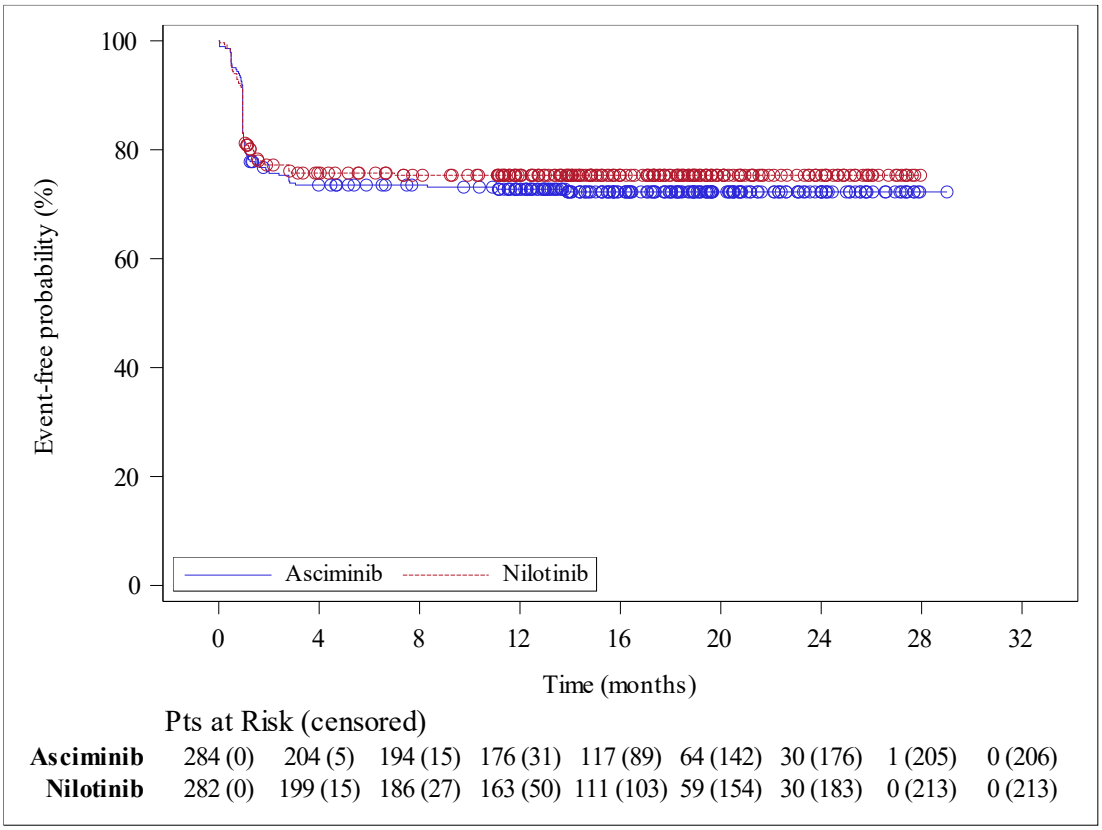
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische ZNS-Erkrankungen) – ASC4START



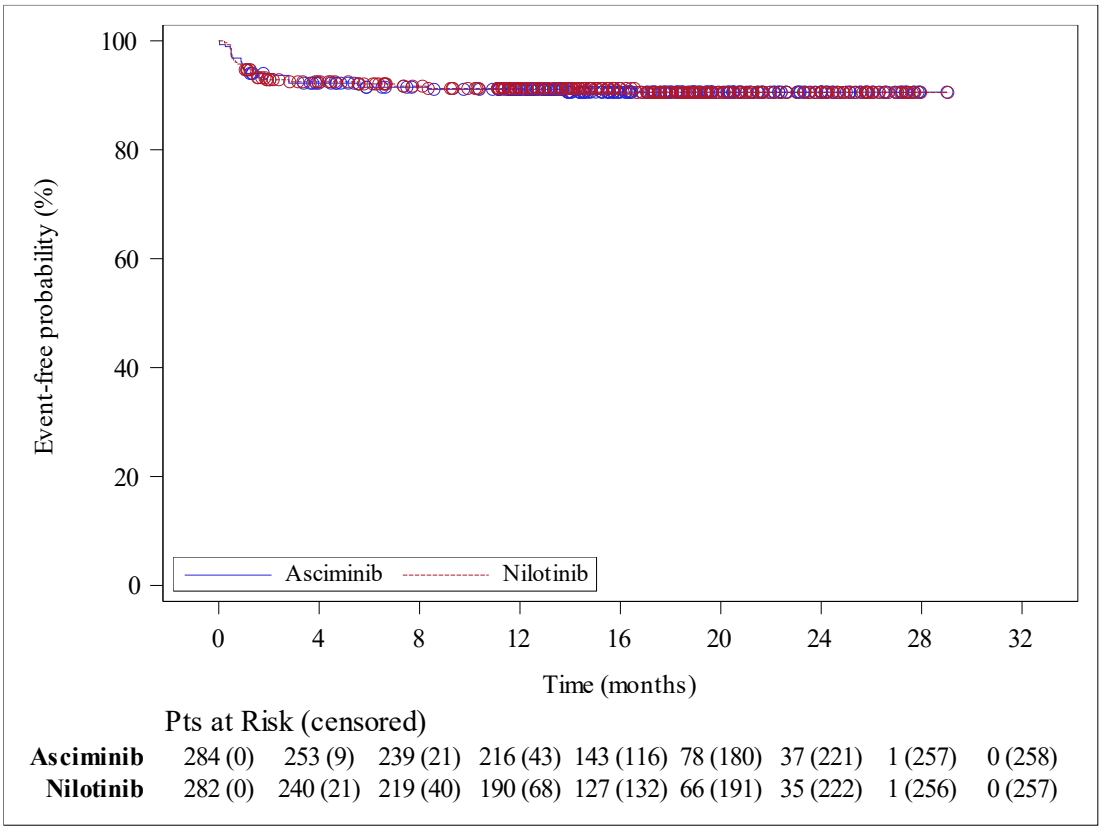
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herzerkrankungen) – ASC4START



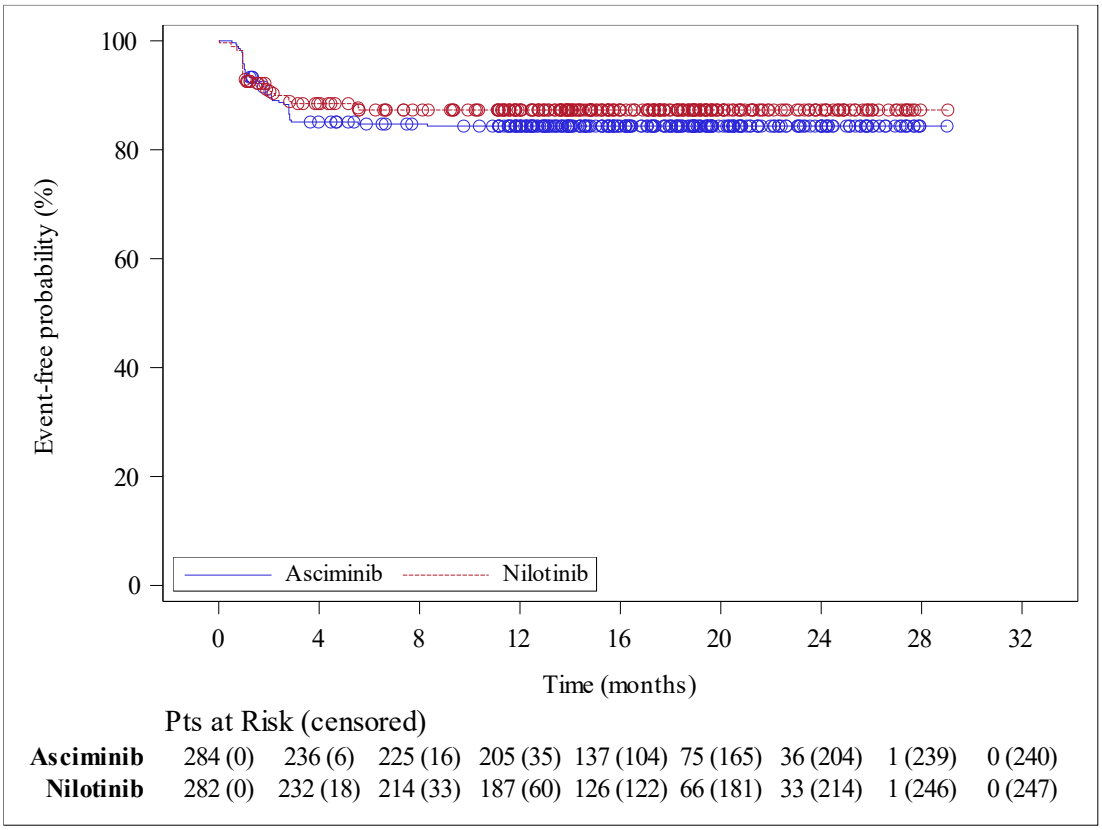
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression) – ASC4START



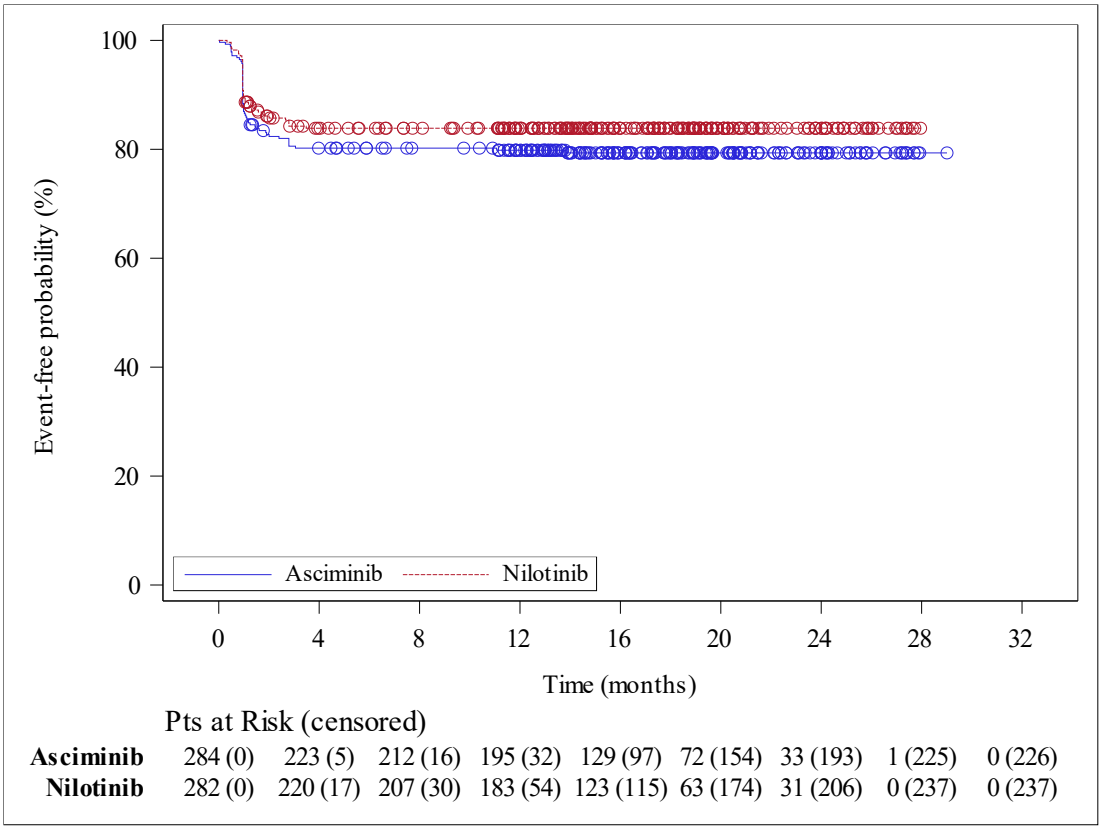
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4START



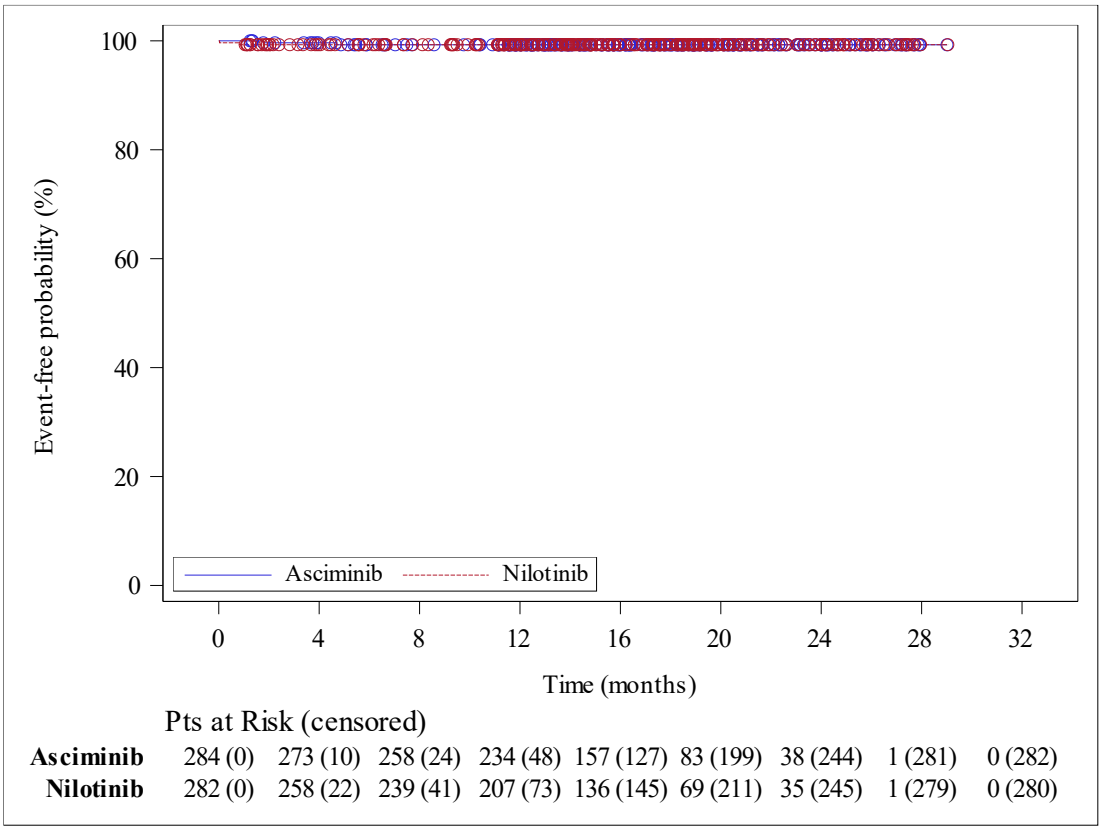
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4START



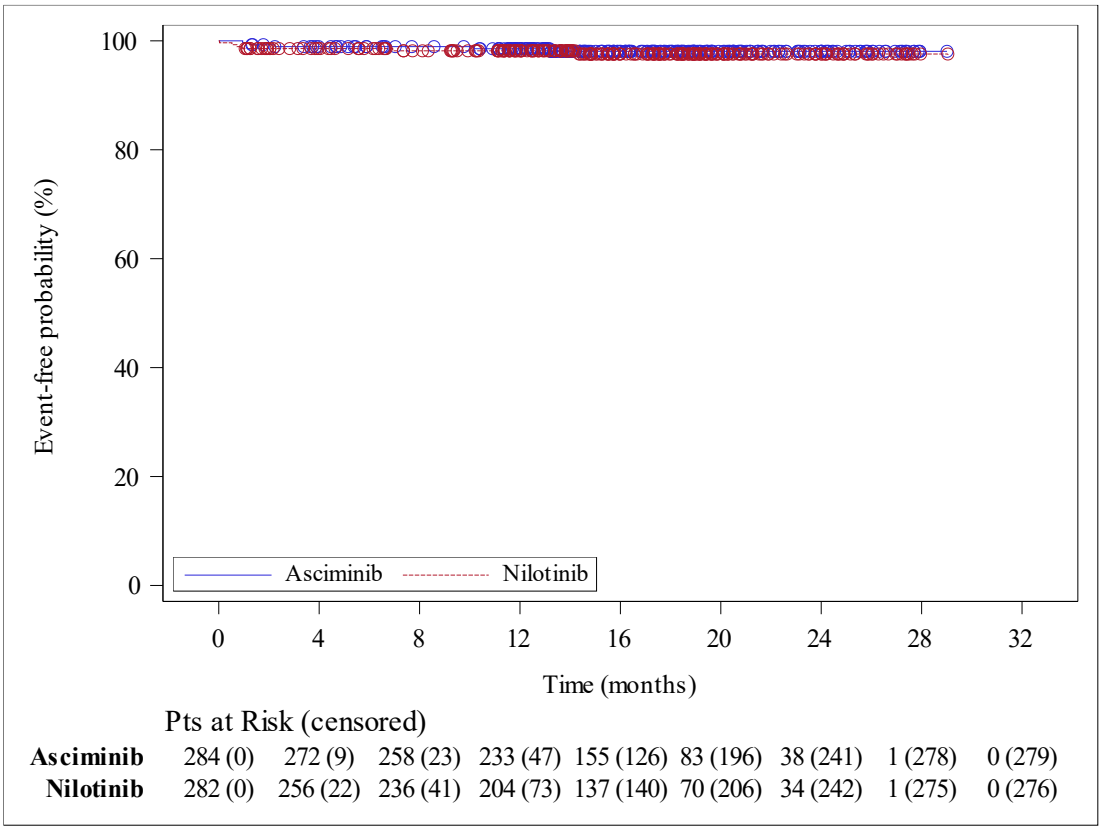
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4START



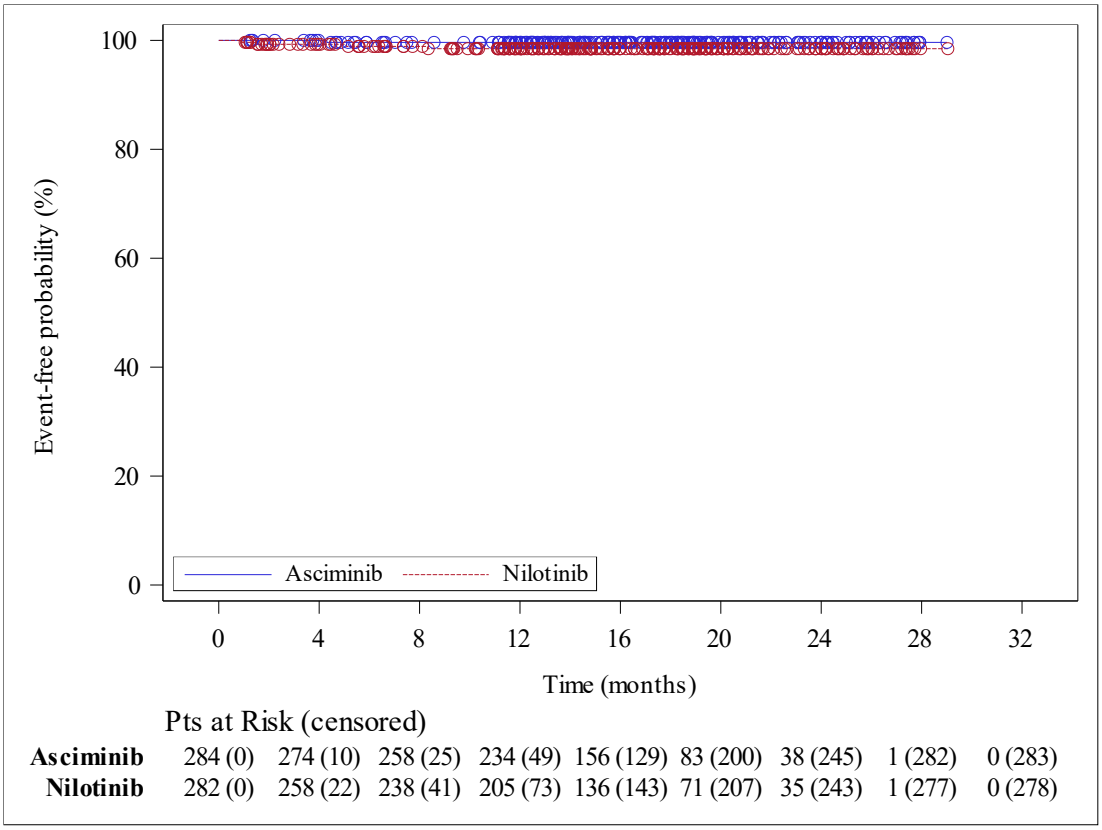
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Phototoxizität) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (QTc-Verlängerung) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (reproduktive Toxizität) – ASC4START

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)			
N*	284	282	0,84
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (10,9)	35 (12,4)	[0,52; 1,36]
			0,474
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)			
N*	284	282	0,14
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	3 (1,1)	[0,00; 4,28]
			0,080
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlussive events; AOE)			
N*	284	282	0,59
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	6 (2,1)	[0,17; 2,11]
			0,416
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Herzinsuffizienz			
N*	284	282	0,28
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (0,4)	[0,00; 26,00]
			0,277
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ödeme und Flüssigkeitsretention			
N*	284	282	0,53
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (3,5)	18 (6,4)	[0,24; 1,15]
			0,103
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gastrointestinale Toxizität			
N*	284	282	1,10
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	84 (29,6)	77 (27,3)	[0,80; 1,49]
			0,560
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	10,2 [3,8; 16,6]	9,4 [3,8; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Blutung			
N*	284	282	0,78
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (5,6)	19 (6,7)	[0,40; 1,52]
			0,471

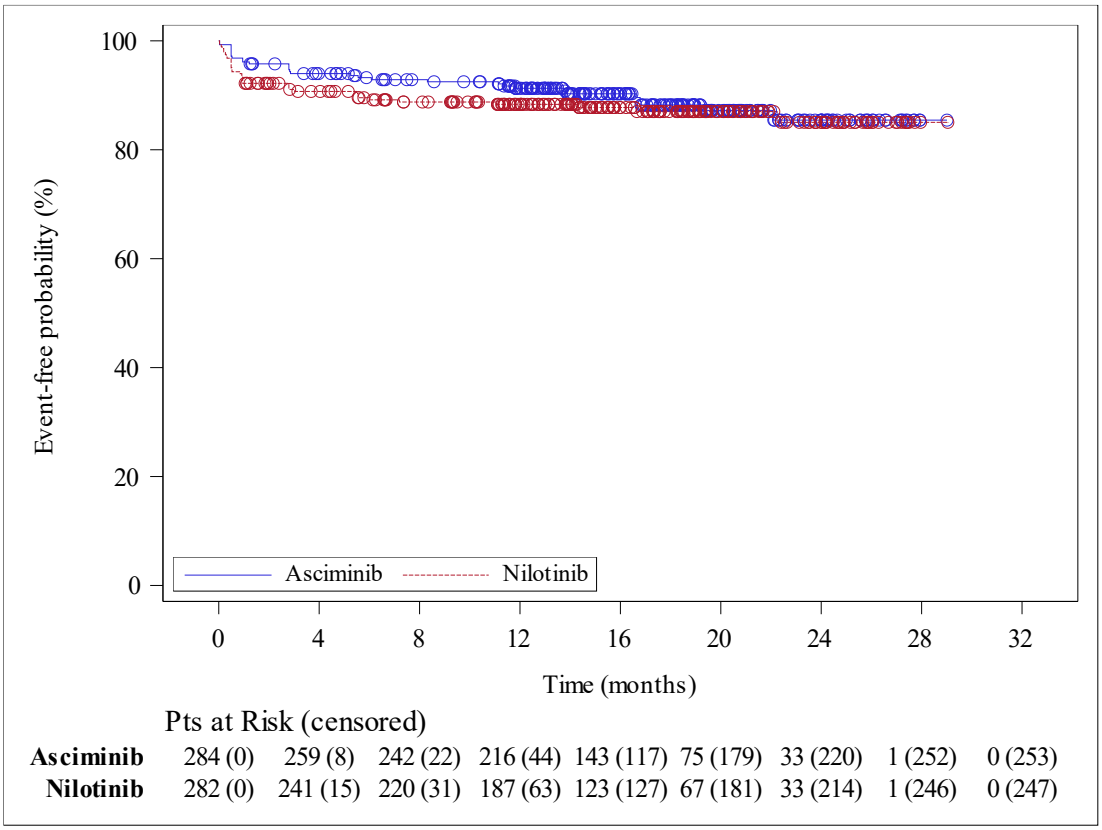
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)			
N*	284	282	0,31
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	12 (4,3)	[0,10; 0,97]
			0,034
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)			
N*	284	282	0,35
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (12,0)	82 (29,1)	[0,24; 0,53]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	8,3 [3,2; 13,8]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Überempfindlichkeit			
N*	284	282	0,53
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (17,3)	79 (28,0)	[0,37; 0,76]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [21,8; n.b.]	5,6 [2,3; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen			
N*	284	282	0,54
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (2,5)	12 (4,3)	[0,21; 1,38]
			0,195
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische ZNS-Erkrankungen			
N*	284	282	4,46
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	0	[0,11; 184,2]
			0,182
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische Herzerkrankungen			
N*	284	282	0,39
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,8)	12 (4,3)	[0,14; 1,11]
			0,068
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression			
N*	284	282	1,10
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	70 (24,6)	62 (22,0)	[0,78; 1,54]
			0,588

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [1,9; n.b.]	n.b. [1,9; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Erythropenie)			
N*	284	282	0,84
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (7,0)	23 (8,2)	[0,46; 1,52]
			0,555
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Leukopenie)			
N*	284	282	1,19
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (11,3)	26 (9,2)	[0,71; 2,00]
			0,508
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Thrombozytopenie)			
N*	284	282	1,26
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	53 (18,7)	42 (14,9)	[0,84; 1,89]
			0,261
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

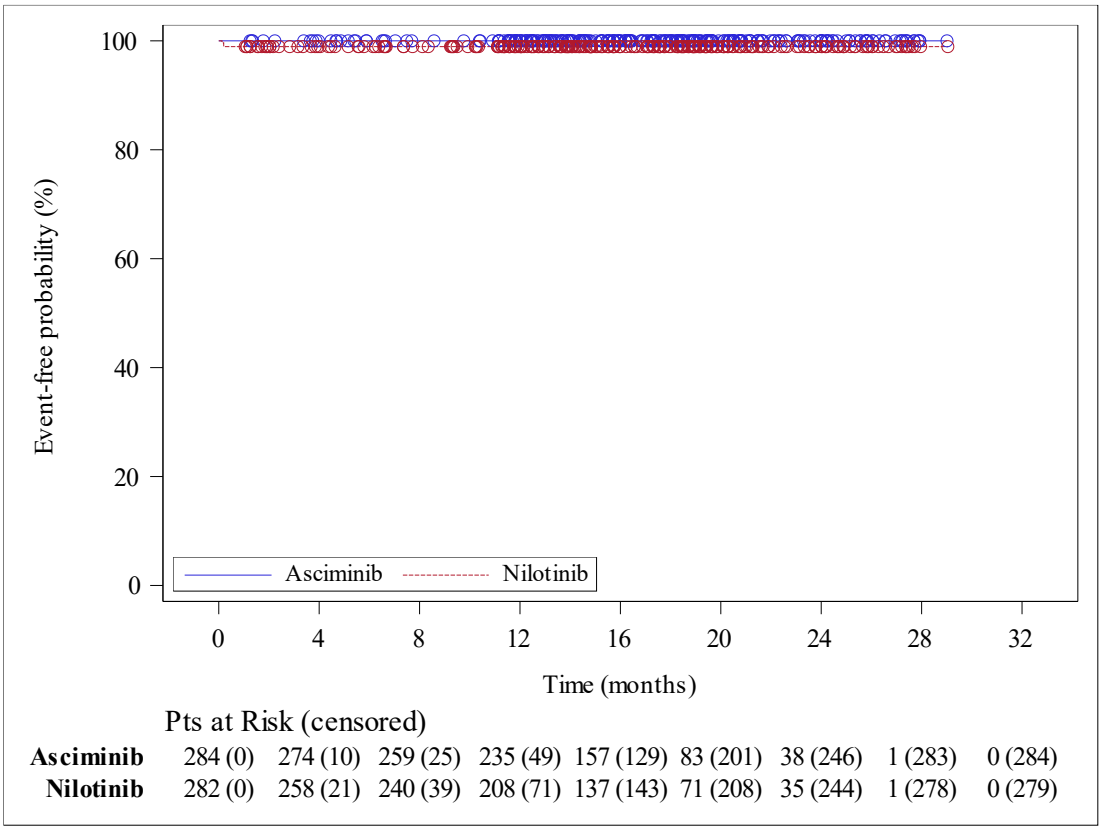
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Phototoxizität			
N*	284	282	0,99
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	2 (0,7)	[0,14; 7,02]
			0,991
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
QTc-Verlängerung			
N*	284	282	0,95
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	4 (1,4)	[0,24; 3,81]
			0,946
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Reproduktive Toxizität			
N*	284	282	0,24
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	4 (1,4)	[0,03; 2,18]
			0,171
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



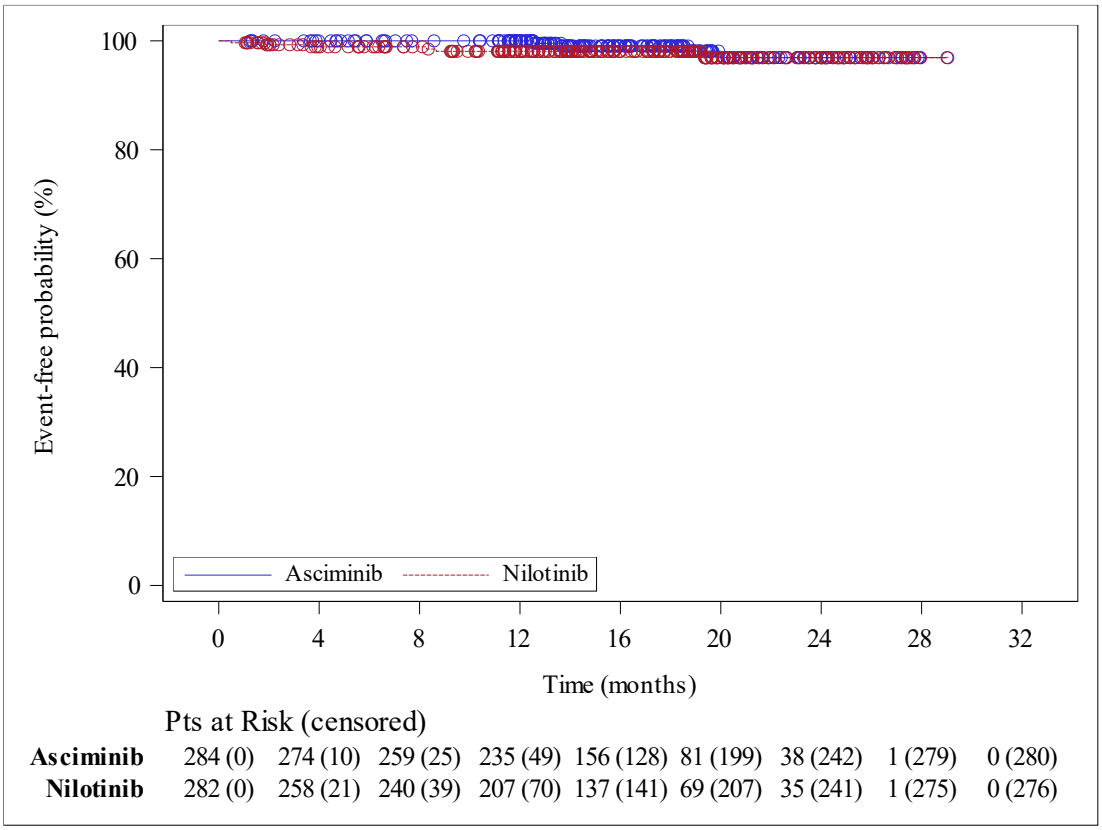
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4START



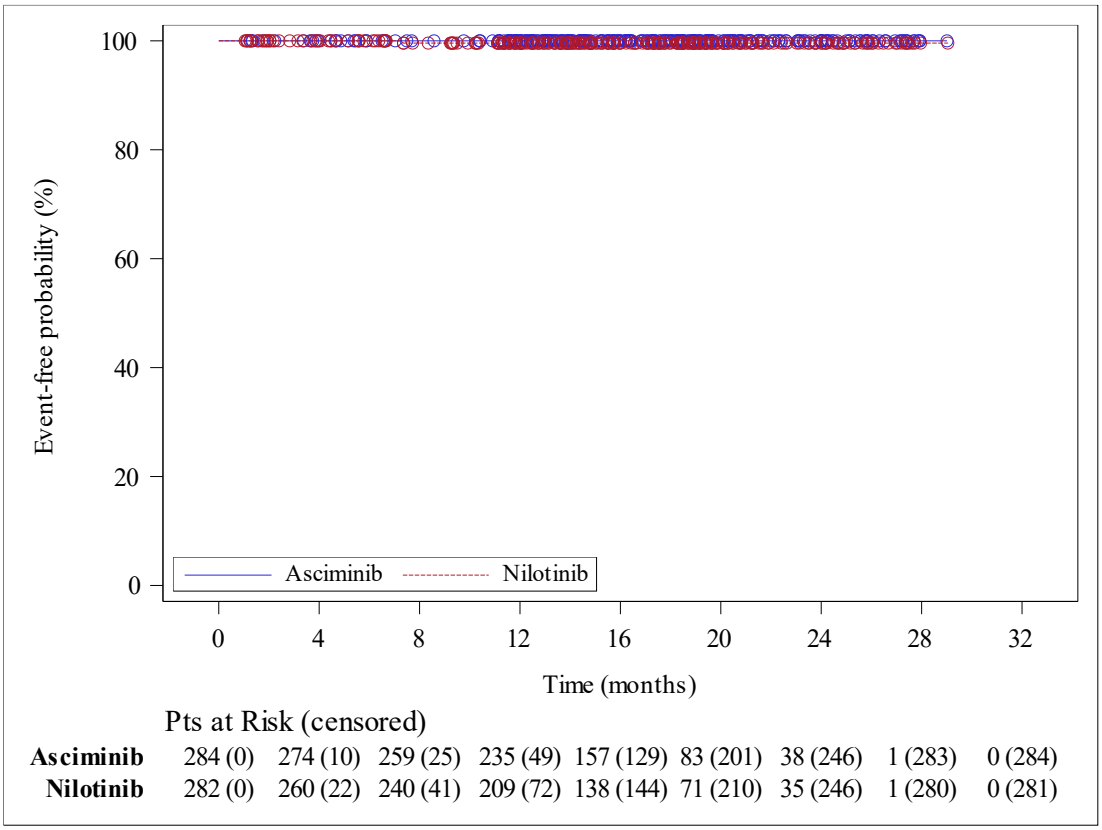
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4START



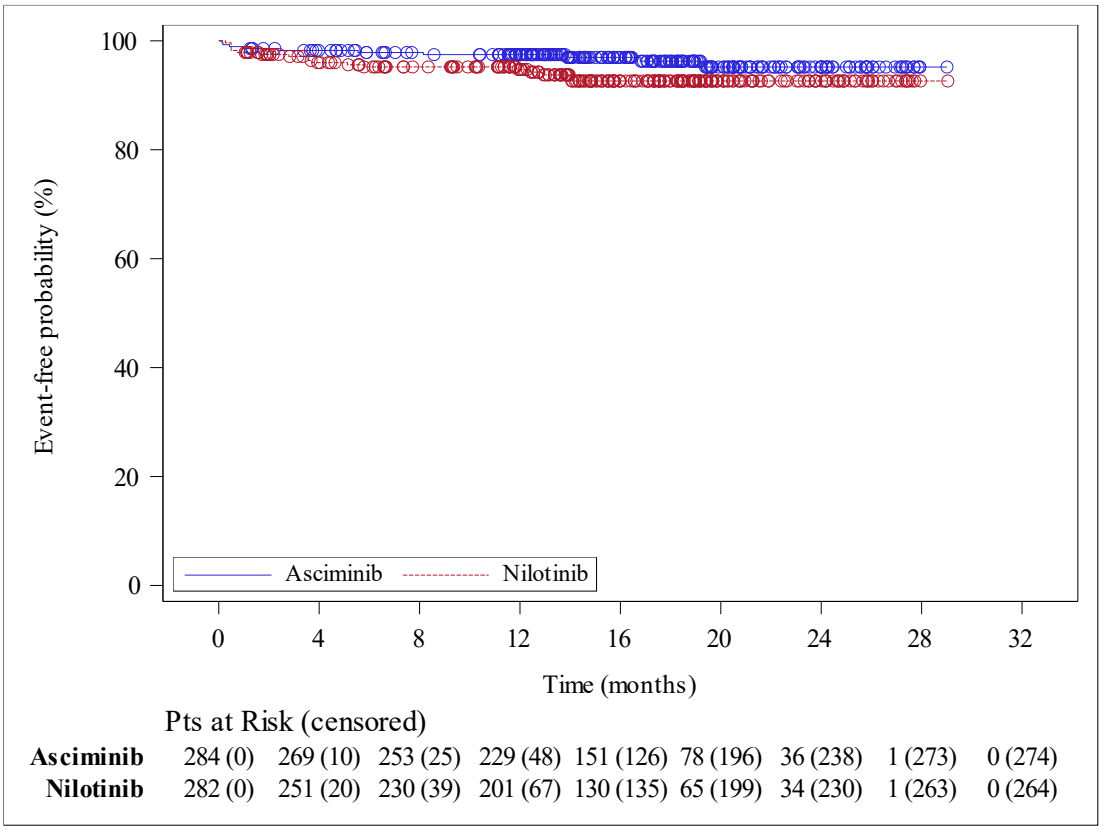
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4START



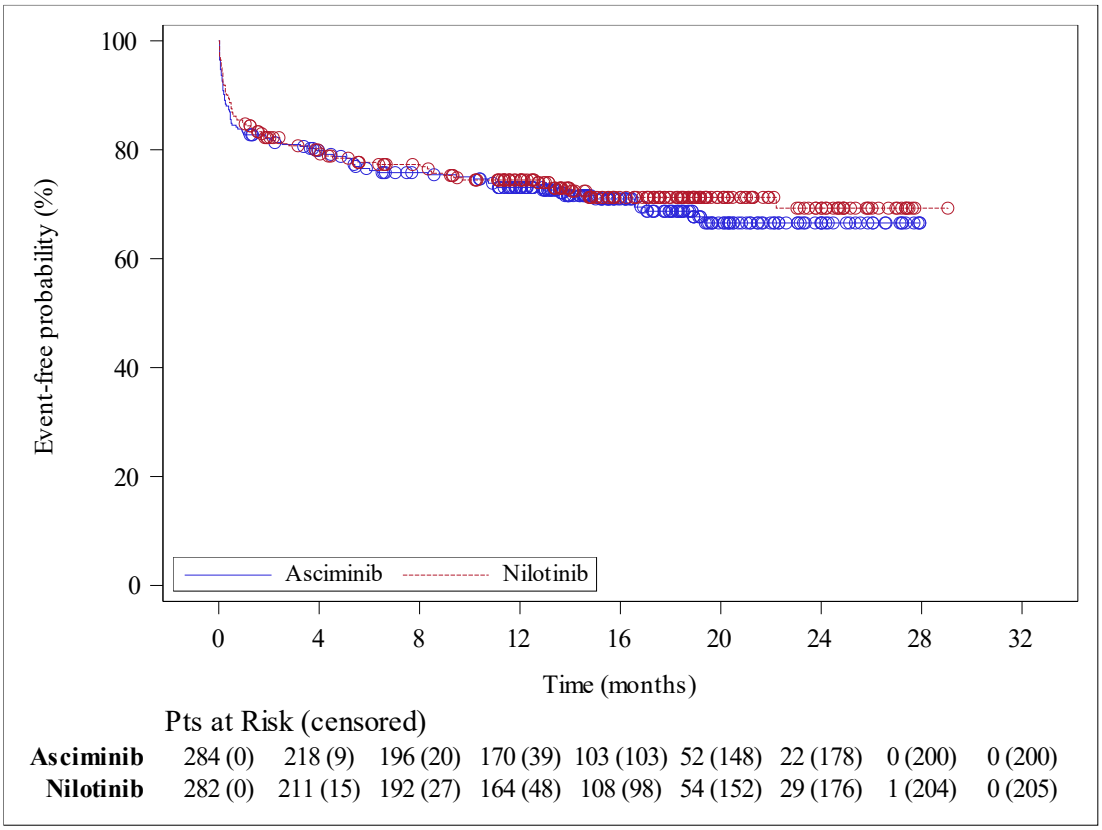
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Herzinsuffizienz) – ASC4START



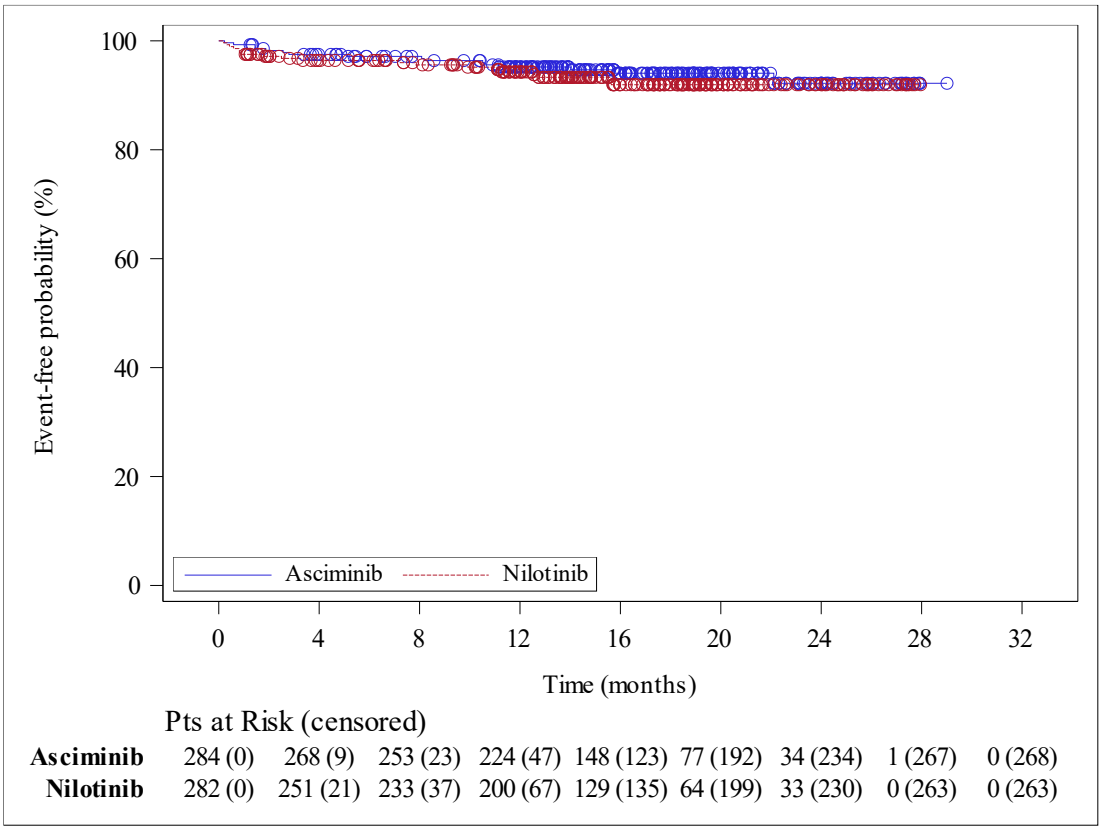
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Ödeme und Flüssigkeitsretention) – ASC4START



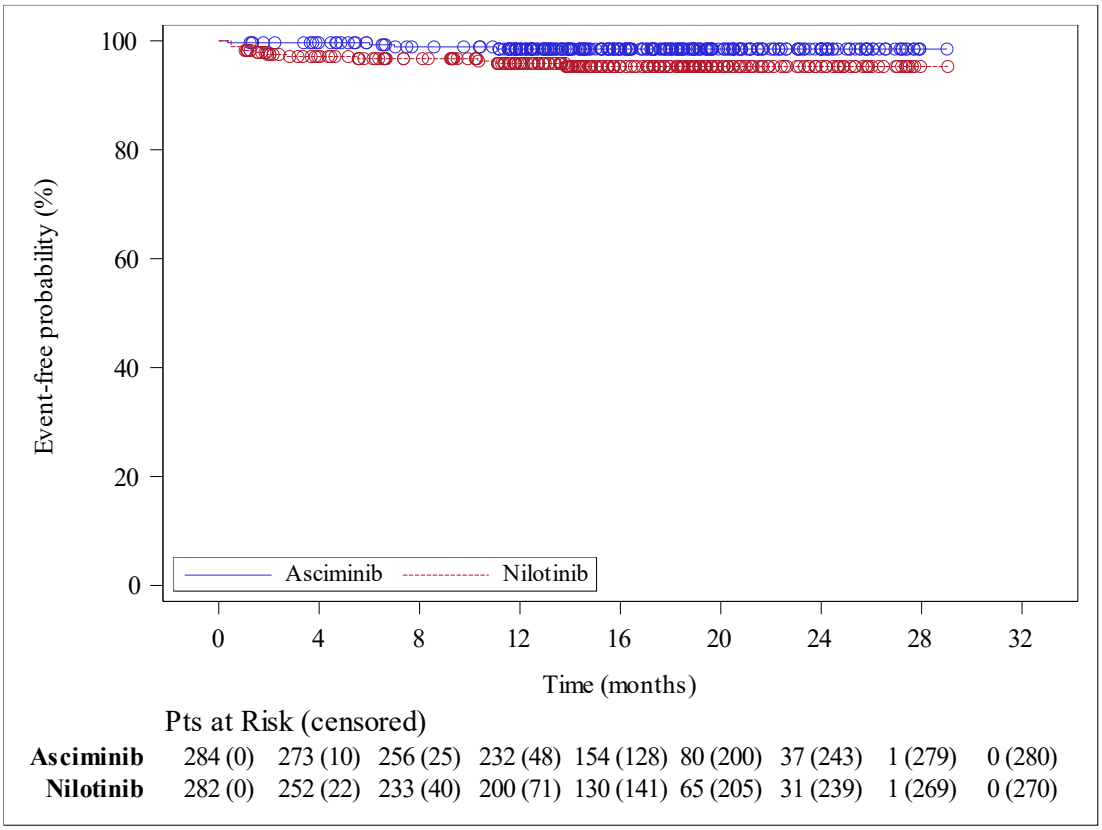
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (gastrointestinale Toxizität) – ASC4START



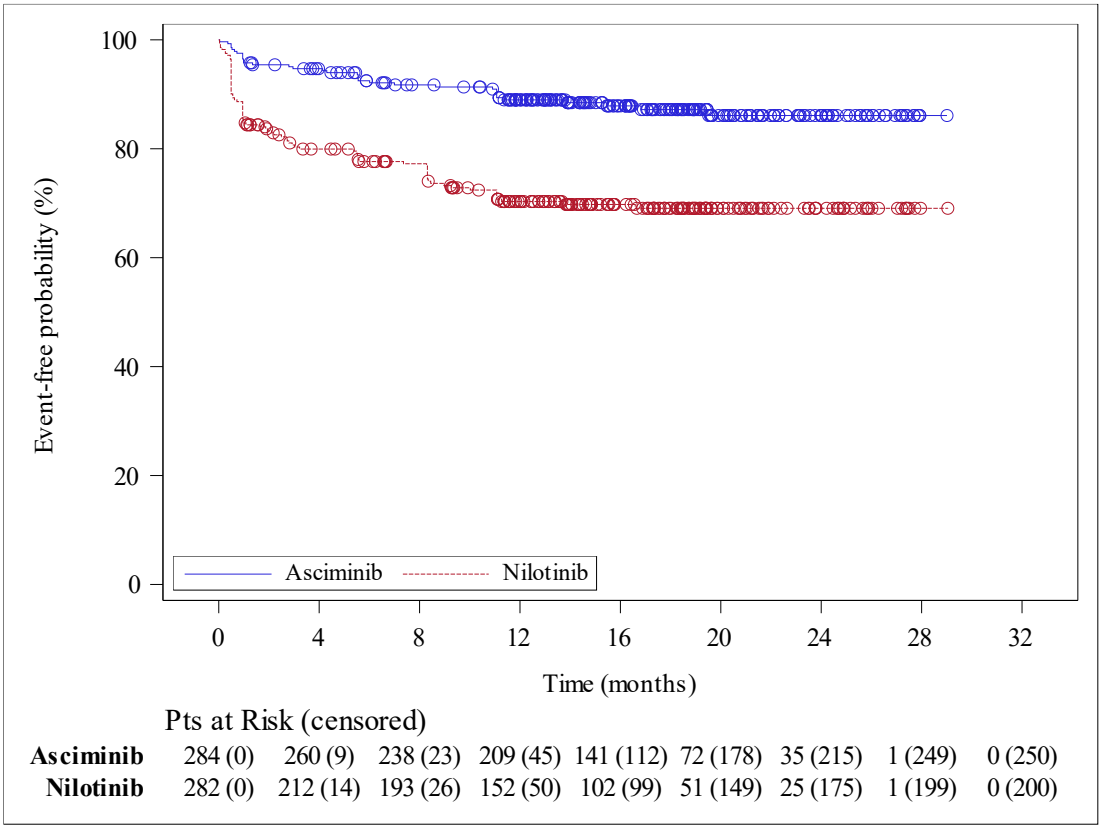
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Blutung) – ASC4START



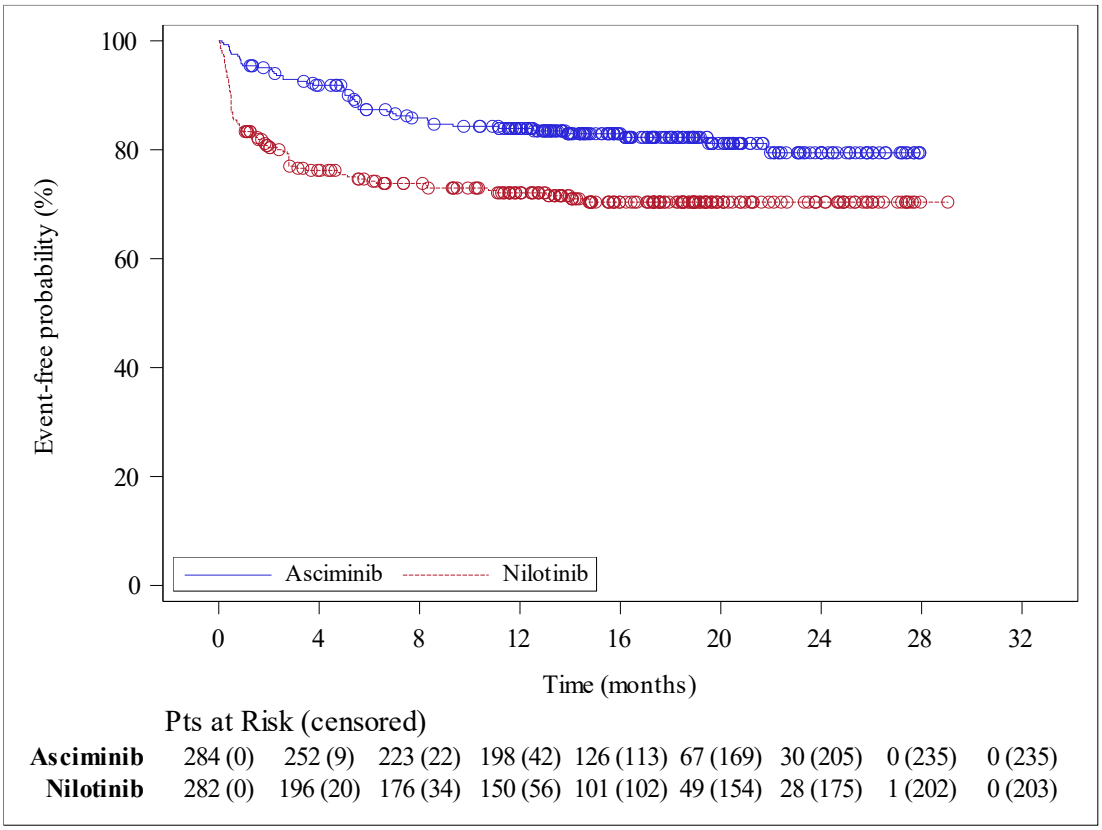
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4START



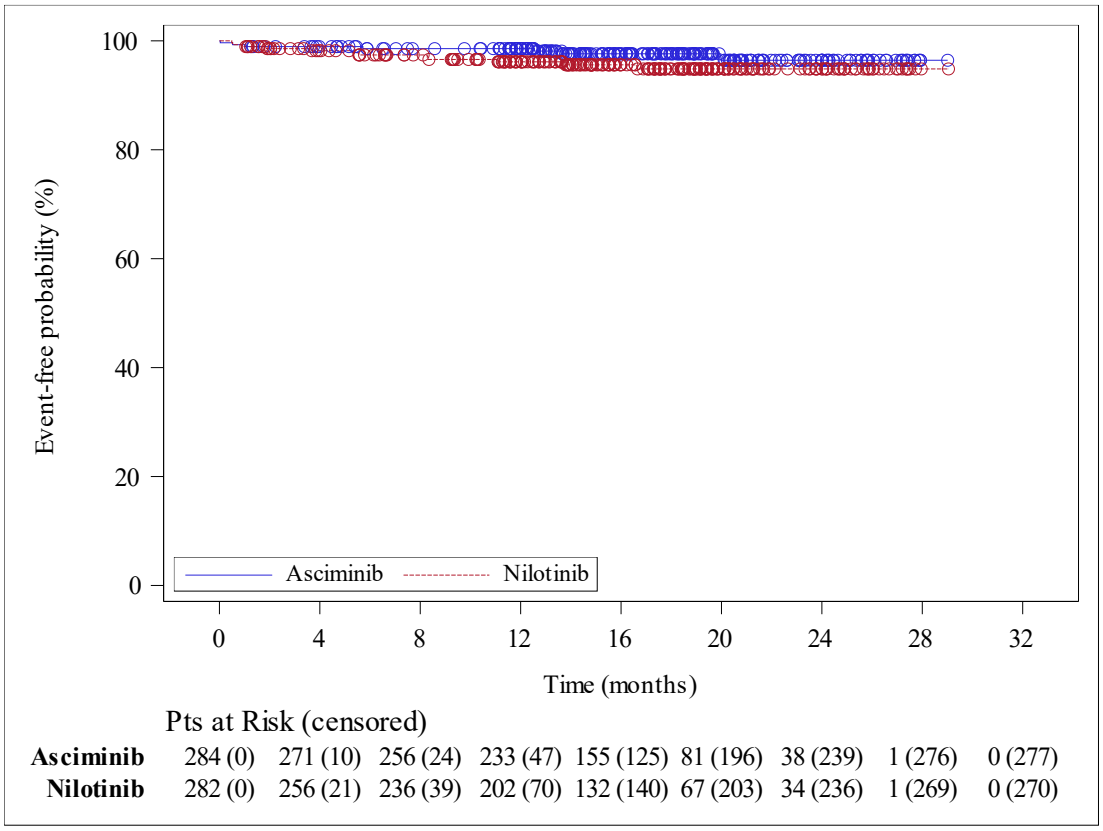
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

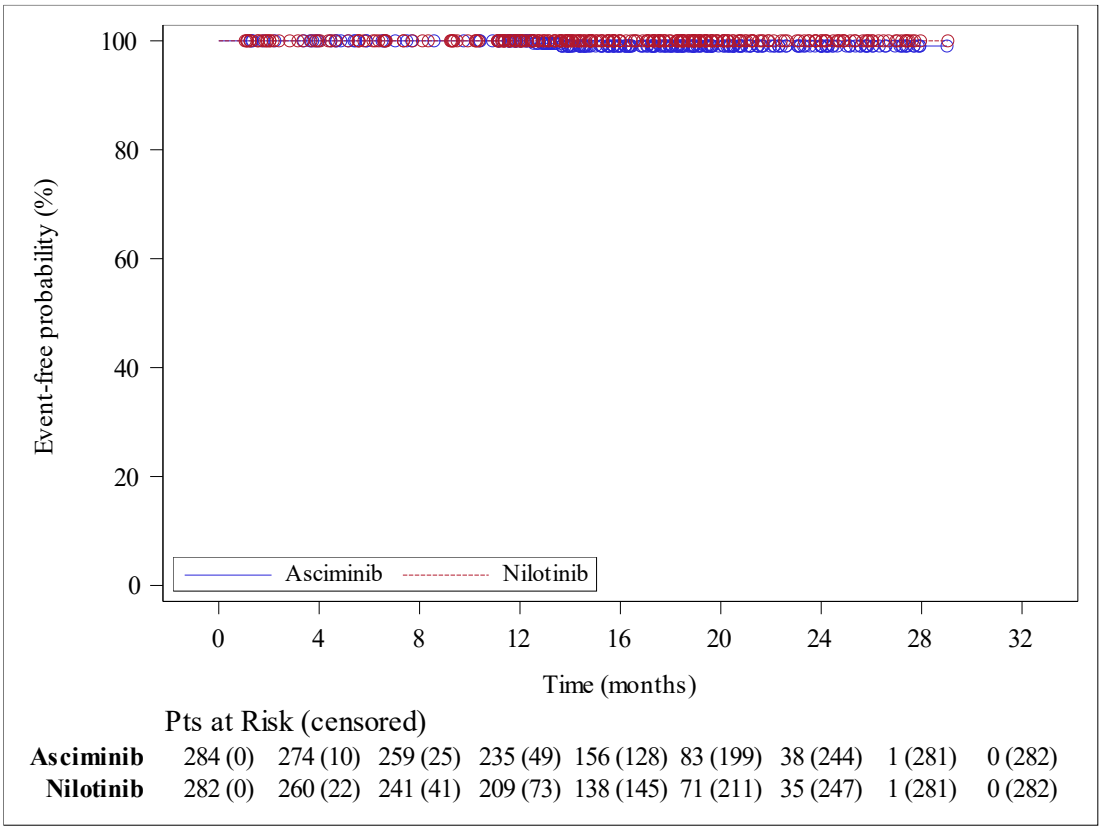
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit) – ASC4START



o =

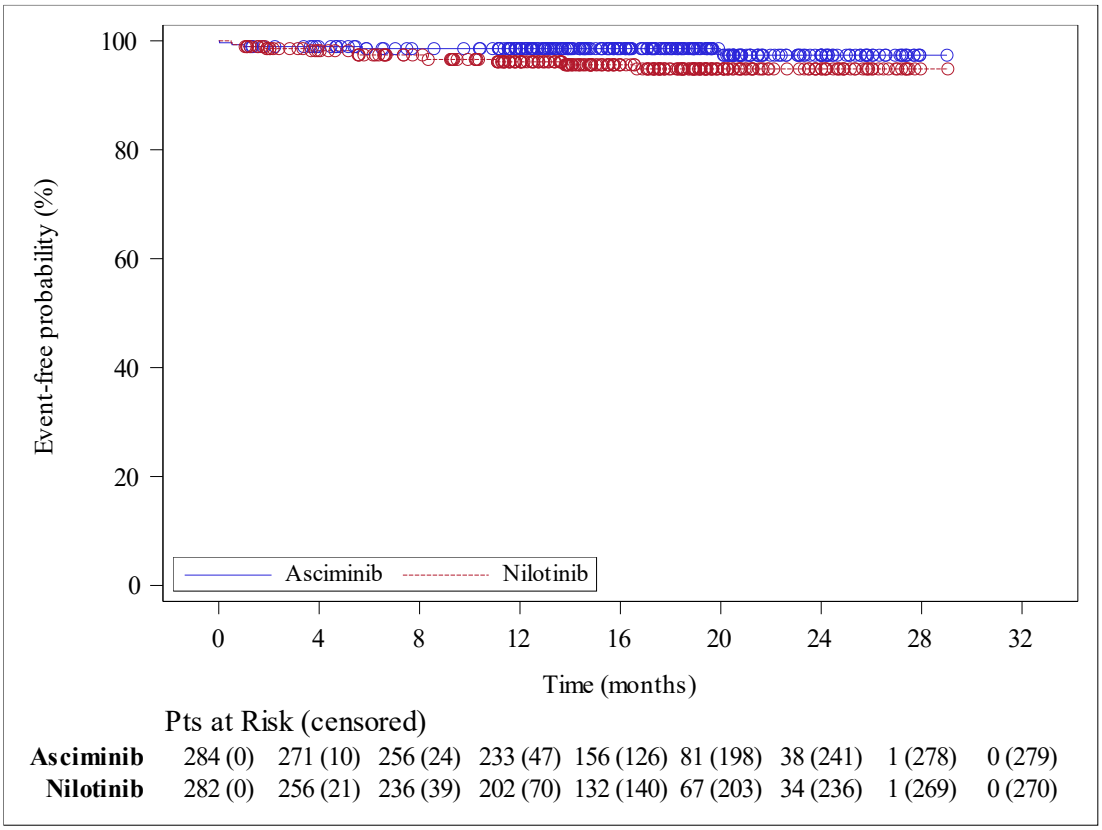
Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4START



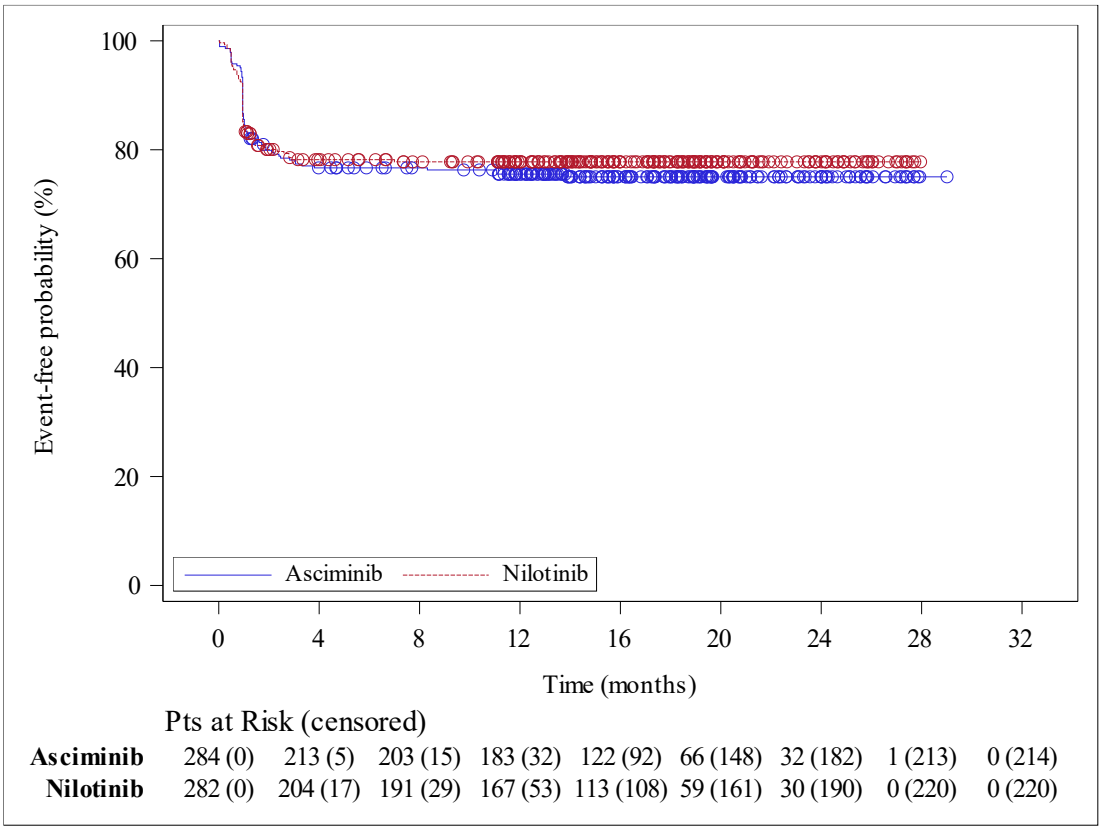
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische ZNS-Erkrankungen) – ASC4START



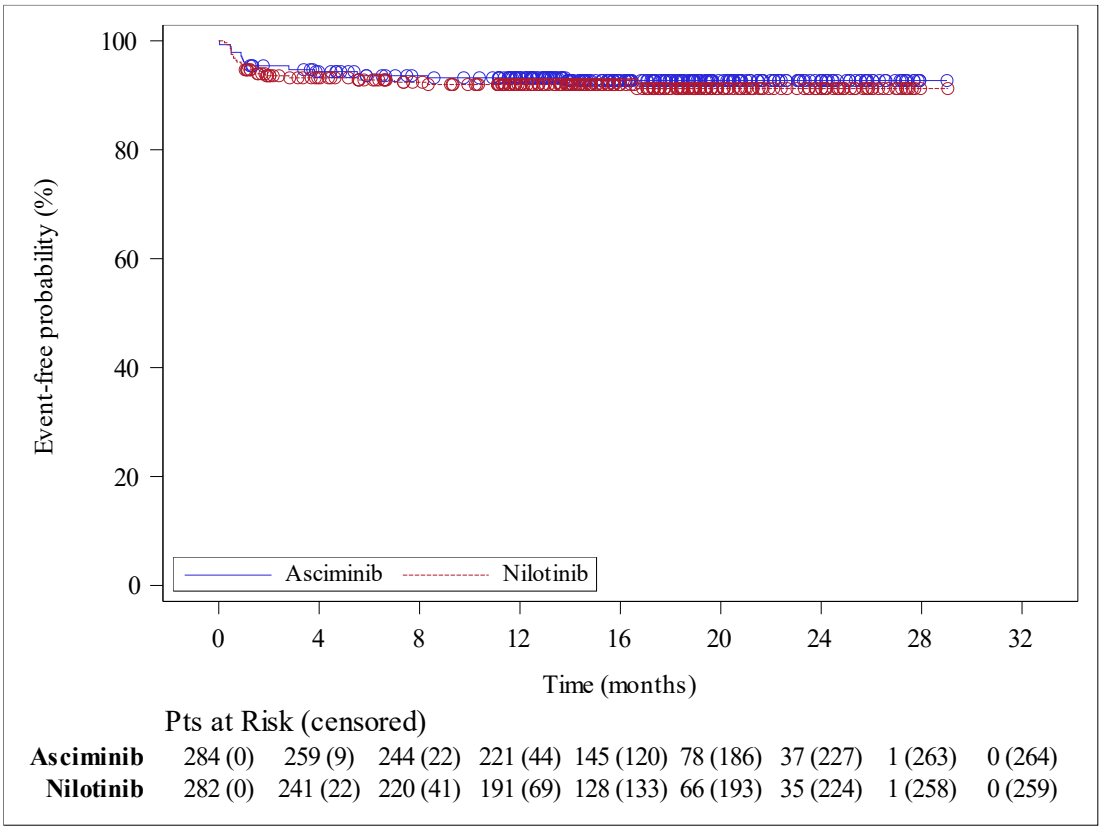
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herzerkrankungen) – ASC4START



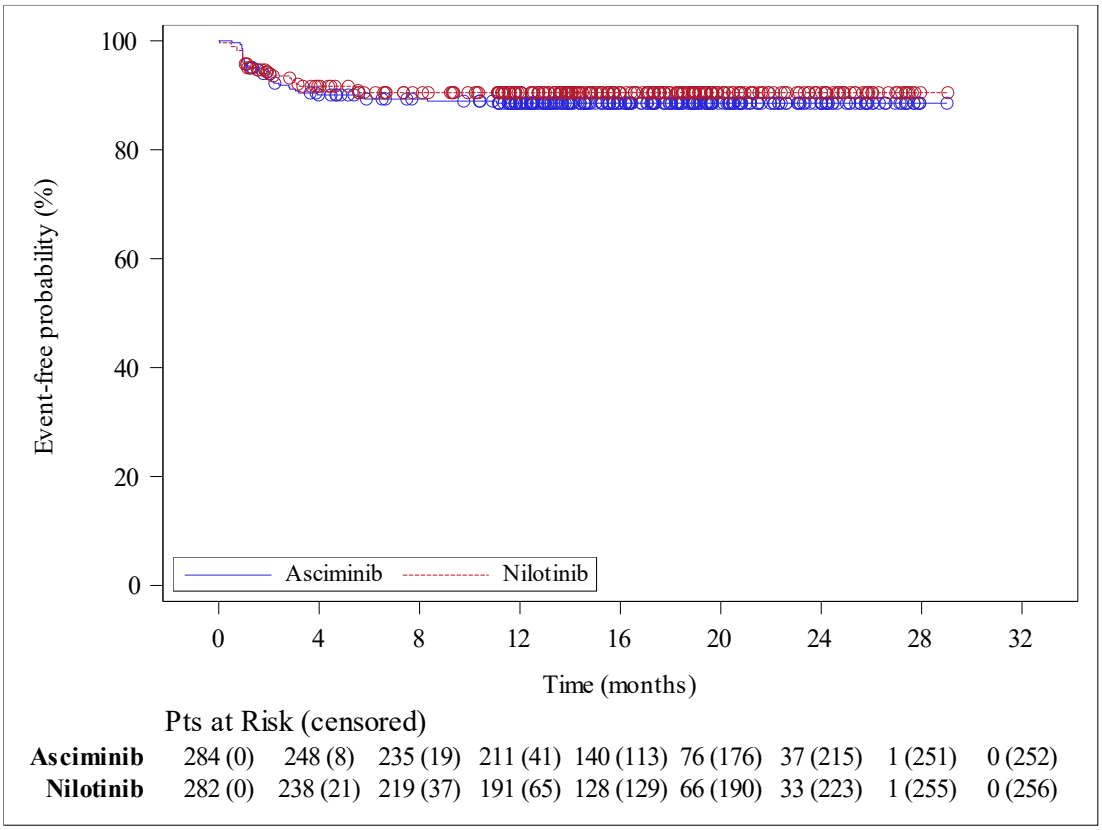
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression) – ASC4START



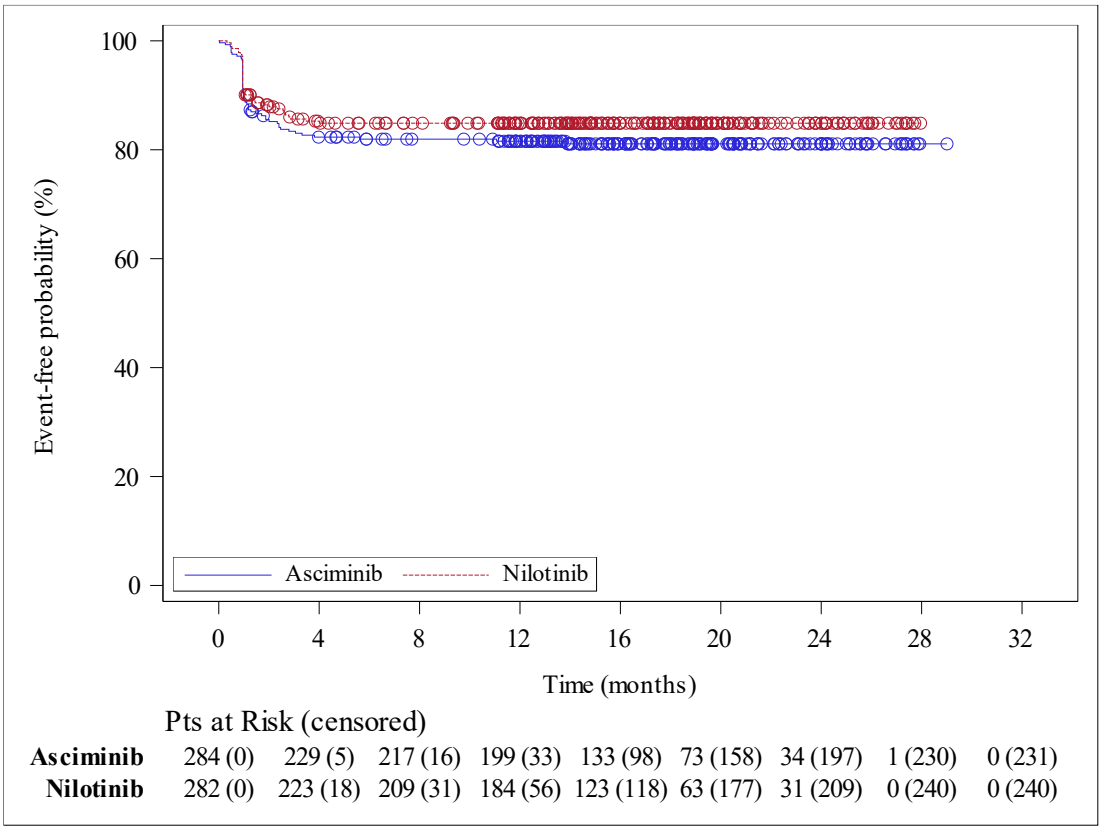
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4START



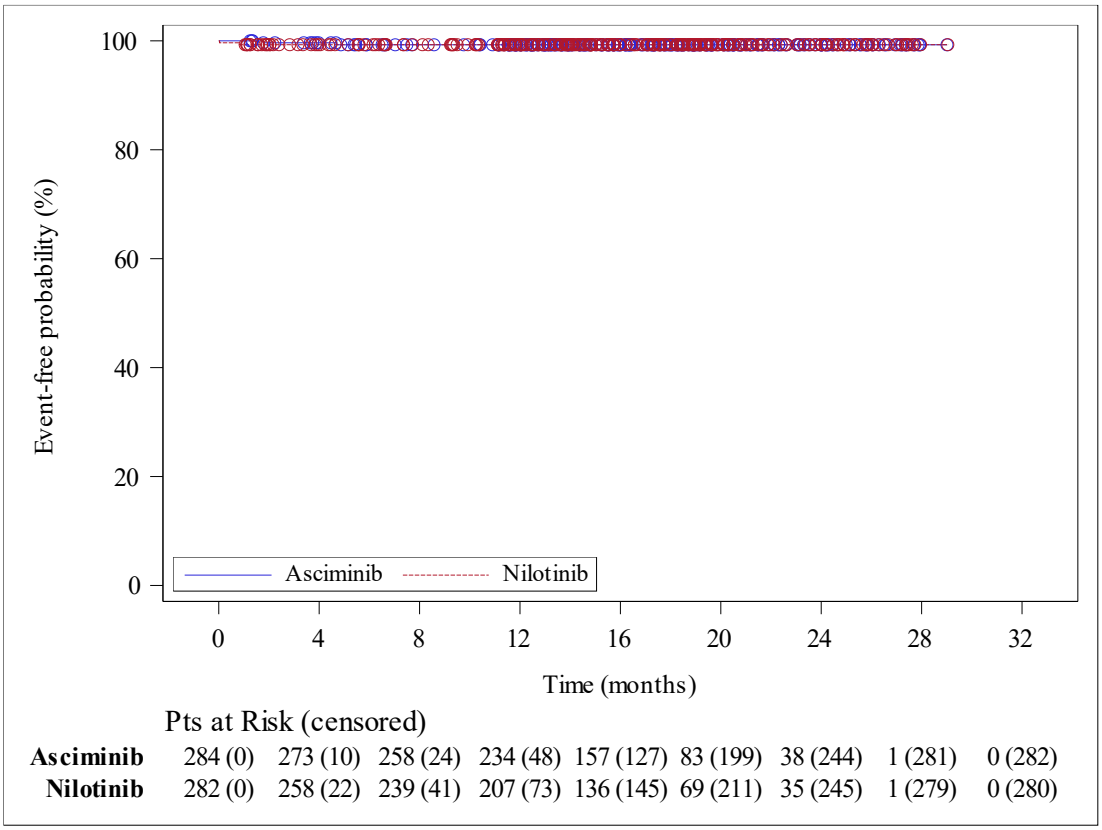
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4START



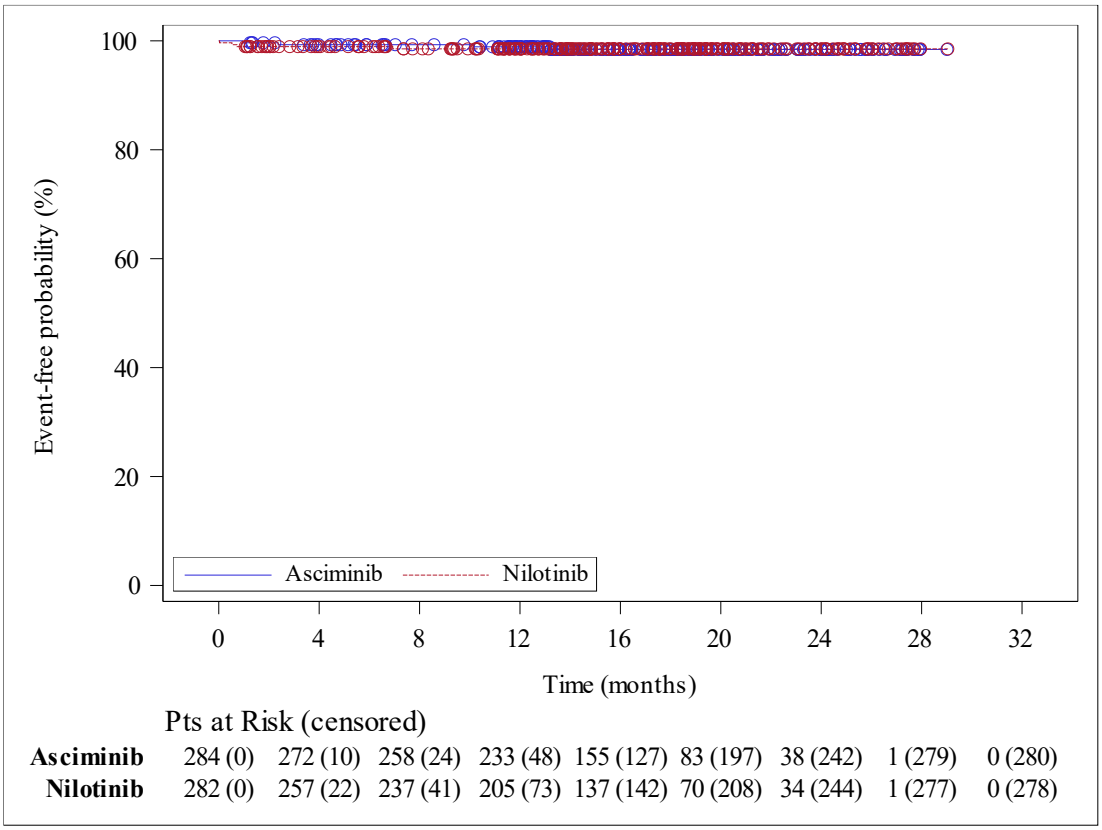
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4START



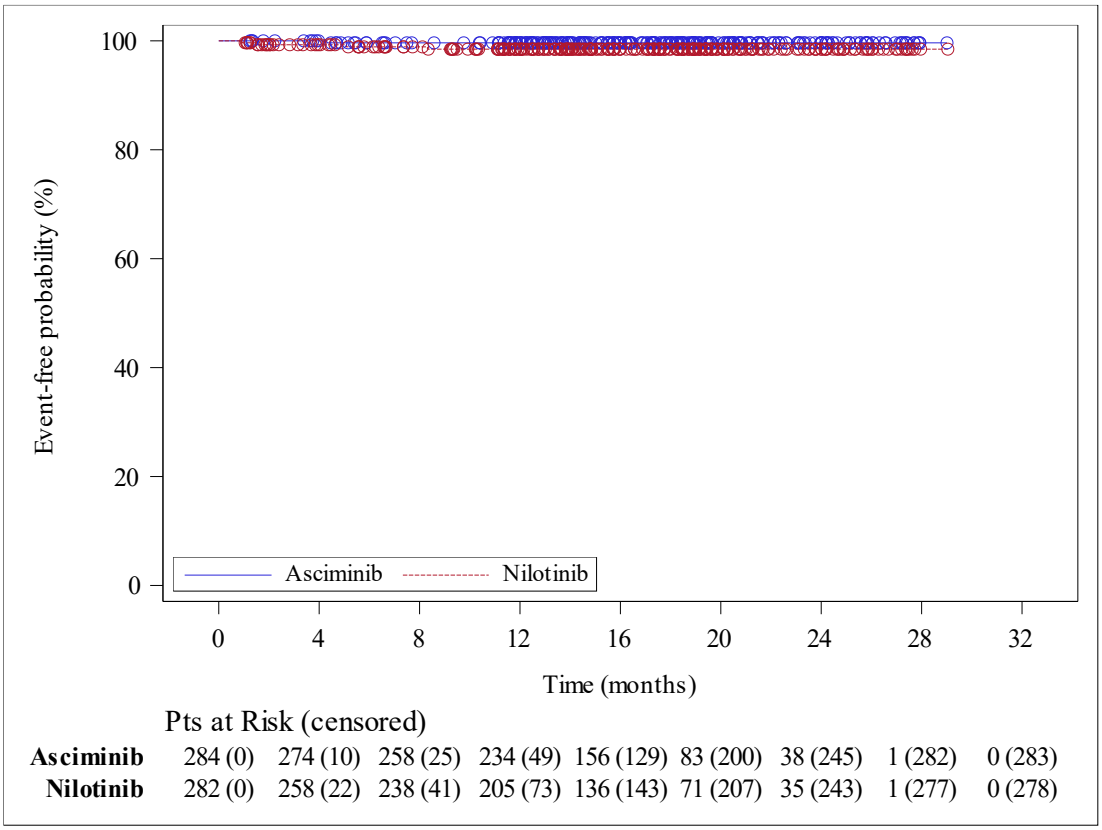
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Phototoxizität) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (QTc-Verlängerung) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (reproduktive Toxizität) – ASC4START

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)			
N*	284	282	0,27
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	14 (5,0)	[0,09; 0,82]
			0,014
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)			
N*	284	282	0,25
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	4 (1,4)	[0,03; 2,20]
			0,174
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlussive events; AOE)			
N*	284	282	0,58
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	6 (2,1)	[0,16; 2,06]
			0,396
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Herzinsuffizienz			
N*	284	282	0,91
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	[0,06; 14,59]
			0,949
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gastrointestinale Toxizität			
N*	284	282	0,30
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	3 (1,1)	[0,03; 2,91]
			0,272
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Blutung			
N*	284	282	0,98
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	[0,06; 15,63]
			0,987
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)			
N*	284	282	0,99
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,1)	3 (1,1)	[0,20; 4,88]
			0,986

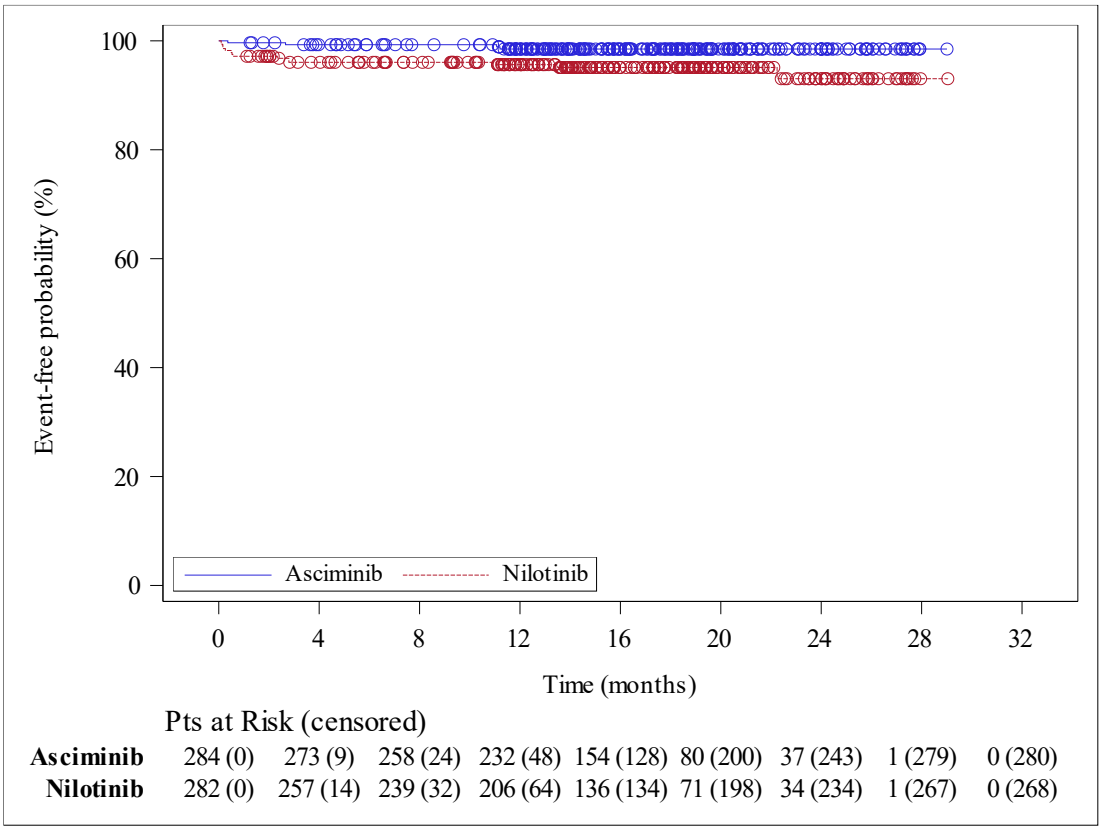
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)			
N*	284	282	0,26
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (2,8)	29 (10,3)	[0,12; 0,56]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Überempfindlichkeit			
N*	284	282	0,32
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	3 (1,1)	[0,03; 3,12]
			0,305
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen			
N*	284	282	0,65
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,8)	7 (2,5)	[0,21; 2,04]
			0,456
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Ischämische ZNS-Erkrankungen			
N*	284	282	2,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	0	[0,03; 273,4]
			0,345
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische Herzerkrankungen			
N*	284	282	0,52
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	7 (2,5)	[0,15; 1,78]
			0,288
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression			
N*	284	282	1,18
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (14,4)	34 (12,1)	[0,75; 1,86]
			0,470
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Erythropenie)			
N*	284	282	2,91
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (4,2)	4 (1,4)	[0,94; 9,03]
			0,053

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Leukopenie)			
N*	284	282	1,14
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (8,1)	20 (7,1)	[0,62; 2,07]
			0,669
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Thrombozytopenie)			
N*	284	282	1,36
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (10,2)	21 (7,4)	[0,78; 2,39]
			0,279
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
QTc-Verlängerung			
N*	284	282	0,96
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	2 (0,7)	[0,14; 6,83]
			0,968
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

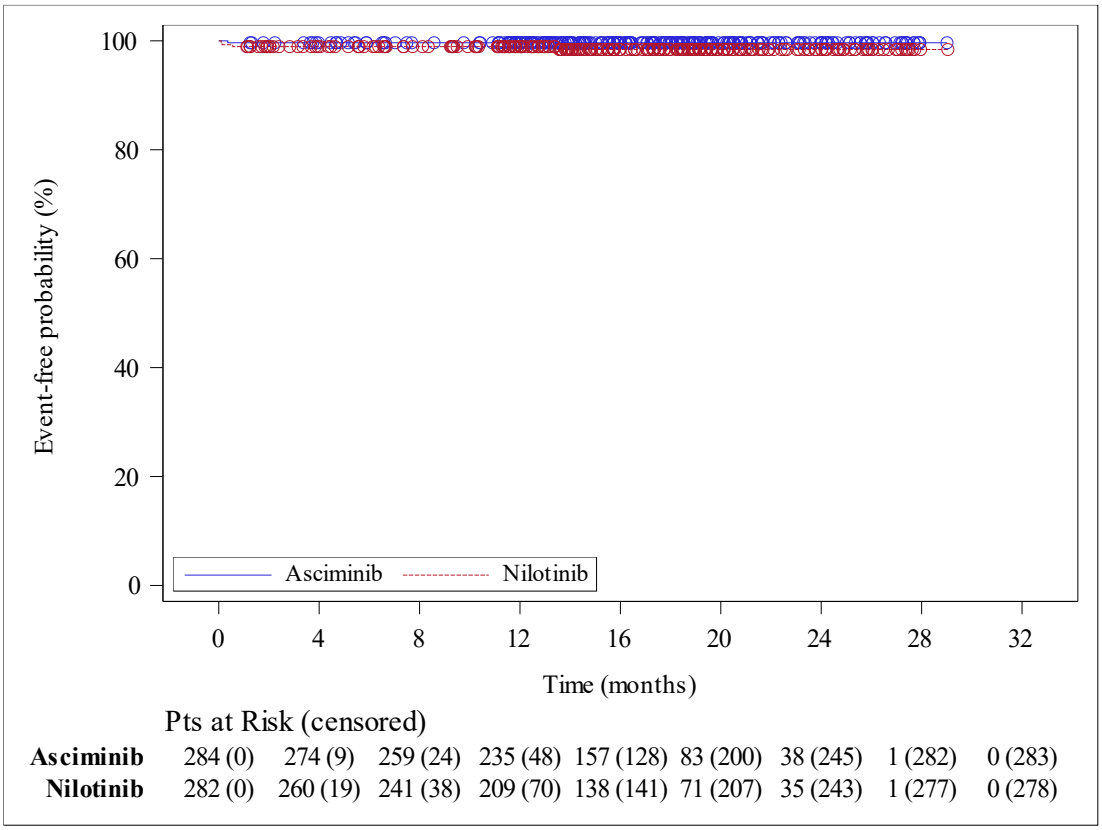
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Reproduktive Toxizität			
N*	284	282	2,90
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	0	[0,03; 267,7]
			0,325
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



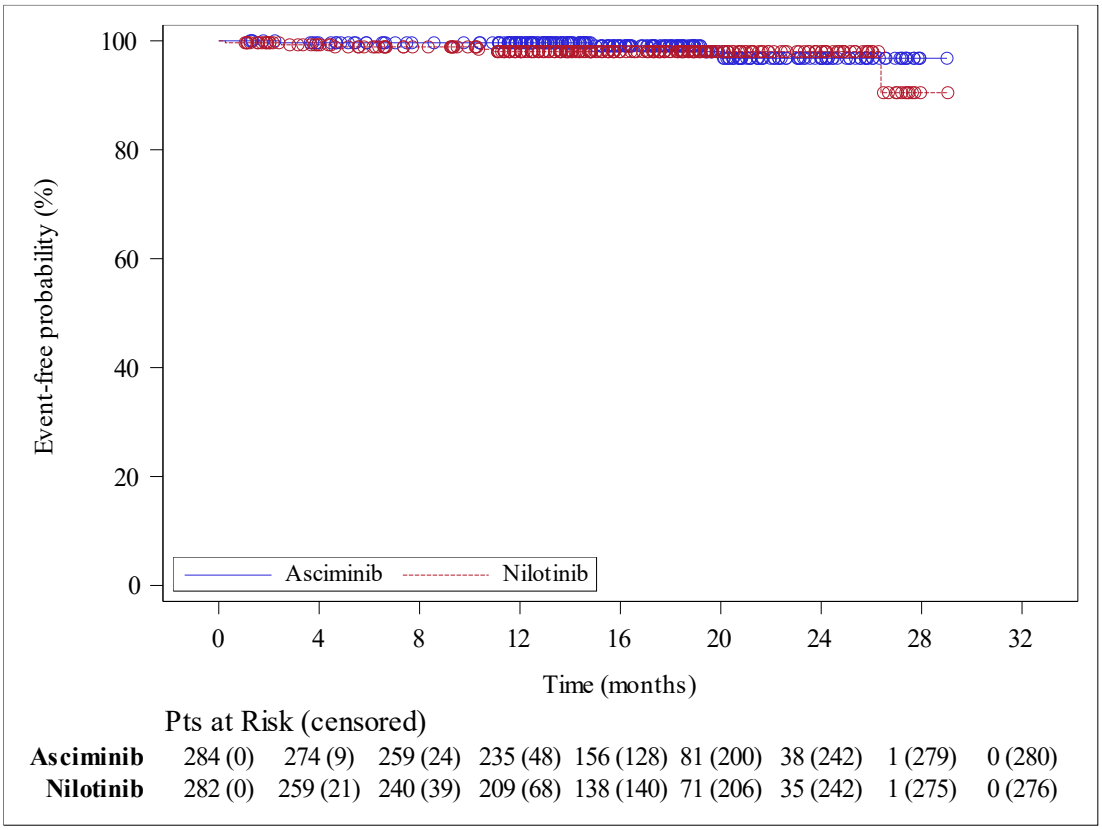
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen]) – ASC4START



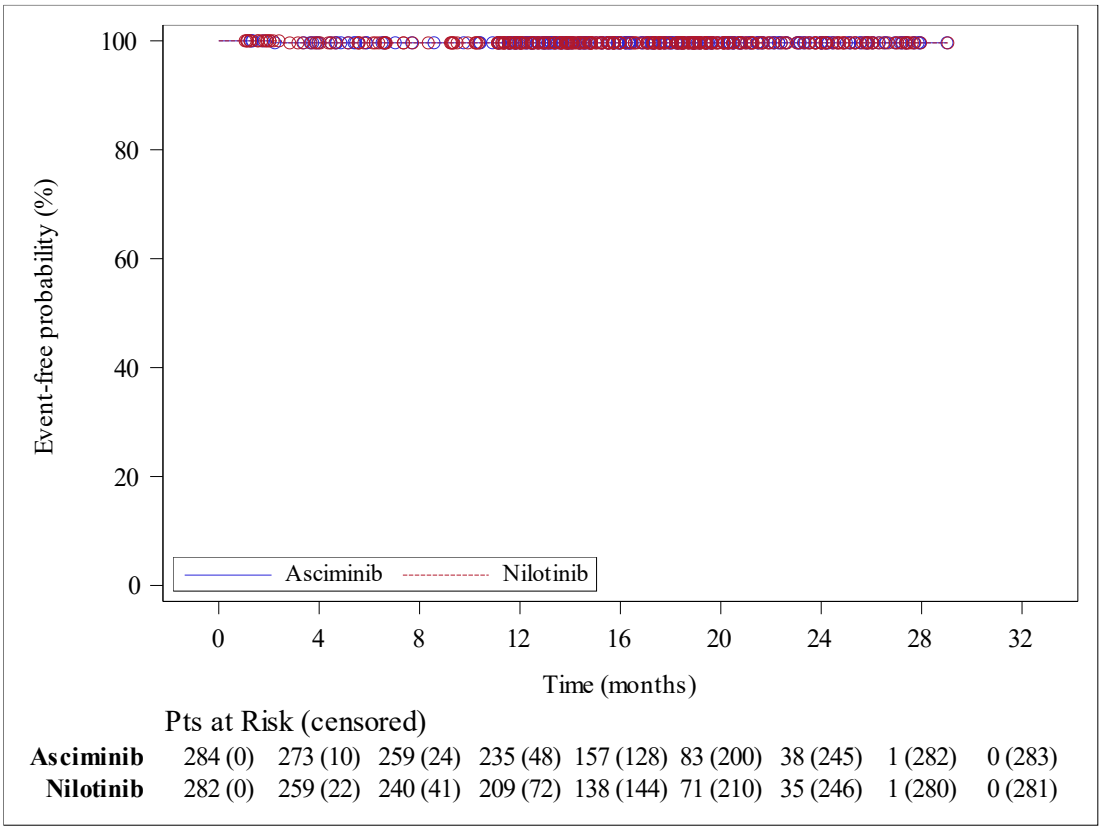
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse]) – ASC4START



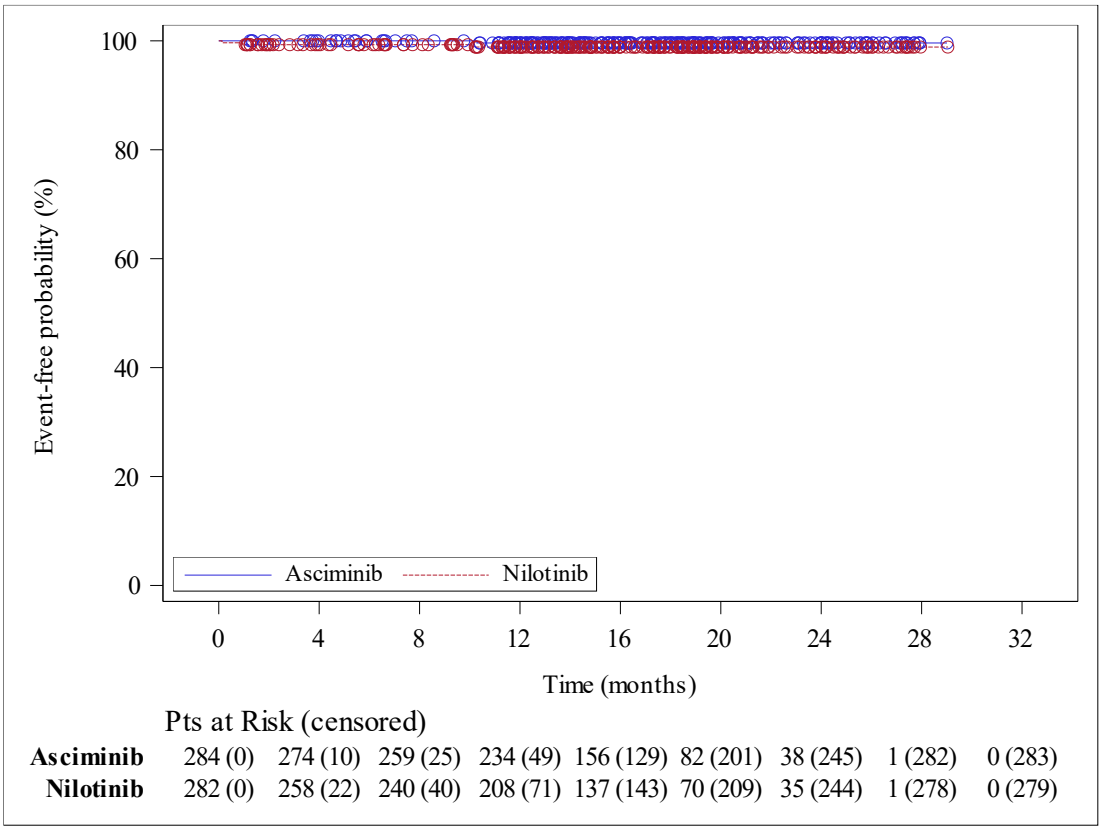
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (arterielle Gefäßverschlüsse) – ASC4START



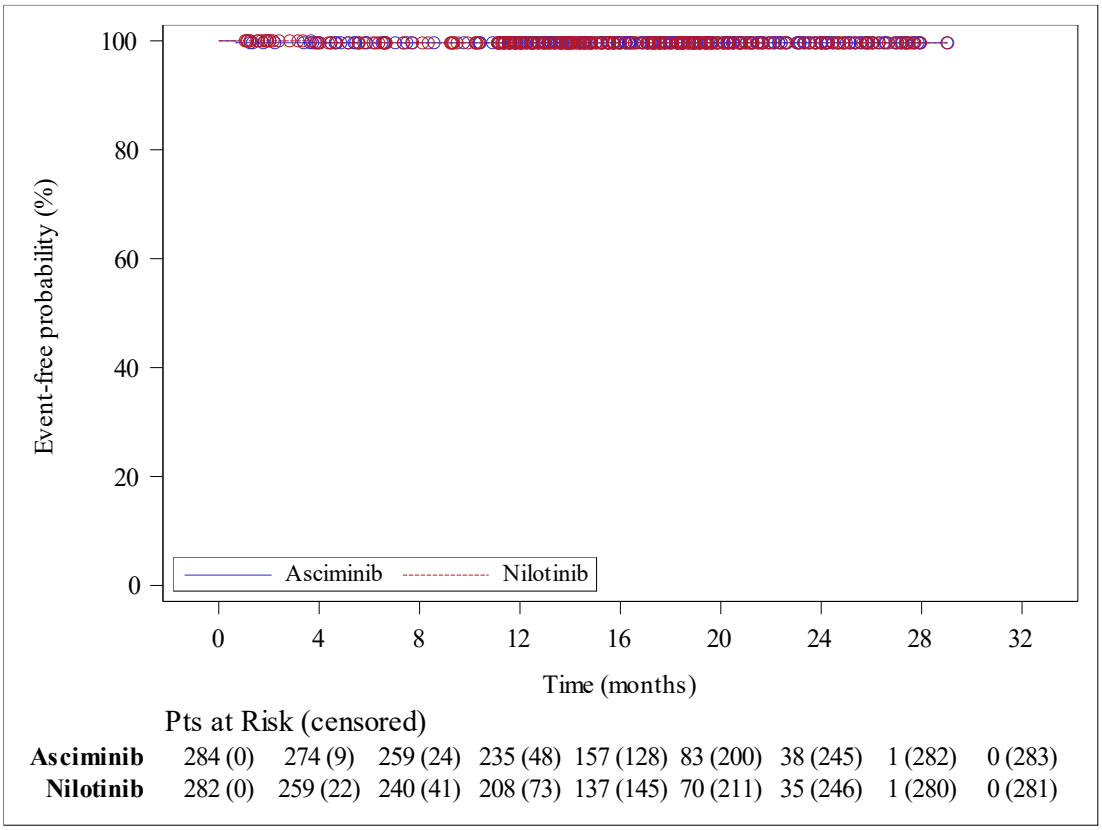
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Herzinsuffizienz) – ASC4START



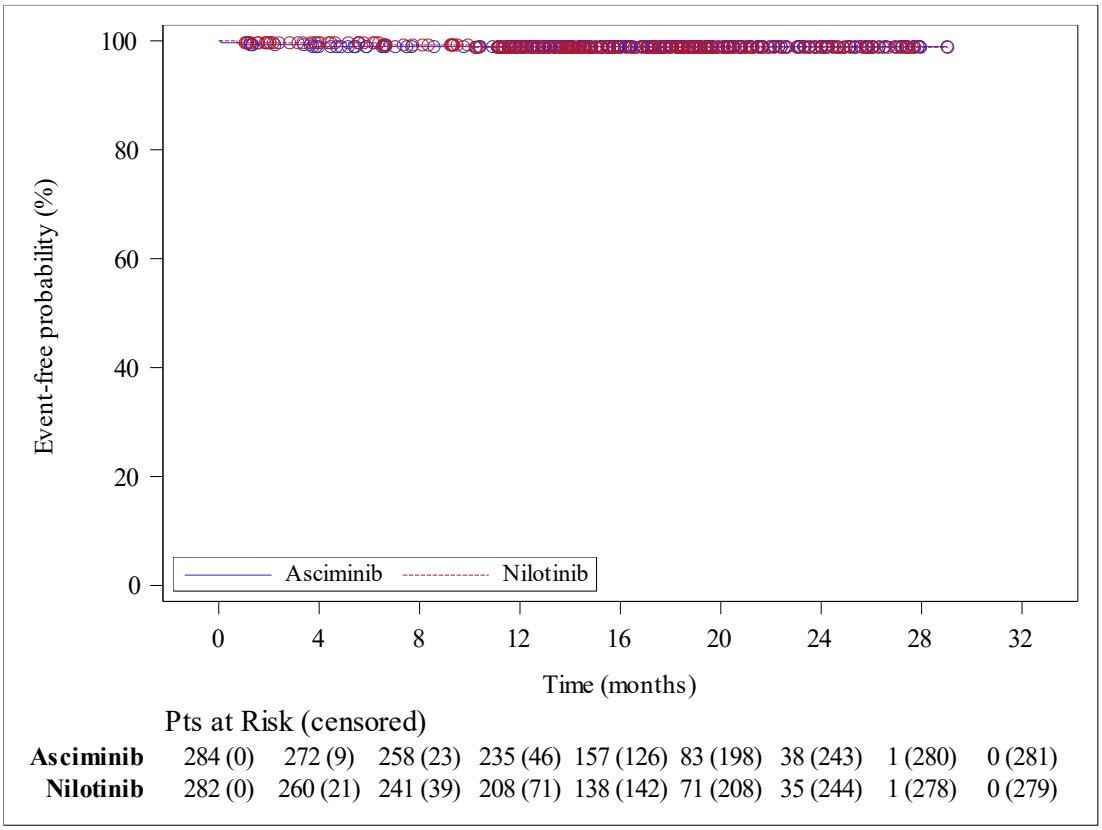
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (gastrointestinale Toxizität) – ASC4START



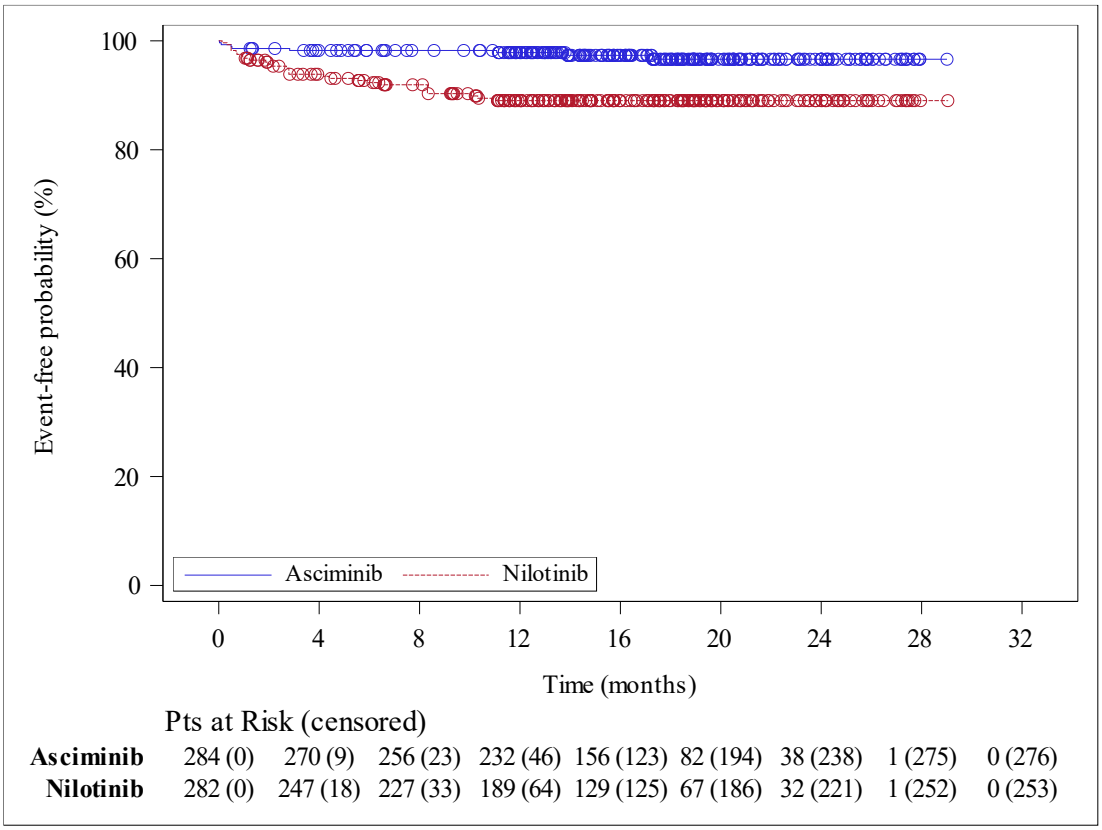
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Blutung) – ASC4START



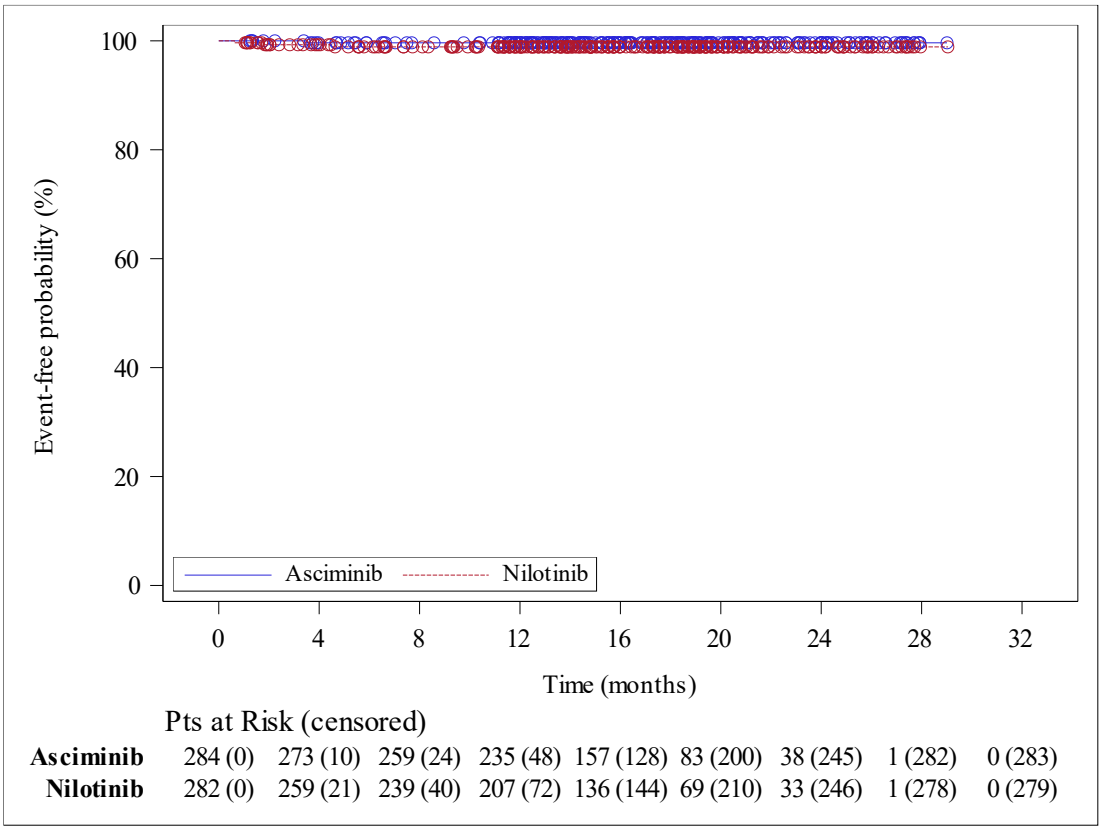
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse]) – ASC4START



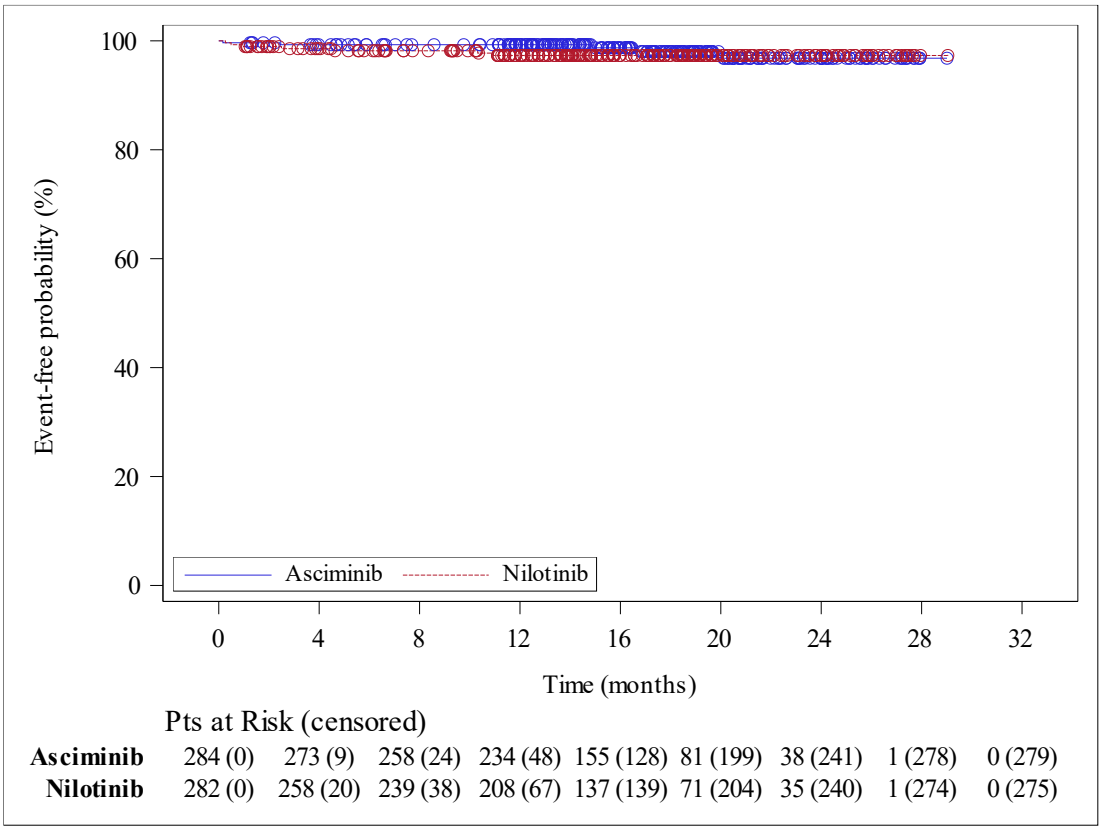
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte]) – ASC4START



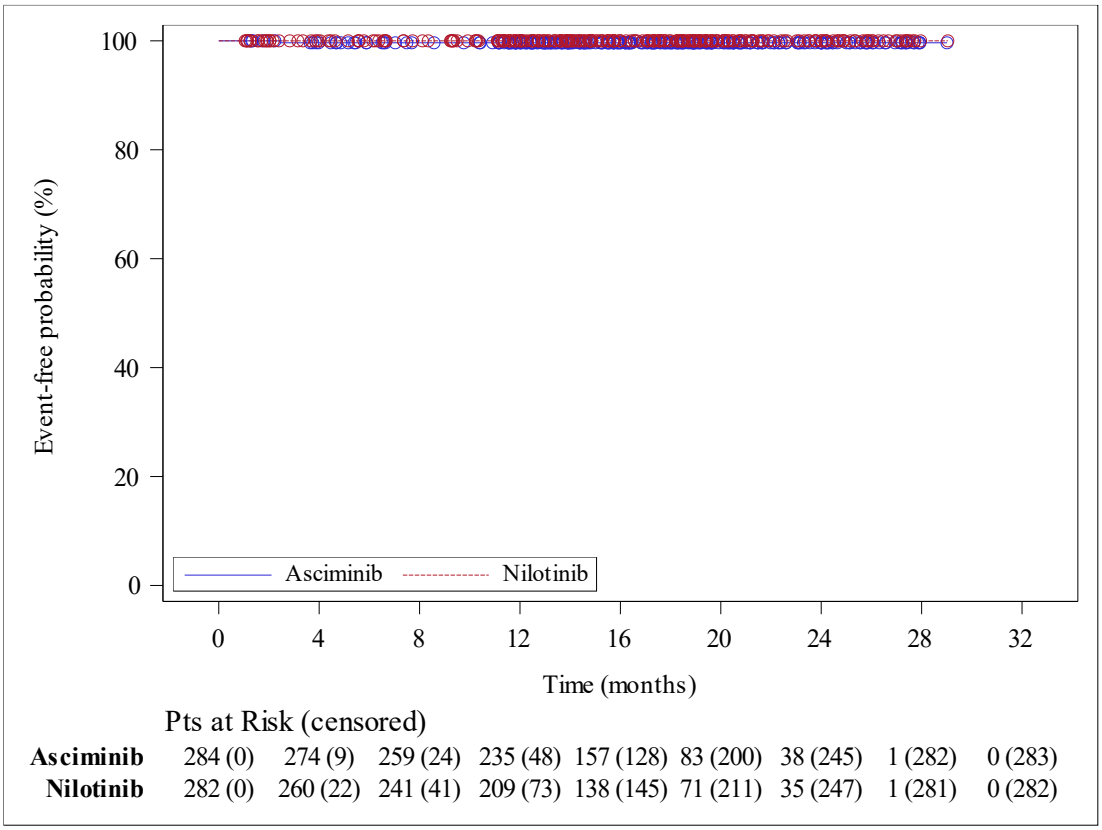
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Überempfindlichkeit) – ASC4START



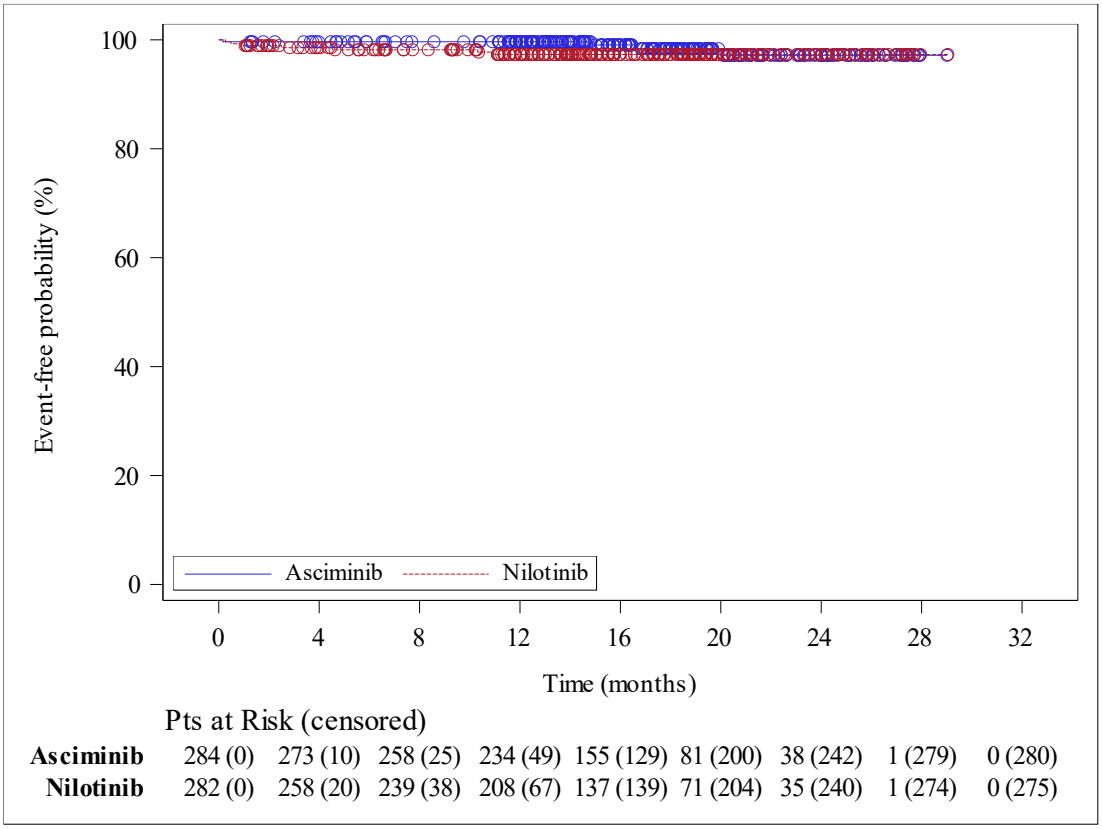
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen) – ASC4START



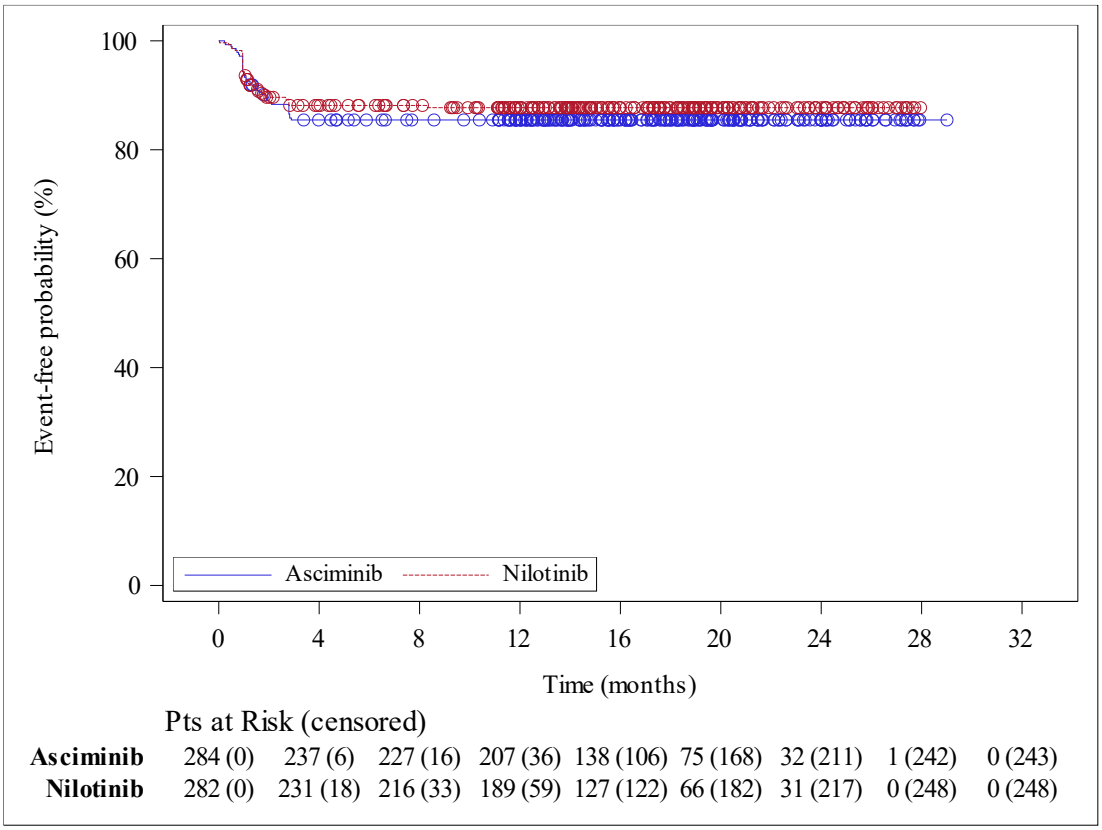
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische ZNS-Erkrankungen) – ASC4START



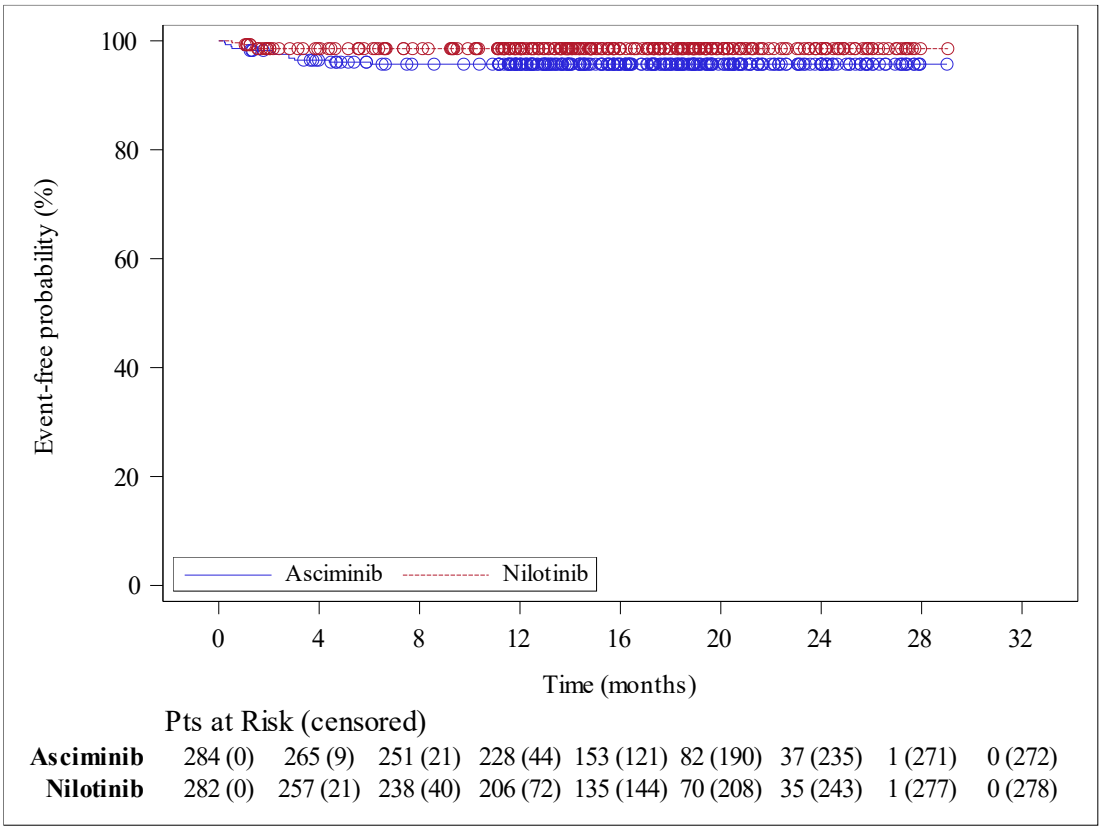
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herzerkrankungen) – ASC4START



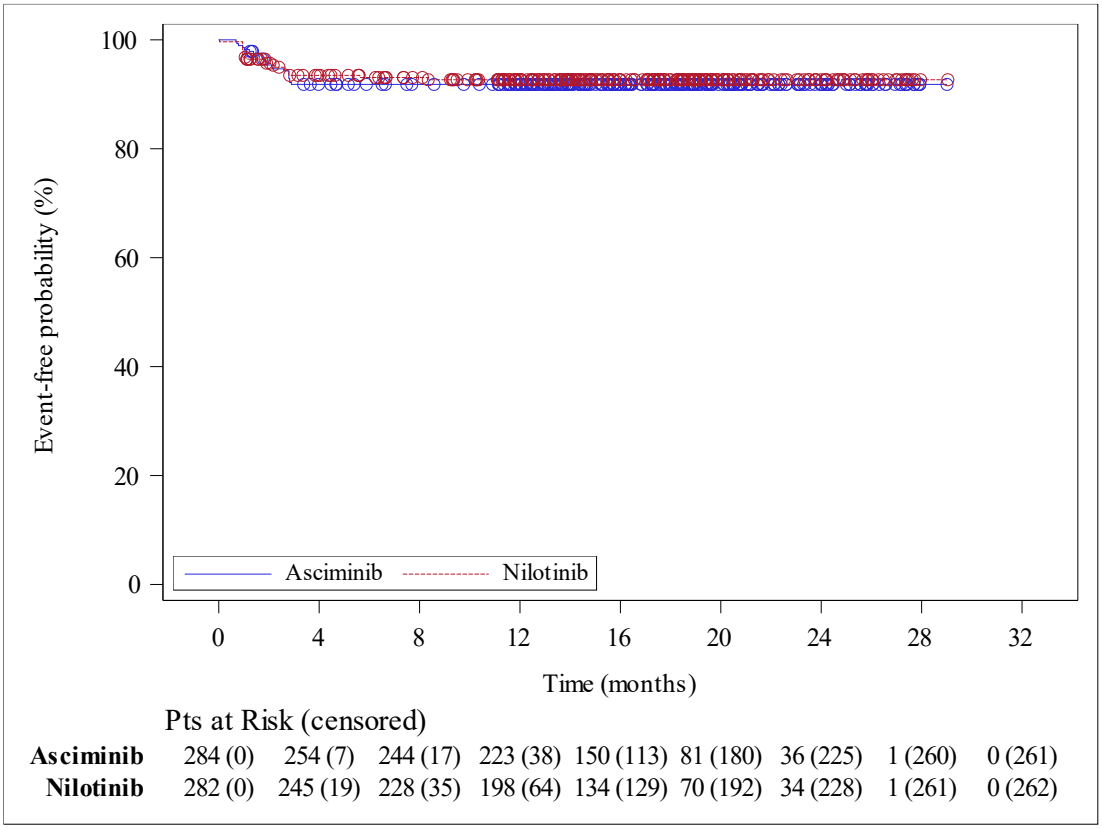
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression) – ASC4START



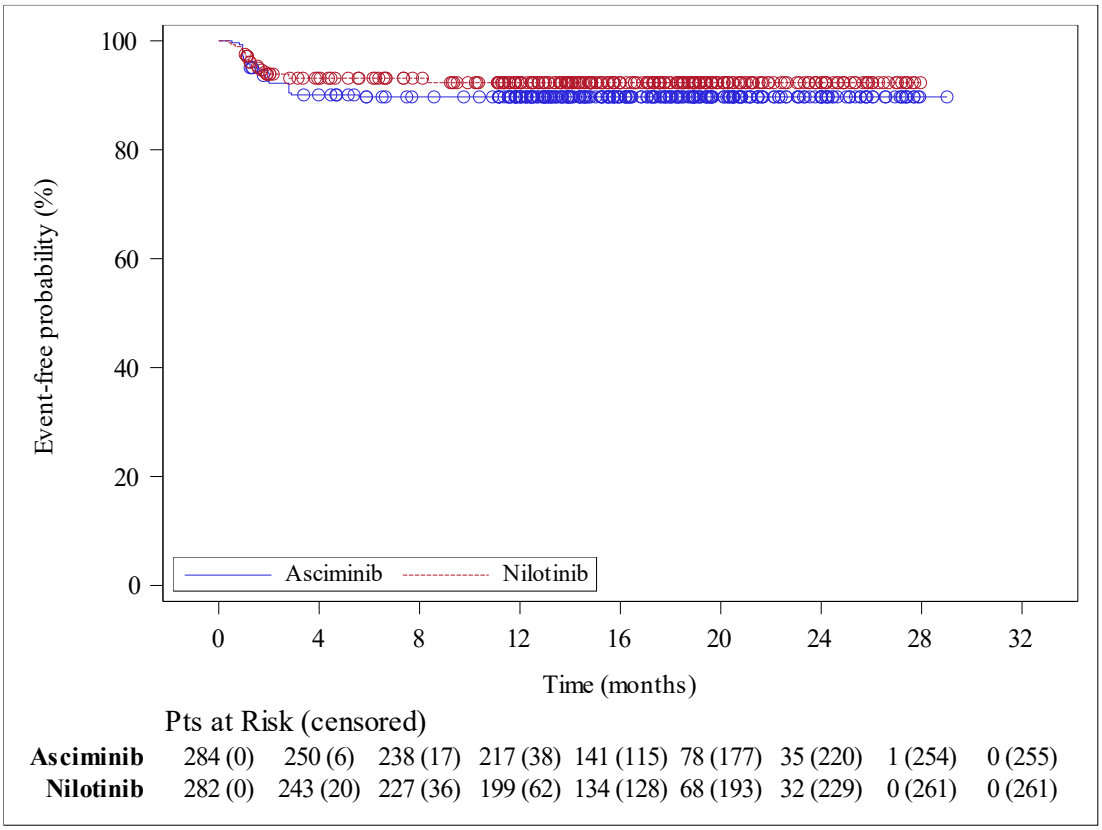
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Erythropenie]) – ASC4START



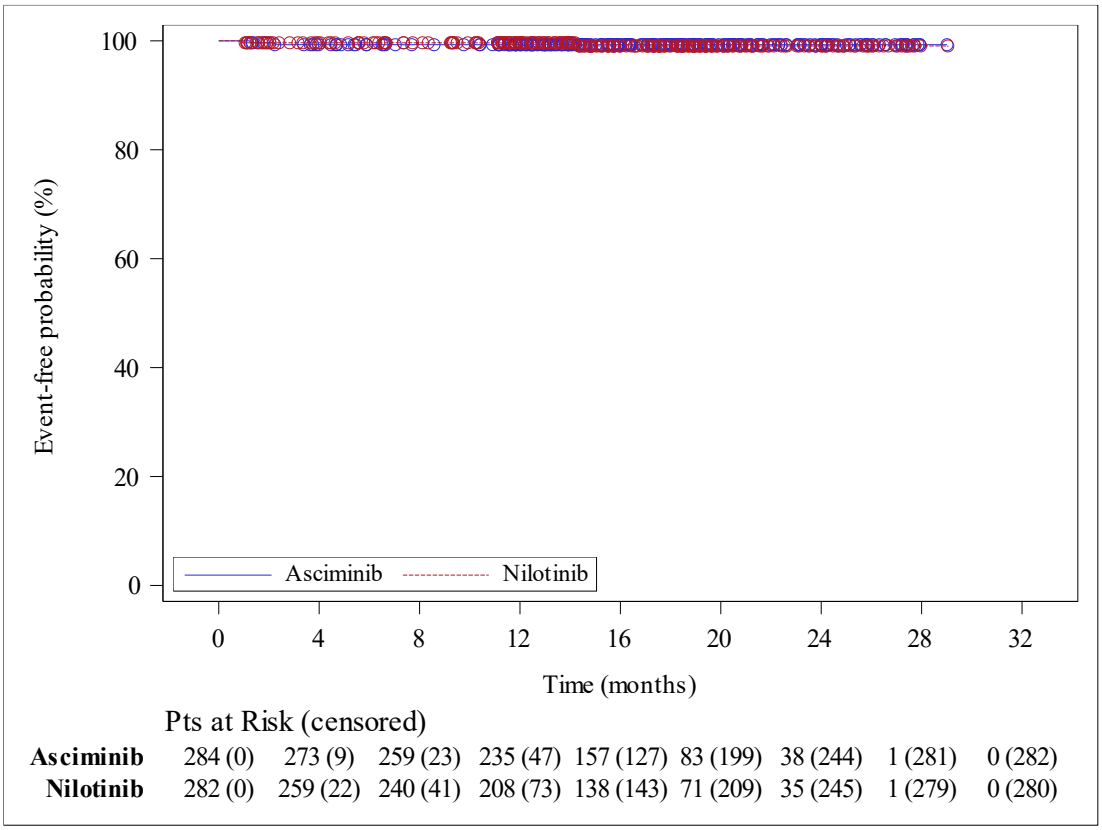
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie]) – ASC4START



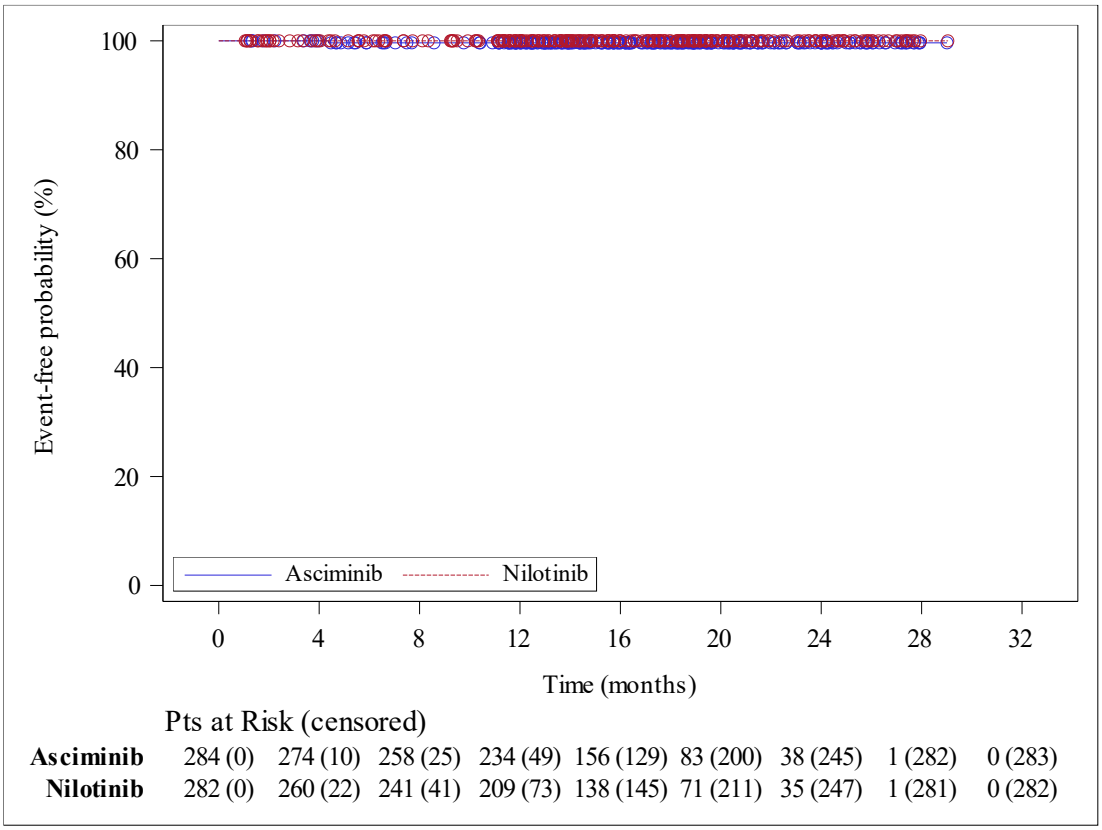
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Thrombozytopenie]) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (QTc-Verlängerung) – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (reproduktive Toxizität) – ASC4START

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 282)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)			
N*	284	282	0,28
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	7 (2,5)	[0,06; 1,33]
			0,086
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)			
N*	284	282	0,16
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	6 (2,1)	[0,02; 1,36]
			0,055
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlussive events; AOE)			
N*	284	282	1,35
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (2,1)	4 (1,4)	[0,38; 4,79]
			0,640
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

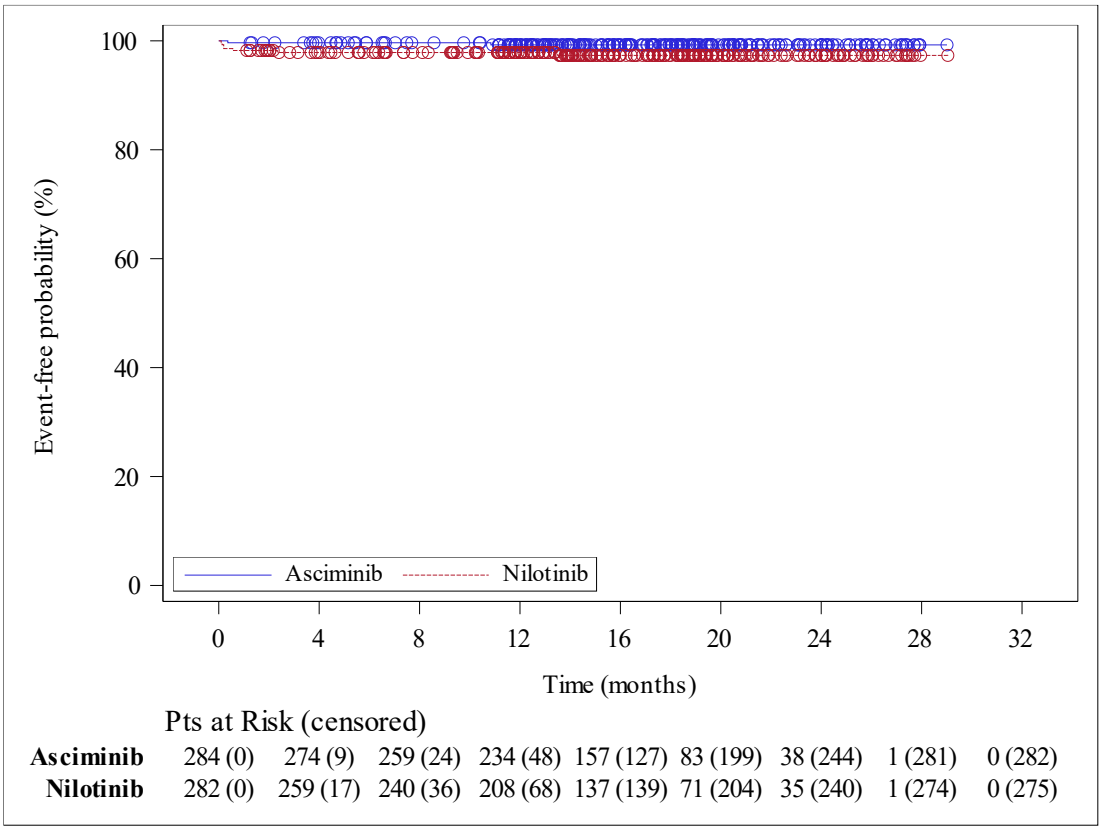
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Herzinsuffizienz			
N*	284	282	0,91
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	[0,06; 14,59]
			0,949
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gastrointestinale Toxizität			
N*	284	282	1,79
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	1 (0,4)	[0,16; 19,82]
			0,629
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Blutung			
N*	284	282	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	2 (0,7)	[0,04; 5,25]
			0,535
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)			
N*	284	282	0,66
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	3 (1,1)	[0,11; 3,95]
			0,646

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)			
N*	284	282	0,40
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	5 (1,8)	[0,08; 2,05]
			0,253
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen			
N*	284	282	1,12
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,8)	4 (1,4)	[0,30; 4,19]
			0,862
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ischämische ZNS-Erkrankungen			
N*	284	282	4,60
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	0	[0,11; 189,7]
			0,175
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Ischämische Herzerkrankungen			
N*	284	282	0,67
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,1)	4 (1,4)	[0,15; 2,99]
			0,597
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression			
N*	284	282	0,94
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,8)	5 (1,8)	[0,27; 3,24]
			0,920
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Leukopenie)			
N*	284	282	4,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	0	[0,11; 193,9]
			0,170
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myelosuppression (Thrombozytopenie)			
N*	284	282	0,56
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,1)	5 (1,8)	[0,13; 2,36]
			0,425

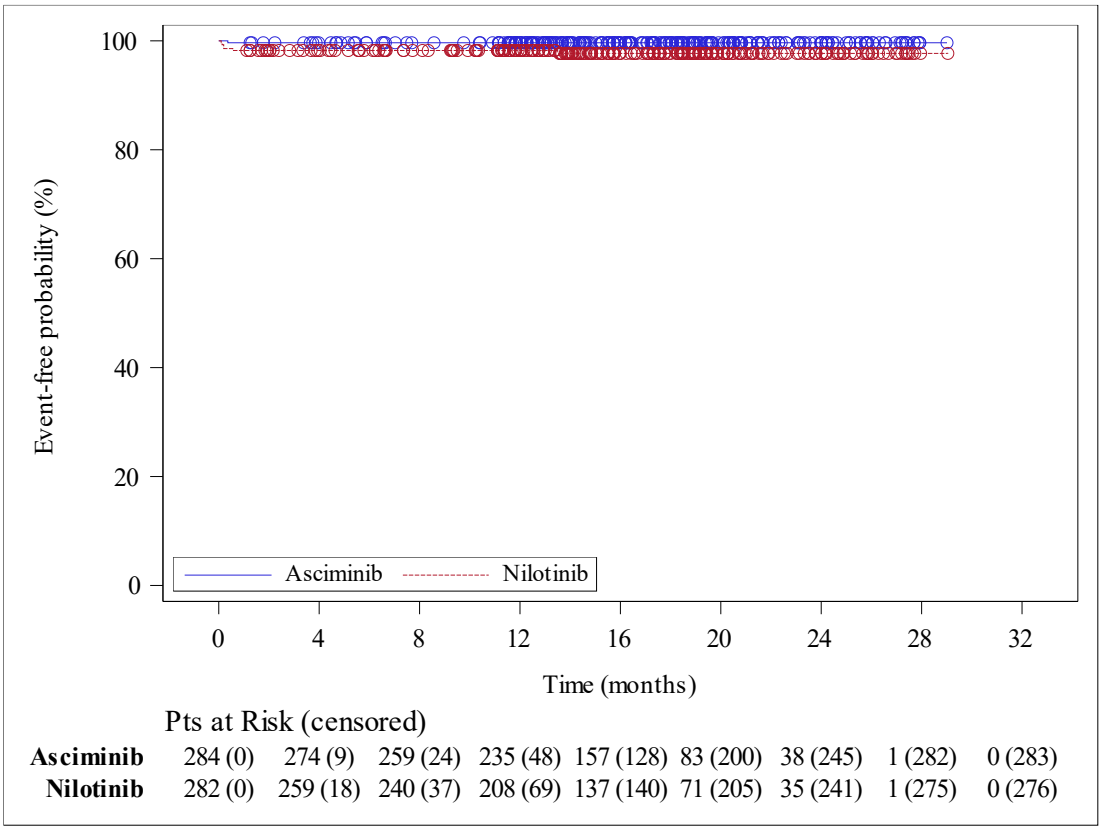
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
QTc-Verlängerung			
N*	284	282	0,97
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	[0,06; 15,51]
			0,983
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Reproduktive Toxizität			
N*	284	282	2,90
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,4)	0	[0,03; 267,7]
			0,325
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



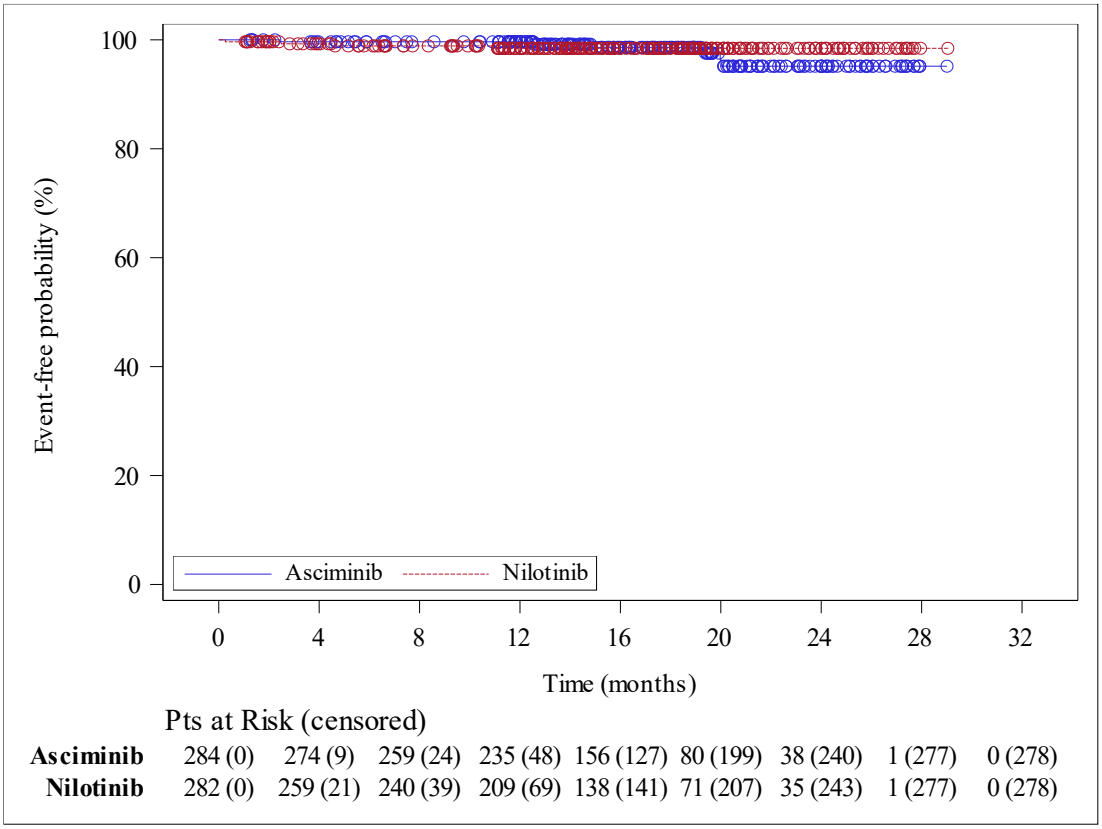
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ – ASC4START



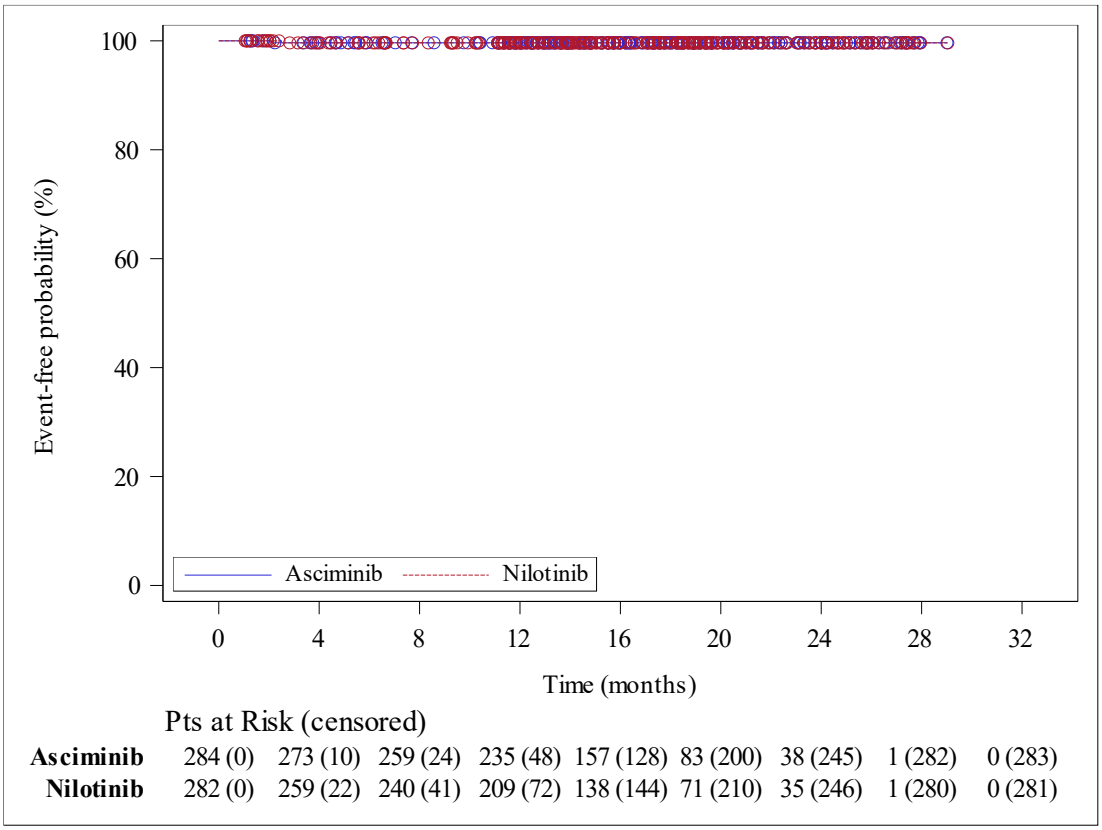
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ – ASC4START



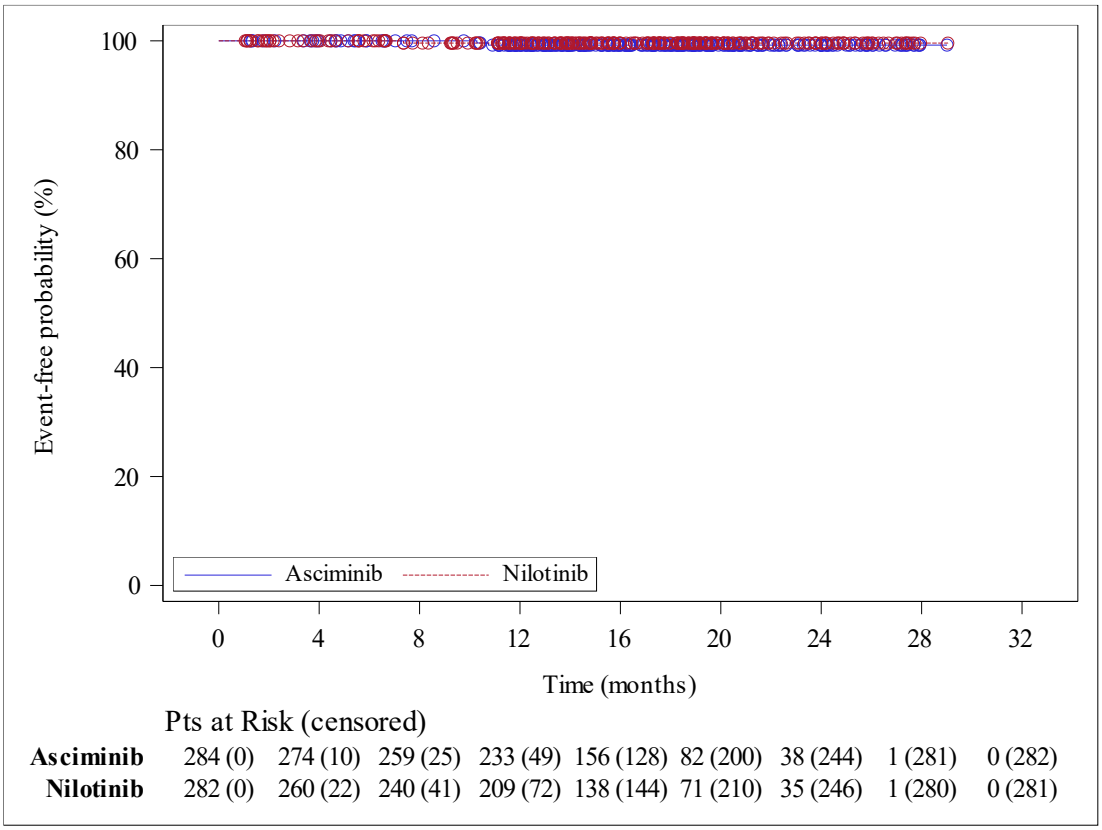
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (arterielle Gefäßverschlüsse)“ – ASC4START



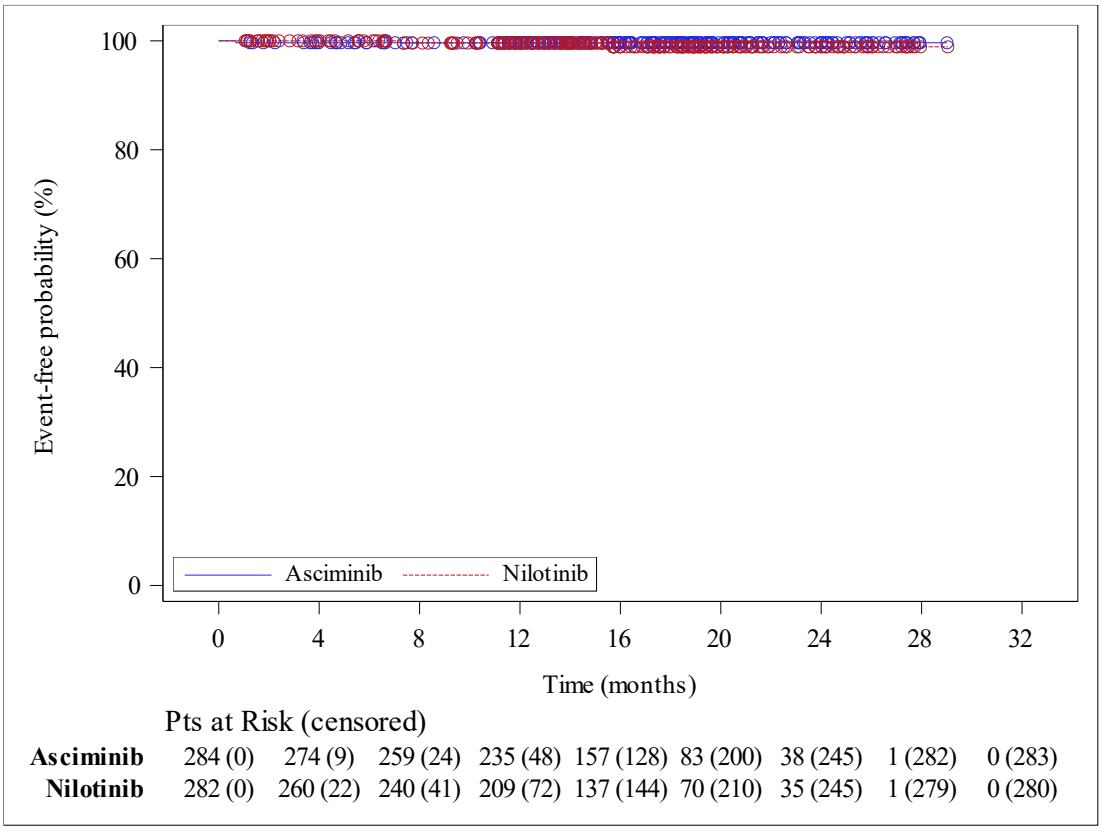
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Herzinsuffizienz)“ – ASC4START



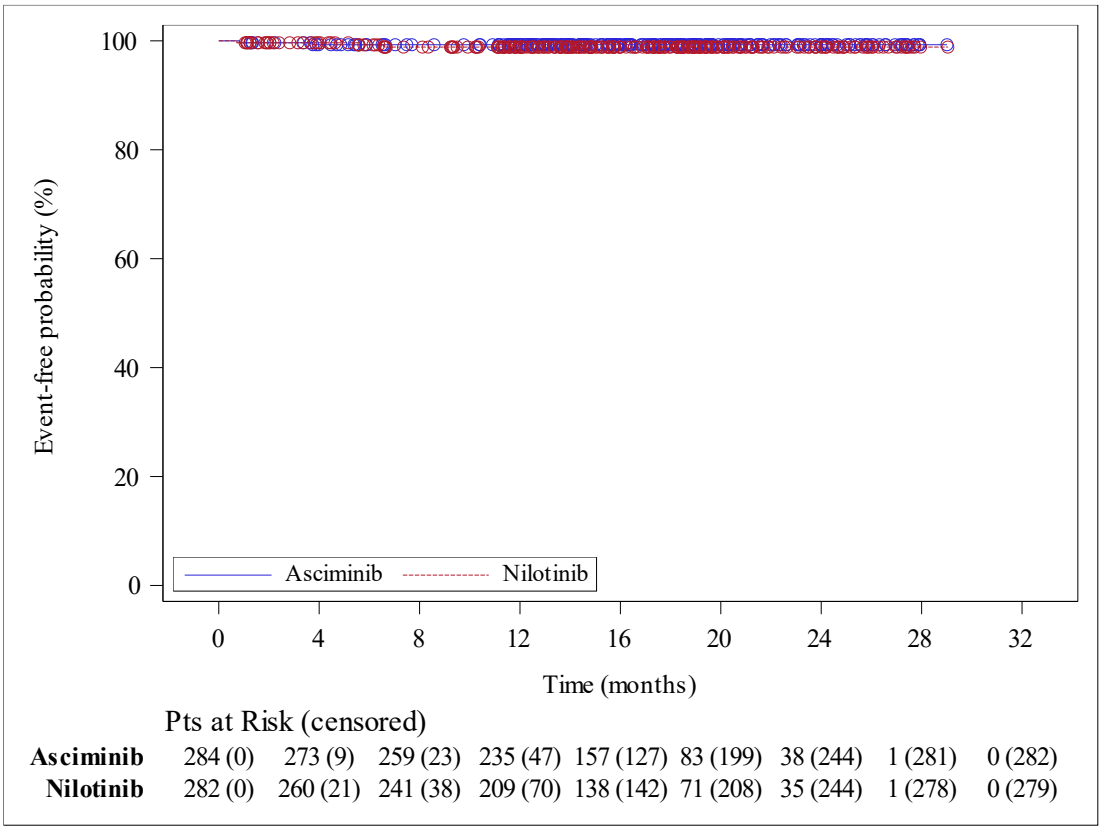
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (gastrointestinale Toxizität)“ – ASC4START



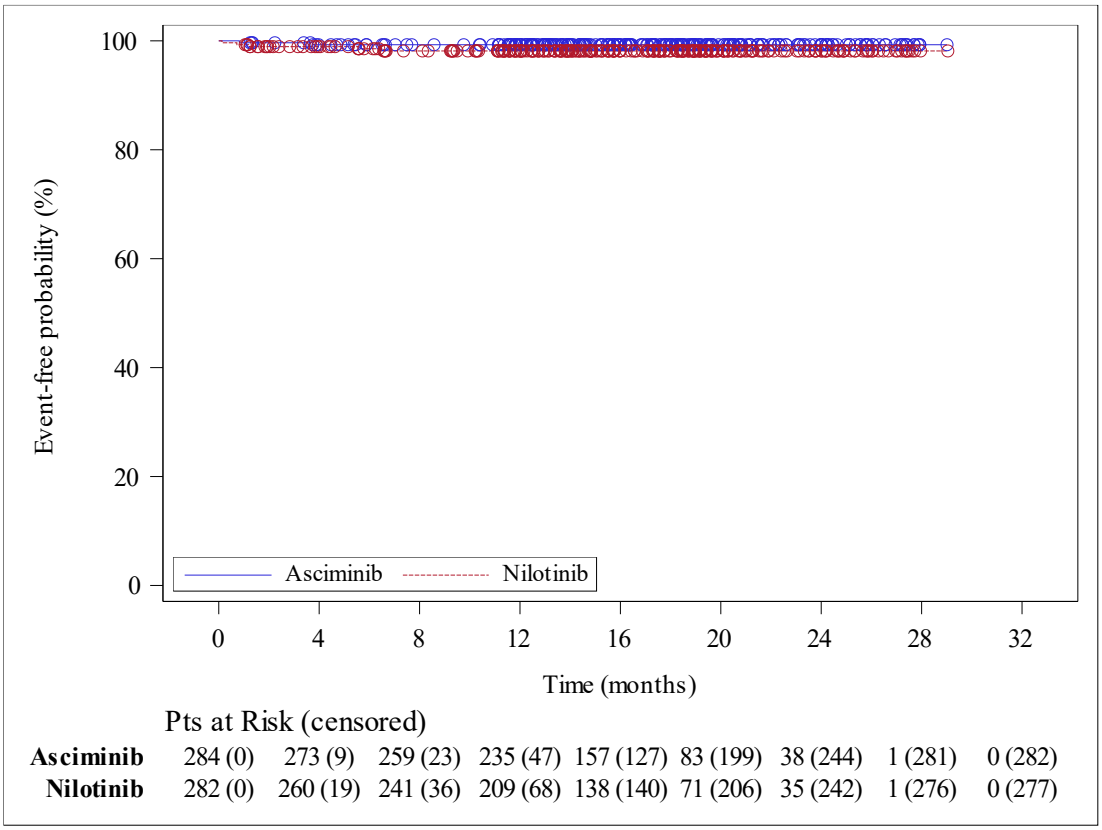
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Blutung)“ – ASC4START



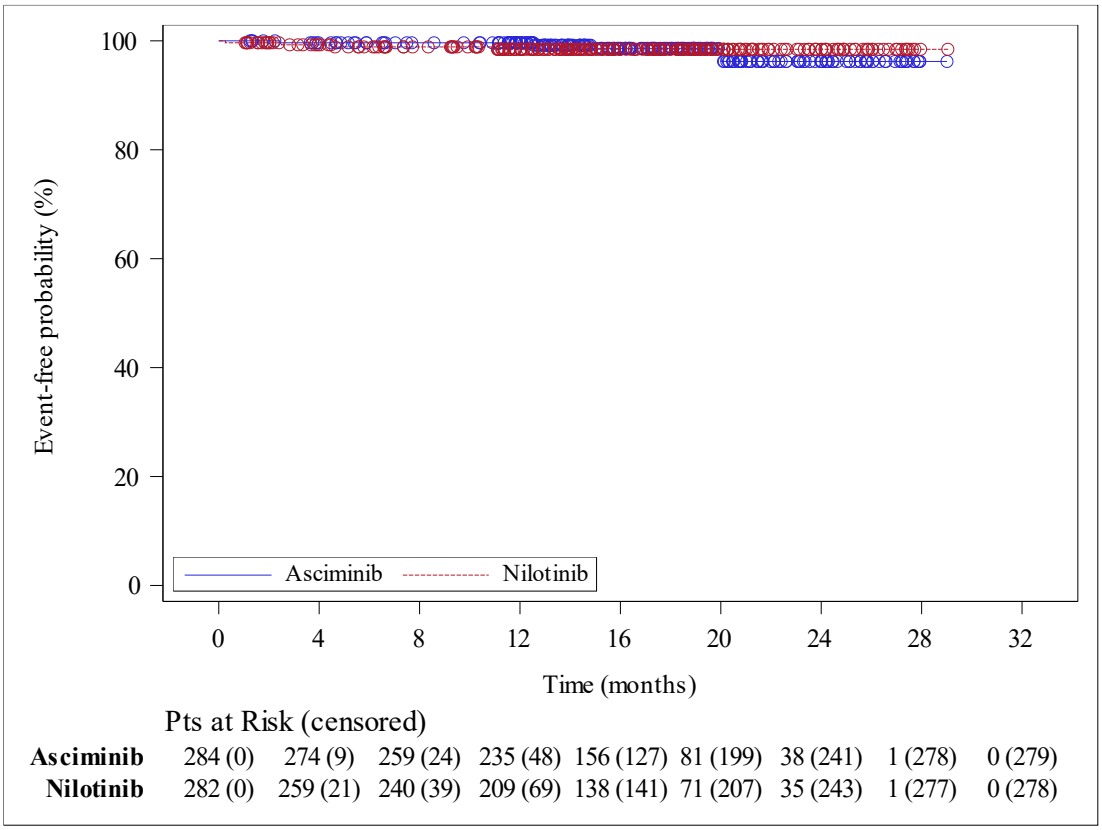
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ – ASC4START



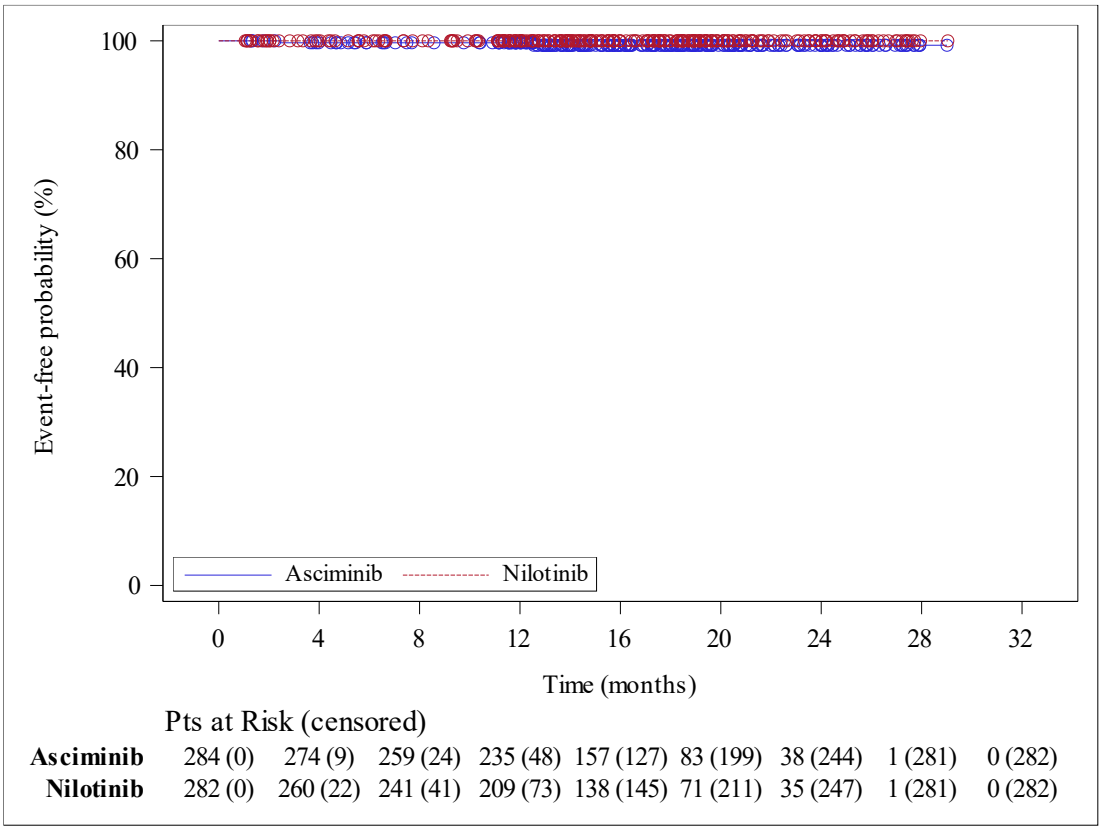
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ – ASC4START



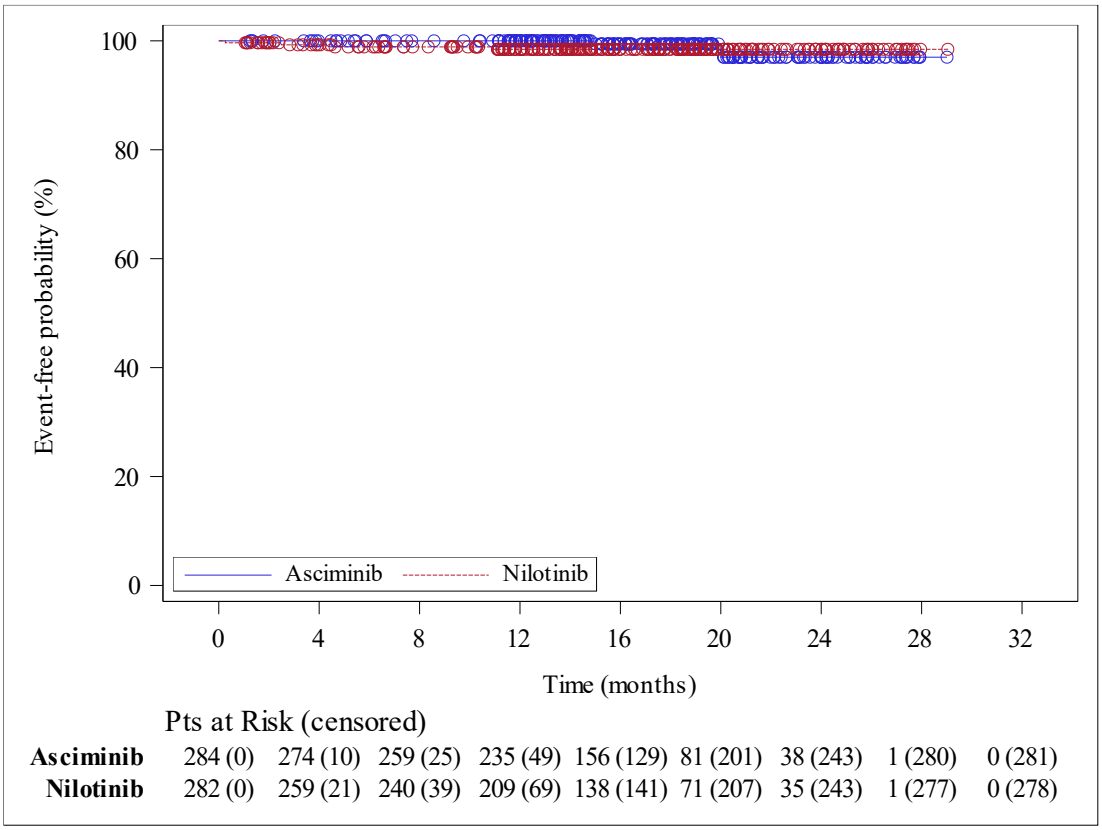
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ – ASC4START



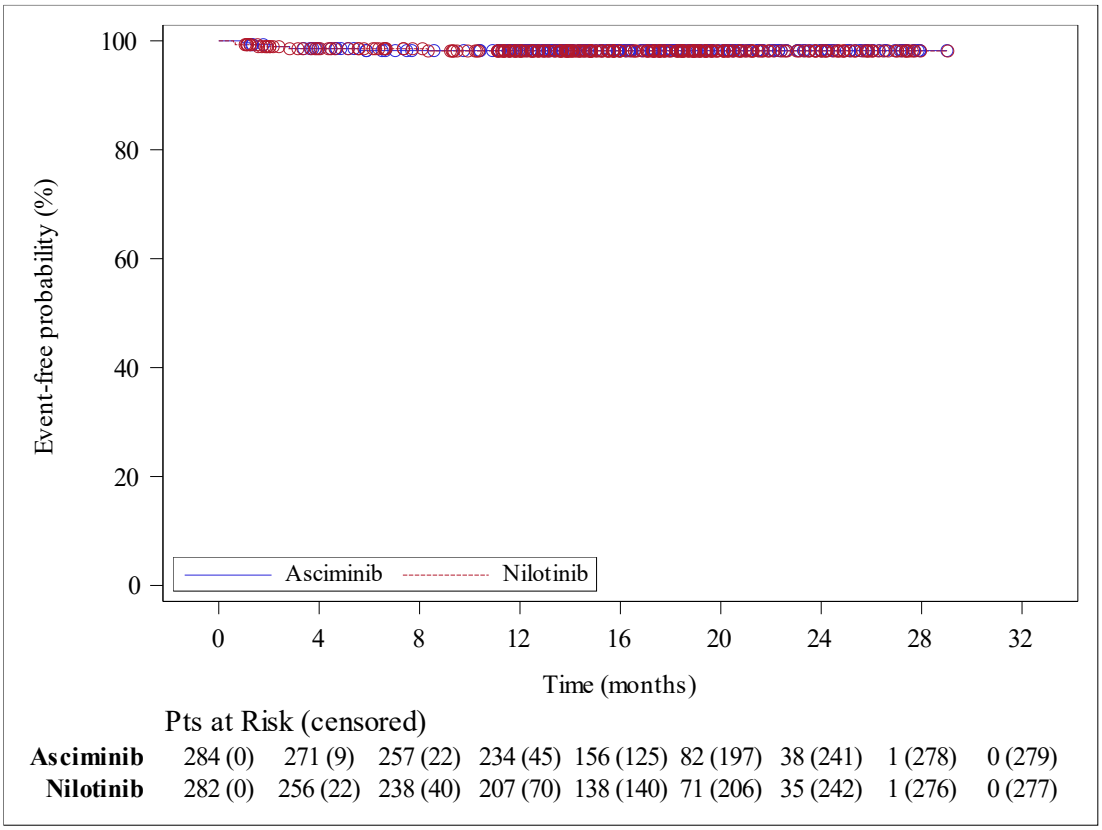
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische ZNS-Erkrankungen)“ – ASC4START



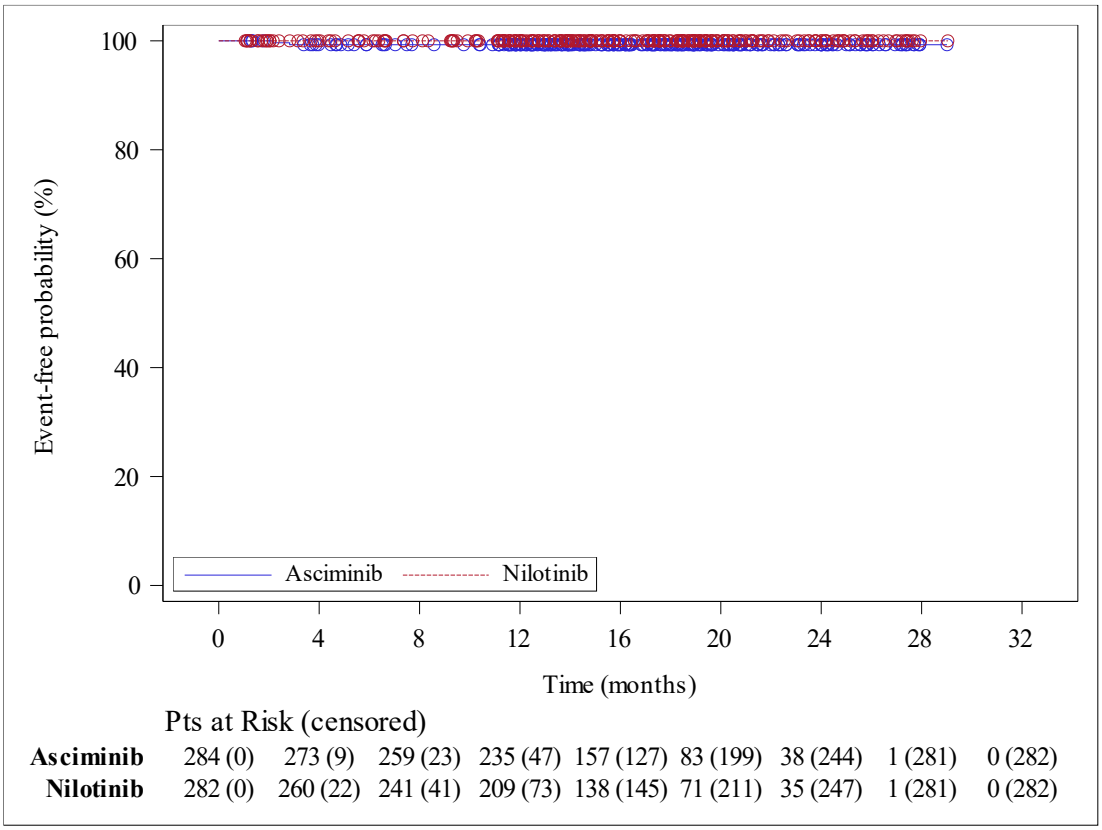
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische Herzerkrankungen)“ – ASC4START



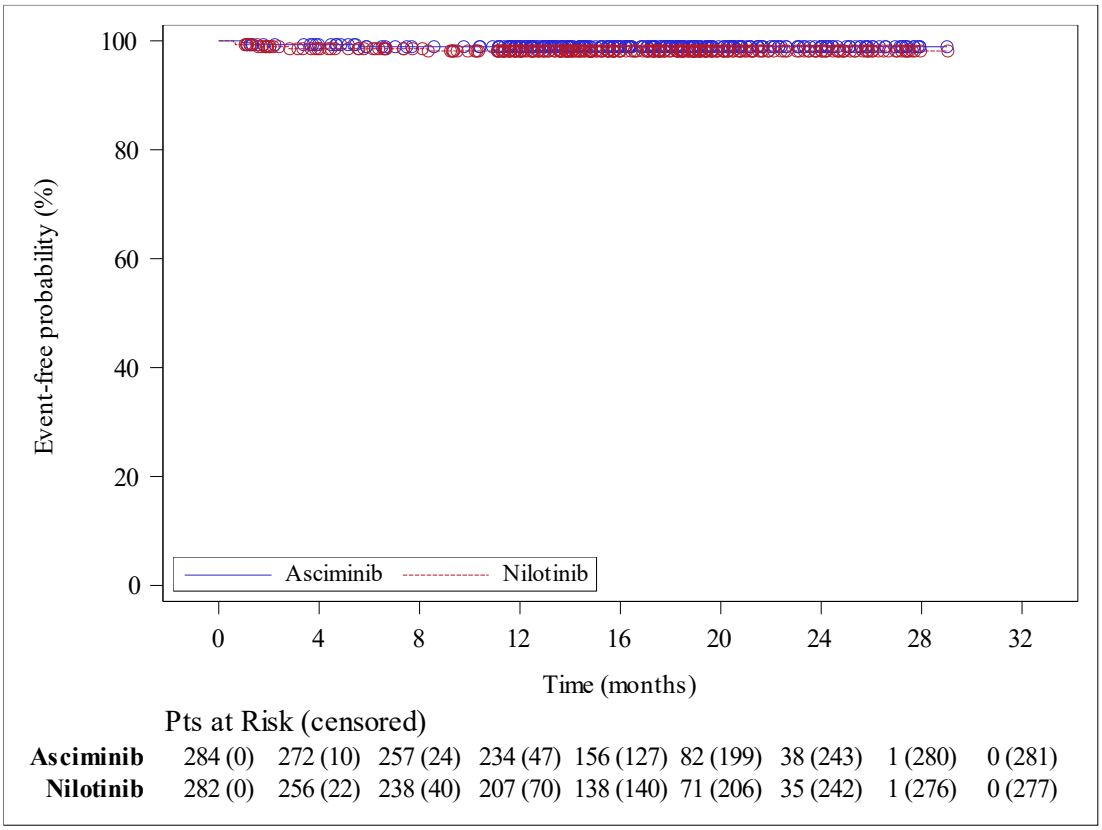
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression)“ – ASC4START



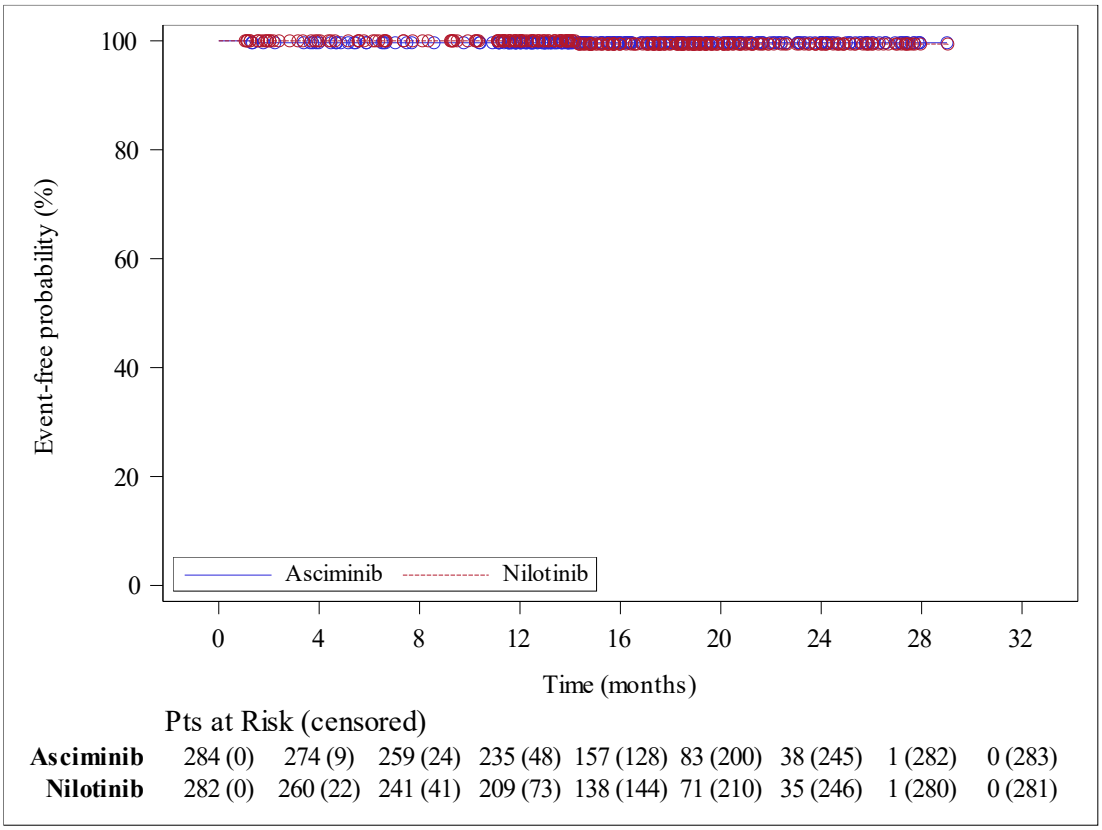
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Leukopenie])“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ – ASC4START

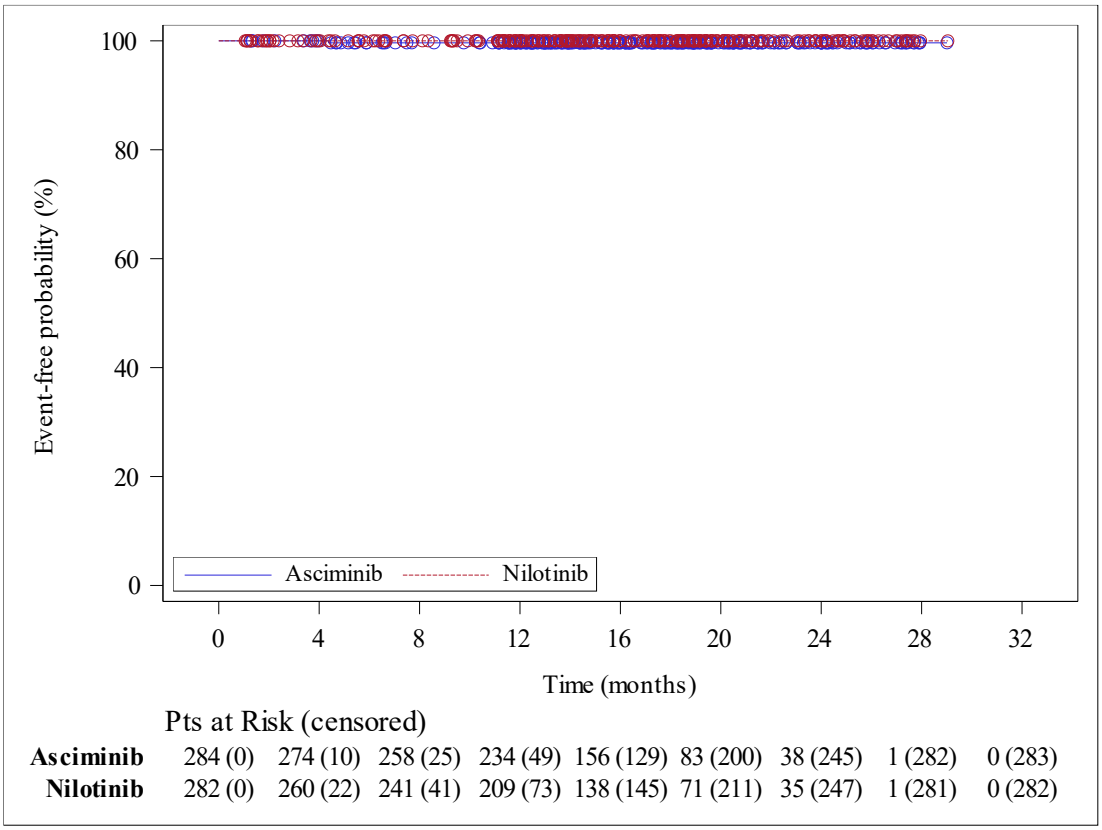


Pts at Risk (censored)

Asciminib	284 (0)	274 (9)	259 (24)	235 (48)	157 (128)	83 (200)	38 (245)	1 (282)	0 (283)
Nilotinib	282 (0)	260 (22)	241 (41)	209 (73)	138 (144)	71 (210)	35 (246)	1 (280)	0 (281)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (QTc-Verlängerung)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (reproduktive Toxizität)“ – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse*** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI für die folgenden Ereignisse:

- Ödeme und Flüssigkeitsretention:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,13; 0,60]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,30 [0,14; 0,64]; 0,001
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,00; 2,92]; 0,034
  - SUE: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,00; 2,92]; 0,034

- Überempfindlichkeit:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,34; 0,68]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,47 [0,33; 0,67]; < 0,001

- Myelosuppression (Erythropenie):
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,28; 0,73]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,28; 0,75]; 0,001
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,09; 0,87]; 0,019

- Myelosuppression (Leukopenie):
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,36; 0,97]; 0,034

Für die verbleibenden UE von besonderem Interesse zeigten sich in der Studie ASC4FIRST keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Studie ASC4START

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse*** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Nilotinib für die folgenden Ereignisse:

- Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse):
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [0,02; 1,13]; 0,031

- Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen):
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,27 [0,09; 0,82]; 0,014

- Hepatotoxizität (klinische Ereignisse):
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,10; 0,97]; 0,034

- Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte):
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,23; 0,51]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,24; 0,53]; < 0,001
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,12; 0,56]; < 0,001

- Überempfindlichkeit:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,38; 0,77]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,37; 0,76]; < 0,001

- Ischämische Herzerkrankungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,43 [0,19; 1,01]; 0,045

Für die verbleibenden UE von besonderem Interesse zeigten sich in der Studie ASC4START keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Der Test auf Heterogenität war beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse*** für vereinzelte Ereignisse statistisch signifikant (grau gekennzeichnet). Für diese Ereignisse sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Für die verbleibenden Ereignisse waren die Tests auf Heterogenität statistisch nicht signifikant und somit sind für diese Items die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Meta-Analyse zeigten sich für die folgenden Ereignisse statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich des Endpunkts ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse***:

- Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse):
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,08 [0,00; 2,02]; 0,021

- Akute Pankreatitis (einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen):
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,22; 0,91]; 0,023

- Ödeme und Flüssigkeitsretention:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,22; 0,65]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,23; 0,67]; < 0,001
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,00; 2,92]; 0,034
  - SUE: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,00; 2,92]; 0,034

- Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte):
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,47 [0,35; 0,62]; < 0,001; p_H = 0,021
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,36; 0,65]; < 0,001; p_H = 0,020
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,16; 0,58]; < 0,001

- Überempfindlichkeit:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,40; 0,65]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,39; 0,64]; < 0,001

- Myelosuppression (Erythropenie):
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,44; 0,90]; 0,011; p_H = 0,030
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,40; 0,84]; 0,004

Für die verbleibenden UE von besonderem Interesse zeigten sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)				
N*	480	472	0,33	0,182
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	9 (1,9)	[0,09; 1,20]	
			0,077	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)				
N*	480	472	0,80	0,875
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	62 (12,9)	72 (15,3)	[0,57; 1,12]	
			0,196	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,4; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlussive events; AOE)				
N*	480	472	0,79	0,327
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	12 (2,5)	[0,35; 1,79]	
			0,570	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Herzinsuffizienz				
N*	480	472	0,30	0,996
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,2)	3 (0,6)	[0,03; 2,87]	
			0,267	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ödeme und Flüssigkeitsretention				
N*	480	472	0,38	0,255
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (4,0)	45 (9,5)	[0,22; 0,65]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gastrointestinale Toxizität				
N*	480	472	0,92	0,091
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	162 (33,8)	164 (34,7)	[0,74; 1,14]	
			0,452	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	5,3 [2,3; 10,7]	2,9 [1,7; 5,6]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Blutung				
N*	480	472	0,69	0,403
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (6,3)	39 (8,3)	[0,43; 1,11]	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
			0,121	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)				
N*	480	472	0,71	0,141
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (2,9)	18 (3,8)	[0,35; 1,43]	
			0,339	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)				
N*	480	472	0,47	0,021
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	75 (15,6)	137 (29,0)	[0,35; 0,62]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [30,5; n.b.]	8,3 [5,1; 13,8]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Überempfindlichkeit				
N*	480	472	0,51	0,657
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	102 (21,3)	162 (34,3)	[0,40; 0,65]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [15,9; n.b.]	2,3 [1,4; 5,6]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

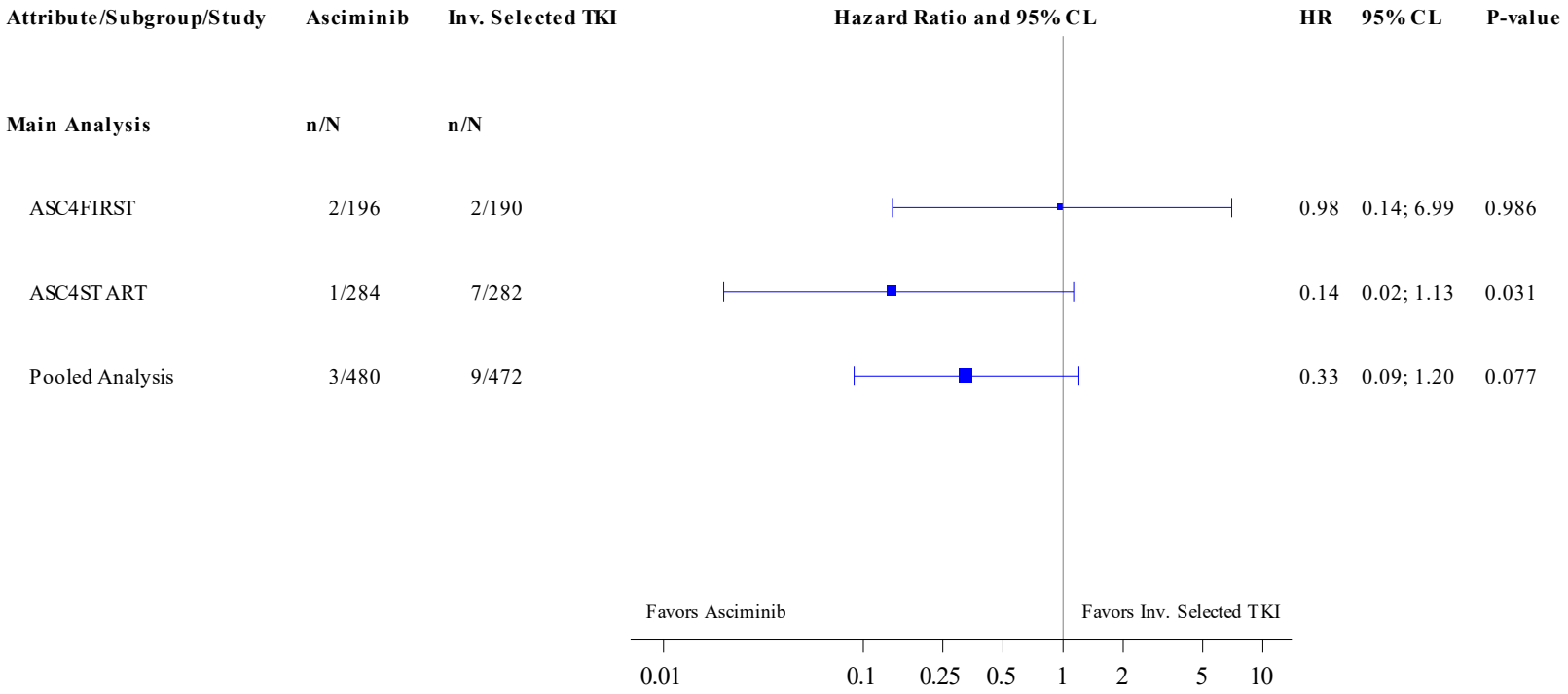
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen				
N*	480	472	0,76	0,371
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (5,4)	31 (6,6)	[0,45; 1,28]	
			0,302	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Erythropenie)				
N*	480	472	0,63	0,030
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (10,6)	74 (15,7)	[0,44; 0,90]	
			0,011	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Leukopenie)				
N*	480	472	0,94	0,127
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	107 (22,3)	111 (23,5)	[0,72; 1,22]	
			0,644	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [2,8; n.b.]	n.b. [2,8; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Thrombozytopenie)				
N*	480	472	1,04	0,123

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	113 (23,5)	107 (22,7)	[0,80; 1,35]	
			0,772	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [2,0; n.b.]	n.b. [2,4; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Phototoxizität				
N*	480	472	1,18	0,816
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,0)	4 (0,8)	[0,32; 4,39]	
			0,809	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
QTc-Verlängerung				
N*	480	472	0,81	0,967
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (1,9)	10 (2,1)	[0,33; 2,00]	
			0,653	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Reproduktive Toxizität				
N*	480	472	0,61	0,245
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,8)	6 (1,3)	[0,17; 2,18]	
			0,446	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Acute pancreatitis (clinical events)

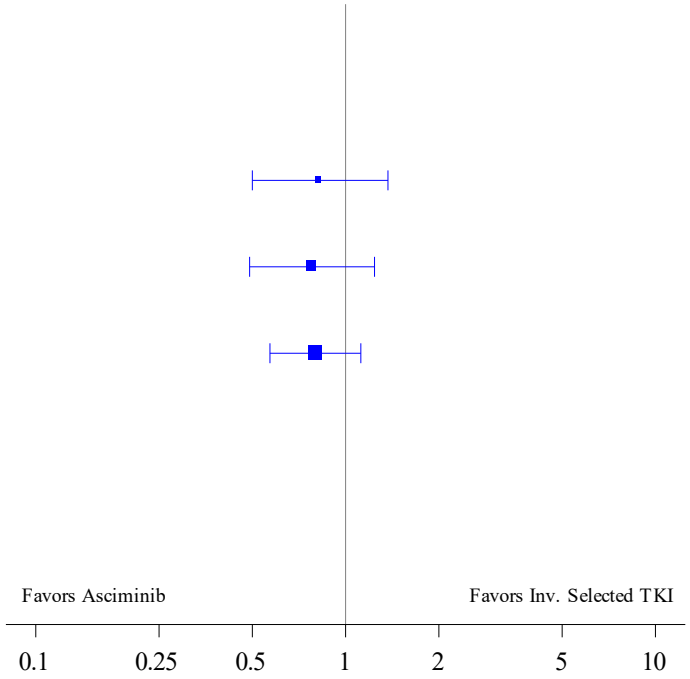


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-327: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Acute pancreatitis (including isolated pancreatic enzyme elevations)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	29/196	32/190	0.82	0.50; 1.37	0.451
ASC4START	33/284	40/282	0.78	0.49; 1.24	0.289
Pooled Analysis	62/480	72/472	0.80	0.57; 1.12	0.196

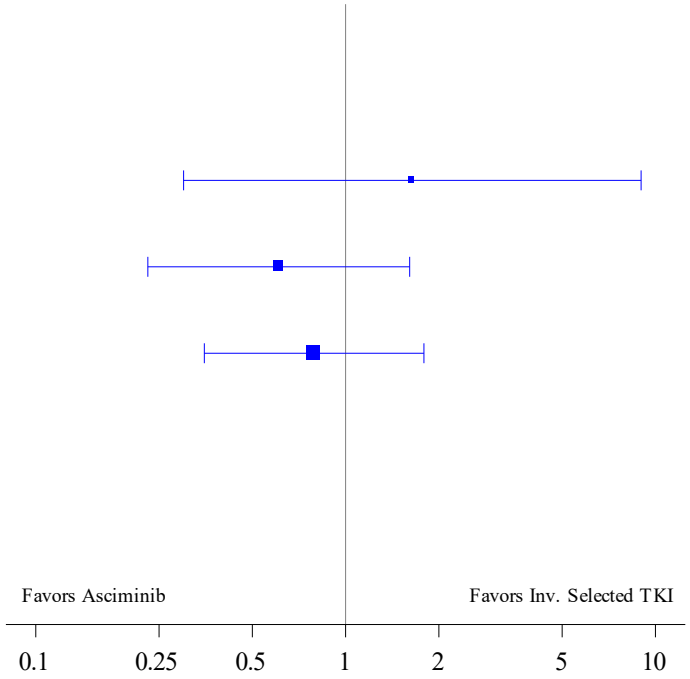


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-328: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [einschließlich isolierte Pankreasenzymerhöhungen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Arterial-occlusive events (AOE)

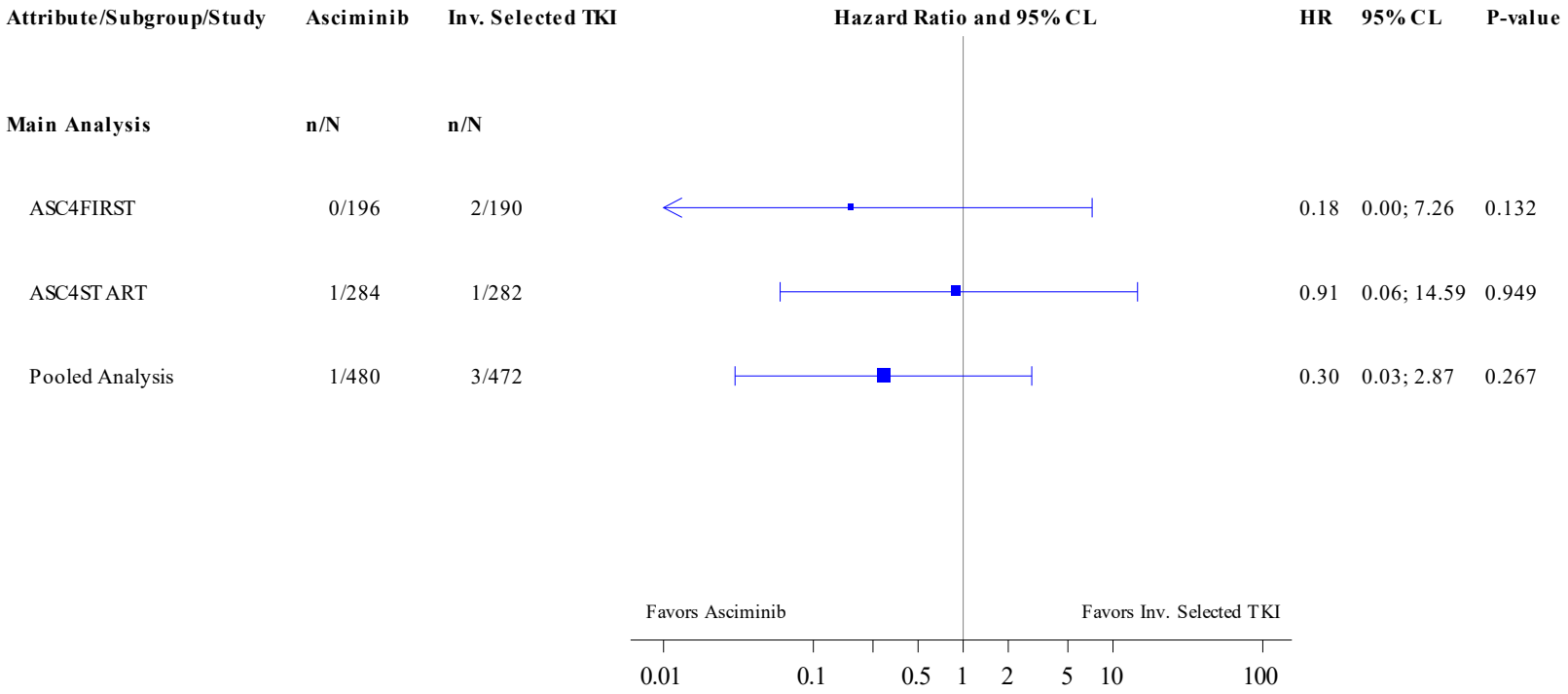
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	4/196	2/190	1.64	0.30; 8.99	0.567
ASC4START	7/284	10/282	0.61	0.23; 1.61	0.318
Pooled Analysis	11/480	12/472	0.79	0.35; 1.79	0.570



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-329: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (arterielle Gefäßverschlüsse [arterial occlusive events; AOE])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

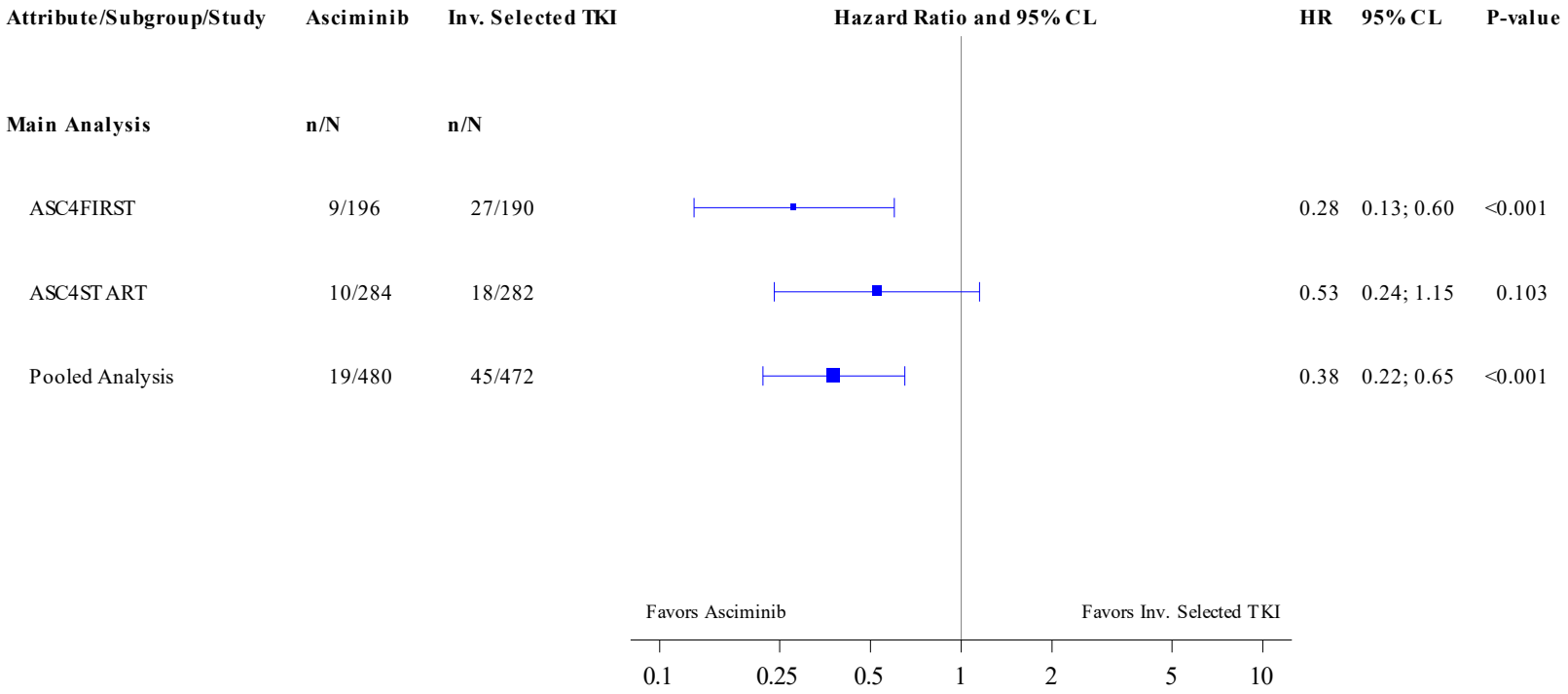
Cardiac failure



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-330: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Herzinsuffizienz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

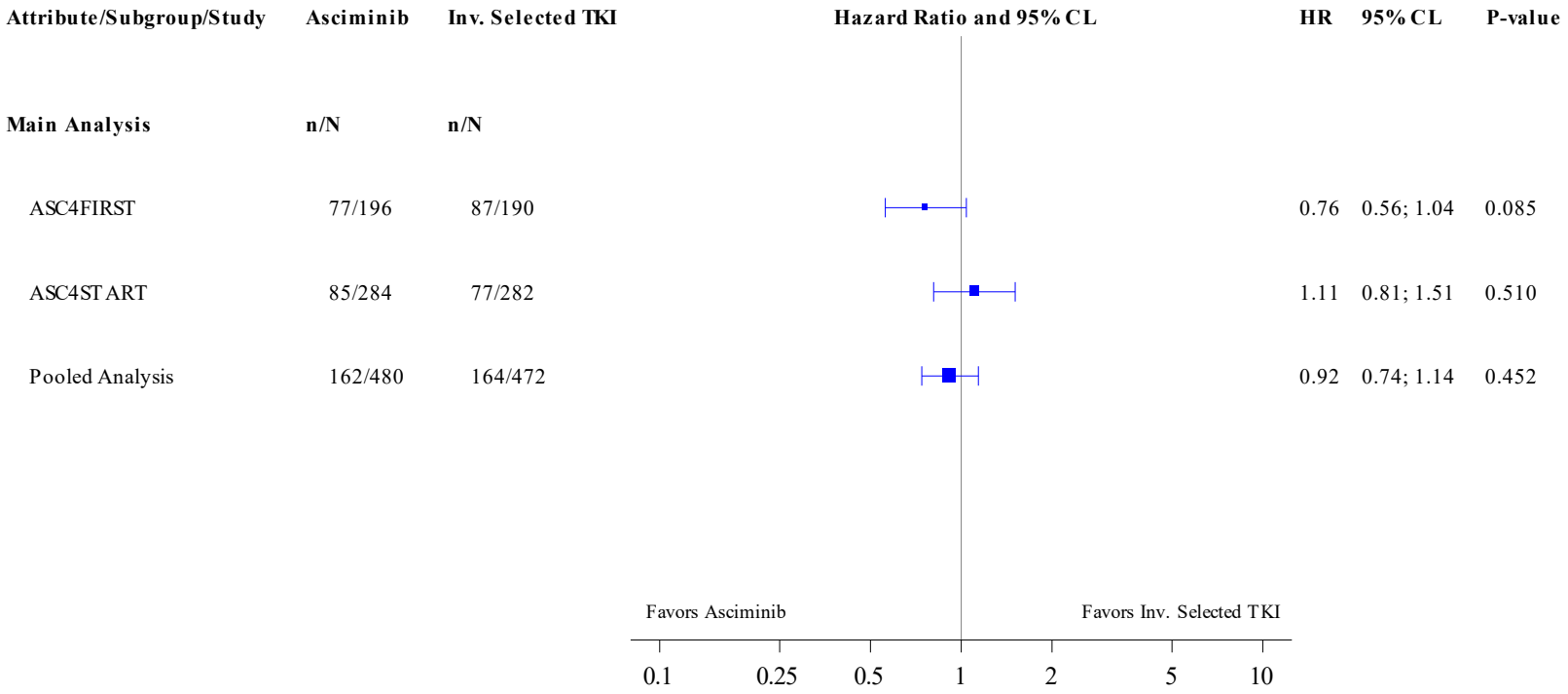
Edema and fluid retention



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-331: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastrointestinal toxicity

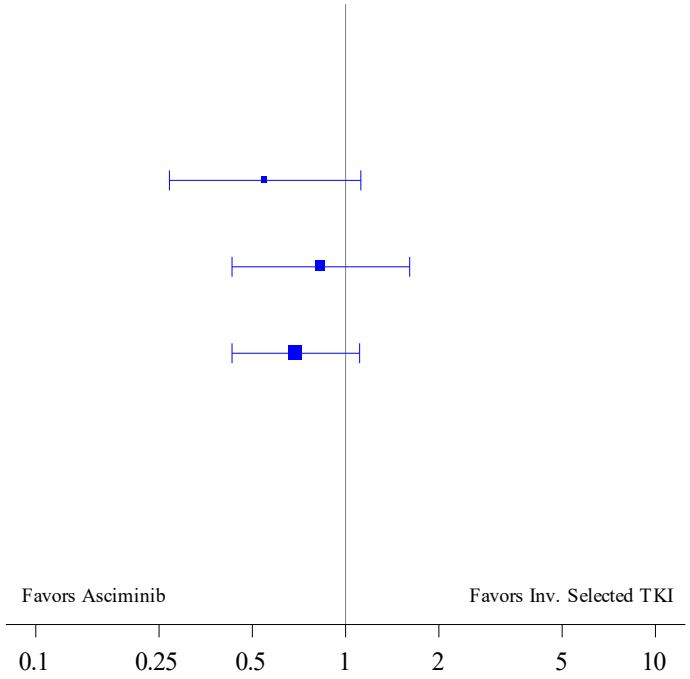


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-332: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hemorrhage

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	13/196	20/190	0.55	0.27; 1.12	0.094
ASC4START	17/284	19/282	0.83	0.43; 1.61	0.586
Pooled Analysis	30/480	39/472	0.69	0.43; 1.11	0.121

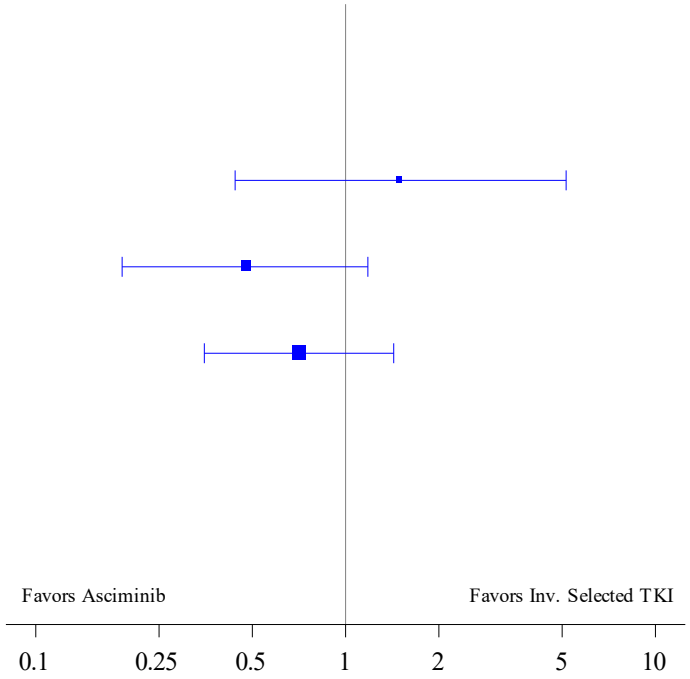


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-333: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatotoxicity (clinical events)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	7/196	4/190	1.50	0.44; 5.15	0.516
ASC4START	7/284	14/282	0.48	0.19; 1.18	0.100
Pooled Analysis	14/480	18/472	0.71	0.35; 1.43	0.339

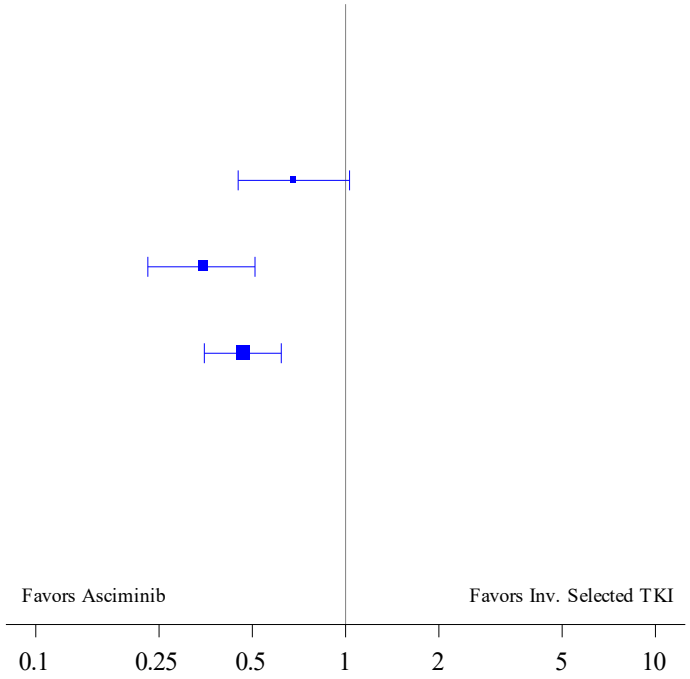


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-334: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatotoxicity (including laboratory terms)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	40/196	51/190	0.68	0.45; 1.03	0.069
ASC4START	35/284	86/282	0.35	0.23; 0.51	<0.001
Pooled Analysis	75/480	137/472	0.47	0.35; 0.62	<0.001

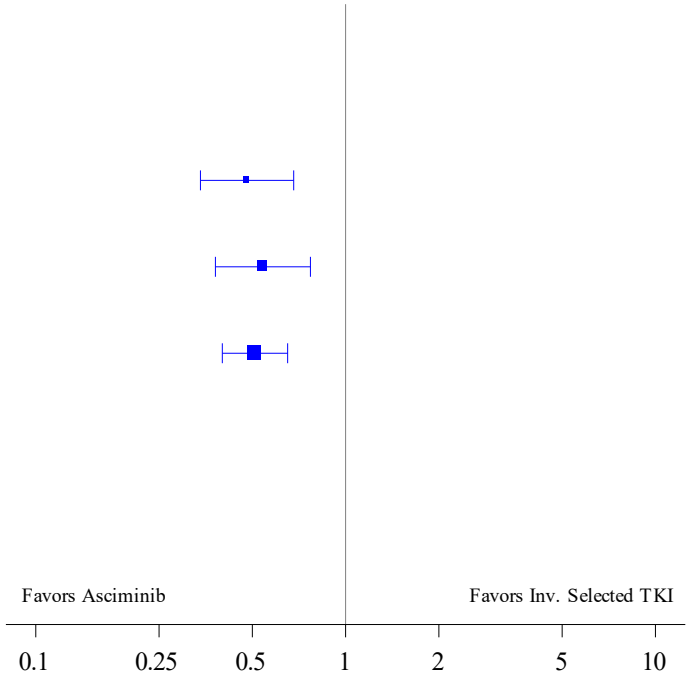


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-335: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypersensitivity

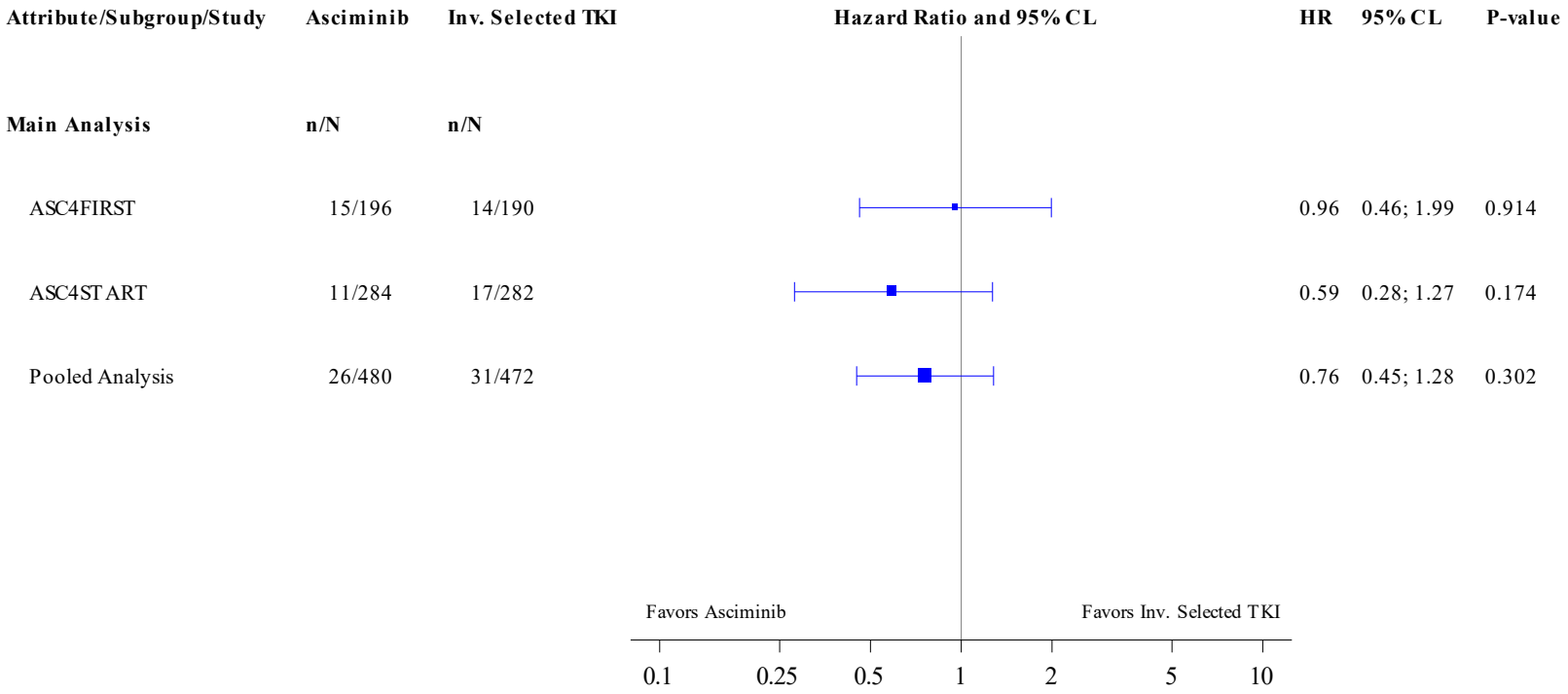
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	52/196	83/190	0.48	0.34; 0.68	<0.001
ASC4START	50/284	79/282	0.54	0.38; 0.77	<0.001
Pooled Analysis	102/480	162/472	0.51	0.40; 0.65	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-336: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Ischemic heart and CNS conditions

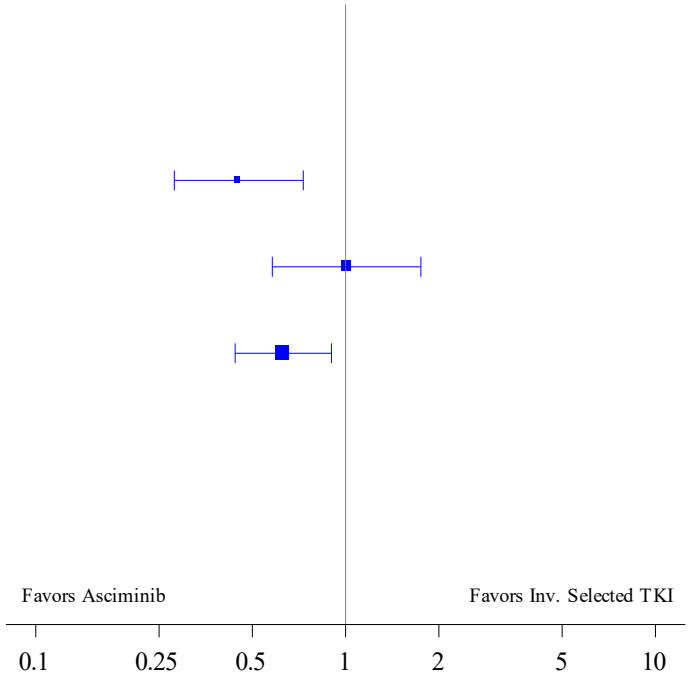


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-337: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Erythropenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	25/196	49/190	0.45	0.28; 0.73	<0.001
ASC4START	26/284	25/282	1.01	0.58; 1.75	0.982
Pooled Analysis	51/480	74/472	0.63	0.44; 0.90	0.011

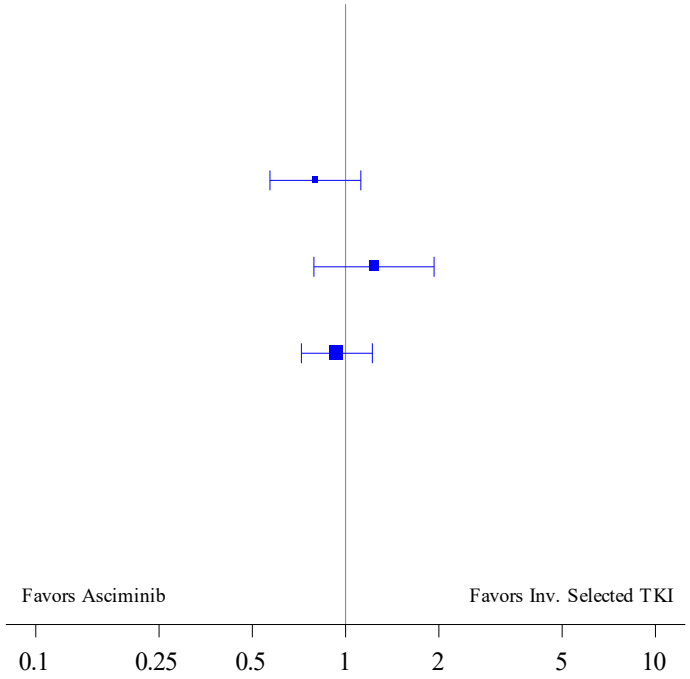


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-338: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Leukopenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	63/196	76/190	0.80	0.57; 1.12	0.192
ASC4START	44/284	35/282	1.24	0.79; 1.93	0.341
Pooled Analysis	107/480	111/472	0.94	0.72; 1.22	0.644

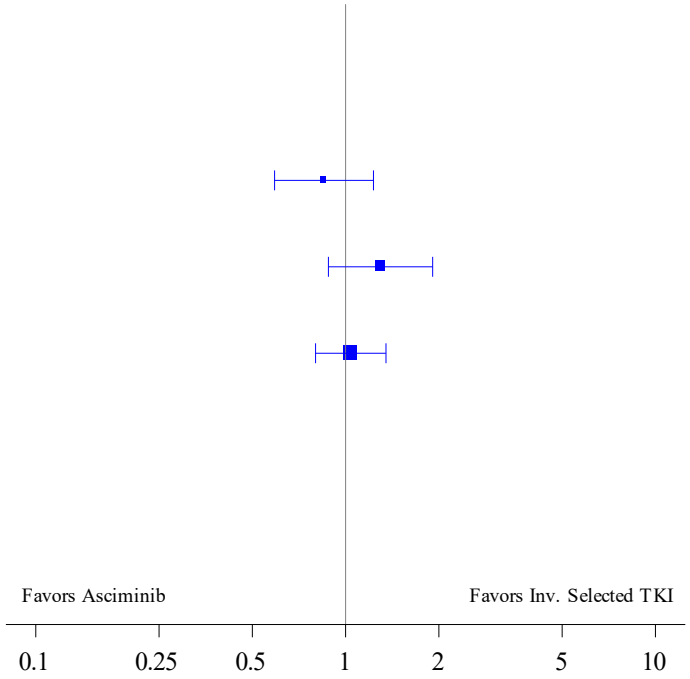


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-339: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Thrombocytopenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	55/196	62/190	0.85	0.59; 1.23	0.402
ASC4START	58/284	45/282	1.30	0.88; 1.91	0.192
Pooled Analysis	113/480	107/472	1.04	0.80; 1.35	0.772

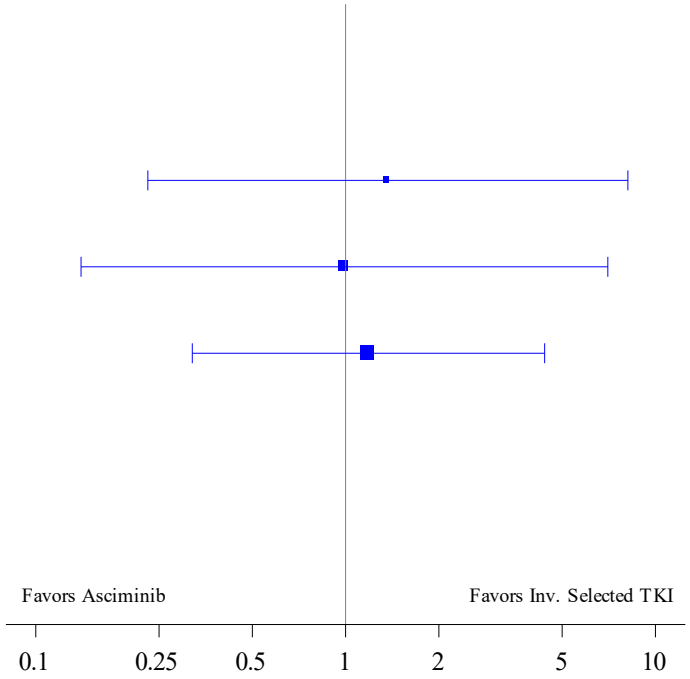


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-340: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Phototoxicity

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	3/196	2/190	1.36	0.23; 8.15	0.738
ASC4START	2/284	2/282	0.99	0.14; 7.02	0.991
Pooled Analysis	5/480	4/472	1.18	0.32; 4.39	0.809

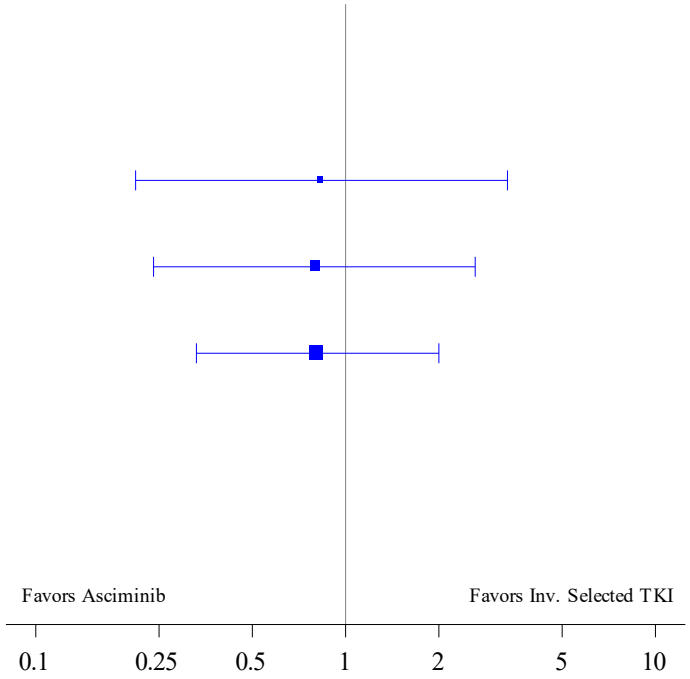


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-341: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Phototoxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

QTc prolongation

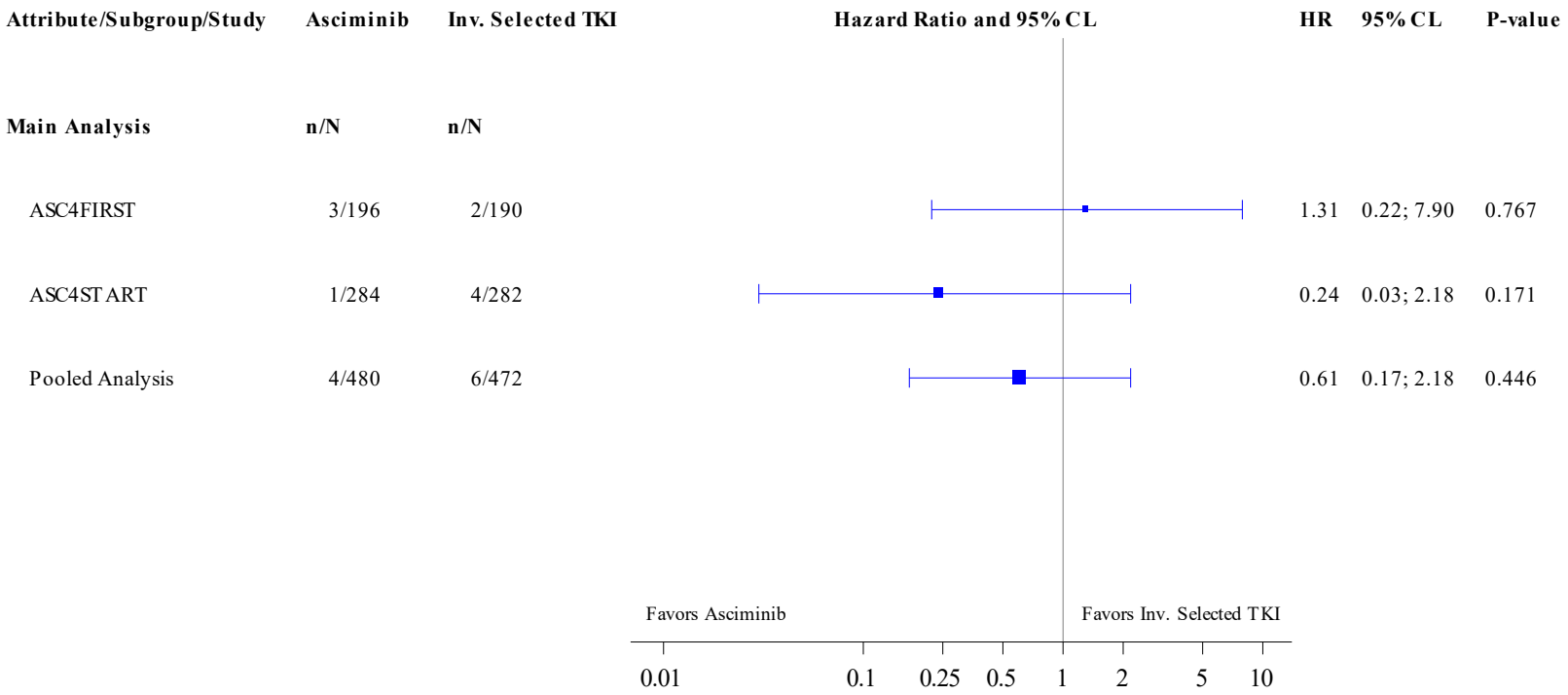
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	4/196	4/190	0.83	0.21; 3.33	0.798
ASC4START	5/284	6/282	0.80	0.24; 2.62	0.709
Pooled Analysis	9/480	10/472	0.81	0.33; 2.00	0.653



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-342: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (QTc-Verlängerung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Reproductive toxicity



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-343: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (reproduktive Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)				
N*	480	472	0,08	1,000
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	5 (1,1)	[0,00; 2,02]	
			0,021	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)				
N*	480	472	0,82	0,882
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	57 (11,9)	65 (13,8)	[0,57; 1,17]	
			0,269	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,4; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlussive events; AOE)				
N*	480	472	0,75	0,547
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (1,5)	8 (1,7)	[0,27; 2,06]	
			0,570	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Herzinsuffizienz				
N*	284	282	0,28	n. b.
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (0,4)	[0,00; 26,00]	
			0,277	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ödeme und Flüssigkeitsretention				
N*	480	472	0,39	0,307
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (4,0)	44 (9,3)	[0,23; 0,67]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gastrointestinale Toxizität				
N*	480	472	0,91	0,103
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	161 (33,5)	164 (34,7)	[0,73; 1,14]	
			0,418	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	5,3 [2,3; 10,7]	2,9 [1,7; 5,6]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Blutung				
N*	480	472	0,70	0,632
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (6,0)	37 (7,8)	[0,43; 1,14]	
			0,150	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)				
N*	480	472	0,56	0,106
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (2,1)	16 (3,4)	[0,26; 1,25]	
			0,152	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)				
N*	480	472	0,48	0,020
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	73 (15,2)	130 (27,5)	[0,36; 0,65]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [30,5; n.b.]	9,2 [5,5; 18,5]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Überempfindlichkeit				
N*	480	472	0,50	0,657
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (20,8)	162 (34,3)	[0,39; 0,64]	

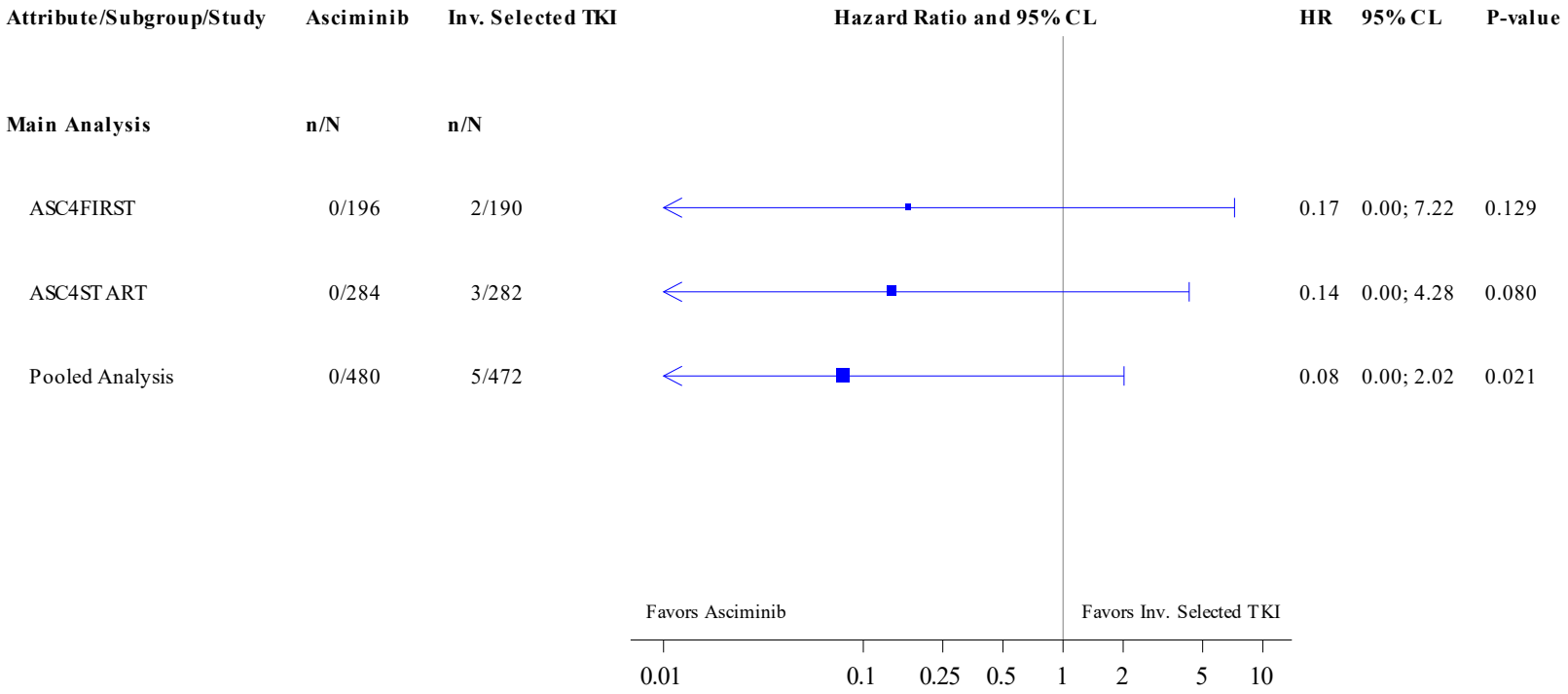
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [16,1; n.b.]	2,6 [1,4; 5,6]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen				
N*	480	472	0,68	0,534
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (3,8)	24 (5,1)	[0,37; 1,25]	
			0,211	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Erythropenie)				
N*	480	472	0,58	0,126
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	44 (9,2)	70 (14,8)	[0,40; 0,84]	
			0,004	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Leukopenie)				
N*	480	472	0,91	0,225
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	88 (18,3)	95 (20,1)	[0,68; 1,22]	
			0,542	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [24,8; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Thrombozytopenie)				
N*	480	472	0,99	0,112
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (21,5)	101 (21,4)	[0,75; 1,30]	
			0,958	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [11,1; n.b.]	n.b. [4,0; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Phototoxizität				
N*	480	472	1,18	0,816
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,0)	4 (0,8)	[0,32; 4,39]	
			0,809	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
QTc-Verlängerung				
N*	480	472	0,79	0,665
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (1,3)	7 (1,5)	[0,26; 2,35]	
			0,672	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Reproduktive Toxizität				
N*	480	472	0,46	0,399

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	6 (1,3)	[0,11; 1,85] 0,264	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Acute pancreatitis (clinical events)

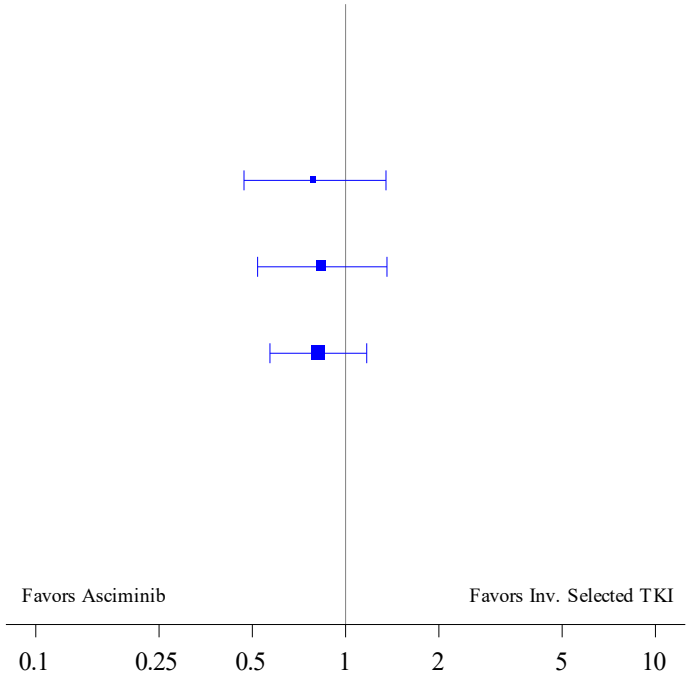


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-344: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Acute pancreatitis (including isolated pancreatic enzyme elevations)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	26/196	30/190	0.79	0.47; 1.35	0.392
ASC4START	31/284	35/282	0.84	0.52; 1.36	0.474
Pooled Analysis	57/480	65/472	0.82	0.57; 1.17	0.269

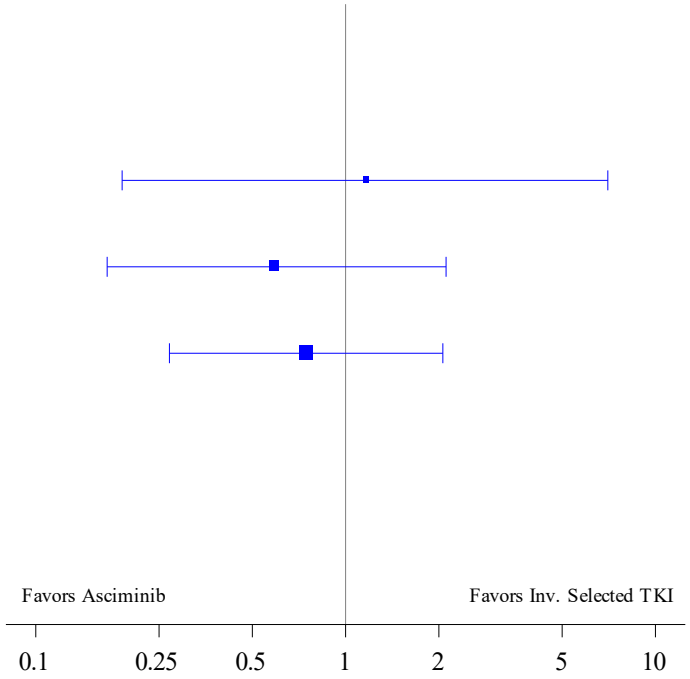


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-345: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Arterial-occlusive events (AOE)

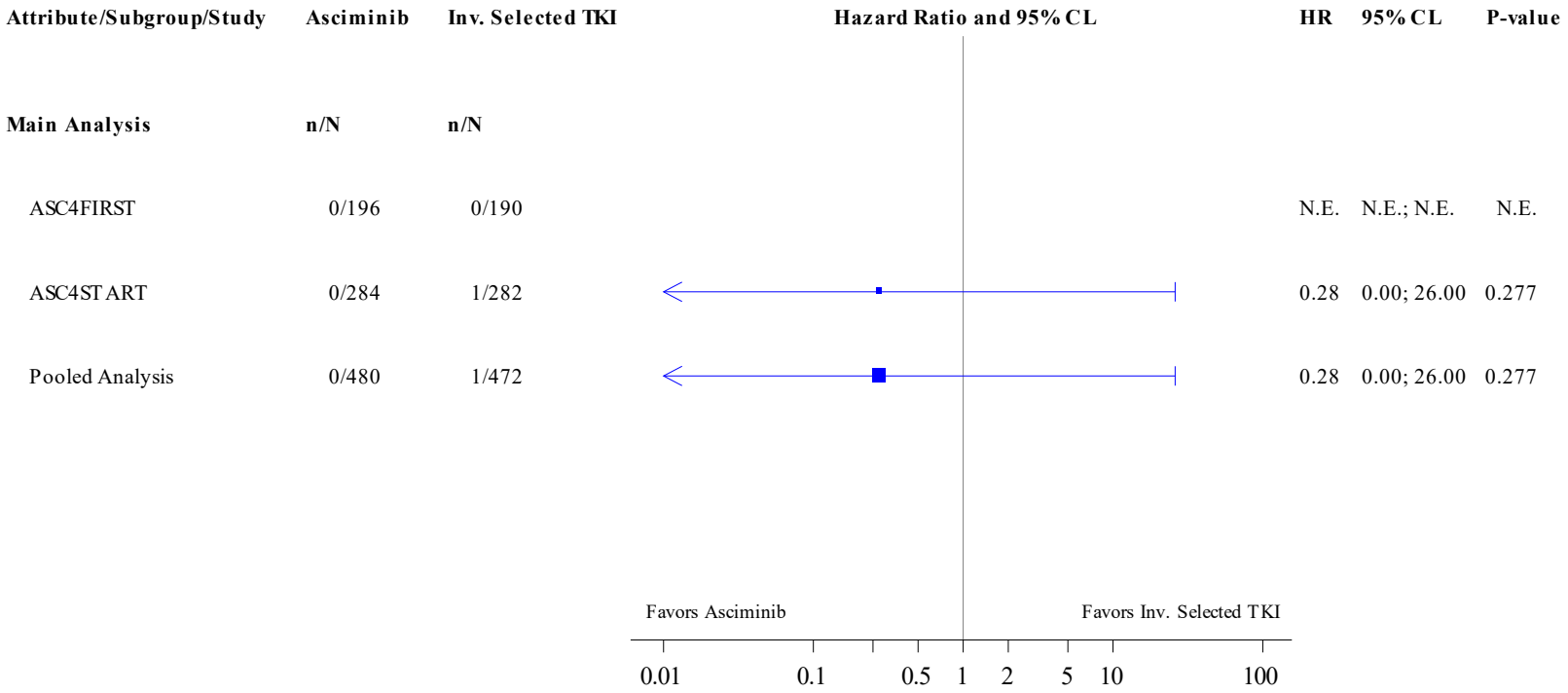
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	3/196	2/190	1.17	0.19; 7.02	0.865
ASC4START	4/284	6/282	0.59	0.17; 2.11	0.416
Pooled Analysis	7/480	8/472	0.75	0.27; 2.06	0.570



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-346: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (arterielle Gefäßverschlüsse [arterial occlusive events; AOE])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

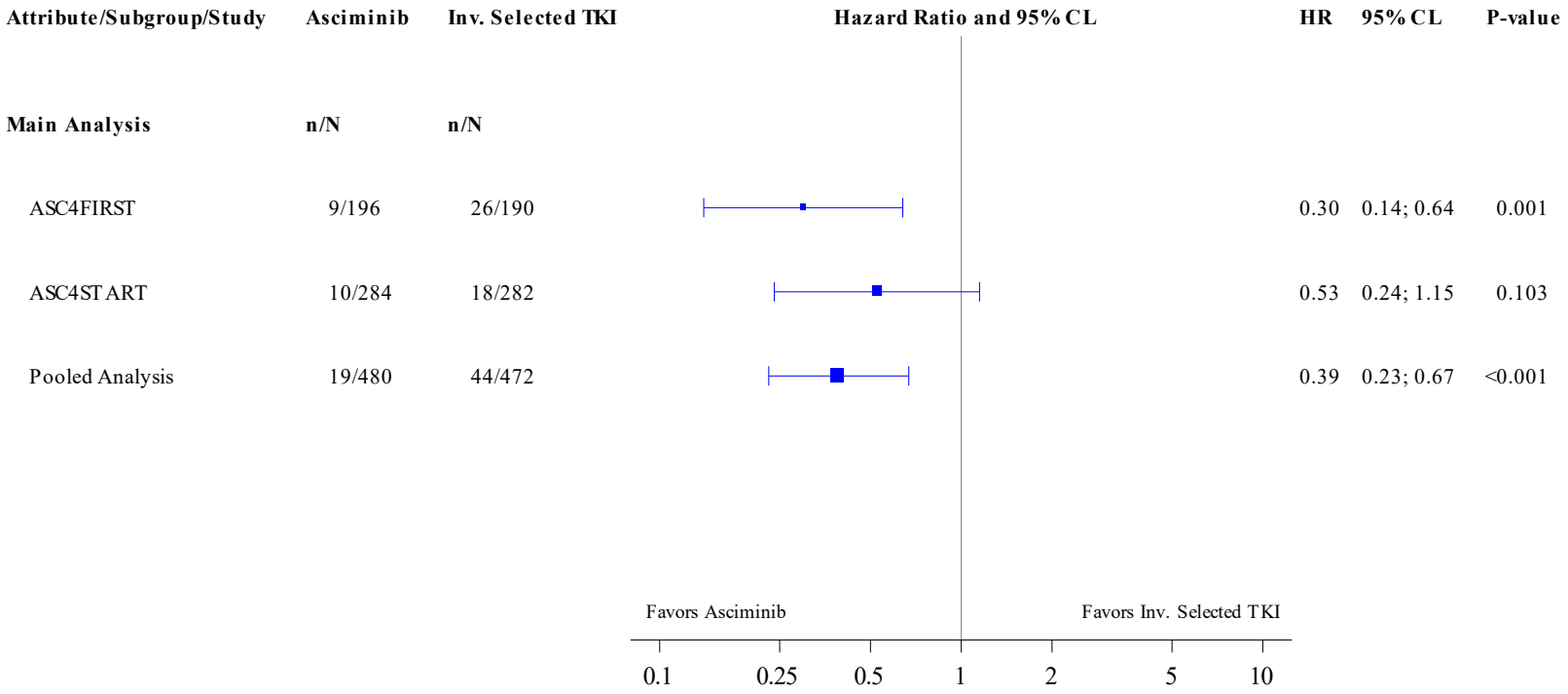
Cardiac failure



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-347: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Herzinsuffizienz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Edema and fluid retention

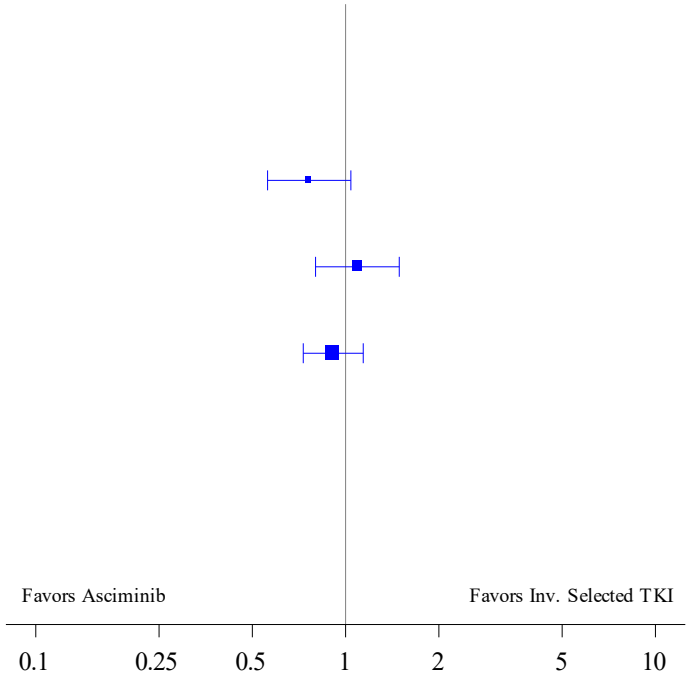


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-348: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastrointestinal toxicity

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	77/196	87/190	0.76	0.56; 1.04	0.085
ASC4START	84/284	77/282	1.10	0.80; 1.49	0.560
Pooled Analysis	161/480	164/472	0.91	0.73; 1.14	0.418

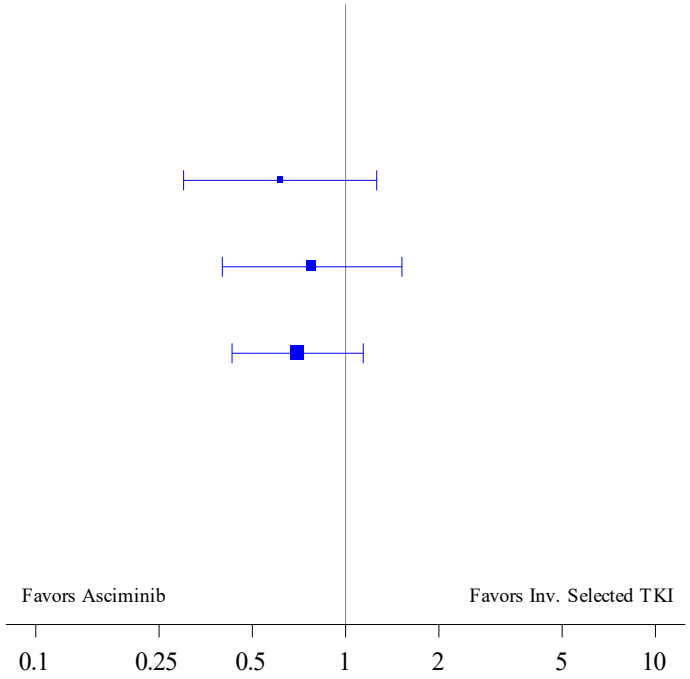


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-349: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (gastrointestinale Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hemorrhage

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	13/196	18/190	0.62	0.30; 1.26	0.182
ASC4START	16/284	19/282	0.78	0.40; 1.52	0.471
Pooled Analysis	29/480	37/472	0.70	0.43; 1.14	0.150

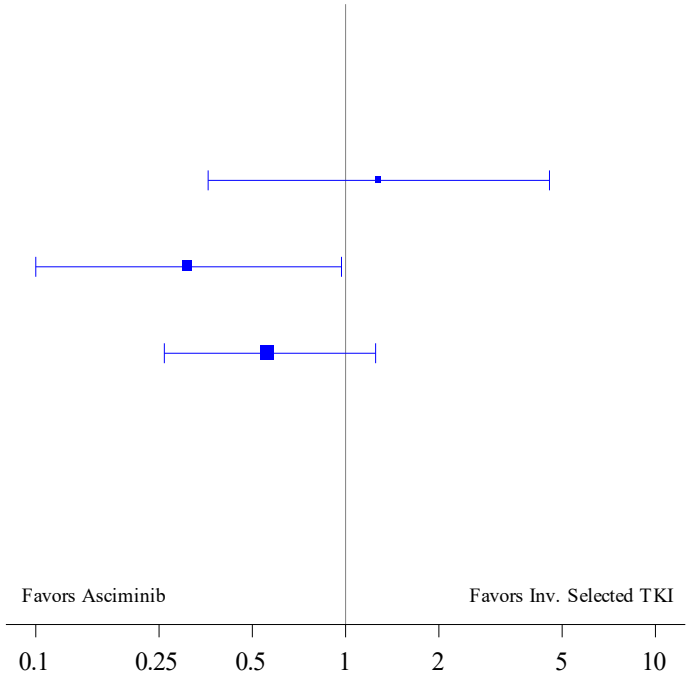


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-350: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Blutung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatotoxicity (clinical events)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	4/190	1.28	0.36; 4.55	0.703
ASC4START	4/284	12/282	0.31	0.10; 0.97	0.034
Pooled Analysis	10/480	16/472	0.56	0.26; 1.25	0.152

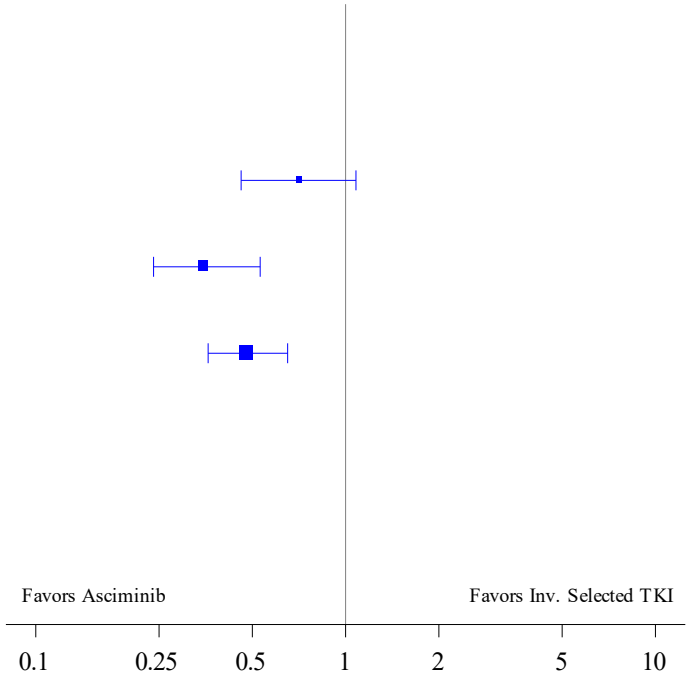


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-351: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatotoxicity (including laboratory terms)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	39/196	48/190	0.71	0.46; 1.08	0.114
ASC4START	34/284	82/282	0.35	0.24; 0.53	<0.001
Pooled Analysis	73/480	130/472	0.48	0.36; 0.65	<0.001

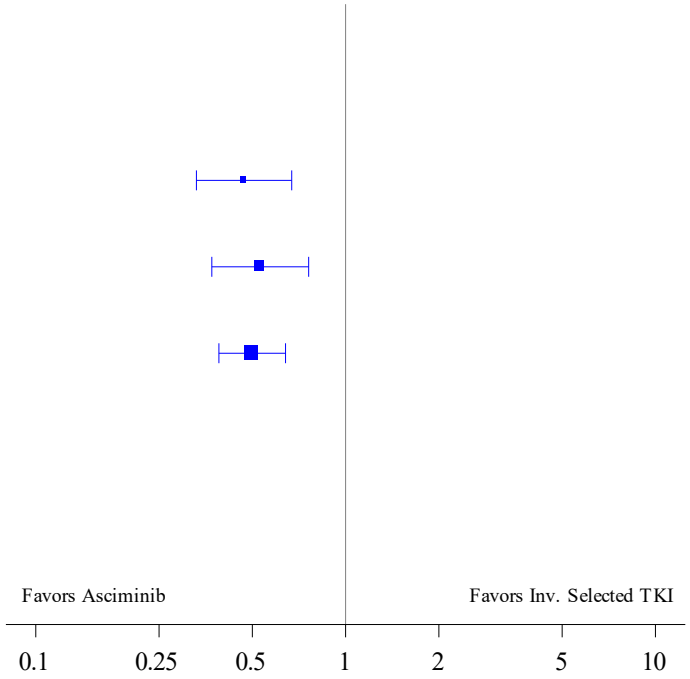


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-352: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypersensitivity

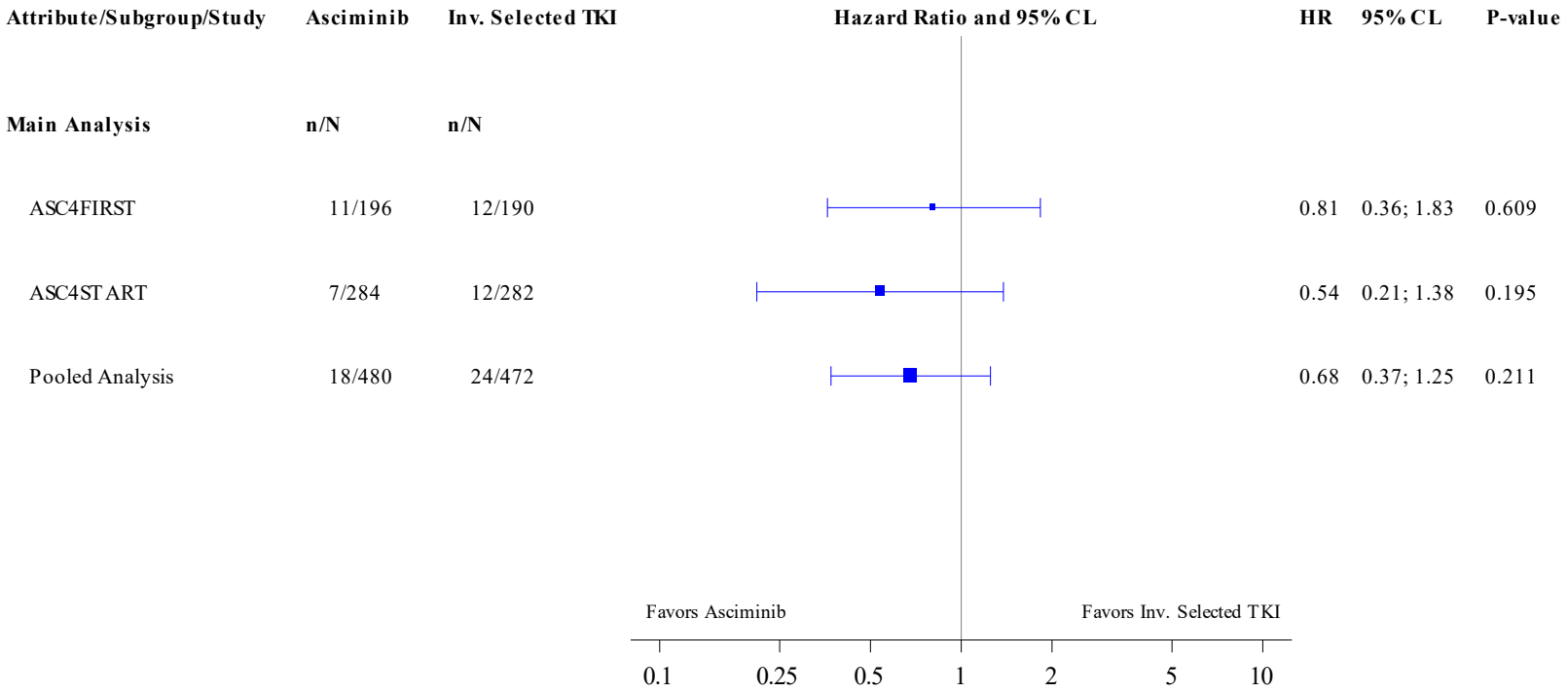
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	51/196	83/190	0.47	0.33; 0.67	<0.001
ASC4START	49/284	79/282	0.53	0.37; 0.76	<0.001
Pooled Analysis	100/480	162/472	0.50	0.39; 0.64	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-353: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Ischemic heart and CNS conditions

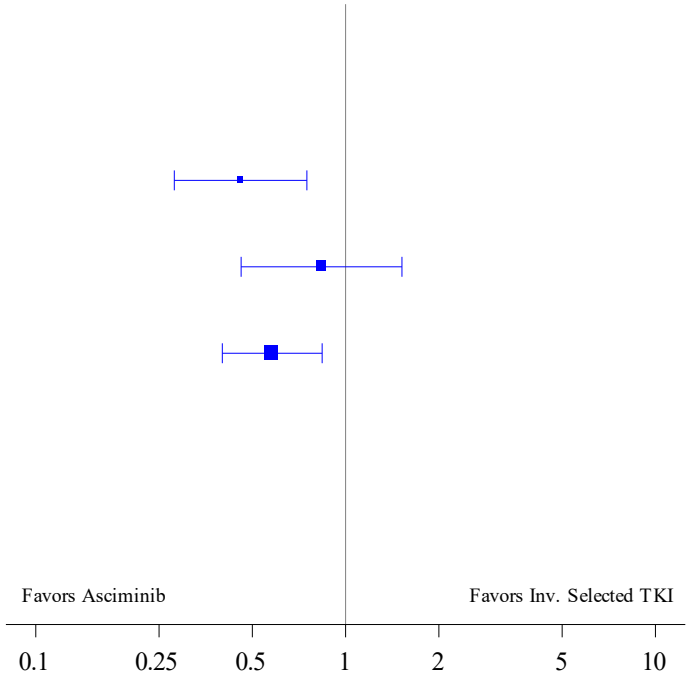


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-354: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Erythropenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	24/196	47/190	0.46	0.28; 0.75	0.001
ASC4START	20/284	23/282	0.84	0.46; 1.52	0.555
Pooled Analysis	44/480	70/472	0.58	0.40; 0.84	0.004

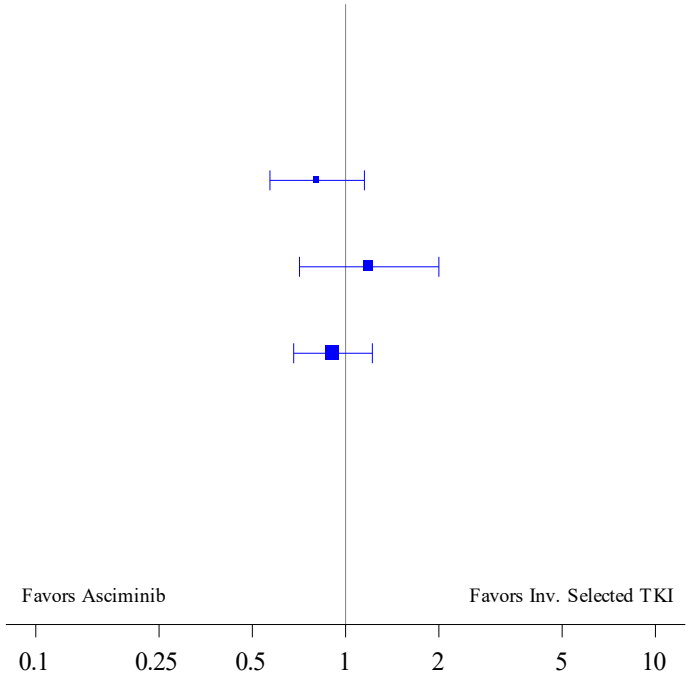


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-355: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Leukopenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	56/196	69/190	0.81	0.57; 1.15	0.232
ASC4START	32/284	26/282	1.19	0.71; 2.00	0.508
Pooled Analysis	88/480	95/472	0.91	0.68; 1.22	0.542

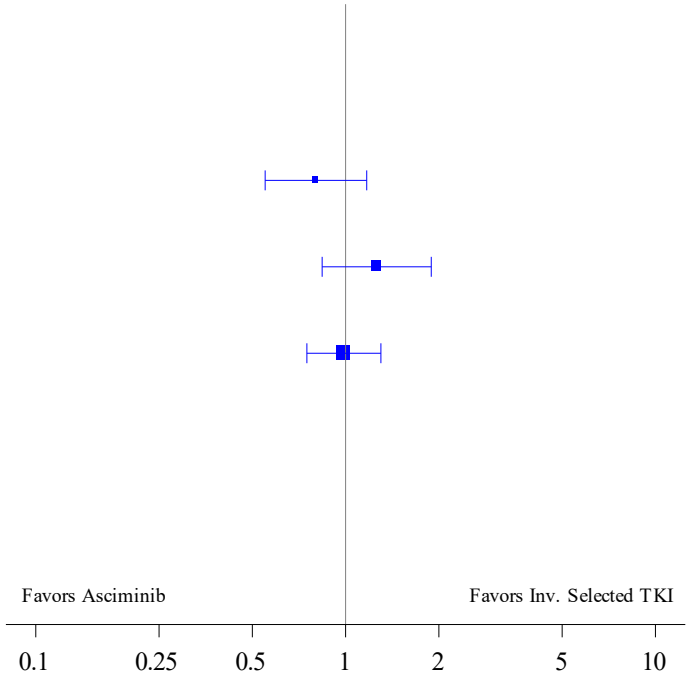


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-356: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Thrombocytopenia)

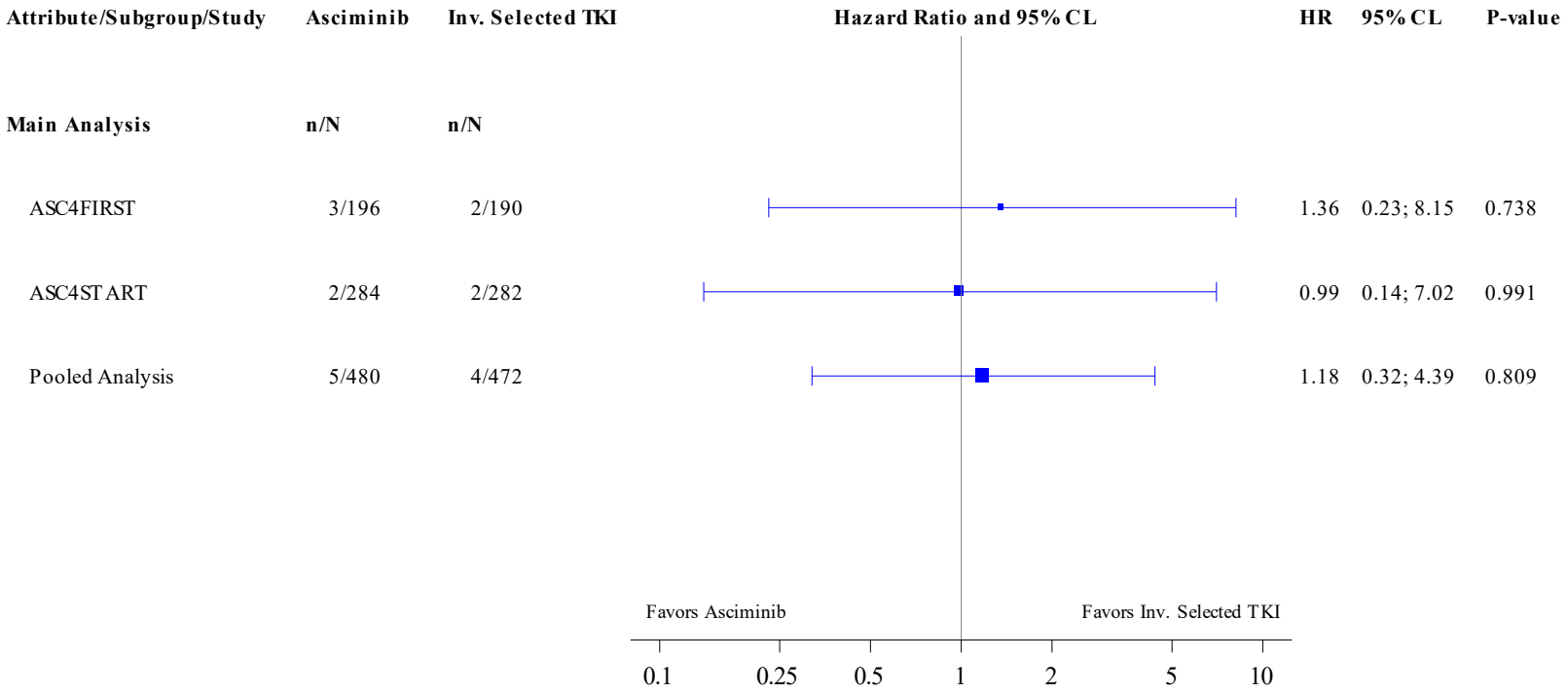
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	50/196	59/190	0.80	0.55; 1.17	0.256
ASC4START	53/284	42/282	1.26	0.84; 1.89	0.261
Pooled Analysis	103/480	101/472	0.99	0.75; 1.30	0.958



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-357: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Phototoxicity

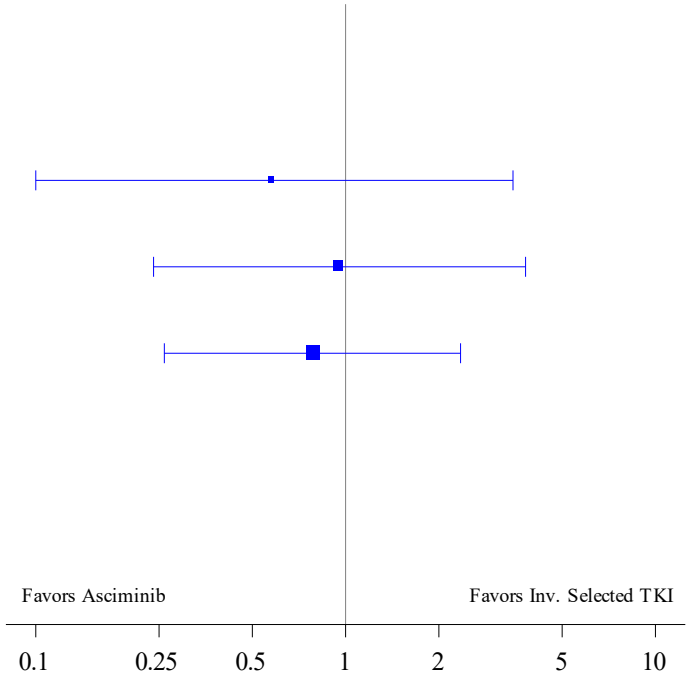


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-358: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Phototoxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

QTc prolongation

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	2/196	3/190	0.58	0.10; 3.47	0.549
ASC4START	4/284	4/282	0.95	0.24; 3.81	0.946
Pooled Analysis	6/480	7/472	0.79	0.26; 2.35	0.672

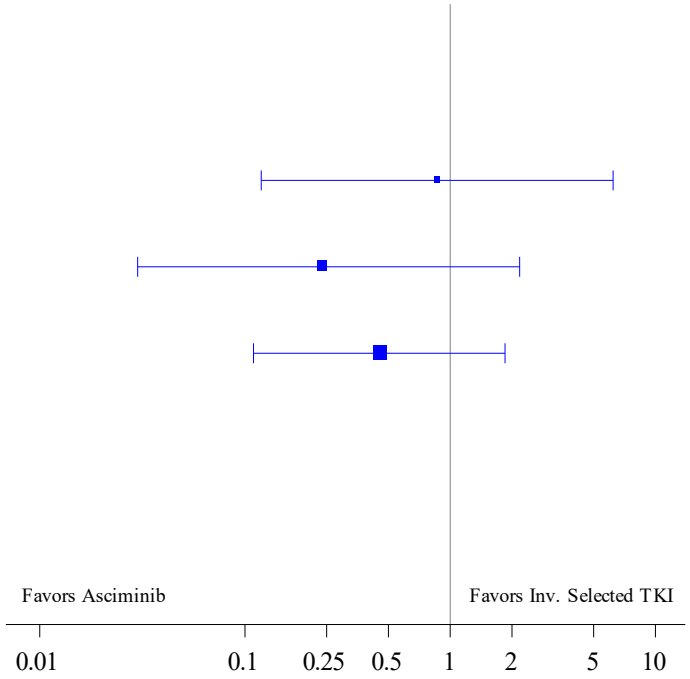


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-359: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (QTc-Verlängerung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Reproductive toxicity

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	Hazard Ratio and 95% CL	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**				
ASC4FIRST	2/196	2/190		0.87	0.12; 6.22	0.887
ASC4START	1/284	4/282		0.24	0.03; 2.18	0.171
Pooled Analysis	3/480	6/472		0.46	0.11; 1.85	0.264



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-360: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (reproduktive Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)				
N*	480	472	0,58	0,215
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	5 (1,1)	[0,14; 2,45]	
			0,457	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)				
N*	480	472	0,44	0,210
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	23 (4,9)	[0,22; 0,91]	
			0,023	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlussive events; AOE)				
N*	480	472	0,63	0,741
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,0)	7 (1,5)	[0,20; 2,00]	
			0,434	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Herzinsuffizienz				
N*	480	472	0,30	0,996
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,2)	3 (0,6)	[0,03; 2,87]	
			0,267	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ödeme und Flüssigkeitsretention				
N*	196	190	0,09	n. b.
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	3 (1,6)	[0,00; 2,92]	
			0,034	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gastrointestinale Toxizität				
N*	480	472	0,35	0,840
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,4)	5 (1,1)	[0,07; 1,82]	
			0,193	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Blutung				
N*	480	472	0,23	0,996
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,2)	4 (0,8)	[0,03; 2,07]	
			0,152	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)				
N*	480	472	0,98	0,985
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,8)	4 (0,8)	[0,24; 3,91]	
			0,975	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)				
N*	480	472	0,31	0,393
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (2,7)	39 (8,3)	[0,16; 0,58]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Überempfindlichkeit				
N*	480	472	0,24	0,745
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,4)	8 (1,7)	[0,05; 1,14]	

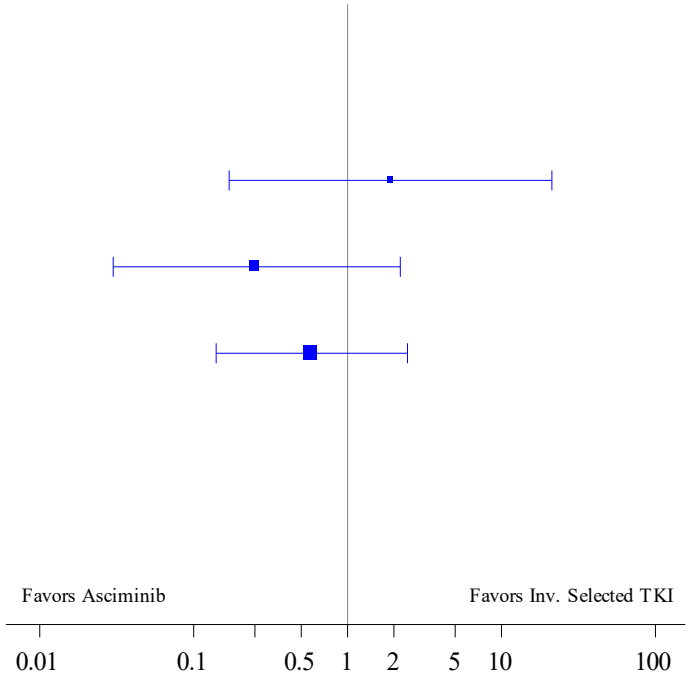
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
			0,052	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen				
N*	480	472	1,00	0,265
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	10 (2,1)	[0,42; 2,35]	
			0,992	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Erythropenie)				
N*	480	472	0,91	0,004
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (3,3)	16 (3,4)	[0,45; 1,82]	
			0,782	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Leukopenie)				
N*	480	472	0,77	0,098
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (10,2)	60 (12,7)	[0,53; 1,12]	
			0,168	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Thrombozytopenie)				
N*	480	472	1,27	0,726
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (11,3)	41 (8,7)	[0,85; 1,91]	
			0,244	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
QTc-Verlängerung				
N*	480	472	1,45	0,554
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,0)	3 (0,6)	[0,35; 6,12]	
			0,608	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Reproduktive Toxizität				
N*	480	472	4,60	1,000
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,4)	0	[0,11; 189,8]	
			0,175	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, ZNS: Zentrales Nervensystem Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation). Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm. Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie. Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm. Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war. Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)				

Acute pancreatitis (clinical events)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	2/196	1/190	1.92	0.17; 21.25	0.587
ASC4START	1/284	4/282	0.25	0.03; 2.20	0.174
Pooled Analysis	3/480	5/472	0.58	0.14; 2.45	0.457

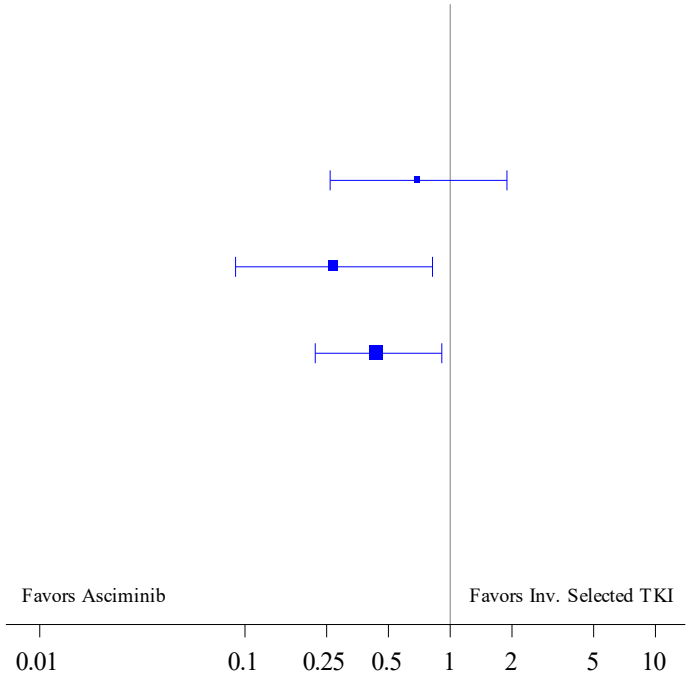


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-361: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Acute pancreatitis (including isolated pancreatic enzyme elevations)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	7/196	9/190	0.70	0.26; 1.89	0.484
ASC4START	4/284	14/282	0.27	0.09; 0.82	0.014
Pooled Analysis	11/480	23/472	0.44	0.22; 0.91	0.023

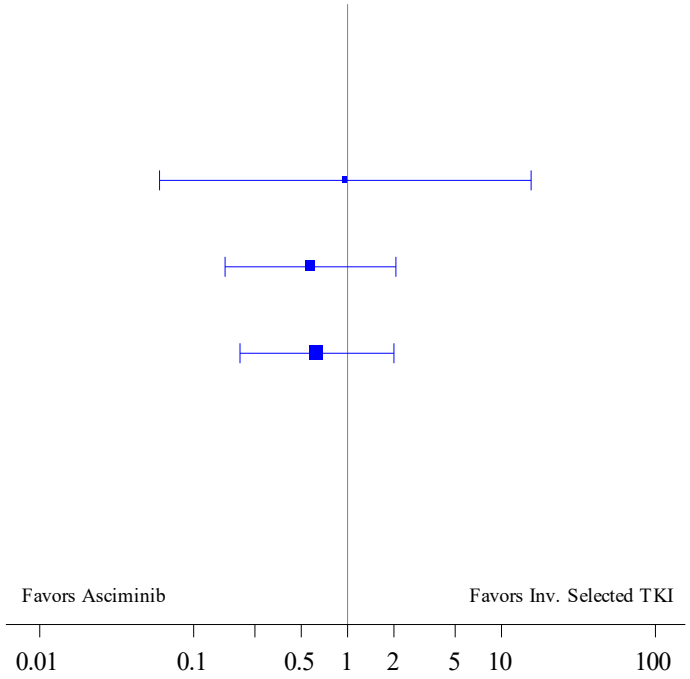


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-362: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Arterial-occlusive events (AOE)

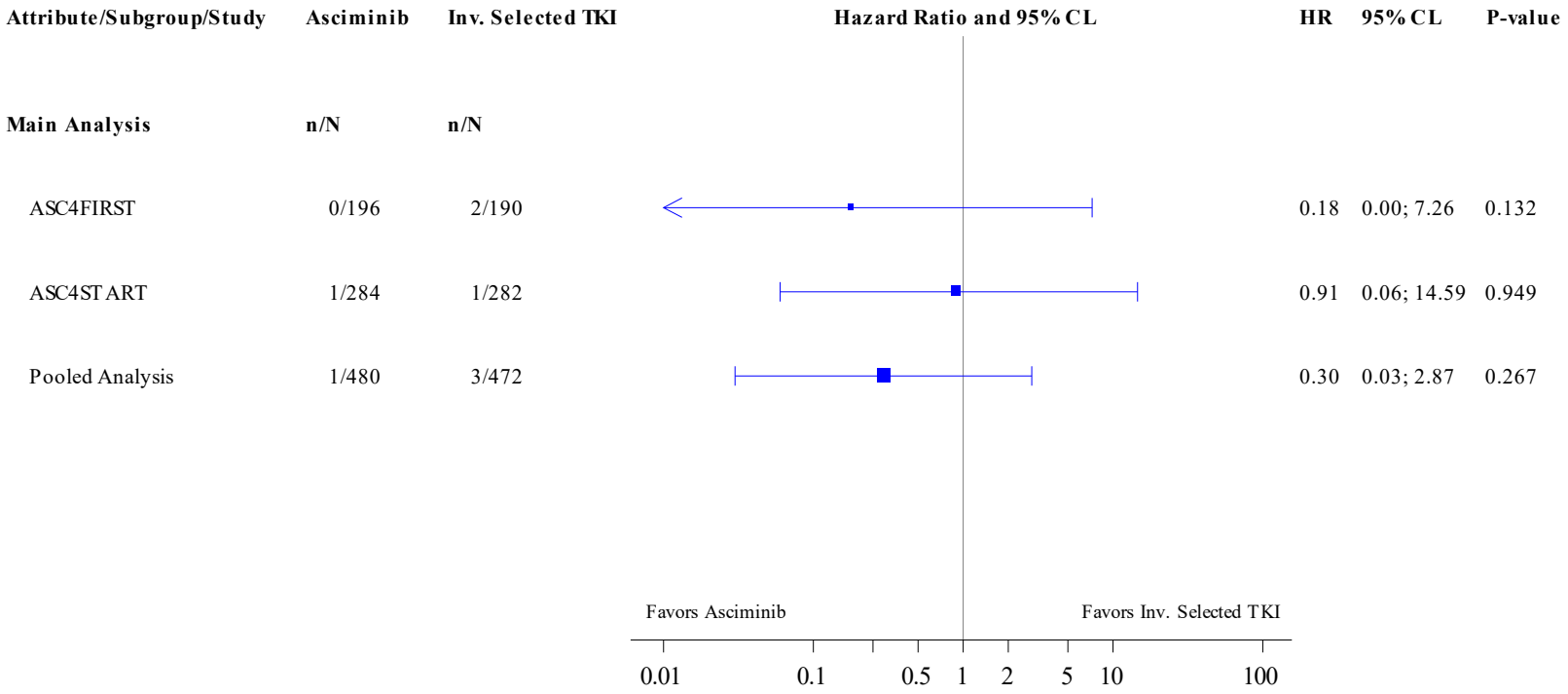
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	1/190	0.97	0.06; 15.57	0.985
ASC4START	4/284	6/282	0.58	0.16; 2.06	0.396
Pooled Analysis	5/480	7/472	0.63	0.20; 2.00	0.434



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-363: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (arterielle Gefäßverschlüsse [arterial occlusive events; AOE])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Cardiac failure

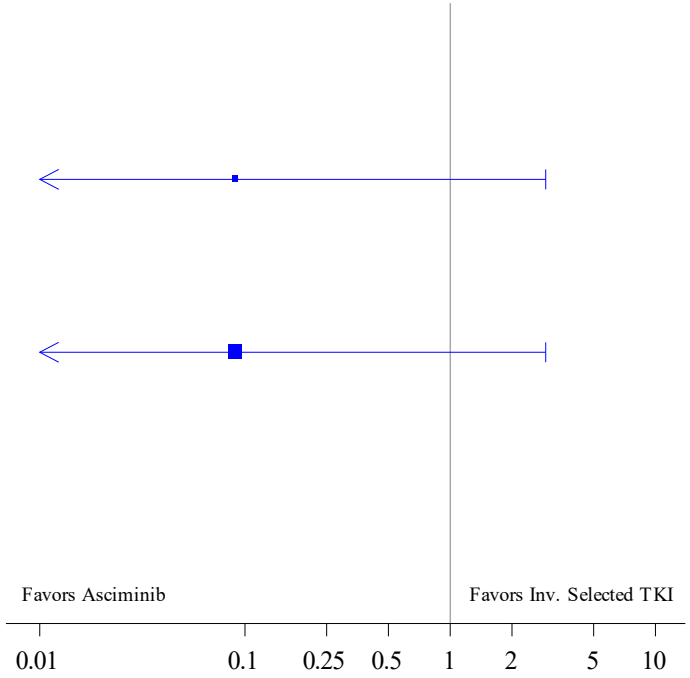


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-364: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Herzinsuffizienz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Edema and fluid retention

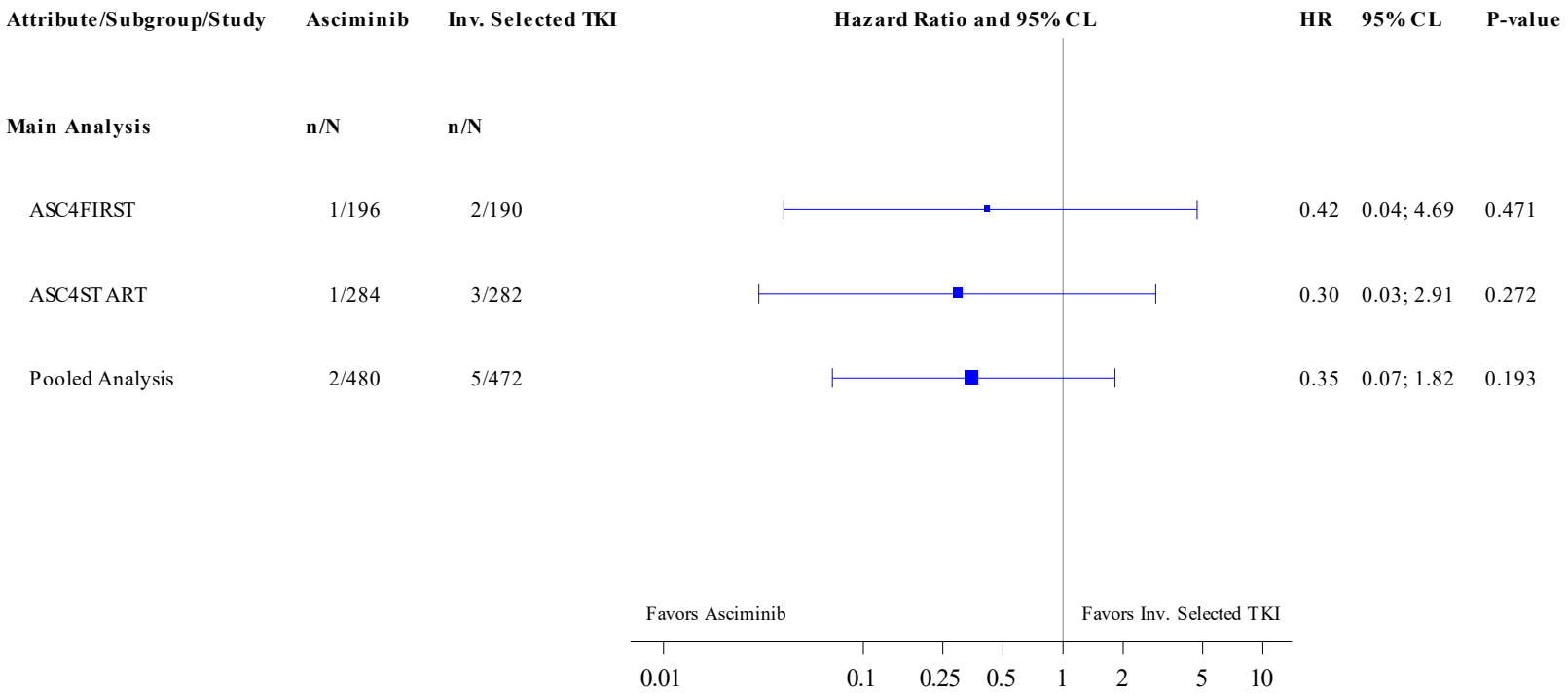
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	0/196	3/190	0.09	0.00; 2.92	0.034
ASC4START	0/284	0/282	N.E.	N.E.; N.E.	N.E.
Pooled Analysis	0/480	3/472	0.09	0.00; 2.92	0.034



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-365: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastrointestinal toxicity

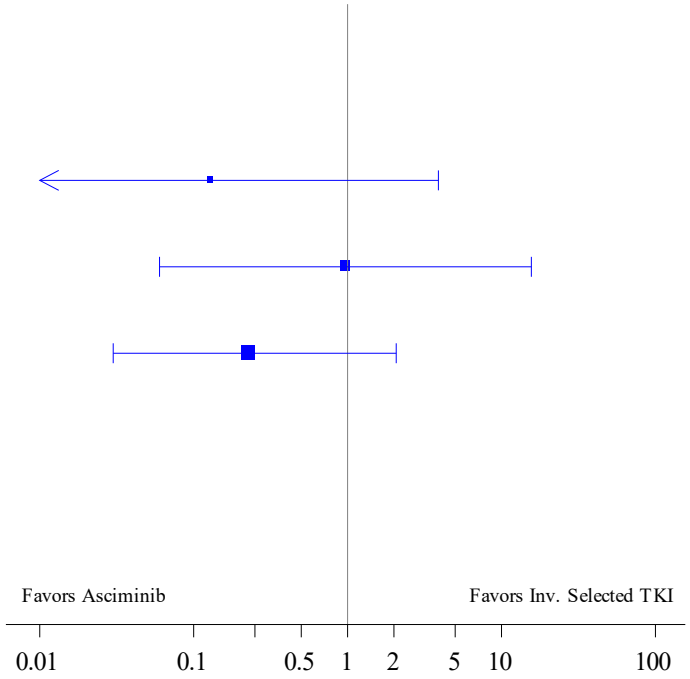


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-366: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (gastrointestinale Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hemorrhage

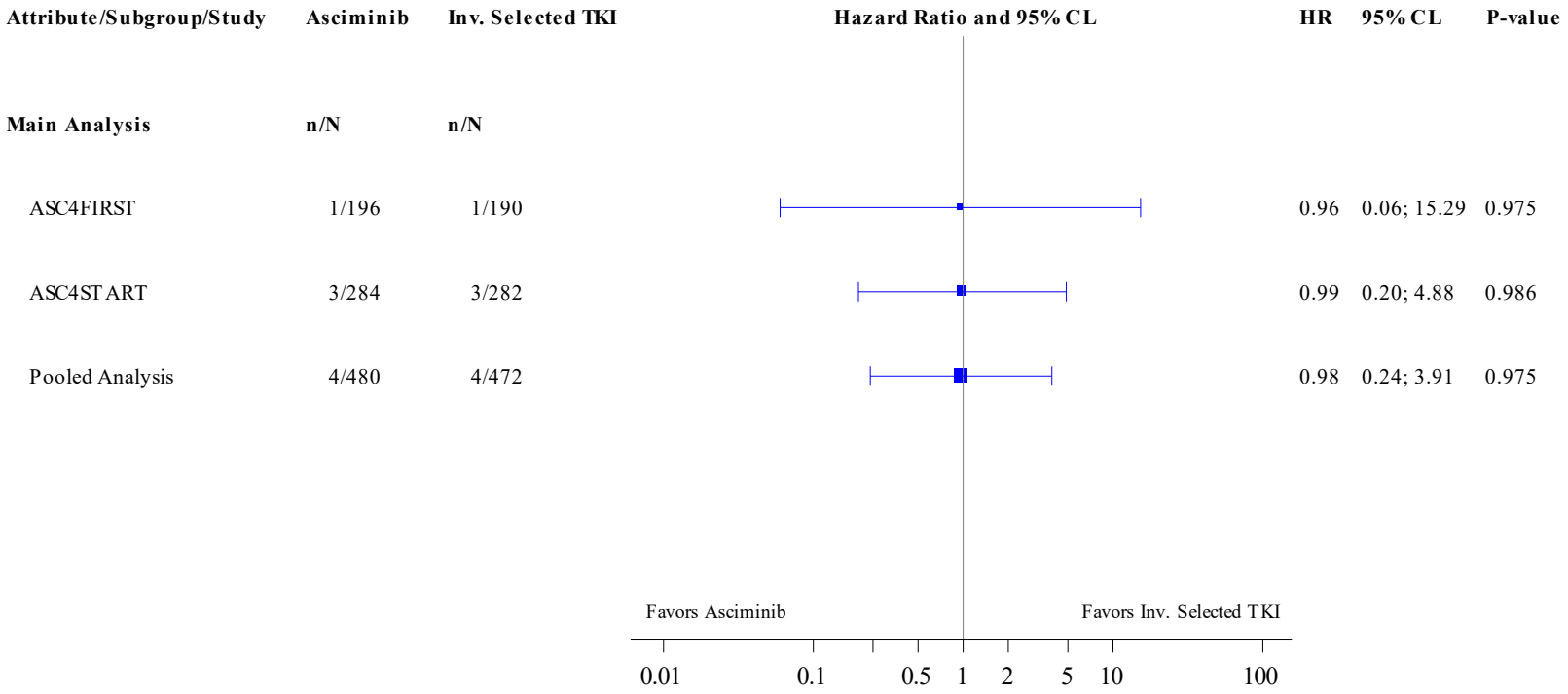
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	0/196	3/190	0.13	0.00; 3.89	0.066
ASC4START	1/284	1/282	0.98	0.06; 15.63	0.987
Pooled Analysis	1/480	4/472	0.23	0.03; 2.07	0.152



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-367: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Blutung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatotoxicity (clinical events)

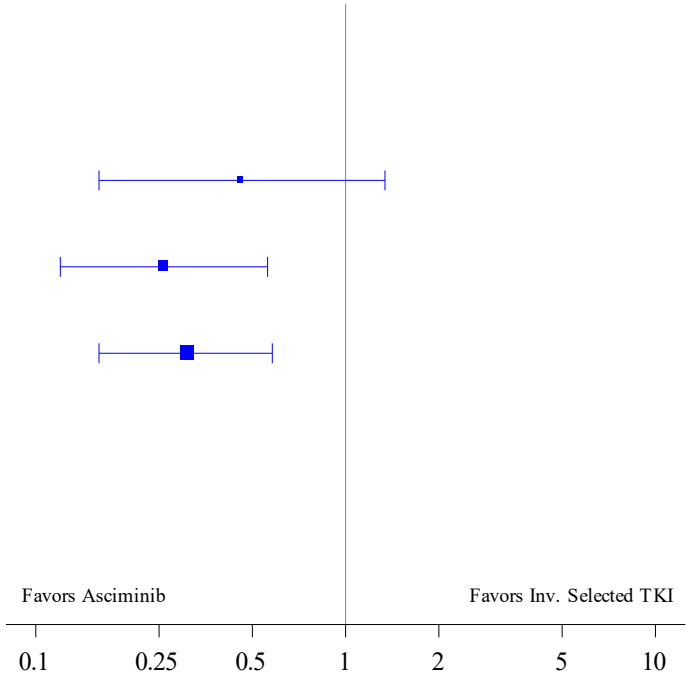


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-368: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatotoxicity (including laboratory terms)

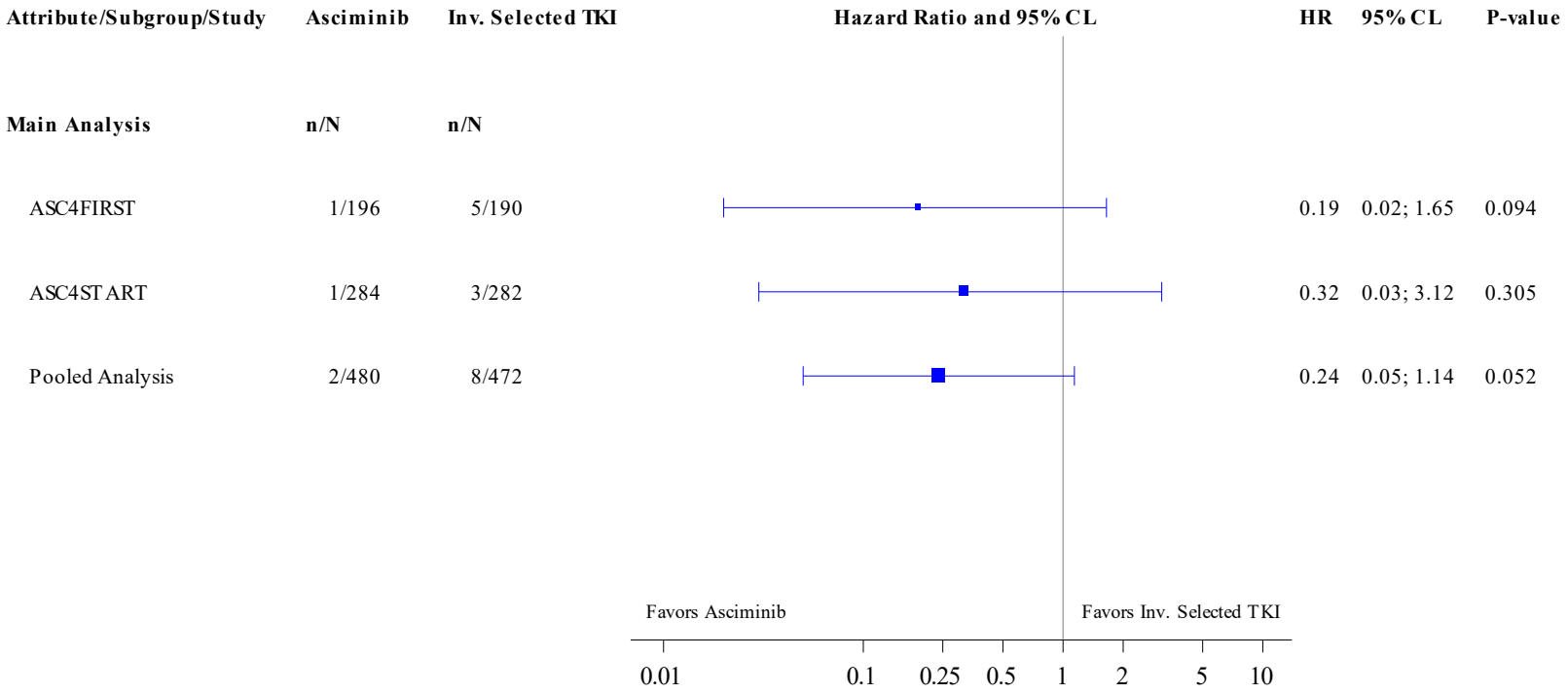
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	5/196	10/190	0.46	0.16; 1.34	0.142
ASC4START	8/284	29/282	0.26	0.12; 0.56	<0.001
Pooled Analysis	13/480	39/472	0.31	0.16; 0.58	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-369: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypersensitivity

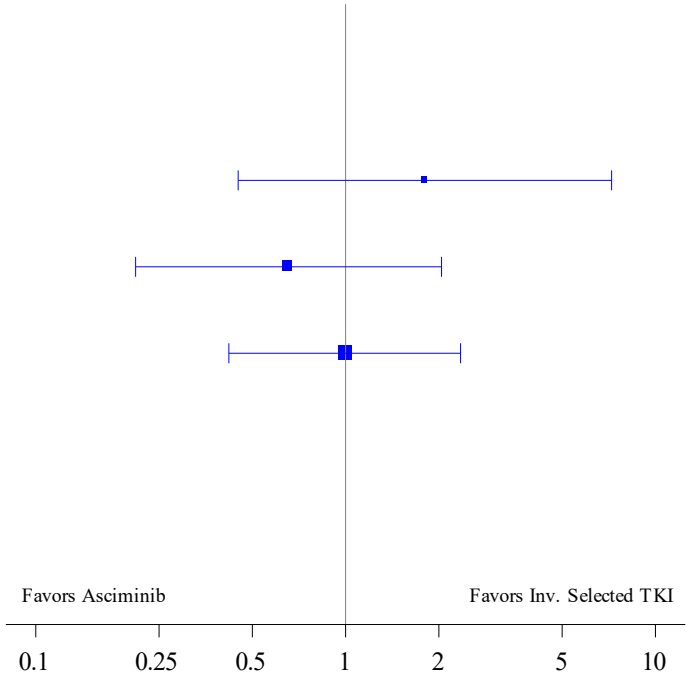


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-370: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Überempfindlichkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Ischemic heart and CNS conditions

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	3/190	1.80	0.45; 7.22	0.397
ASC4START	5/284	7/282	0.65	0.21; 2.04	0.456
Pooled Analysis	11/480	10/472	1.00	0.42; 2.35	0.992

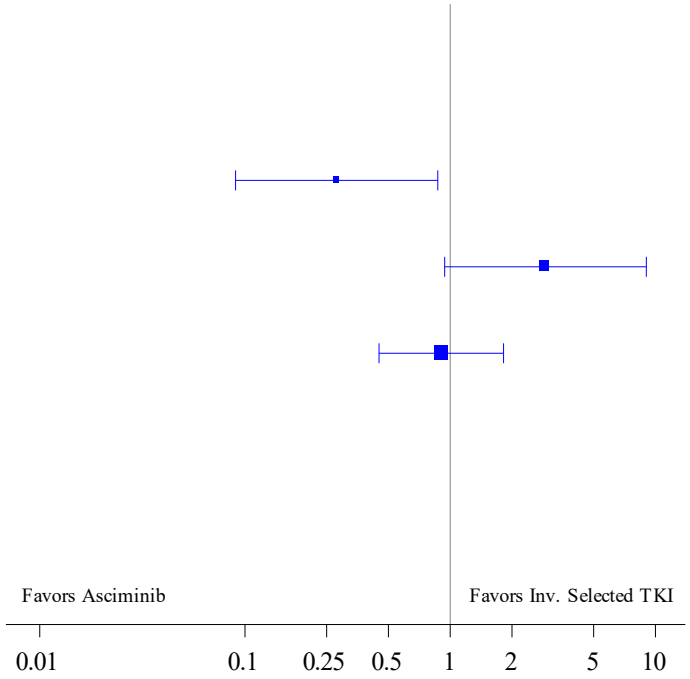


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-371: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Erythropenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	4/196	12/190	0.28	0.09; 0.87	0.019
ASC4START	12/284	4/282	2.91	0.94; 9.03	0.053
Pooled Analysis	16/480	16/472	0.91	0.45; 1.82	0.782

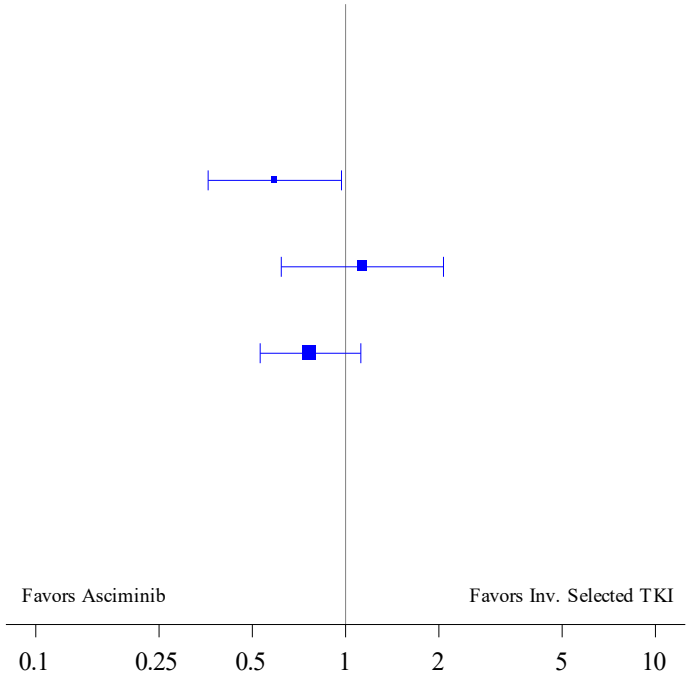


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-372: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Leukopenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	26/196	40/190	0.59	0.36; 0.97	0.034
ASC4START	23/284	20/282	1.14	0.62; 2.07	0.669
Pooled Analysis	49/480	60/472	0.77	0.53; 1.12	0.168

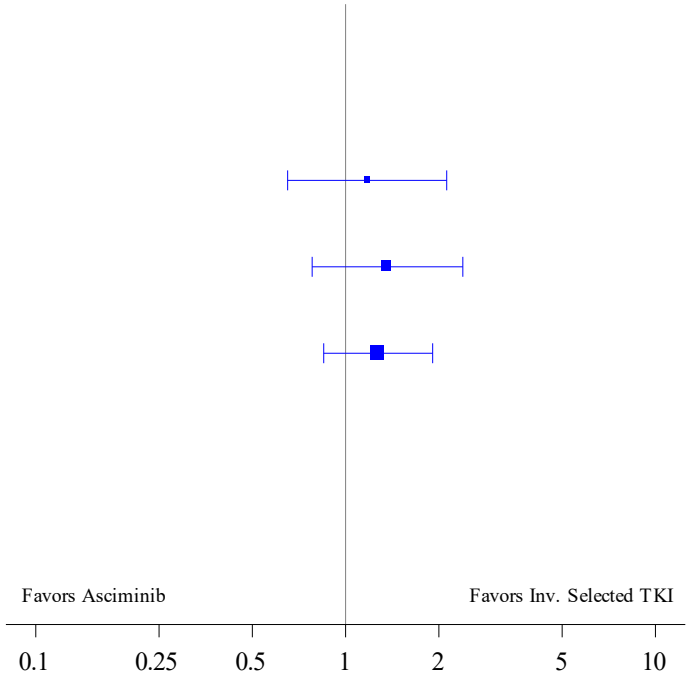


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-373: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Thrombocytopenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	25/196	20/190	1.18	0.65; 2.12	0.581
ASC4START	29/284	21/282	1.36	0.78; 2.39	0.279
Pooled Analysis	54/480	41/472	1.27	0.85; 1.91	0.244

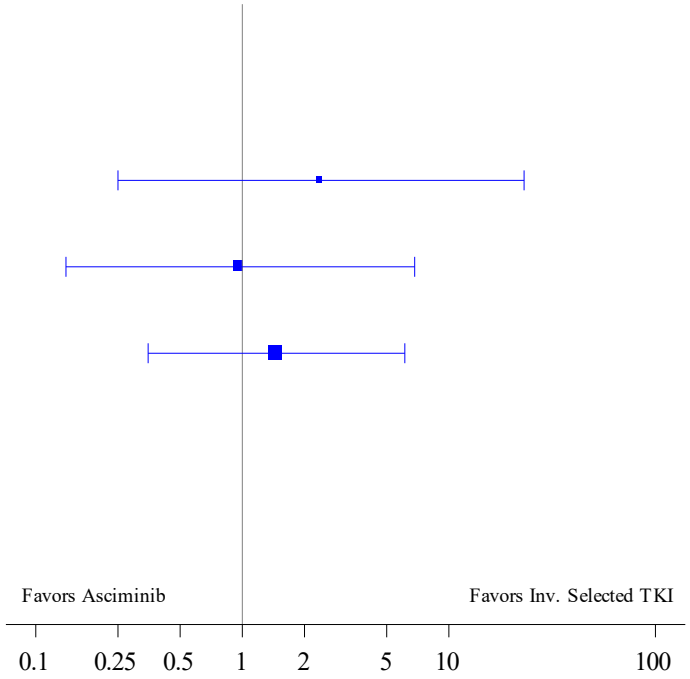


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-374: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

QTc prolongation

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	3/196	1/190	2.38	0.25; 23.13	0.441
ASC4START	2/284	2/282	0.96	0.14; 6.83	0.968
Pooled Analysis	5/480	3/472	1.45	0.35; 6.12	0.608

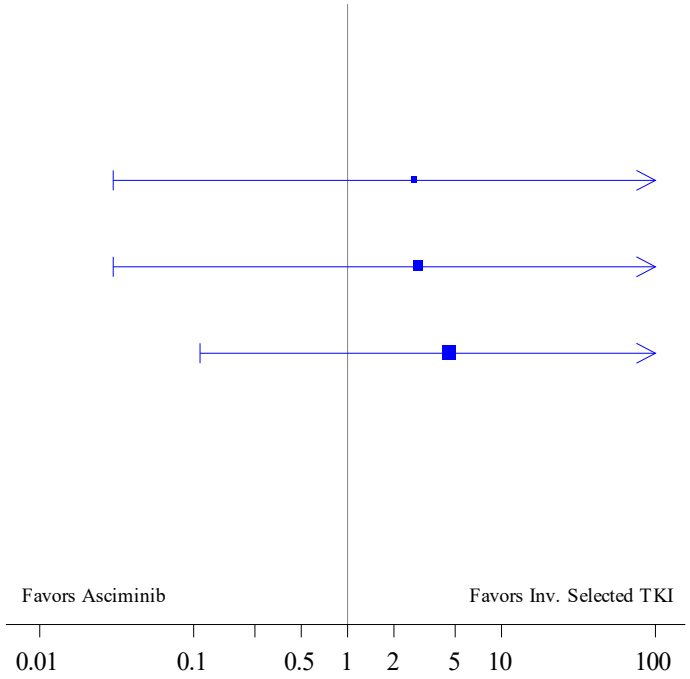


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-375: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (QTc-Verlängerung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Reproductive toxicity

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	0/190	2.73	0.03; 264.7	0.351
ASC4START	1/284	0/282	2.90	0.03; 267.7	0.325
Pooled Analysis	2/480	0/472	4.60	0.11; 189.8	0.175



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-376: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (reproduktive Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse)				
N*	480	472	0,42	0,131
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	7 (1,5)	[0,11; 1,62]	
			0,191	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)				
N*	480	472	0,48	0,185
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,8)	8 (1,7)	[0,15; 1,60]	
			0,224	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Arterielle Gefäßverschlüsse (arterial-occlussive events; AOE)				
N*	480	472	1,28	0,833
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (1,5)	5 (1,1)	[0,41; 4,03]	
			0,675	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Herzinsuffizienz				
N*	480	472	0,30	0,996
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,2)	3 (0,6)	[0,03; 2,87]	
			0,267	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ödeme und Flüssigkeitsretention				
N*	196	190	0,09	n. b.
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	3 (1,6)	[0,00; 2,92]	
			0,034	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gastrointestinale Toxizität				
N*	480	472	1,36	0,724
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	2 (0,4)	[0,23; 8,17]	
			0,734	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Blutung				
N*	480	472	0,57	0,810
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,4)	3 (0,6)	[0,10; 3,46]	

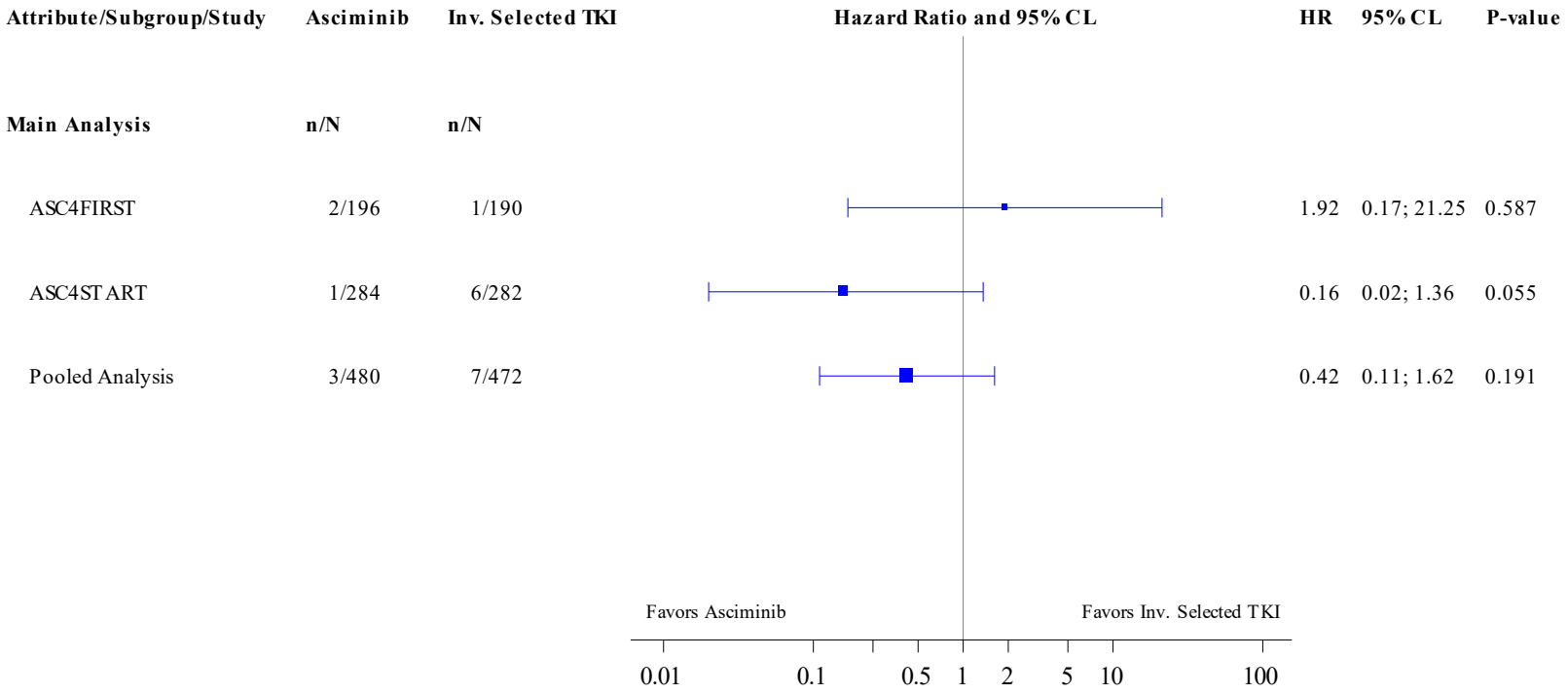
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
			0,540	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)				
N*	480	472	0,98	0,994
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	3 (0,6)	[0,20; 4,84]	
			0,977	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte)				
N*	480	472	0,59	0,994
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	5 (1,1)	[0,14; 2,47]	
			0,465	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen				
N*	480	472	1,07	0,899
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (1,5)	6 (1,3)	[0,36; 3,19]	
			0,901	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Erythropenie)				
N*	196	190	0,28	n. b.
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (0,5)	[0,00; 25,64]	
			0,273	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Leukopenie)				
N*	480	472	6,60	1,000
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	0	[0,22; 202,4]	
			0,093	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myelosuppression (Thrombozytopenie)				
N*	480	472	0,54	0,917
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,8)	7 (1,5)	[0,16; 1,85]	
			0,320	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
QTc-Verlängerung				
N*	480	472	0,48	0,996
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)	[0,04; 5,25]	
			0,535	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Reproduktive Toxizität				
N*	480	472	4,60	1,000
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,4)	0	[0,11; 189,8]	
			0,175	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Acute pancreatitis (clinical events)

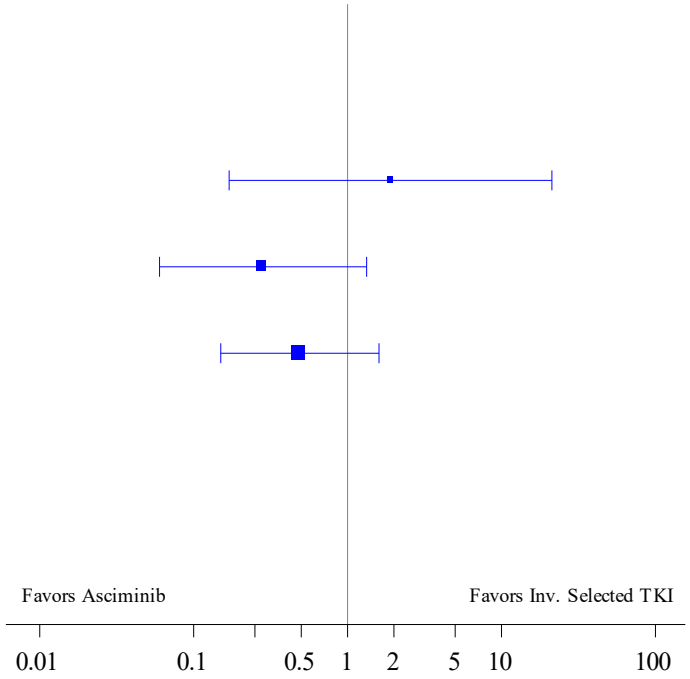


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-377: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Acute pancreatitis (including isolated pancreatic enzyme elevations)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	2/196	1/190	1.92	0.17; 21.25	0.587
ASC4START	2/284	7/282	0.28	0.06; 1.33	0.086
Pooled Analysis	4/480	8/472	0.48	0.15; 1.60	0.224

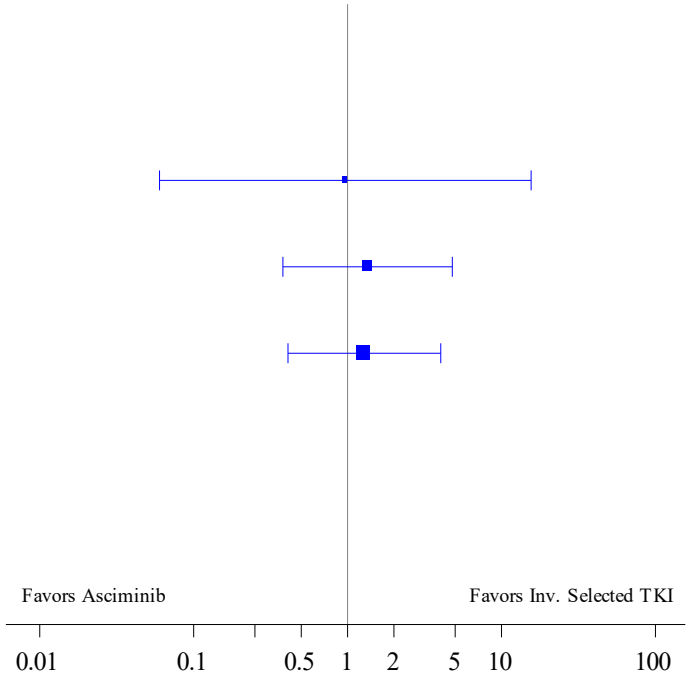


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-378: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Arterial-occlusive events (AOE)

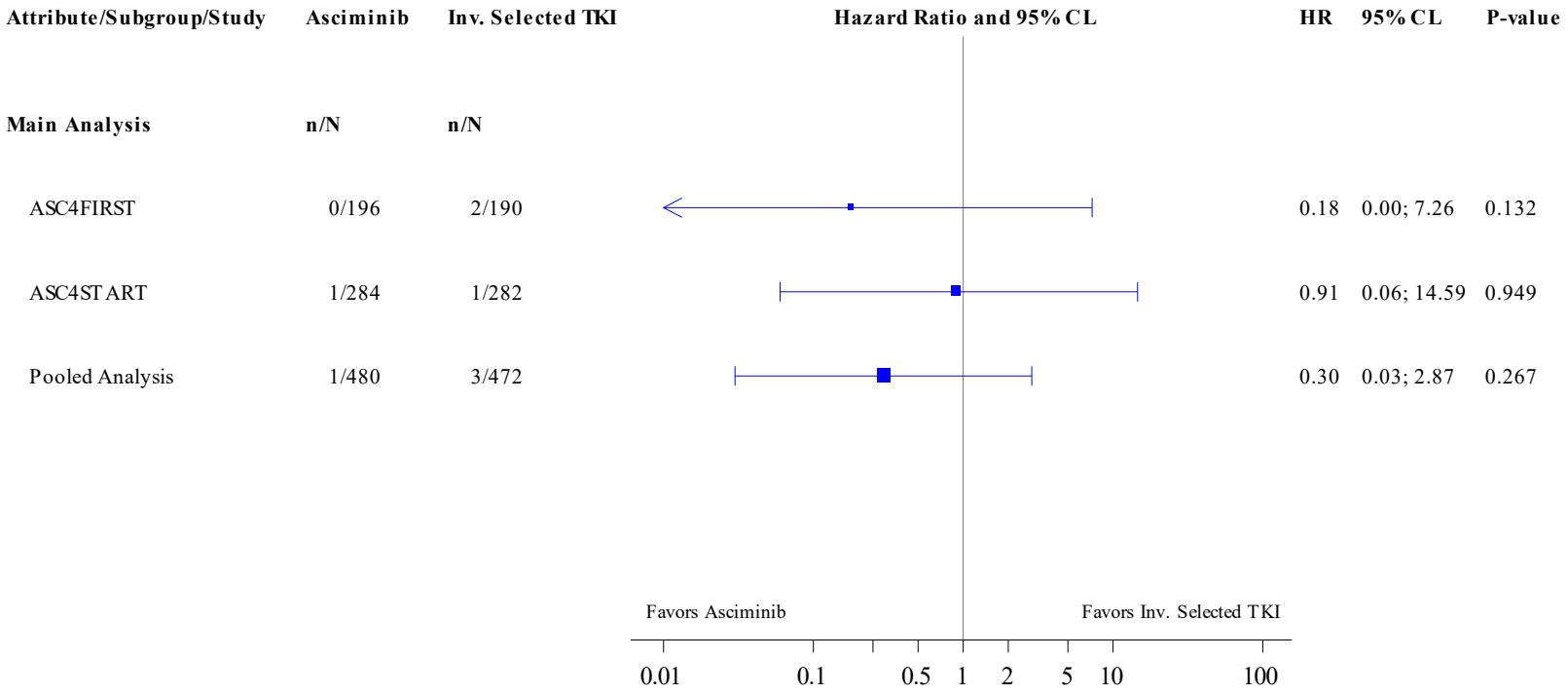
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	1/190	0.97	0.06; 15.57	0.985
ASC4START	6/284	4/282	1.35	0.38; 4.79	0.640
Pooled Analysis	7/480	5/472	1.28	0.41; 4.03	0.675



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-379: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (arterielle Gefäßverschlüsse [arterial-occlusive events; AOE])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Cardiac failure

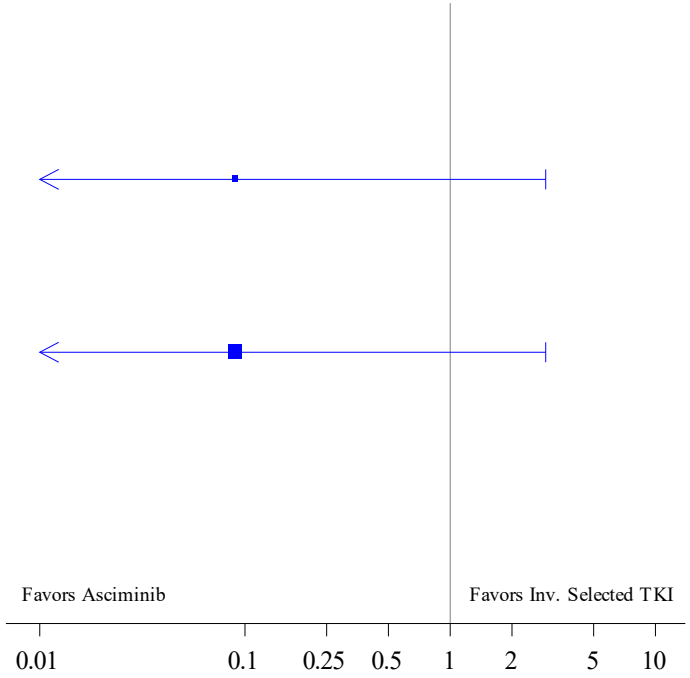


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-380: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Herzinsuffizienz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Edema and fluid retention

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	0/196	3/190	0.09	0.00; 2.92	0.034
ASC4START	0/284	0/282	N.E.	N.E.; N.E.	N.E.
Pooled Analysis	0/480	3/472	0.09	0.00; 2.92	0.034

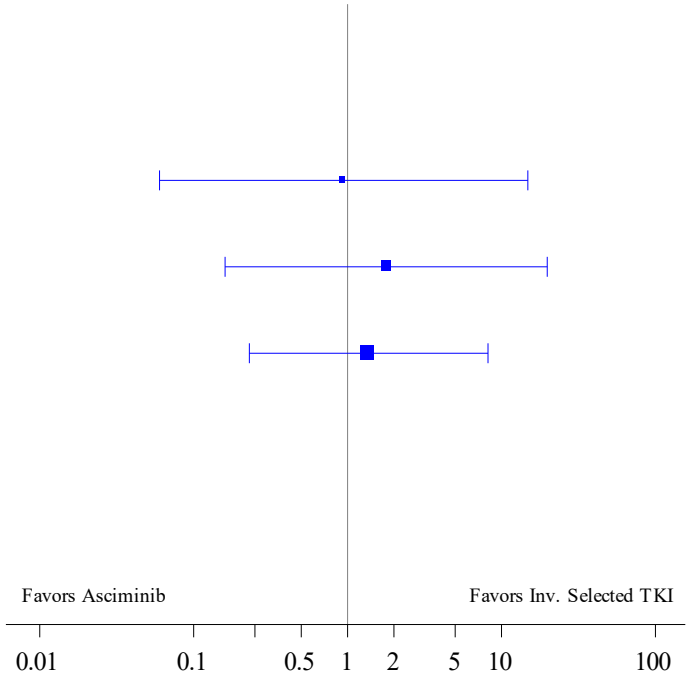


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-381: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastrointestinal toxicity

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	1/190	0.93	0.06; 14.83	0.957
ASC4START	2/284	1/282	1.79	0.16; 19.82	0.629
Pooled Analysis	3/480	2/472	1.36	0.23; 8.17	0.734

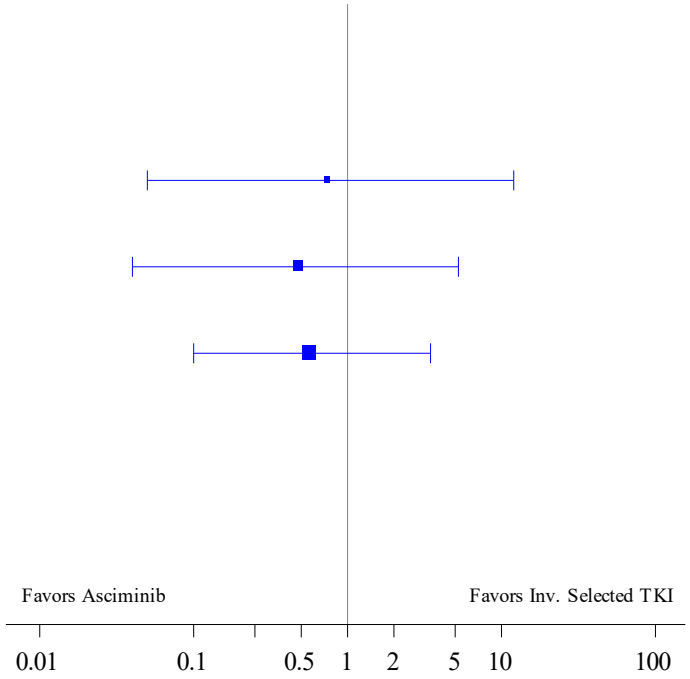


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-382: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (gatrointestinale Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hemorrhage

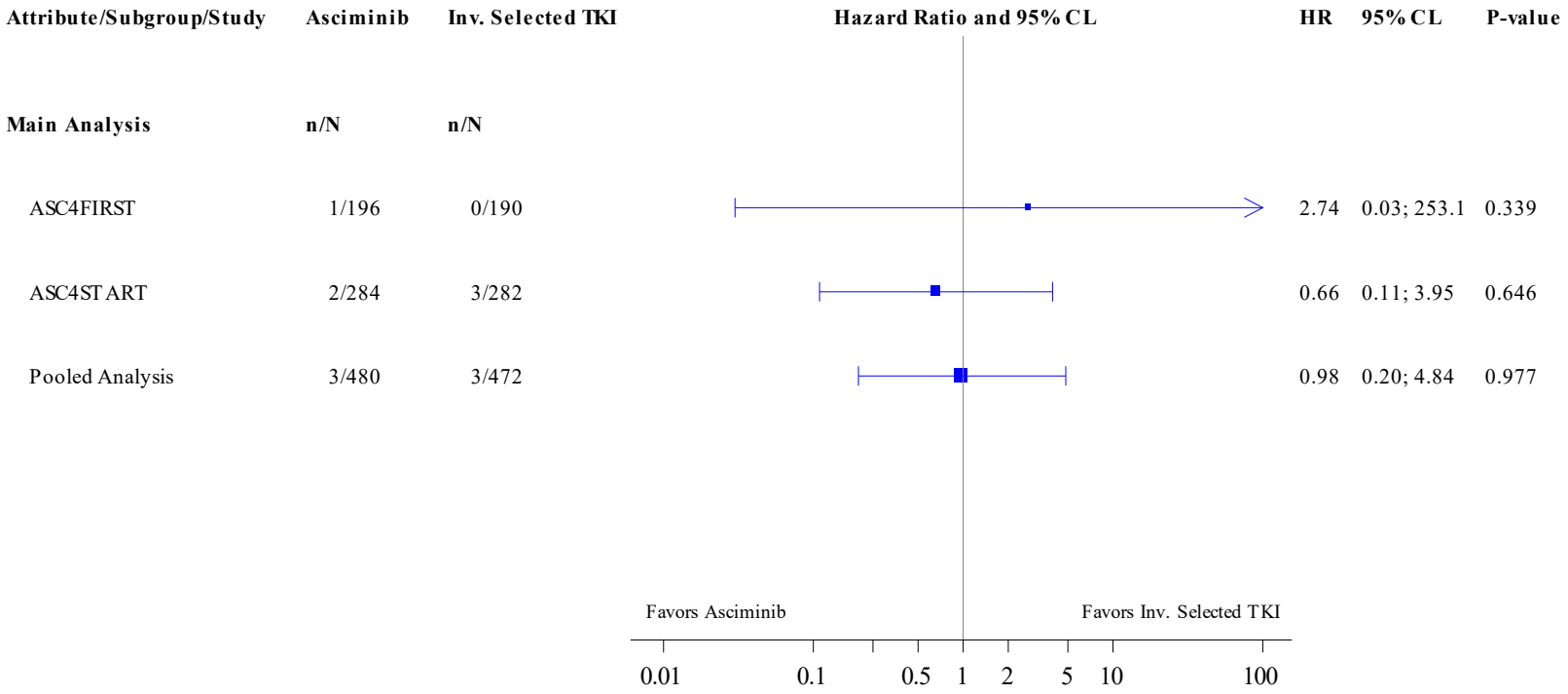
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	1/190	0.75	0.05; 12.01	0.836
ASC4START	1/284	2/282	0.48	0.04; 5.25	0.535
Pooled Analysis	2/480	3/472	0.57	0.10; 3.46	0.540



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-383: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Blutung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatotoxicity (clinical events)

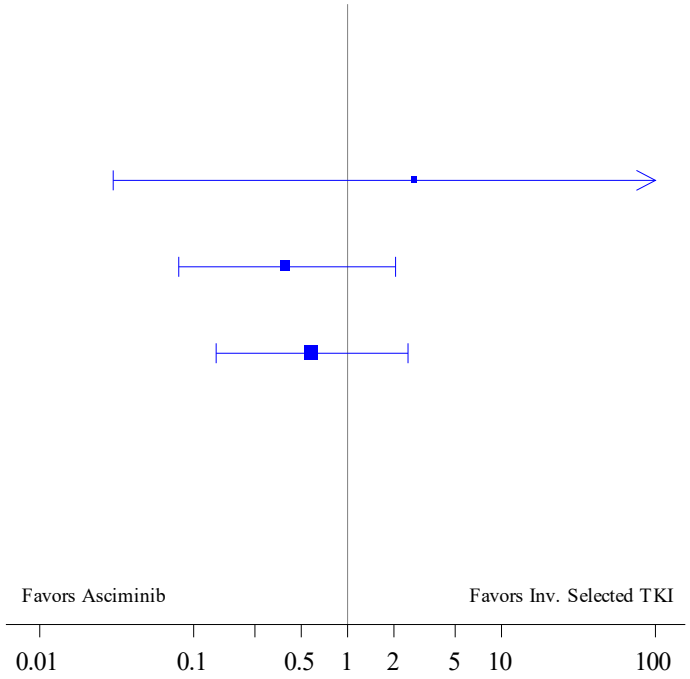


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-384: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatotoxicity (including laboratory terms)

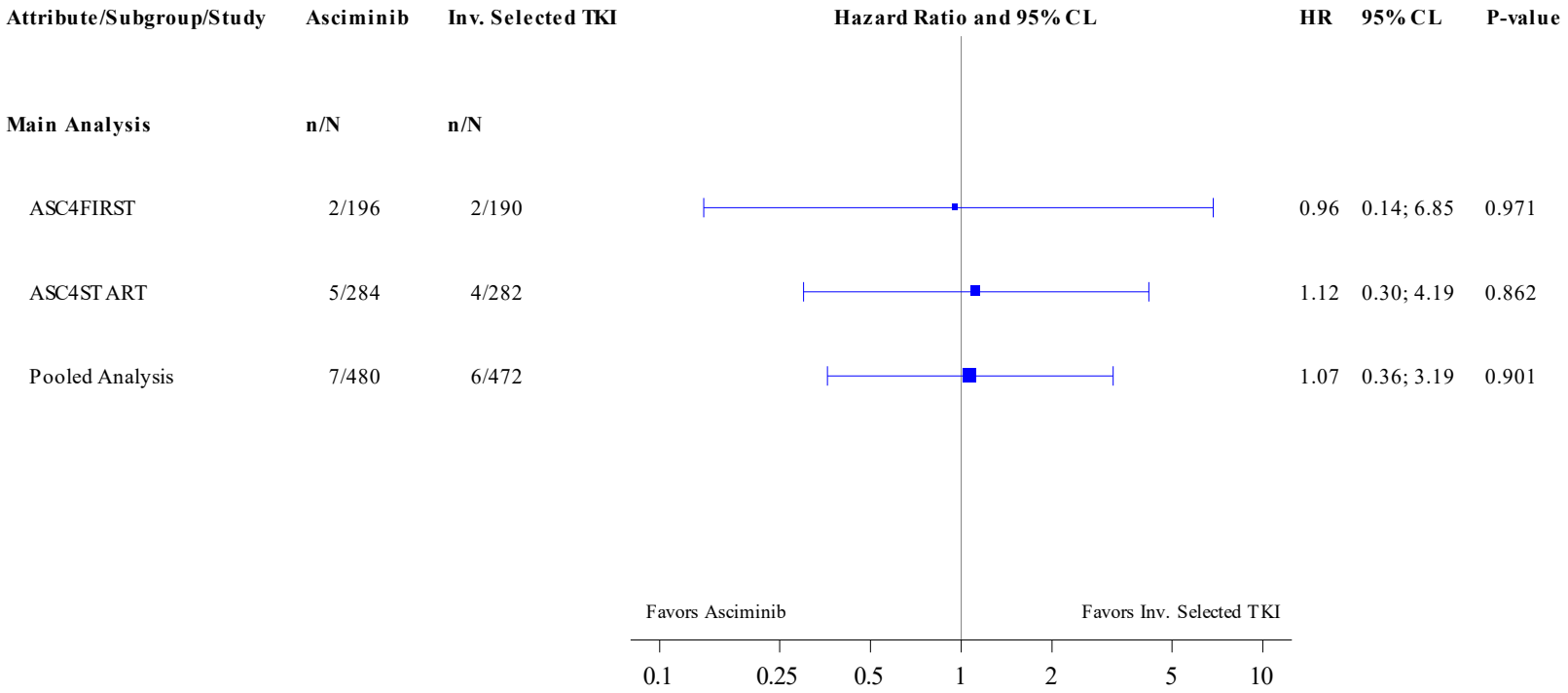
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	0/190	2.74	0.03; 253.1	0.339
ASC4START	2/284	5/282	0.40	0.08; 2.05	0.253
Pooled Analysis	3/480	5/472	0.59	0.14; 2.47	0.465



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-385: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschließlich Laborwerte])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Ischemic heart and CNS conditions

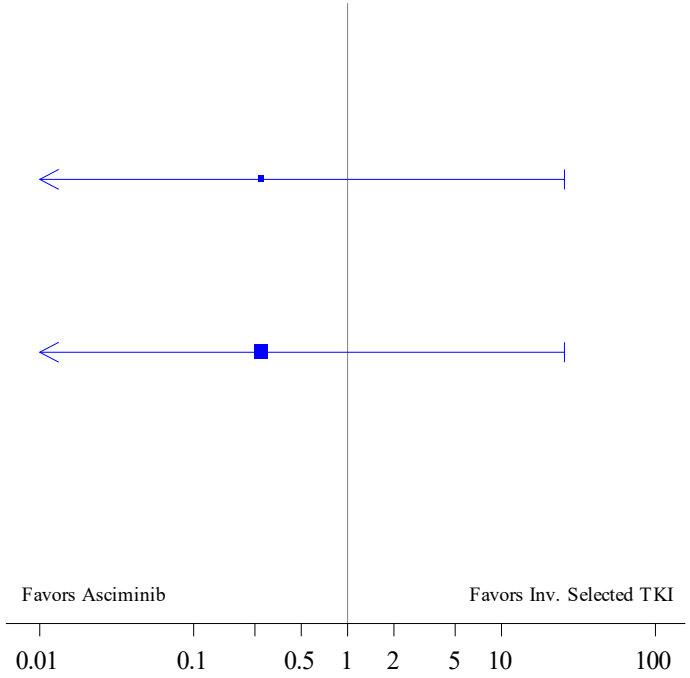


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-386: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Erythropenia)

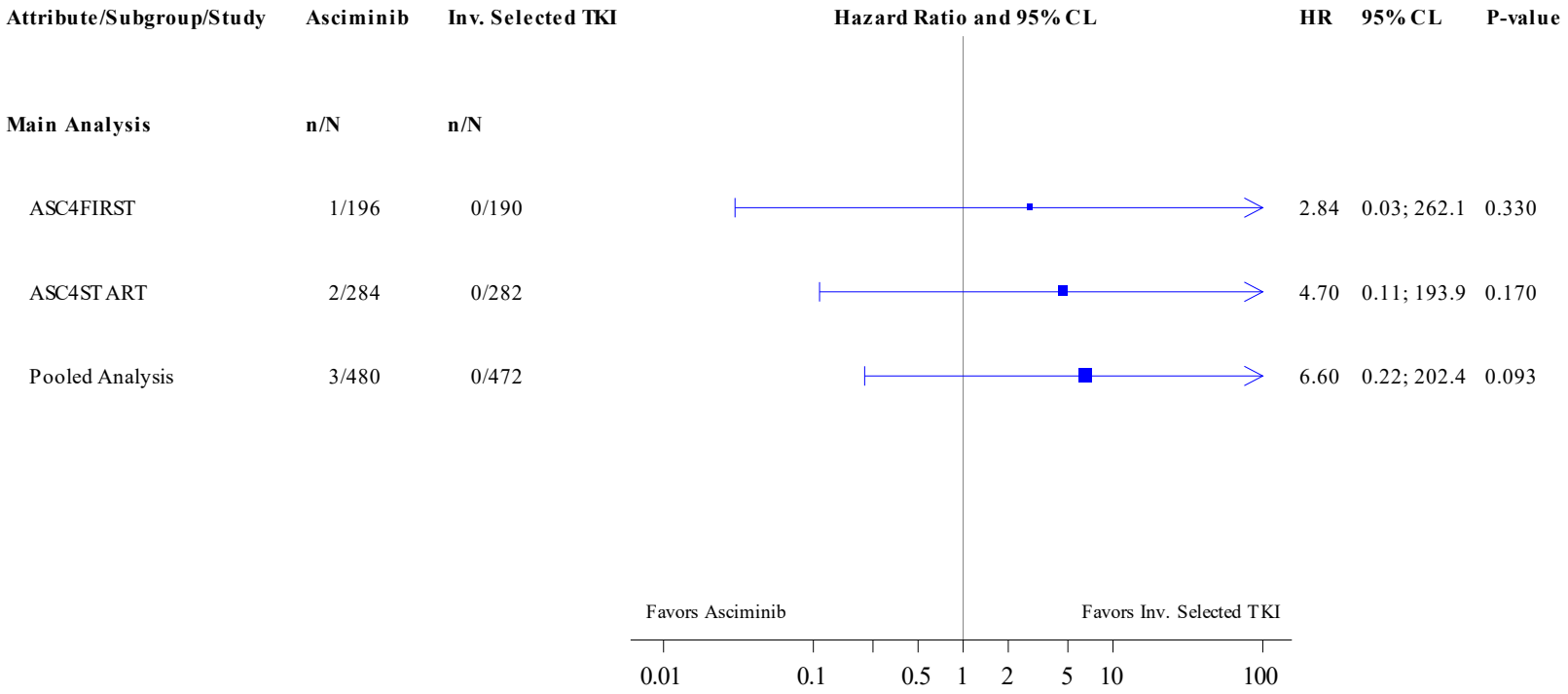
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	0/196	1/190	0.28	0.00; 25.64	0.273
ASC4START	0/284	0/282	N.E.	N.E.; N.E.	N.E.
Pooled Analysis	0/480	1/472	0.28	0.00; 25.64	0.273



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-387: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Leukopenia)

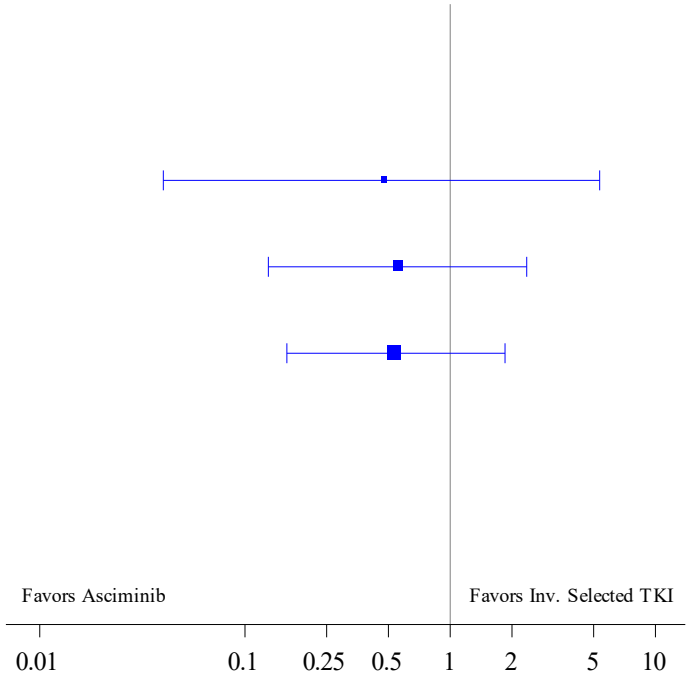


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-388: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myelosuppression (Thrombocytopenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	2/190	0.48	0.04; 5.35	0.546
ASC4START	3/284	5/282	0.56	0.13; 2.36	0.425
Pooled Analysis	4/480	7/472	0.54	0.16; 1.85	0.320

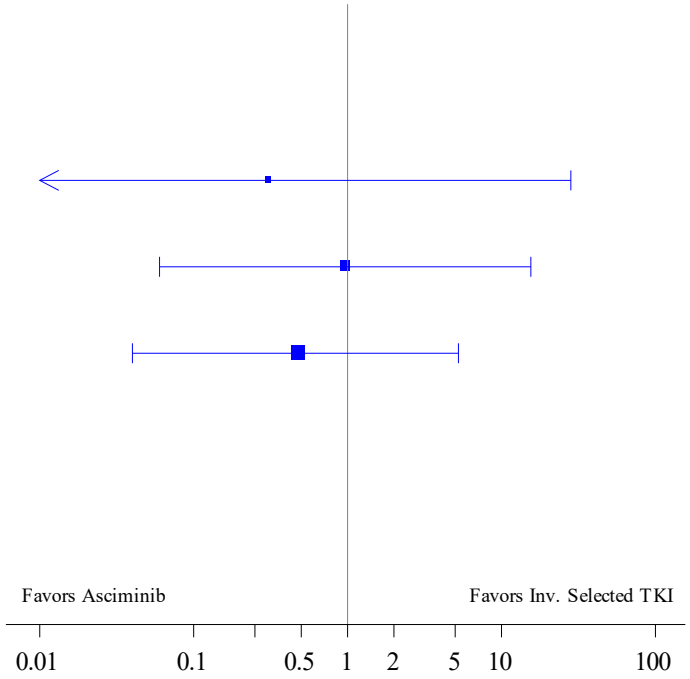


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-389: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Thrombozytopenie])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

QTc prolongation

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	0/196	1/190	0.31	0.00; 28.22	0.296
ASC4START	1/284	1/282	0.97	0.06; 15.51	0.983
Pooled Analysis	1/480	2/472	0.48	0.04; 5.25	0.535

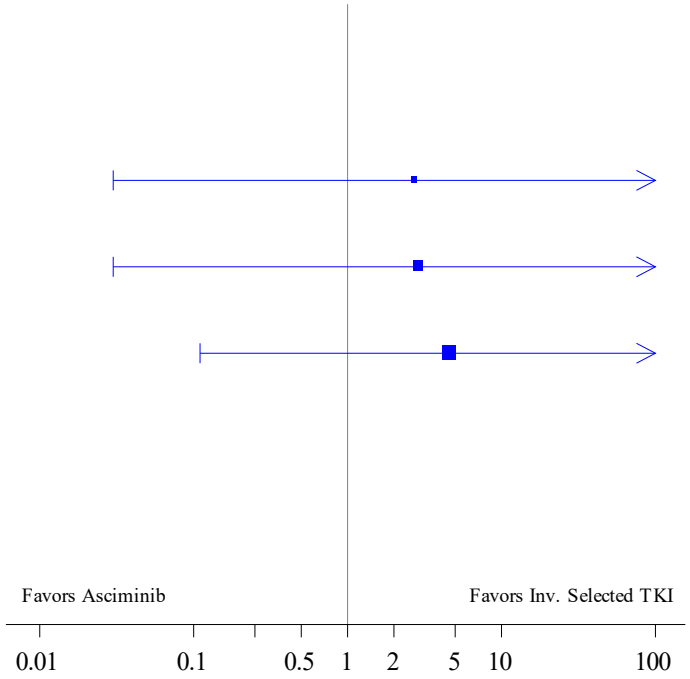


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-390: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (QTc-Verlängerung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Reproductive toxicity

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	0/190	2.73	0.03; 264.7	0.351
ASC4START	1/284	0/282	2.90	0.03; 267.7	0.325
Pooled Analysis	2/480	0/472	4.60	0.11; 189.8	0.175



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-391: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (reproduktive Toxizität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

4.3.1.3.15.4 UE nach SOC – RCT

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
N*	196	190	0,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	62 (31,6)	81 (42,6)	[0,50; 0,98]
			0,037
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,4 [1,0; 24,5]	1,0 [1,0; 1,6]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [16,6; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Herzerkrankungen			
N*	196	190	0,49
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (4,6)	16 (8,4)	[0,22; 1,11]
			0,081
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [32,6; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [32,6; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
N*	196	190	0,29
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	15 (7,9)	[0,11; 0,80]
			0,011
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Augenerkrankungen			
N*	196	190	0,53

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (15,8)	49 (25,8)	[0,34; 0,84]
			0,006
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	14,1 [5,6; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
N*	196	190	0,73
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	90 (45,9)	102 (53,7)	[0,55; 0,97]
			0,029
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,8 [0,9; 3,4]	0,8 [0,3; 1,6]	
Median	n.b. [16,4; n.b.]	9,8 [4,4; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
N*	196	190	0,68
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (34,2)	84 (44,2)	[0,49; 0,94]
			0,020
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	8,3 [2,2; 15,2]	1,8 [1,1; 3,3]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	31,0 [18,0; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Leber- und Gallenerkrankungen			
N*	196	190	1,56
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (7,7)	8 (4,2)	[0,65; 3,70]
			0,312
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
N*	196	190	0,80
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	104 (53,1)	110 (57,9)	[0,61; 1,04]
			0,095
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	4,8 [3,3; 6,8]	4,0 [2,5; 5,4]	
Median	18,2 [13,2; 27,2]	12,5 [8,7; 16,6]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
N*	196	190	1,15
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (10,2)	16 (8,4)	[0,59; 2,21]
			0,687
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Untersuchungen			
N*	196	190	0,78
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	94 (48,0)	104 (54,7)	[0,59; 1,03]
			0,083
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	1,0 [1,0; 1,9]	1,0 [0,9; 1,0]	
Median	n.b. [11,0; n.b.]	5,7 [2,3; 25,3]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

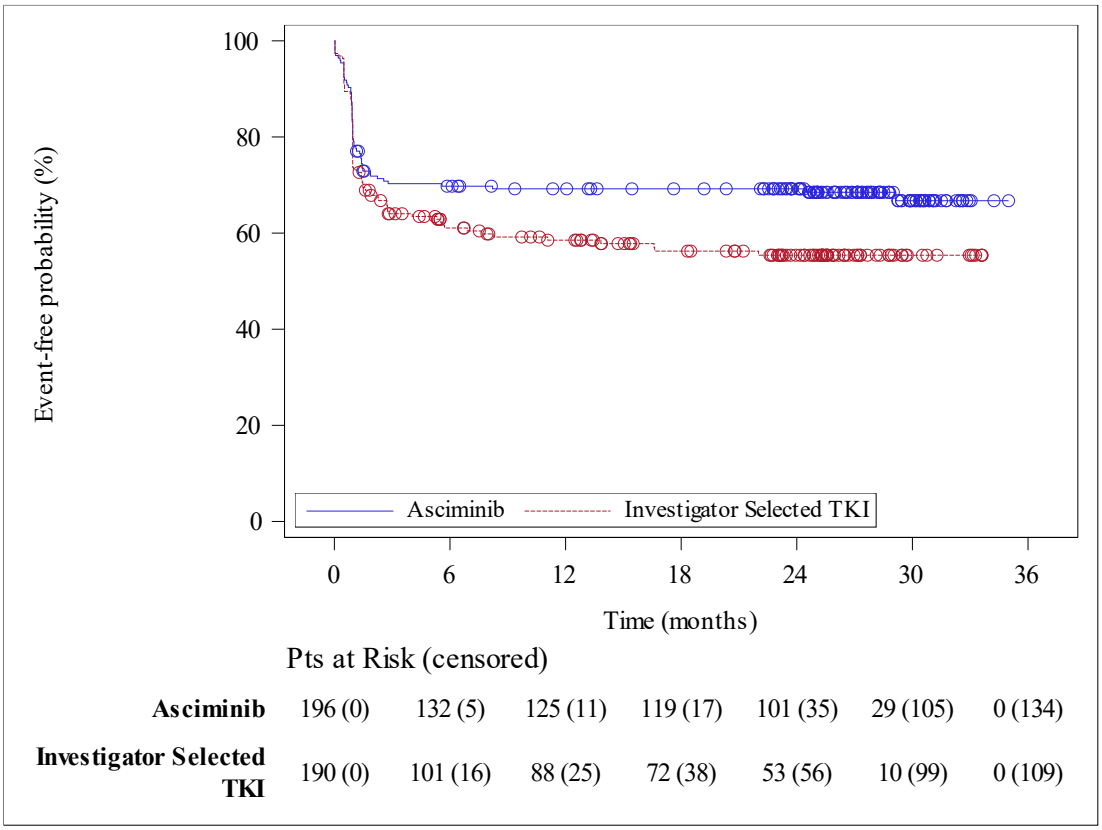
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
N*	196	190	0,89
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	56 (28,6)	52 (27,4)	[0,61; 1,30]
			0,536
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	19,1 [11,1; 30,3]	15,2 [5,6; 27,7]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
N*	196	190	0,71
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	75 (38,3)	88 (46,3)	[0,52; 0,96]
			0,028
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	4,9 [1,9; 11,1]	0,8 [0,4; 1,9]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	30,4 [10,9; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
N*	196	190	0,39
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	13 (6,8)	[0,15; 1,04]
			0,051
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen des Nervensystems			
N*	196	190	0,87
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (28,1)	53 (27,9)	[0,59; 1,27]
			0,478

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	16,2 [8,9; 31,8]	15,0 [4,9; 28,8]	
Median	n.b. [31,8; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Psychiatrische Erkrankungen			
N*	196	190	1,19
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (11,2)	17 (8,9)	[0,63; 2,25]
			0,588
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
N*	196	190	0,52
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (3,6)	12 (6,3)	[0,20; 1,33]
			0,164
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
N*	196	190	1,01
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,7)	16 (8,4)	[0,52; 1,98]
			0,966
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [29,6; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
N*	196	190	0,66
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (17,9)	44 (23,2)	[0,42; 1,03]
			0,064
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [27,7; n.b.]	22,1 [14,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
N*	196	190	0,81
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	77 (39,3)	78 (41,1)	[0,59; 1,11]
			0,184
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	4,5 [2,8; 7,3]	1,4 [0,7; 2,8]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [16,7; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gefäßerkrankungen			
N*	196	190	1,61
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (15,8)	17 (8,9)	[0,89; 2,91]
			0,116
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [32,4; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

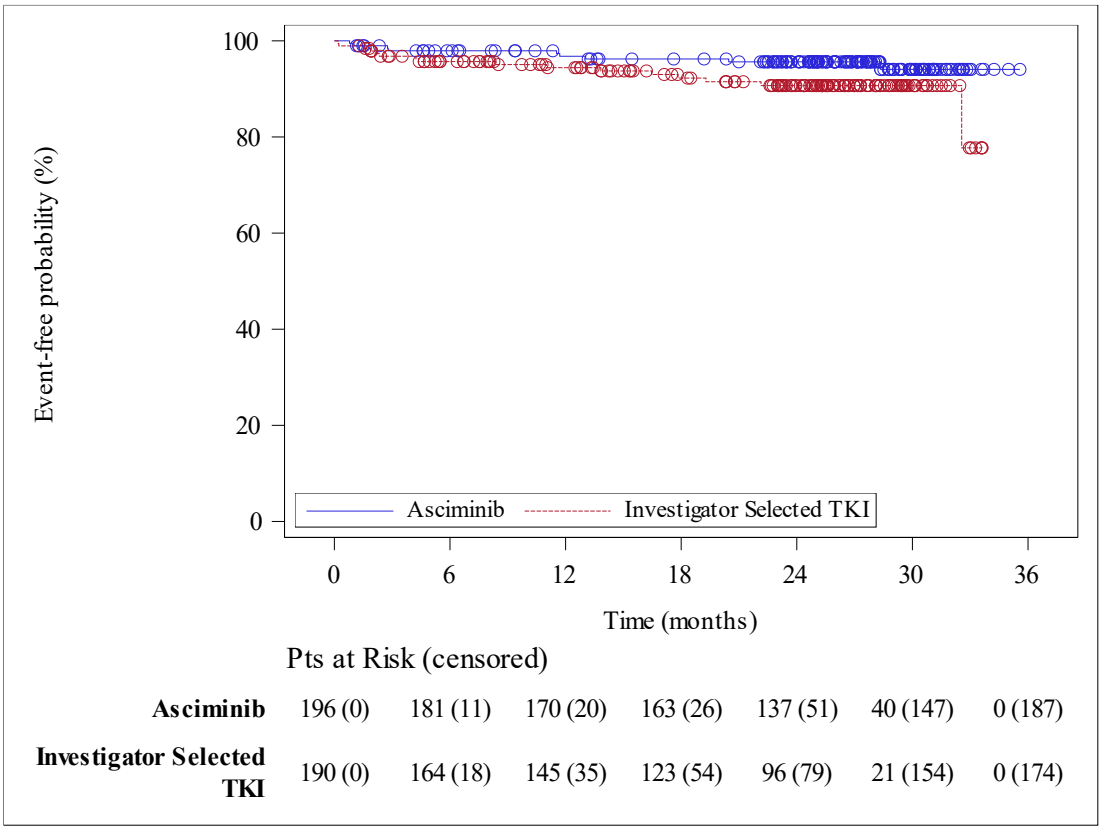
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



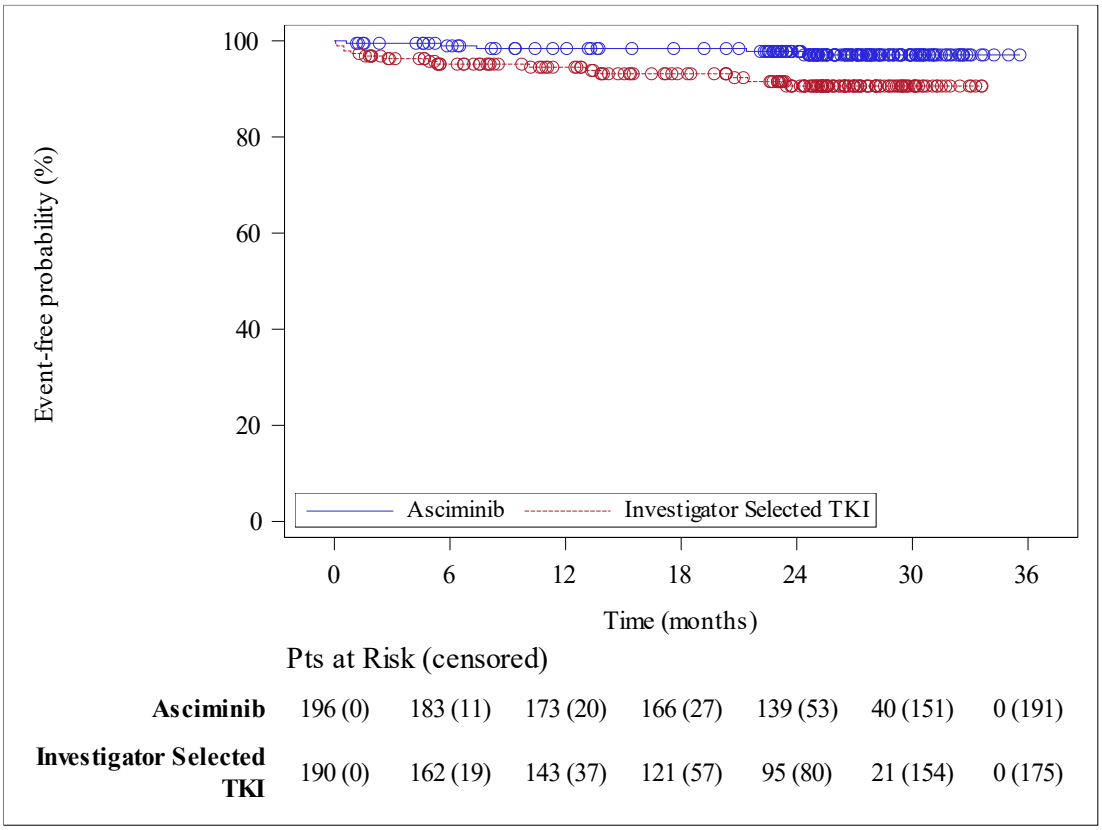
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ – ASC4FIRST



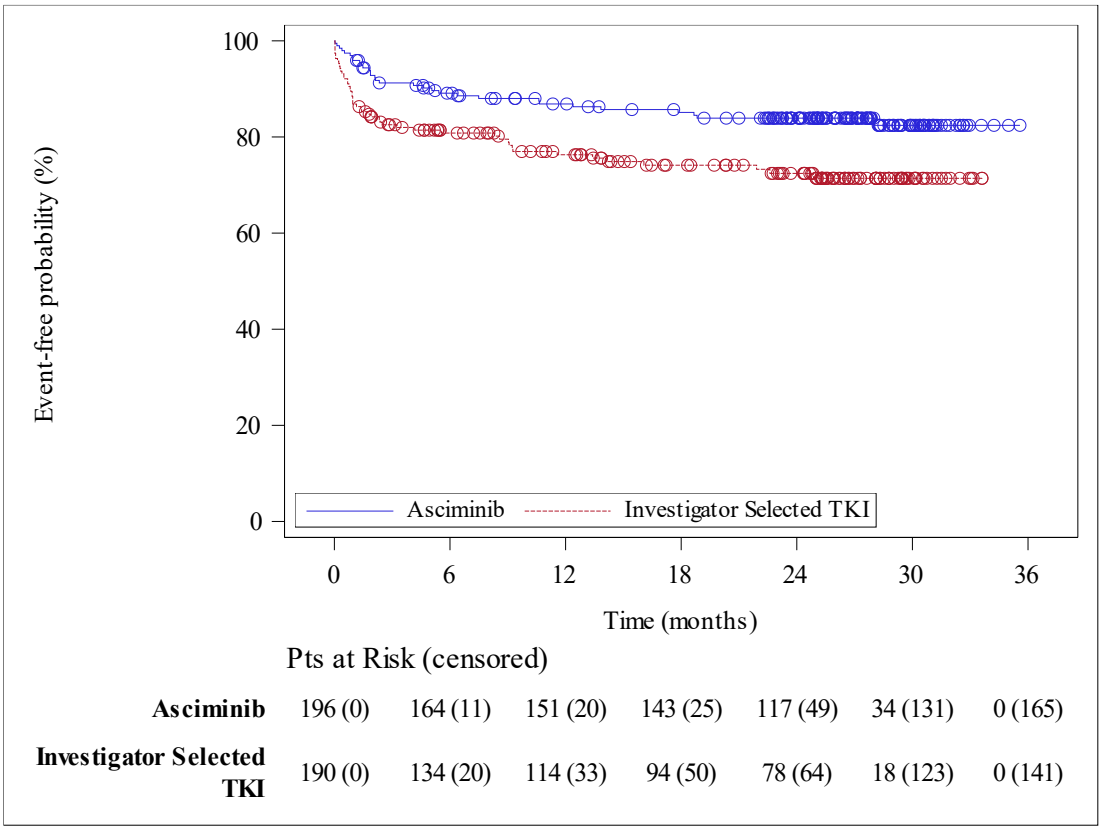
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Herzerkrankungen)“ – ASC4FIRST



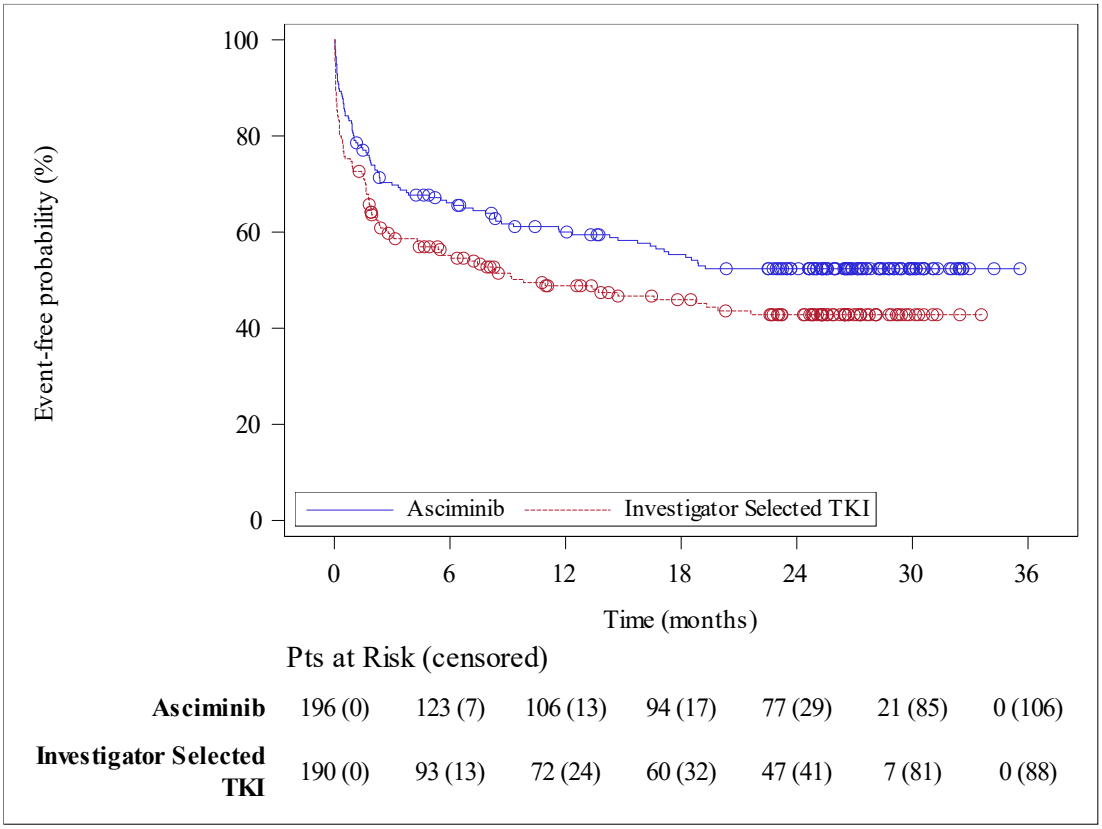
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths)“ – ASC4FIRST



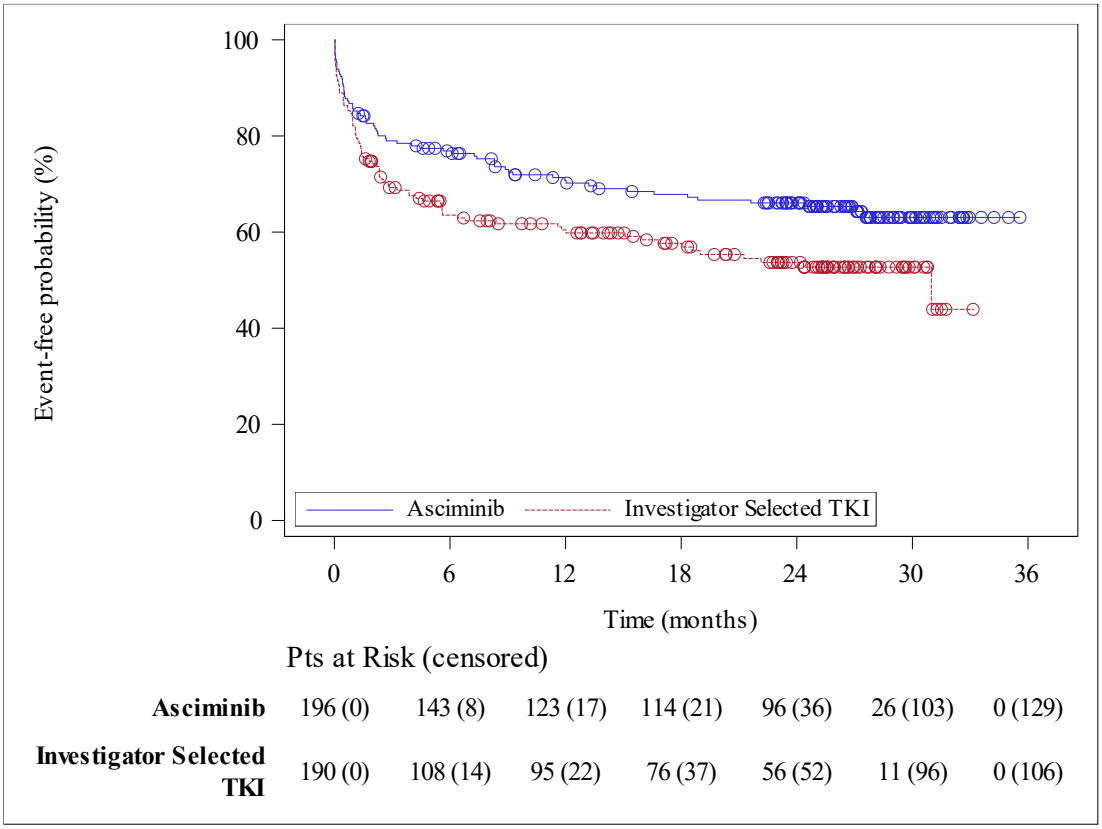
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)“ – ASC4FIRST

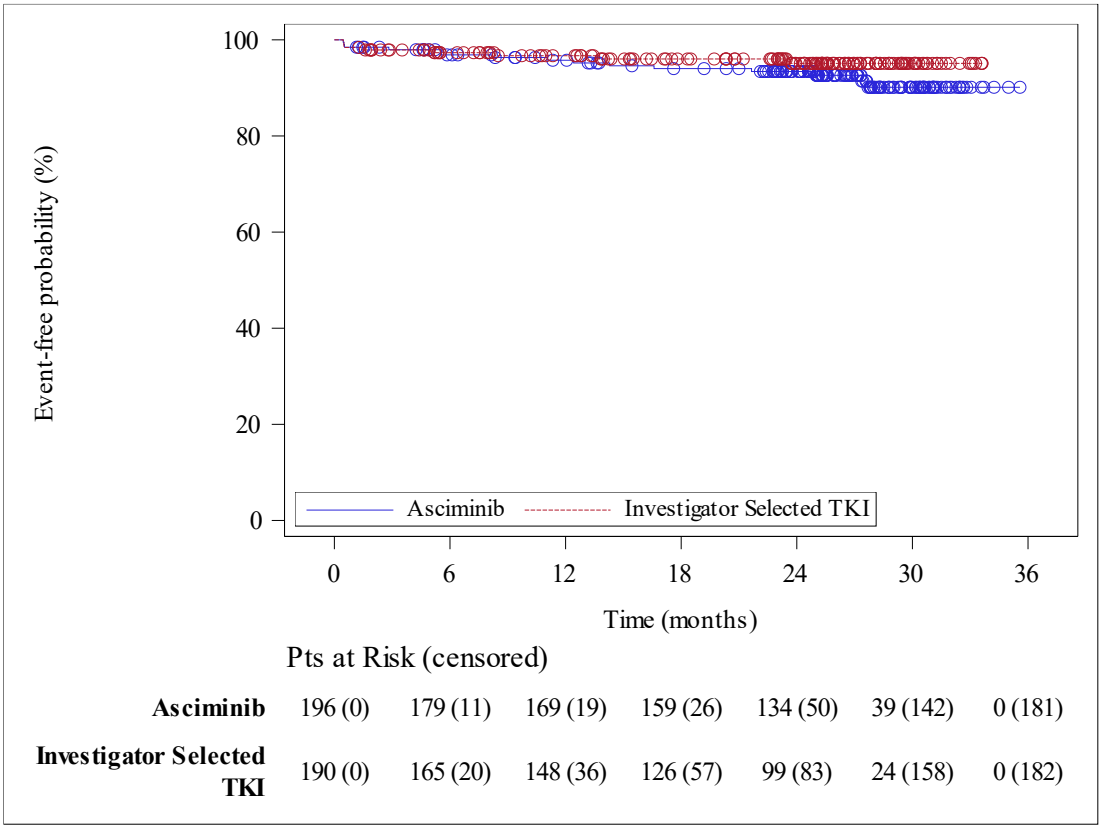


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	143 (8)	123 (17)	114 (21)	96 (36)	26 (103)	0 (129)
Investigator Selected TKI	190 (0)	108 (14)	95 (22)	76 (37)	56 (52)	11 (96)	0 (106)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)“ – ASC4FIRST

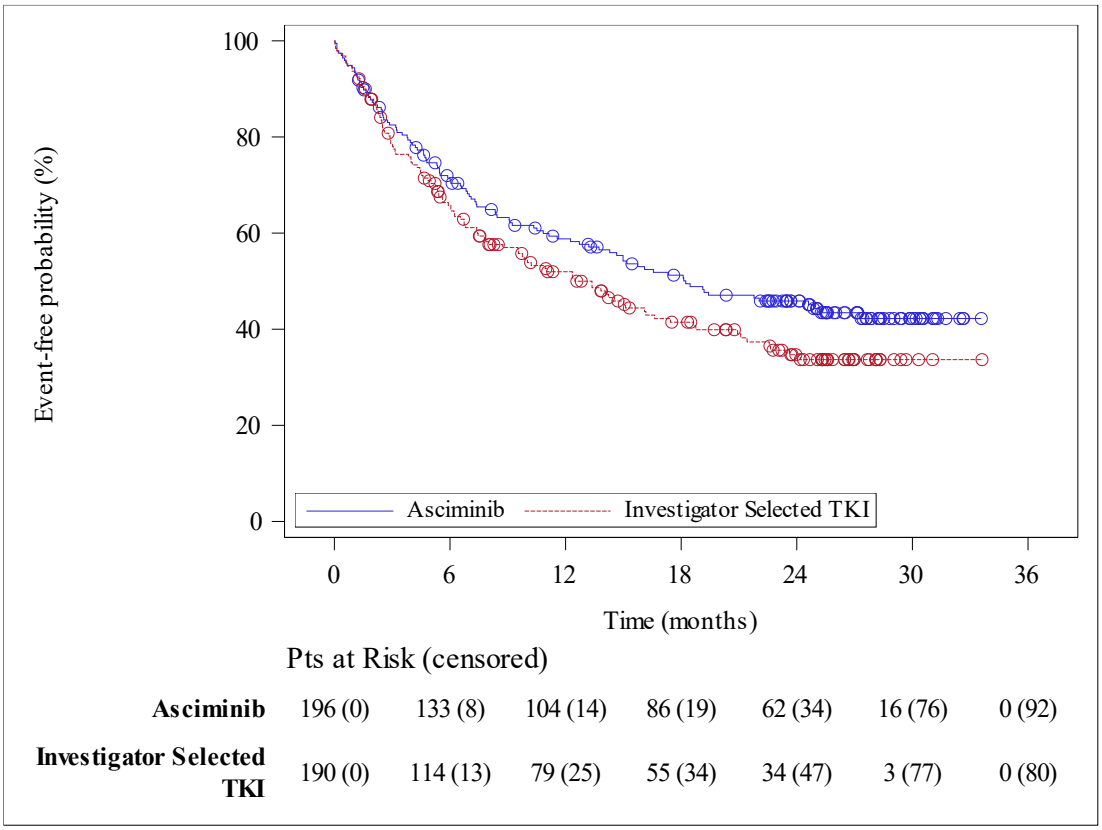


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	179 (11)	169 (19)	159 (26)	134 (50)	39 (142)	0 (181)
Investigator Selected TKI	190 (0)	165 (20)	148 (36)	126 (57)	99 (83)	24 (158)	0 (182)

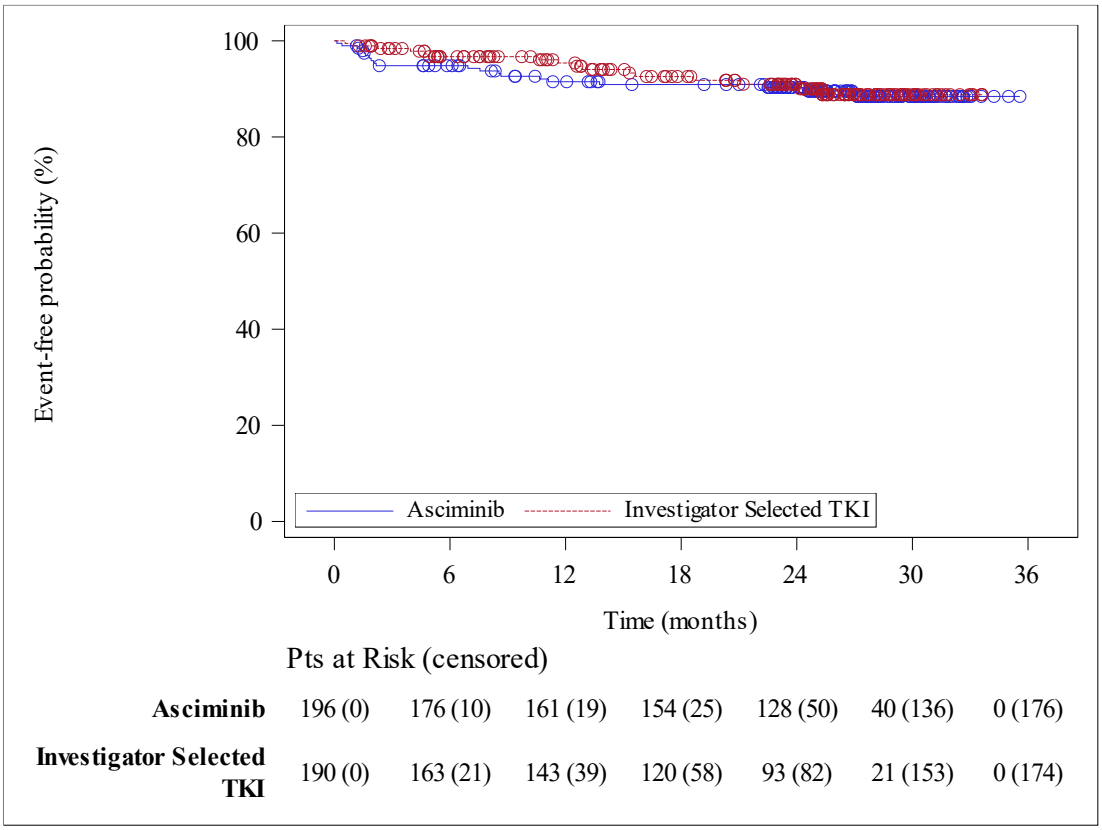
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Leber- und Gallenerkrankungen)“ – ASC4FIRST



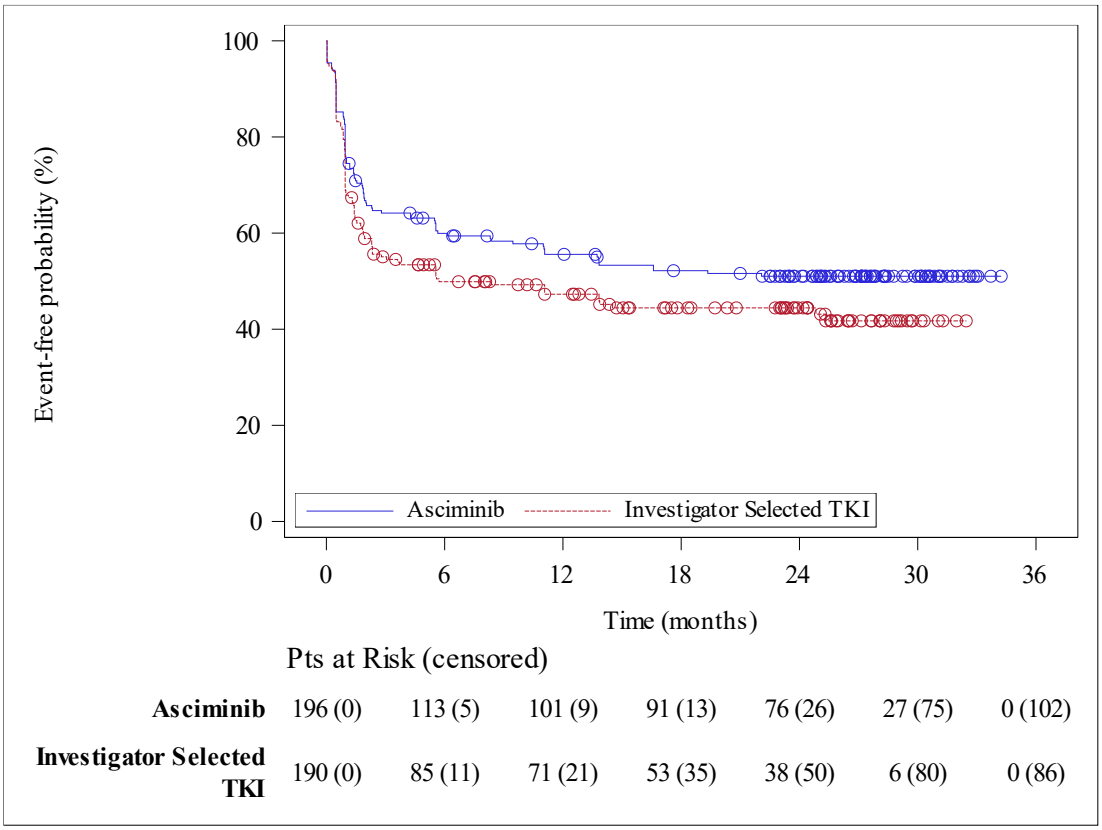
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4FIRST



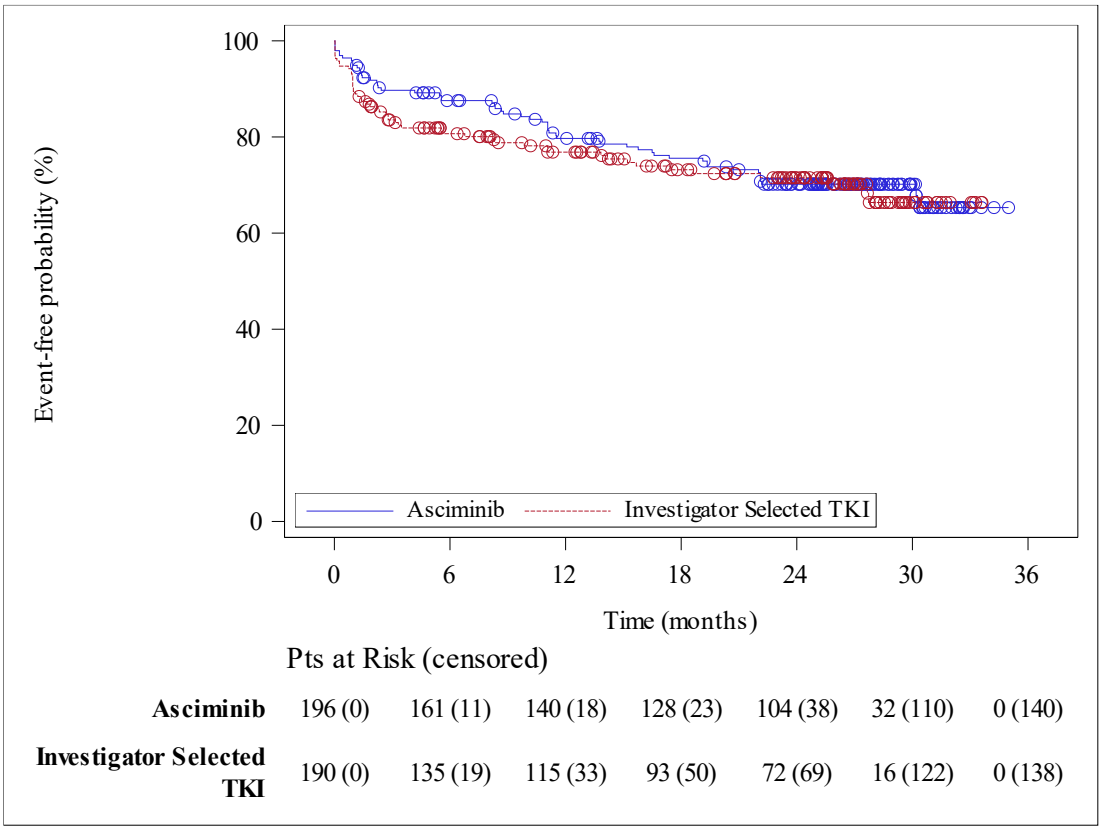
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Untersuchungen)“ – ASC4FIRST

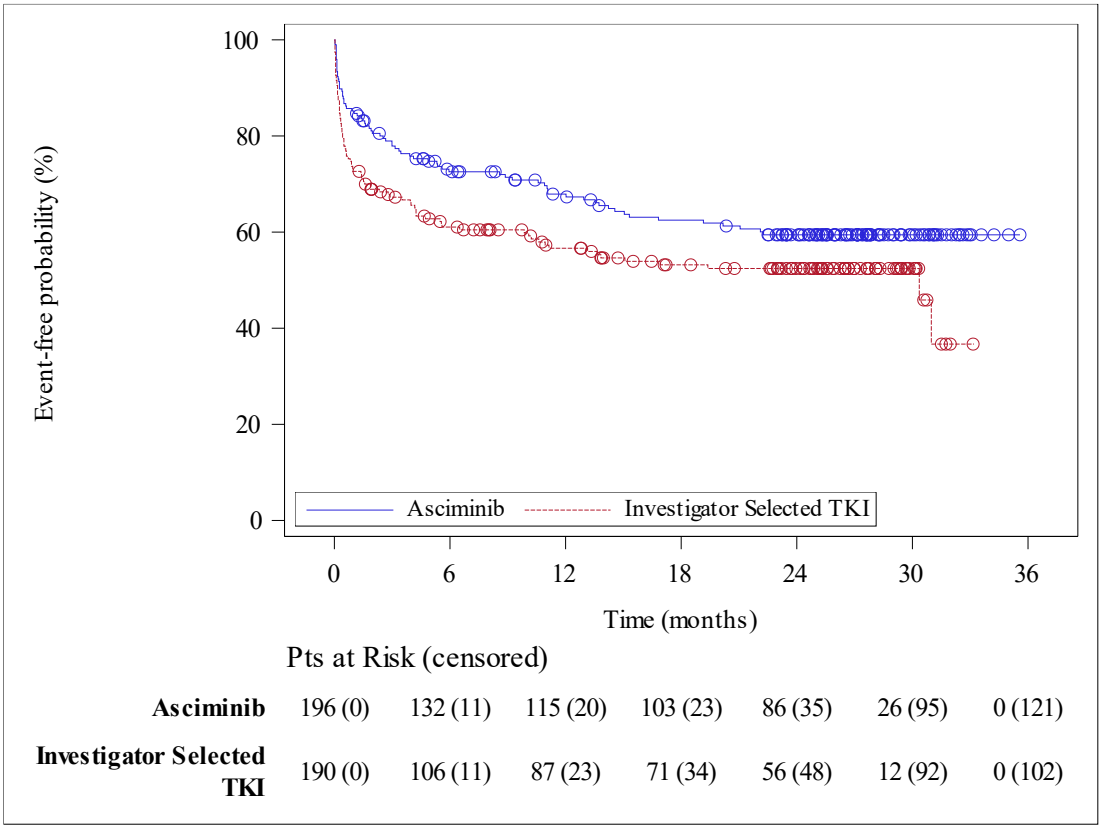


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	161 (11)	140 (18)	128 (23)	104 (38)	32 (110)	0 (140)
Investigator Selected TKI	190 (0)	135 (19)	115 (33)	93 (50)	72 (69)	16 (122)	0 (138)

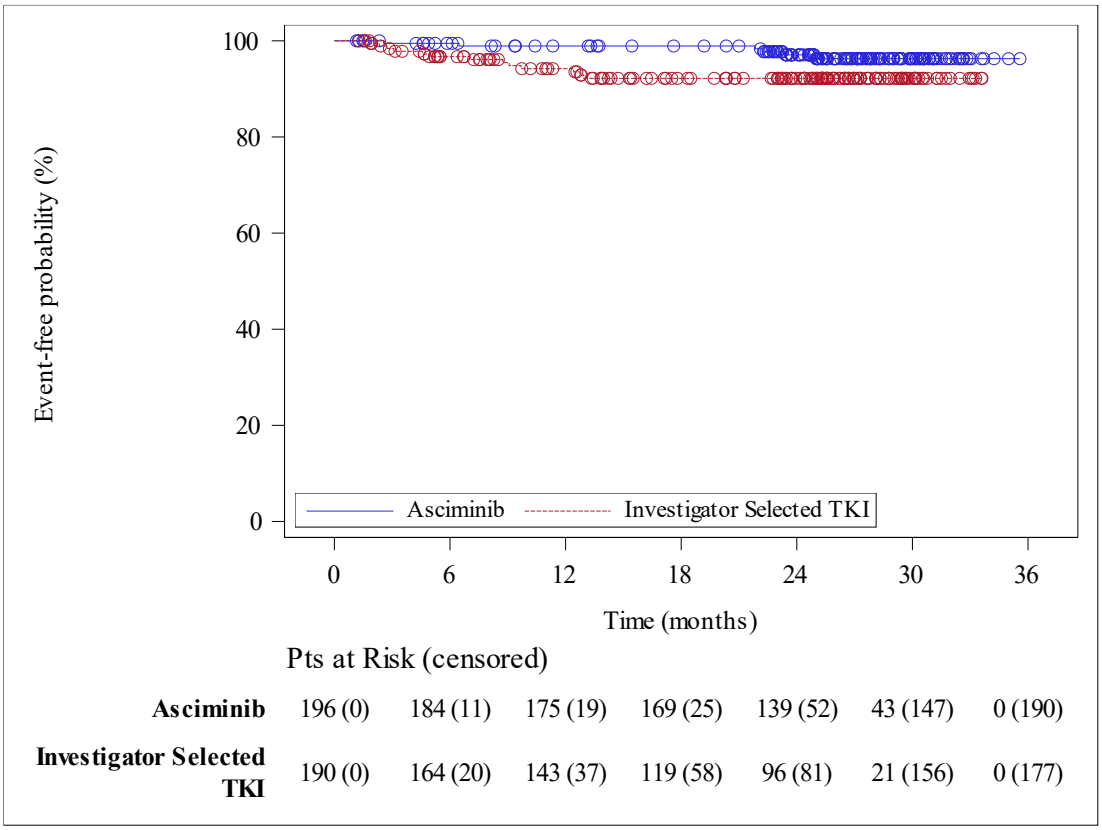
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)“ – ASC4FIRST



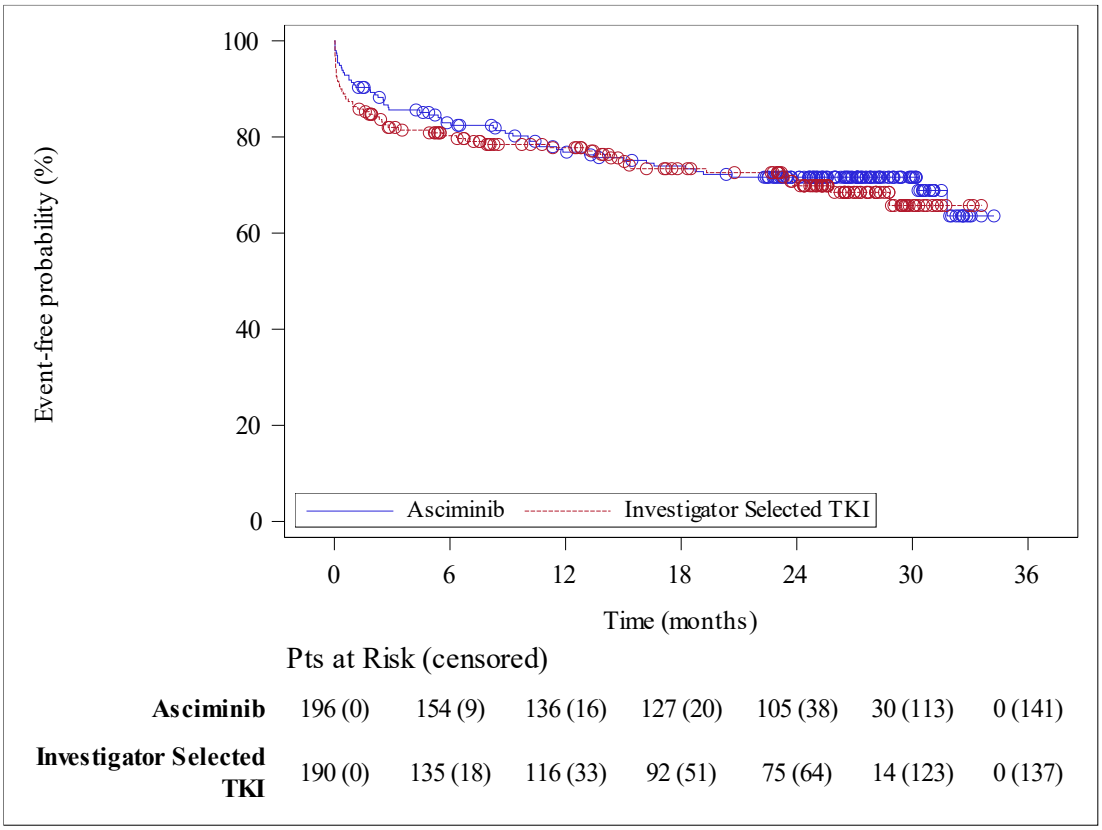
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen])“ – ASC4FIRST

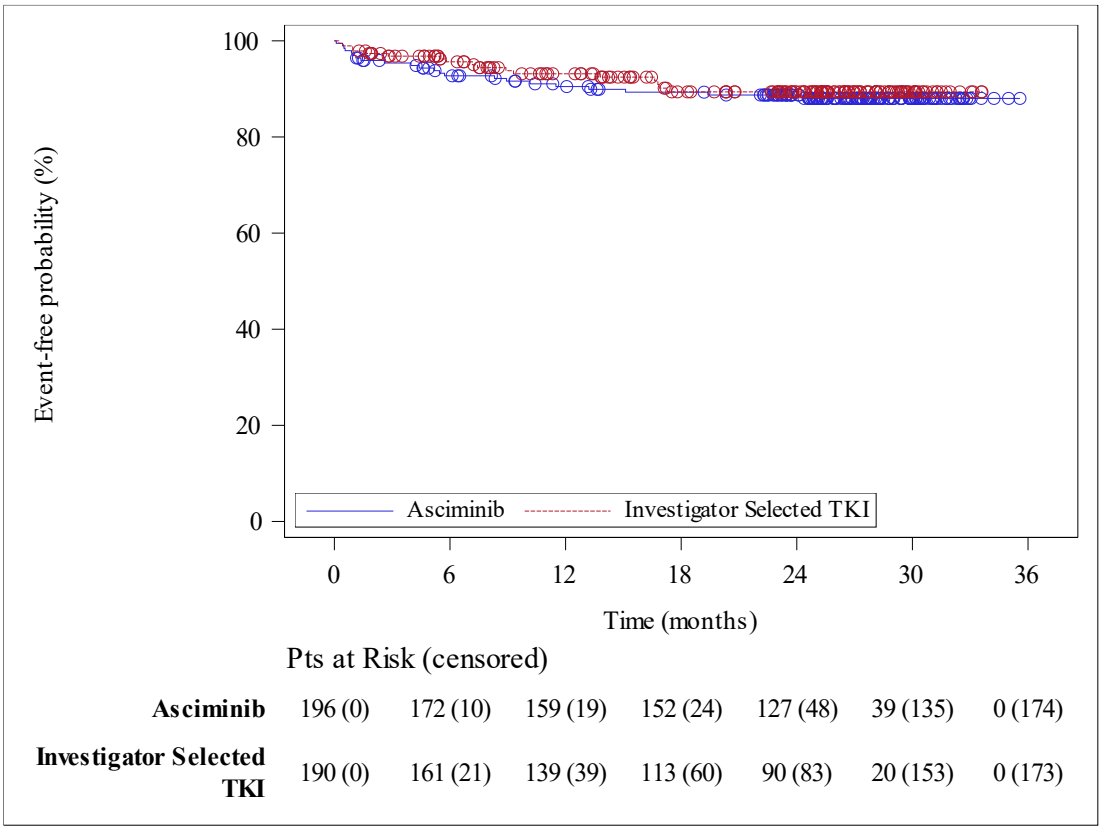


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	154 (9)	136 (16)	127 (20)	105 (38)	30 (113)	0 (141)
Investigator Selected TKI	190 (0)	135 (18)	116 (33)	92 (51)	75 (64)	14 (123)	0 (137)

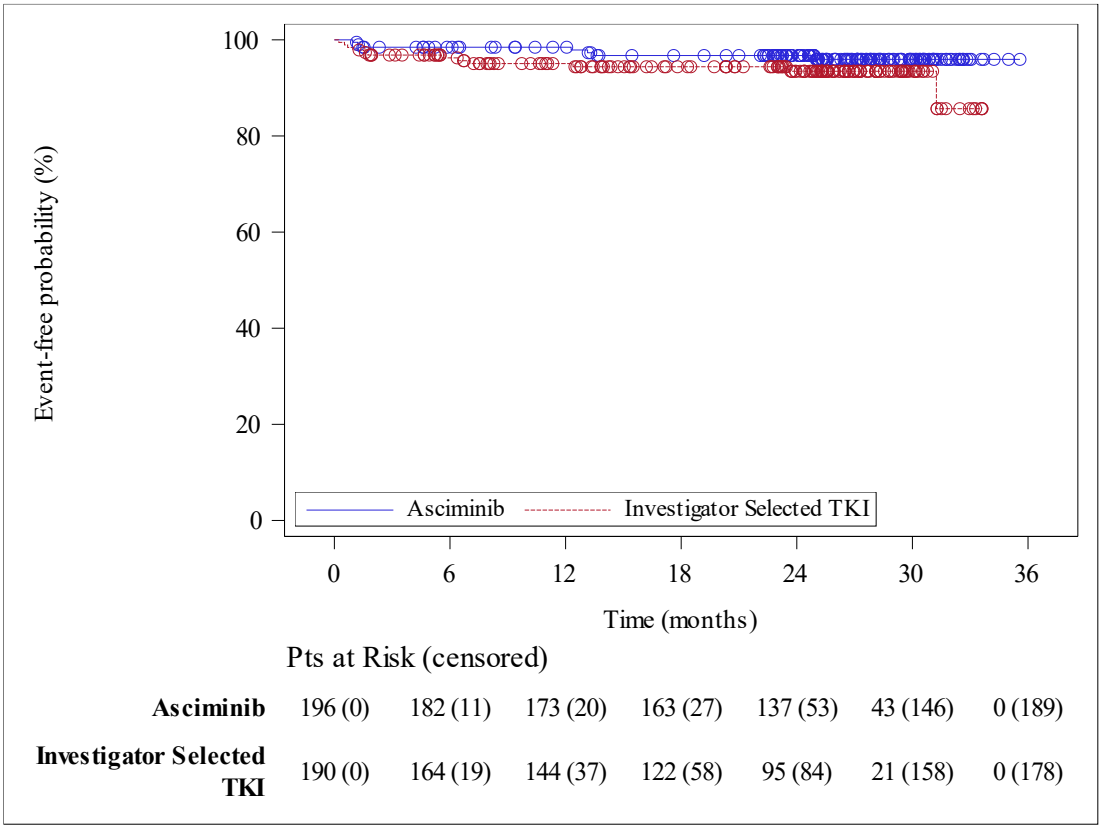
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Nervensystems)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (psychiatrische Erkrankungen)“ – ASC4FIRST

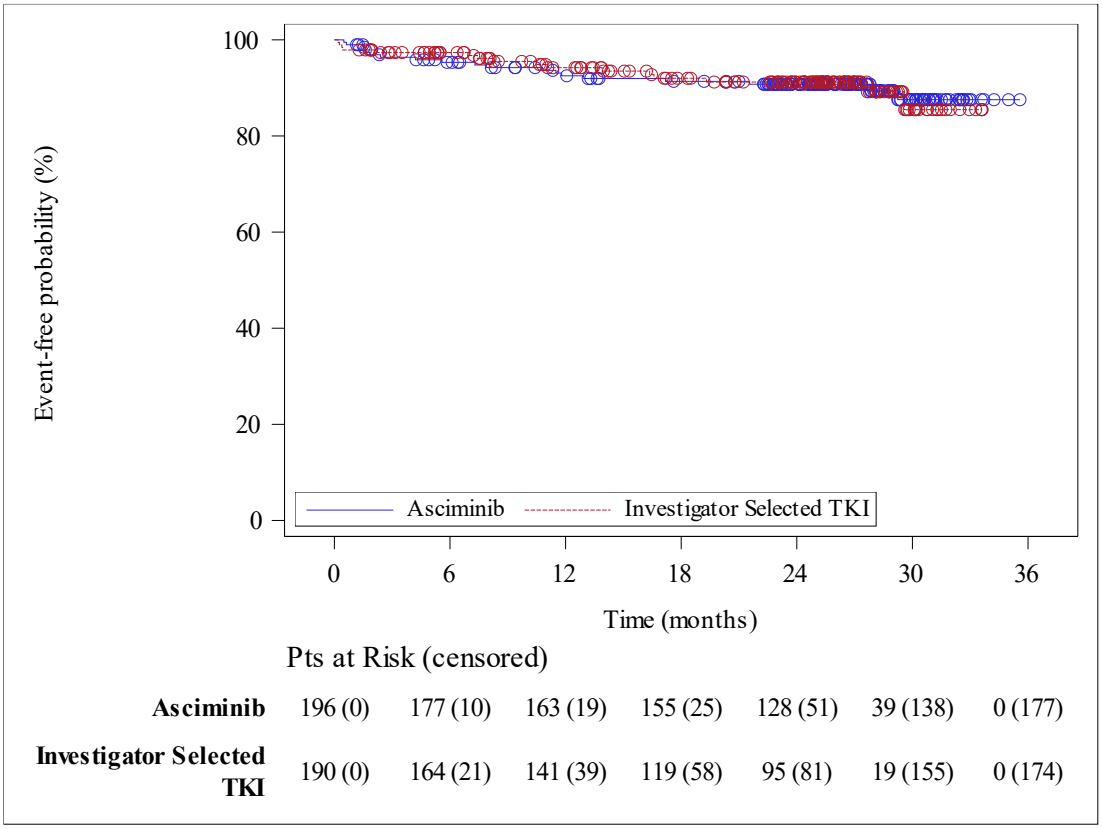


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	182 (11)	173 (20)	163 (27)	137 (53)	43 (146)	0 (189)
Investigator Selected TKI	190 (0)	164 (19)	144 (37)	122 (58)	95 (84)	21 (158)	0 (178)

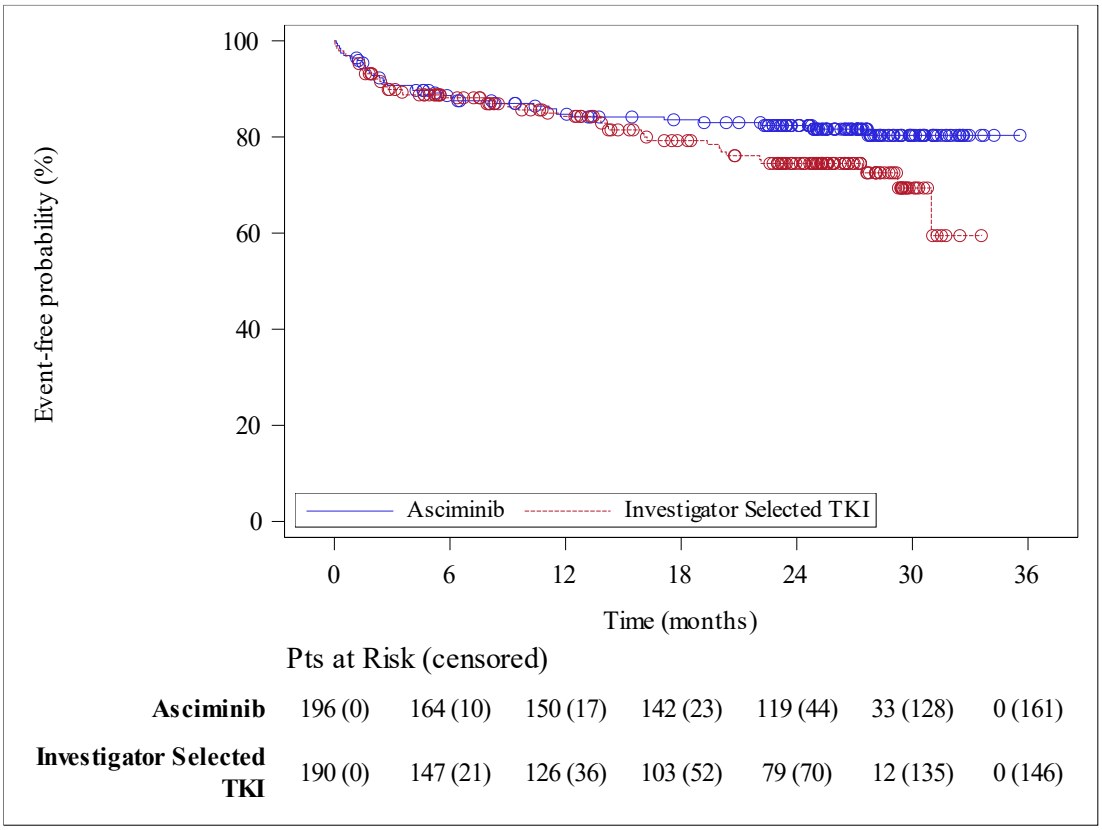
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Nieren und Harnwege)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse)“ – ASC4FIRST

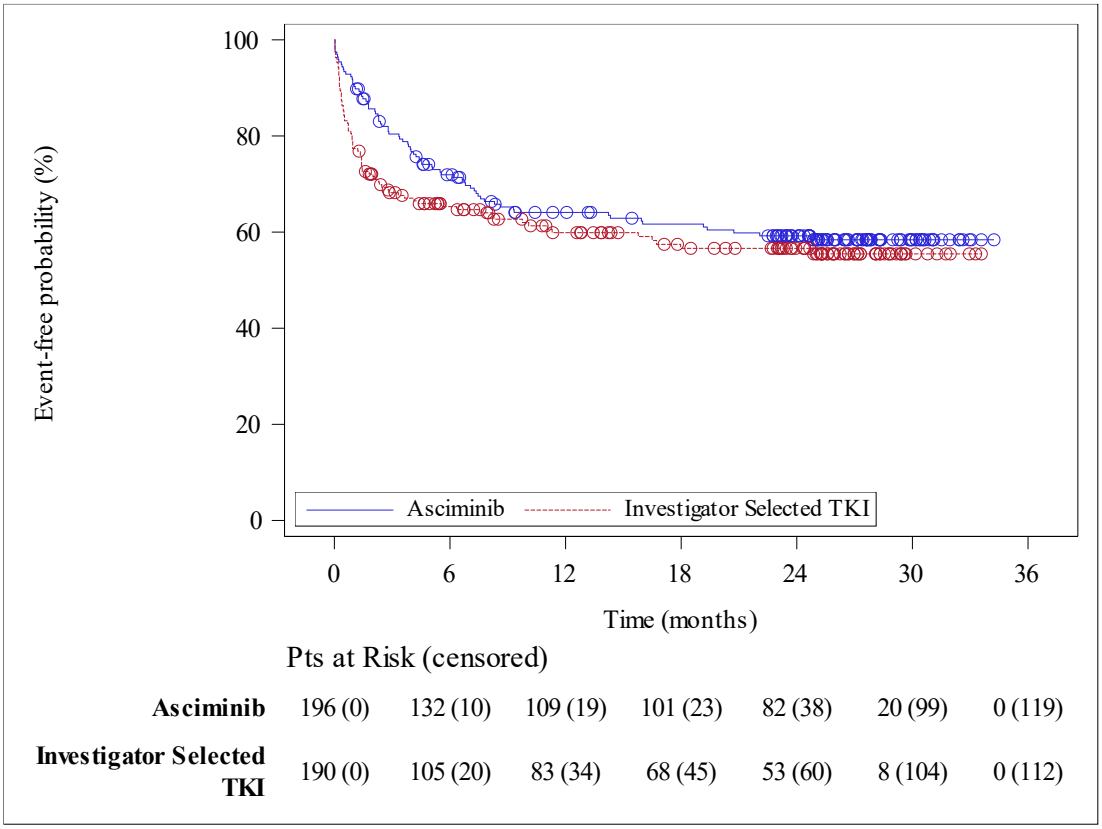


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	164 (10)	150 (17)	142 (23)	119 (44)	33 (128)	0 (161)
Investigator Selected TKI	190 (0)	147 (21)	126 (36)	103 (52)	79 (70)	12 (135)	0 (146)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)“ – ASC4FIRST

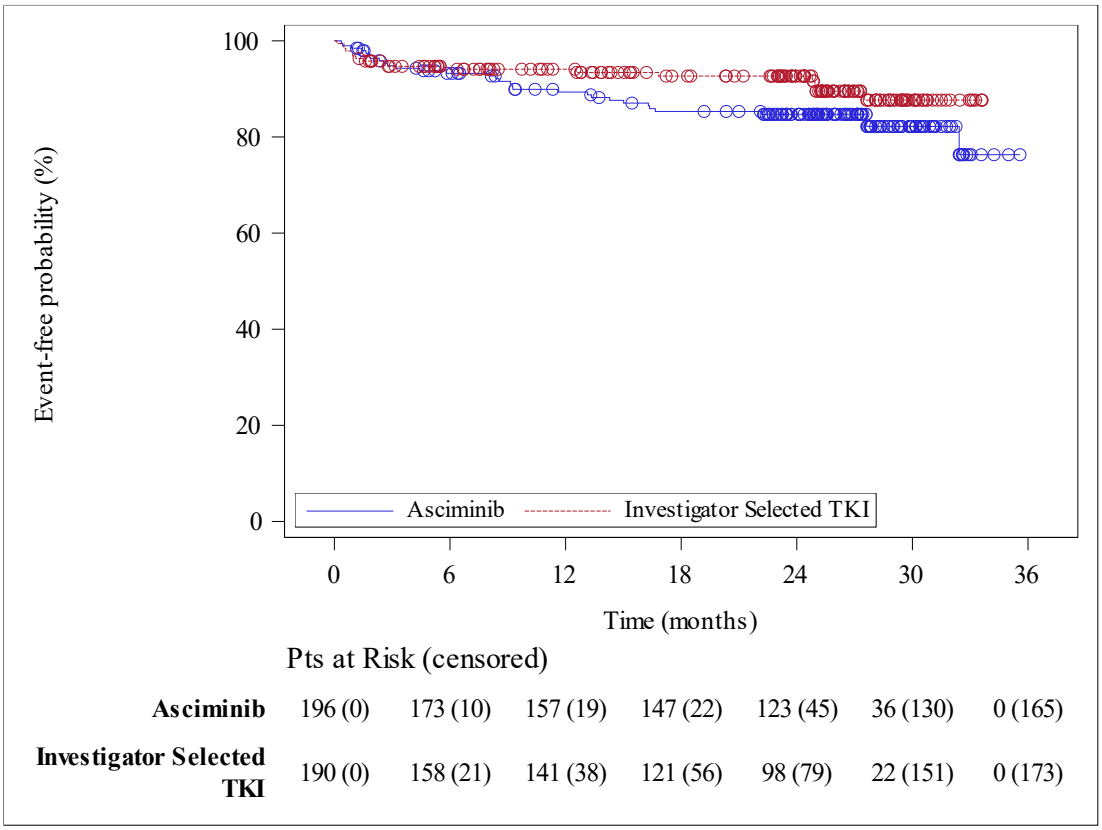


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	132 (10)	109 (19)	101 (23)	82 (38)	20 (99)	0 (119)
Investigator Selected TKI	190 (0)	105 (20)	83 (34)	68 (45)	53 (60)	8 (104)	0 (112)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

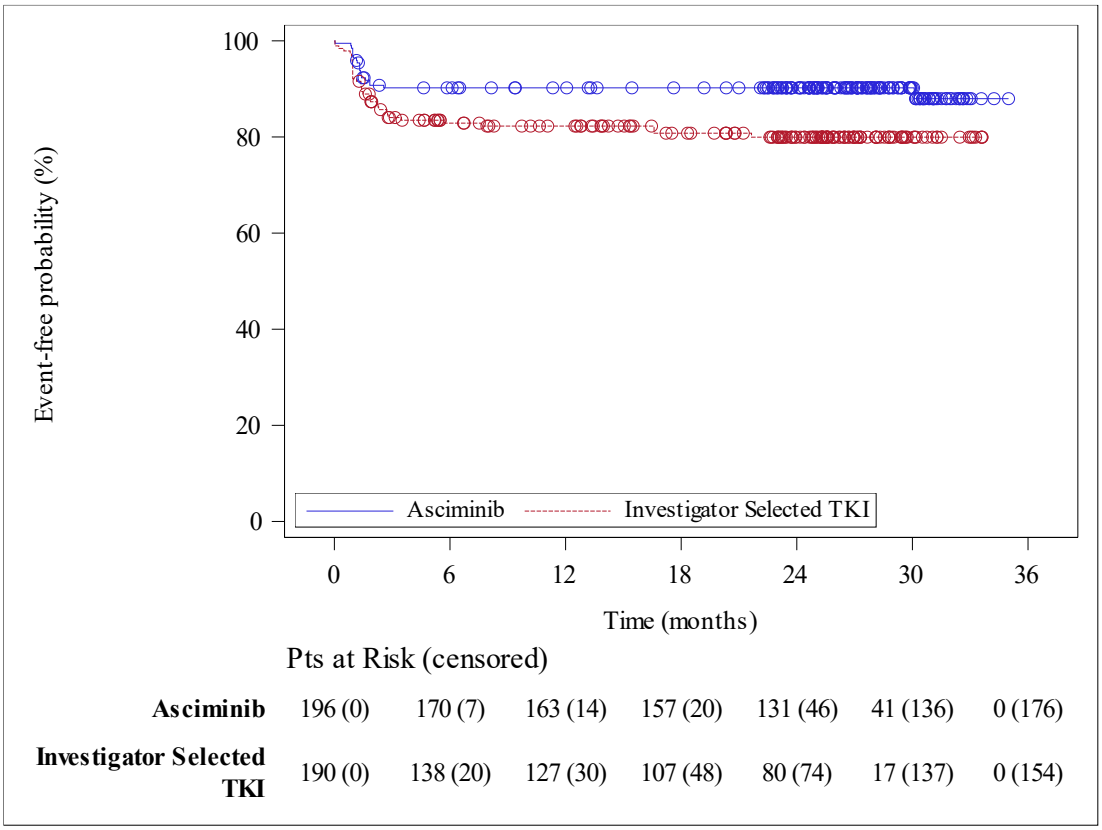
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Gefäßerkrankungen)“ – ASC4FIRST

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
N*	196	190	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (10,2)	36 (18,9)	[0,28; 0,84]
			0,008
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [16,6; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
N*	196	190	0,53
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	12 (6,3)	[0,22; 1,31]
			0,164
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [31,3; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Untersuchungen			
N*	196	190	0,85
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (19,9)	42 (22,1)	[0,55; 1,32]
			0,464
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [16,2; n.b.]	n.b. [11,1; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
N*	196	190	1,96
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	4 (2,1)	[0,61; 6,34]
			0,252

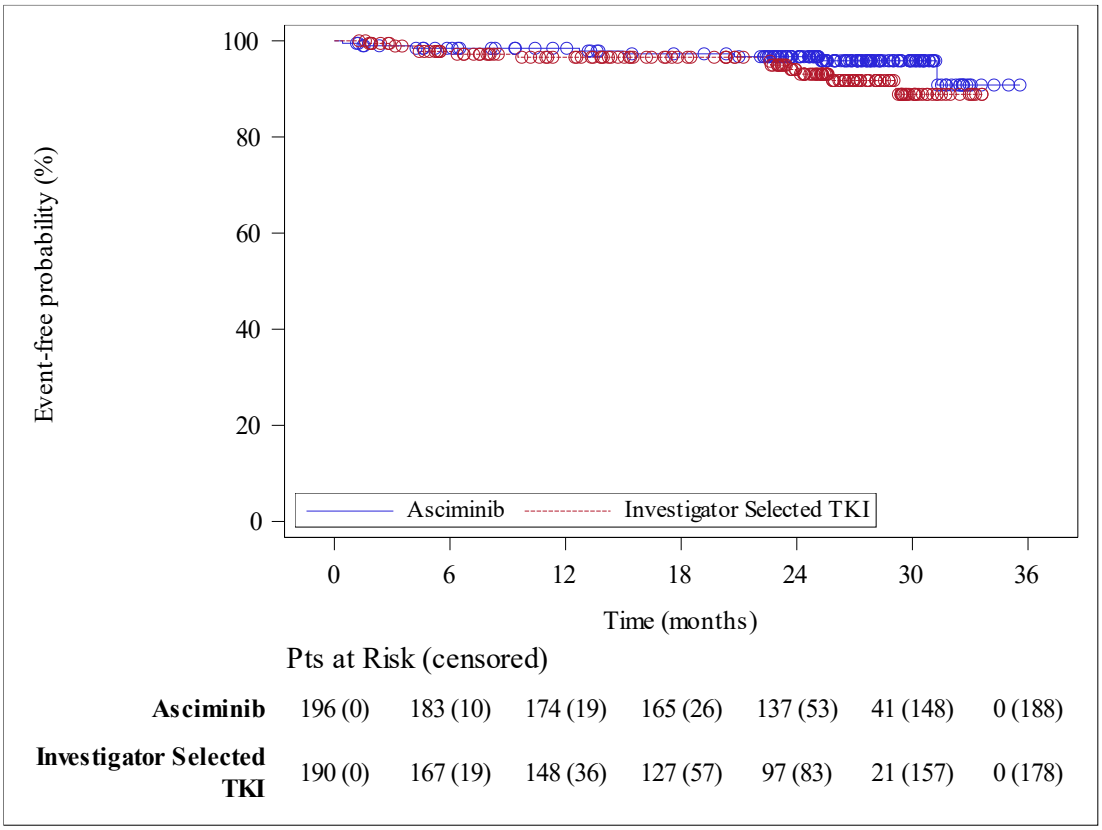
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gefäßerkrankungen			
N*	196	190	1,55
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,6)	7 (3,7)	[0,61; 3,91]
			0,354
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



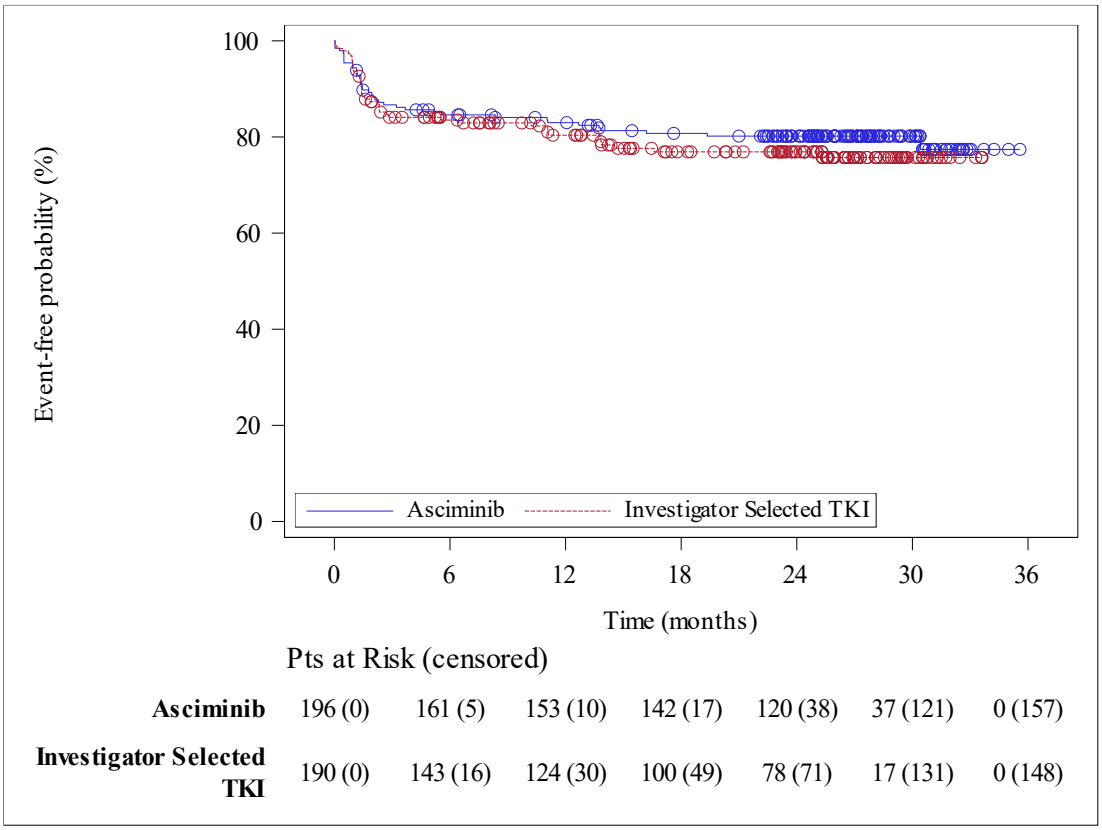
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ – ASC4FIRST



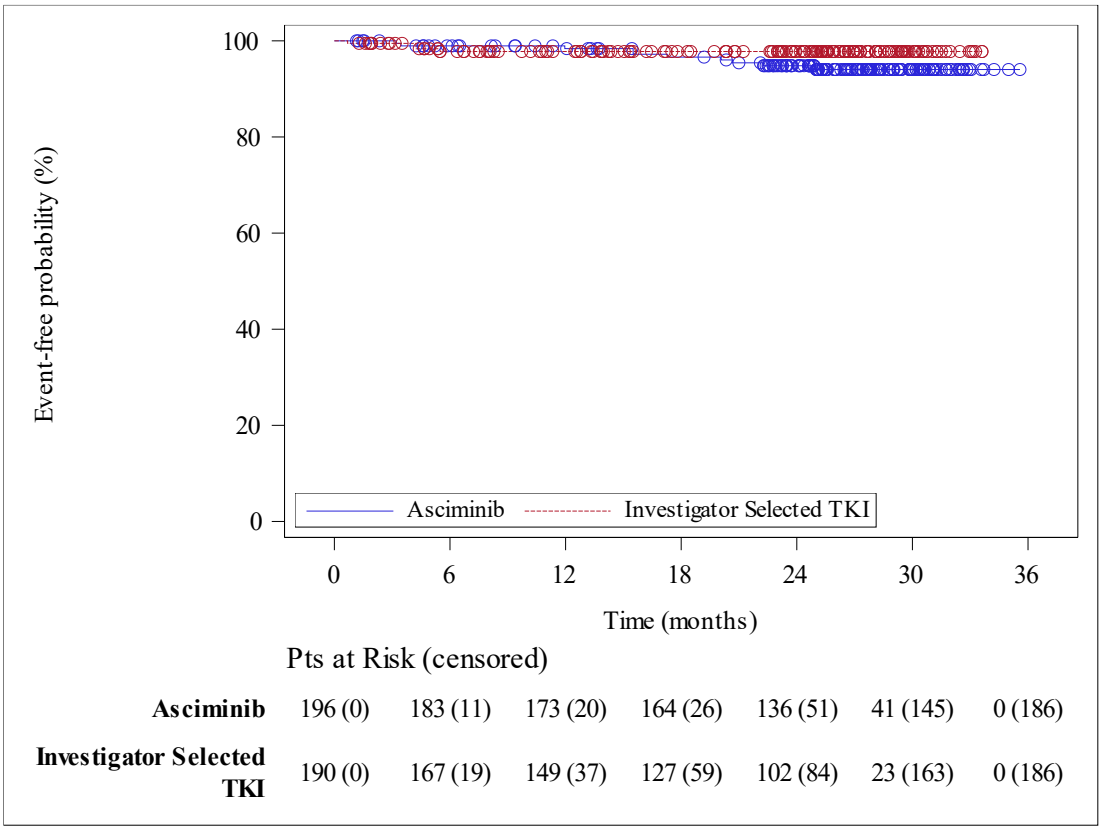
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4FIRST



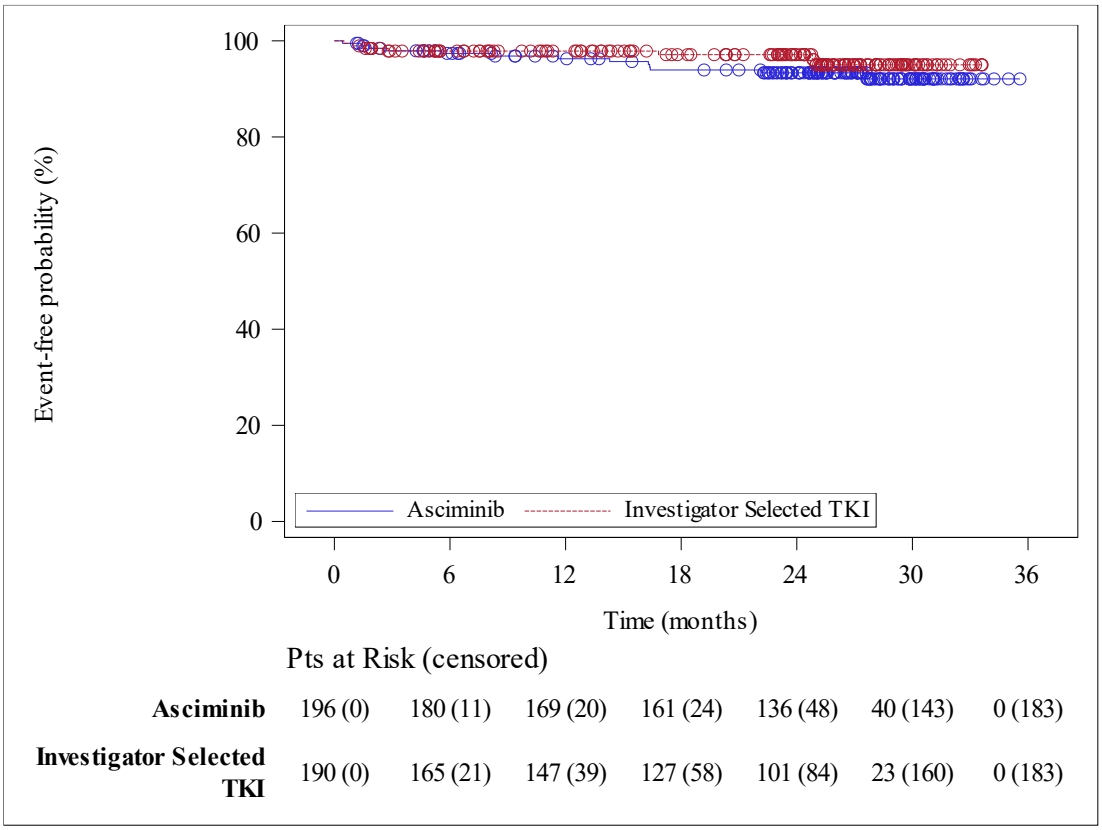
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Untersuchungen)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ – ASC4FIRST



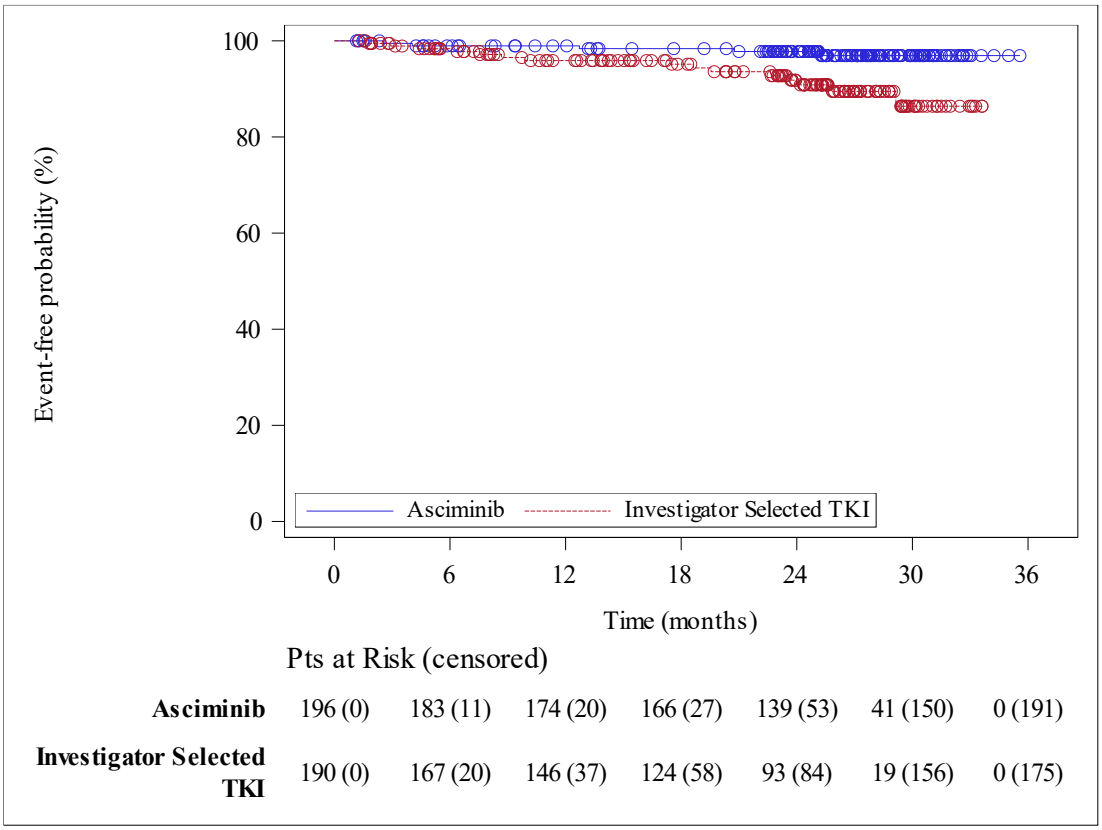
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Gefäßerkrankungen)“ – ASC4FIRST

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
N*	196	190	0,26
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	15 (7,9)	[0,09; 0,72]
			0,006
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
N*	284	282	1,08
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	66 (23,2)	60 (21,3)	[0,76; 1,53]
			0,674
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [2,8; n.b.]	n.b. [3,0; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Herzerkrankungen			
N*	284	282	0,72
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (4,9)	18 (6,4)	[0,36; 1,45]
			0,359
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Augenerkrankungen			
N*	284	282	0,94
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (9,2)	26 (9,2)	[0,54; 1,61]
			0,817
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
N*	284	282	0,92
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	98 (34,5)	102 (36,2)	[0,70; 1,22]
			0,564
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	5,3 [2,5; 10,7]	2,1 [0,7; 5,5]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
N*	284	282	0,91
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	76 (26,8)	79 (28,0)	[0,66; 1,25]
			0,563
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	13,8 [5,4; 19,9]	9,1 [4,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Leber- und Gallenerkrankungen			
N*	284	282	0,39
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (3,9)	26 (9,2)	[0,19; 0,79]
			0,007
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
N*	284	282	1,14
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	109 (38,4)	92 (32,6)	[0,86; 1,51]
			0,349

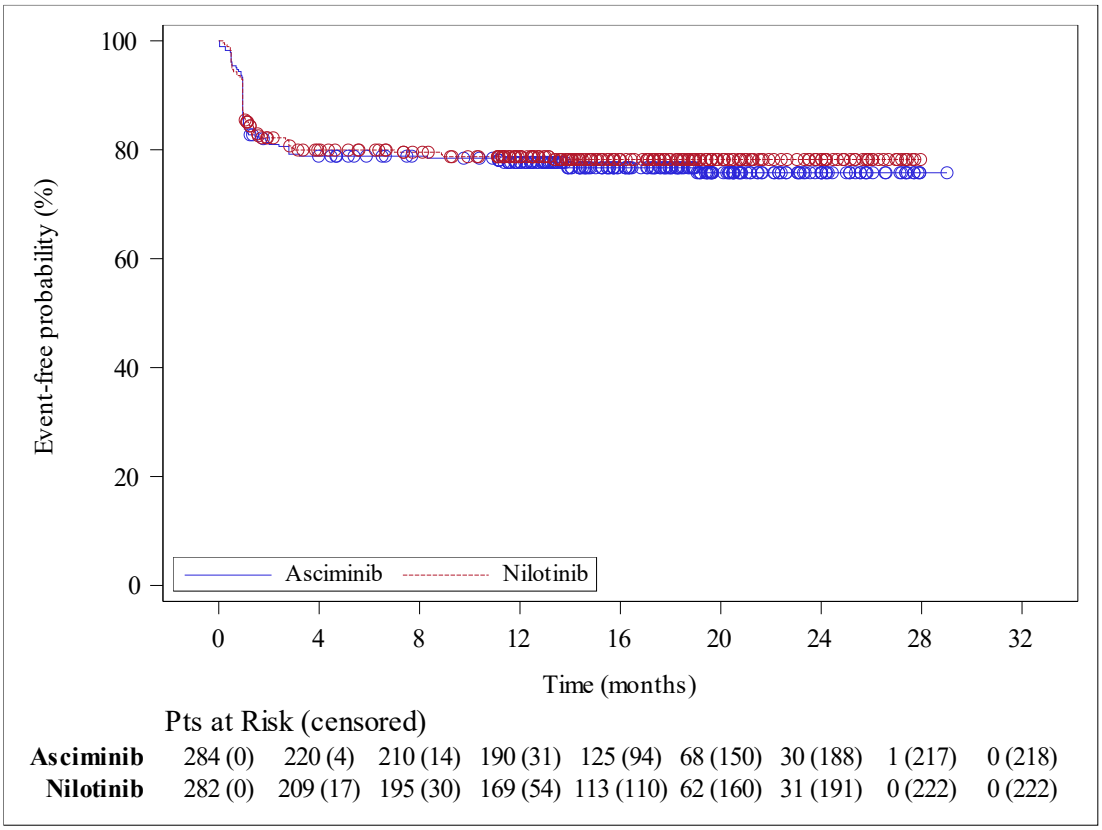
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	7,1 [4,0; 8,9]	8,0 [4,7; 10,8]	
Median	n.b. [24,8; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
N*	284	282	2,29
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (6,7)	8 (2,8)	[1,00; 5,23]
			0,043
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Untersuchungen			
N*	284	282	0,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	96 (33,8)	121 (42,9)	[0,54; 0,92]
			0,010
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	5,6 [2,8; 11,1]	1,8 [0,9; 2,8]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [14,9; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
N*	284	282	0,72
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (13,4)	50 (17,7)	[0,47; 1,10]
			0,129
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [26,7; n.b.]	n.b. [13,8; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
N*	284	282	1,13
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (36,3)	91 (32,3)	[0,85; 1,50]
			0,399
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	5,6 [1,5; 8,3]	5,6 [2,7; 11,0]	
Median	n.b. [24,4; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
N*	284	282	1,01
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (3,5)	9 (3,2)	[0,41; 2,49]
			0,984
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen des Nervensystems			
N*	284	282	0,97
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	66 (23,2)	64 (22,7)	[0,69; 1,37]
			0,870
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	20,8 [10,6; n.b.]	n.b. [7,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Psychiatrische Erkrankungen			
N*	284	282	1,97
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (8,5)	12 (4,3)	[0,99; 3,95]
			0,050

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
N*	284	282	0,60
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (3,2)	14 (5,0)	[0,26; 1,38]
			0,221
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
N*	284	282	0,88
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (5,6)	17 (6,0)	[0,44; 1,73]
			0,705
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
N*	284	282	0,98
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (14,1)	39 (13,8)	[0,63; 1,53]
			0,947
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [26,2; n.b.]	n.b. [23,6; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

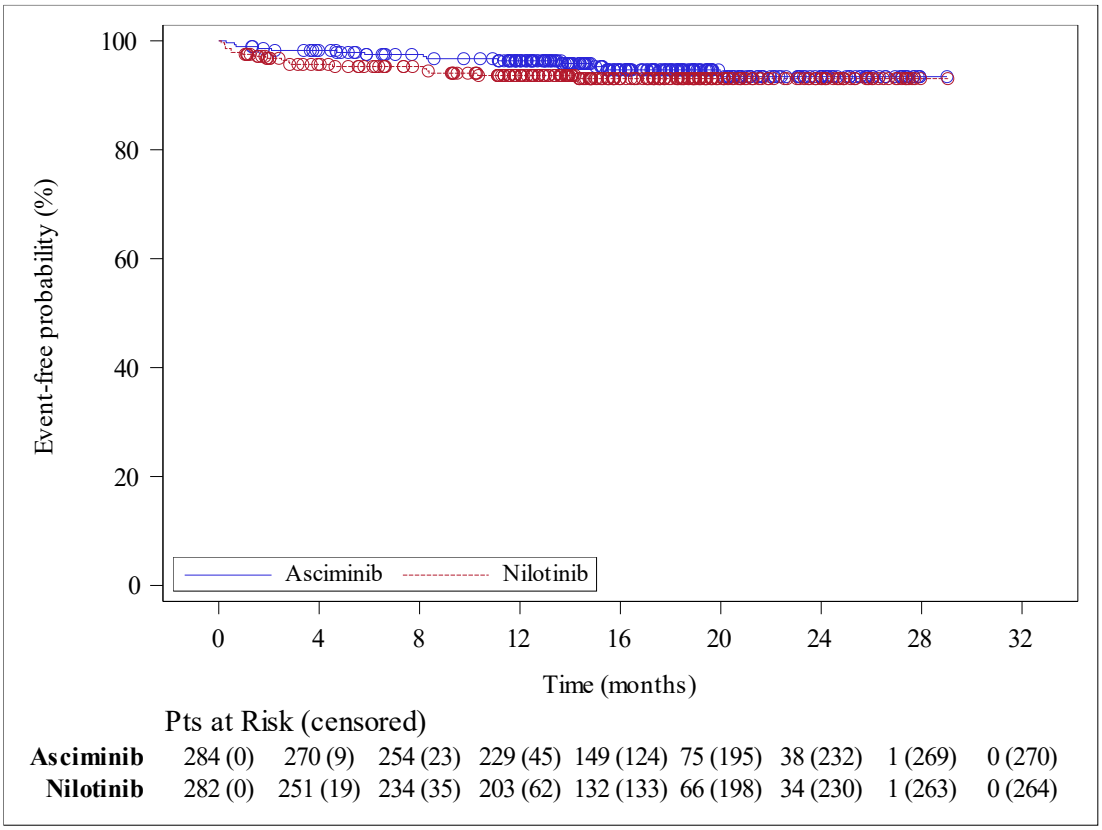
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
N*	284	282	0,54
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	88 (31,0)	132 (46,8)	[0,41; 0,70]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	6,0 [4,2; 12,1]	1,0 [0,5; 1,7]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [8,3; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gefäßerkrankungen			
N*	284	282	1,35
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (14,1)	29 (10,3)	[0,83; 2,17]
			0,222
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	24,8 [23,2; n.b.]	n.b. [26,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



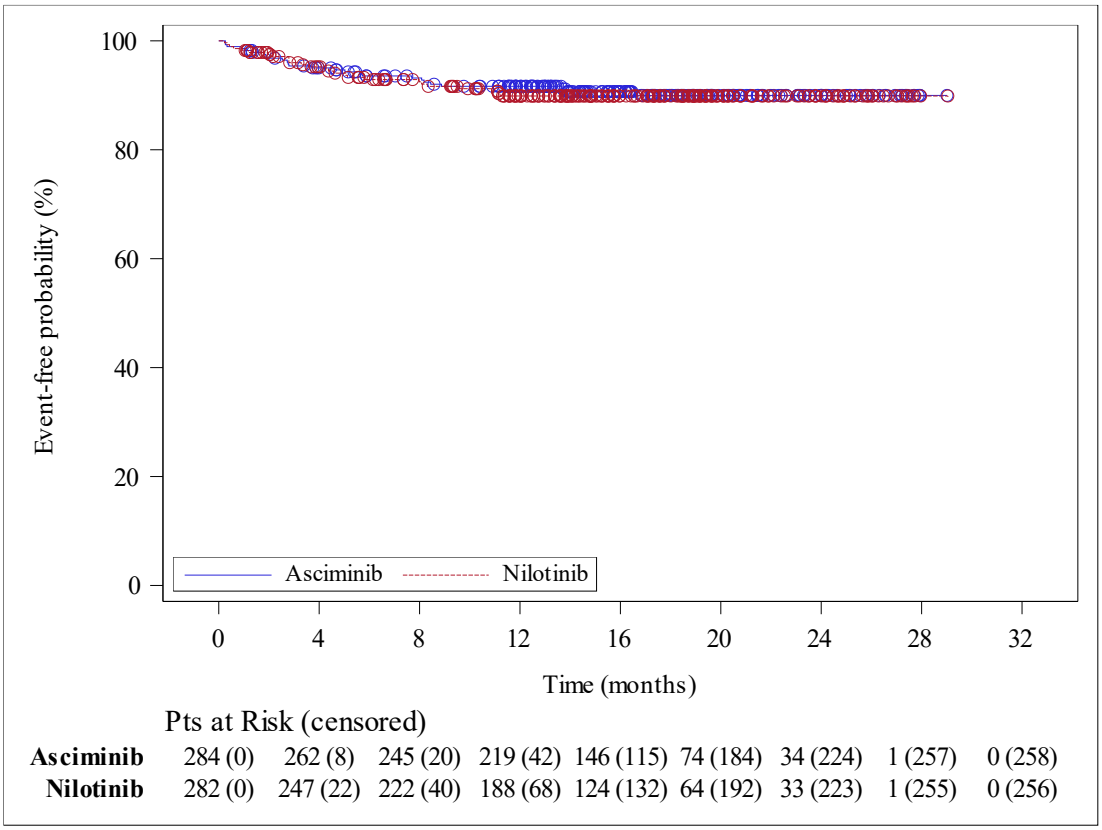
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ – ASC4START



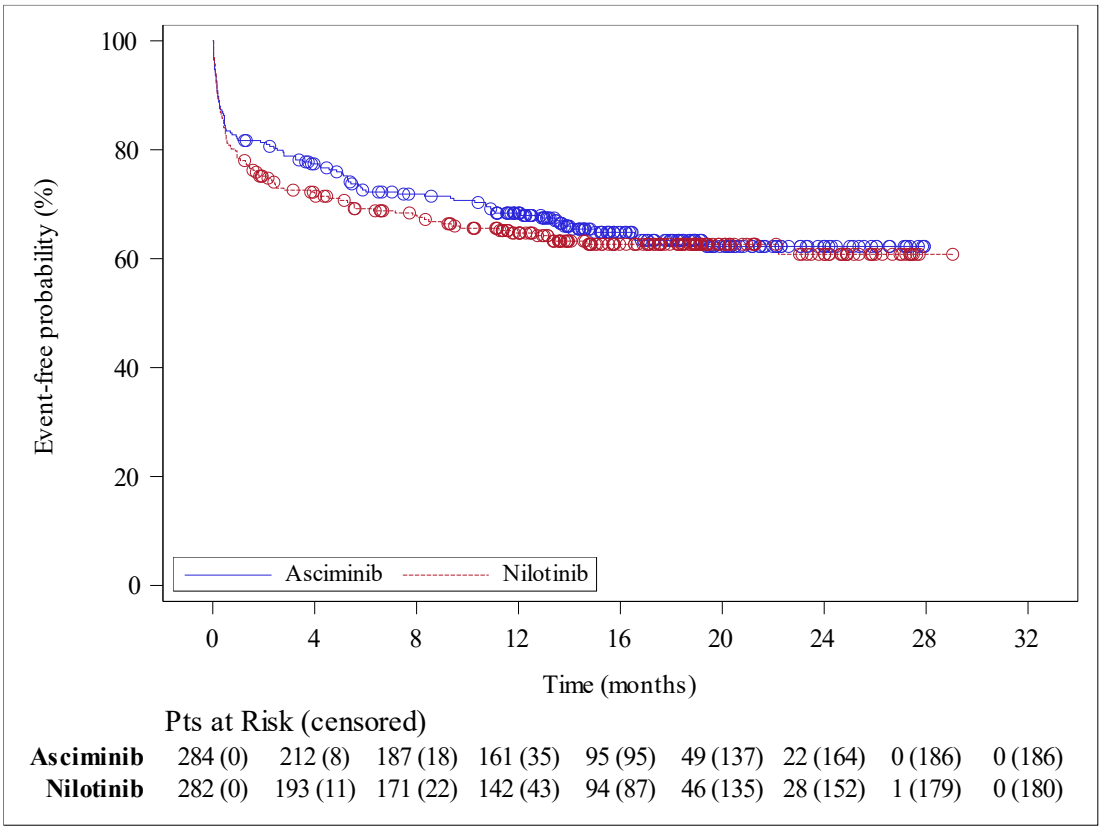
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Herzerkrankungen)“ – ASC4START



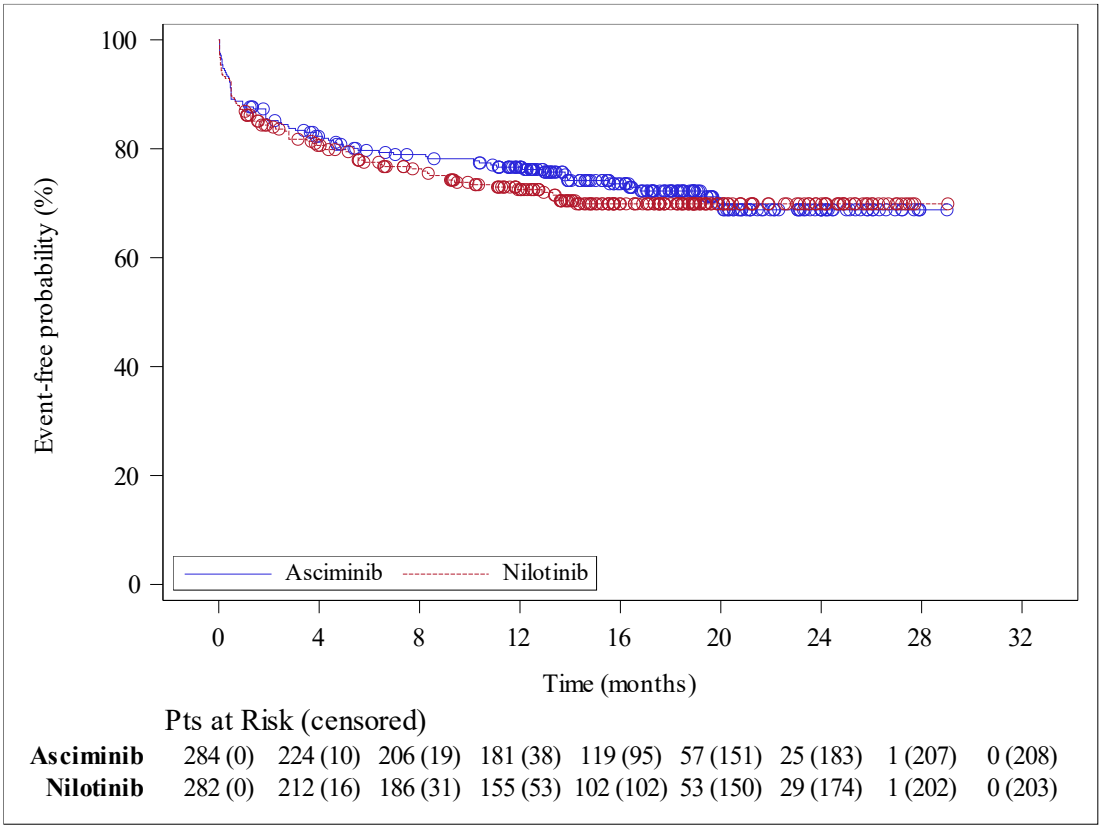
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ – ASC4START



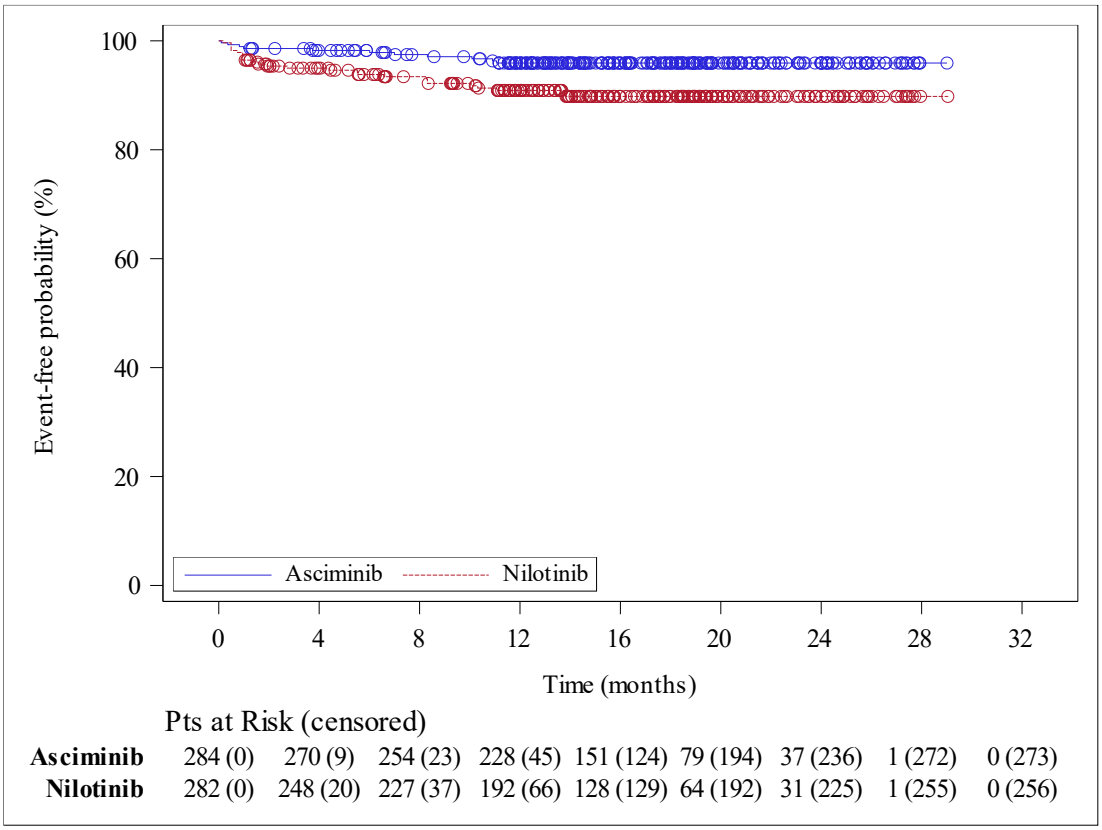
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Erkrankungen)“ – ASC4START



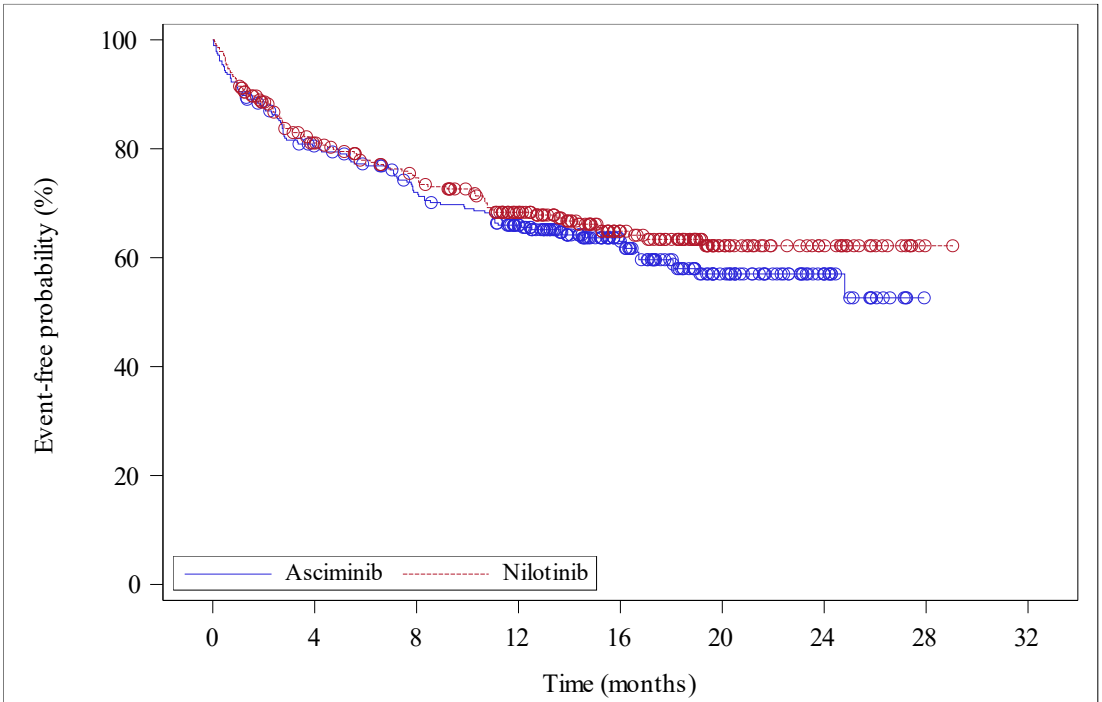
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (allgemeine Erkrankungen und Beschweren am Verabreichungsort)“ – ASC4START



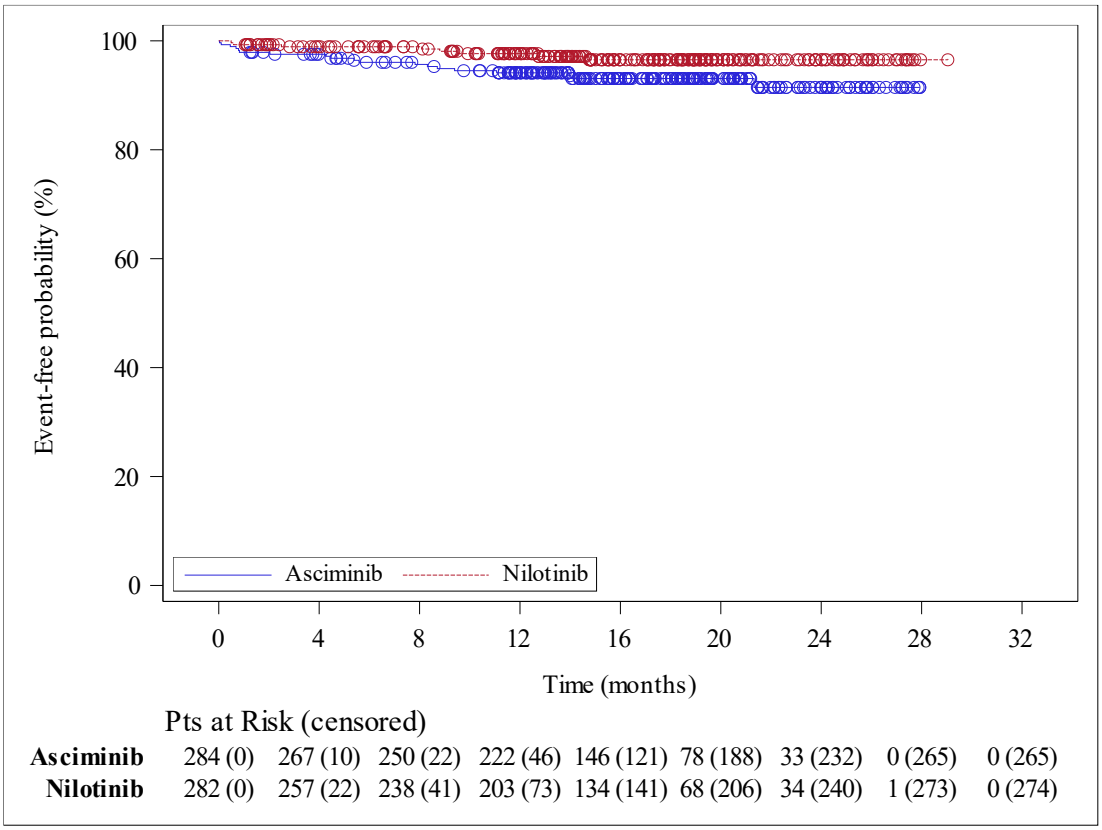
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Leber- und Gallenerkrankungen)“ – ASC4START



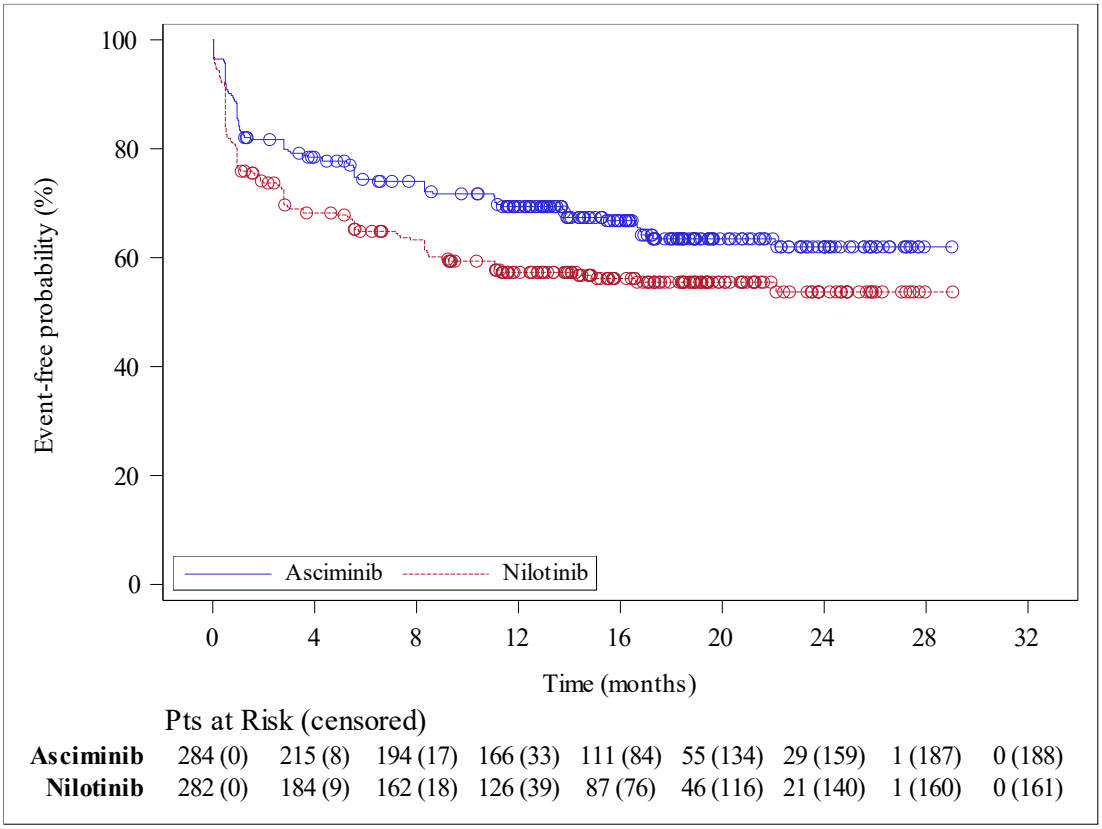
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4START



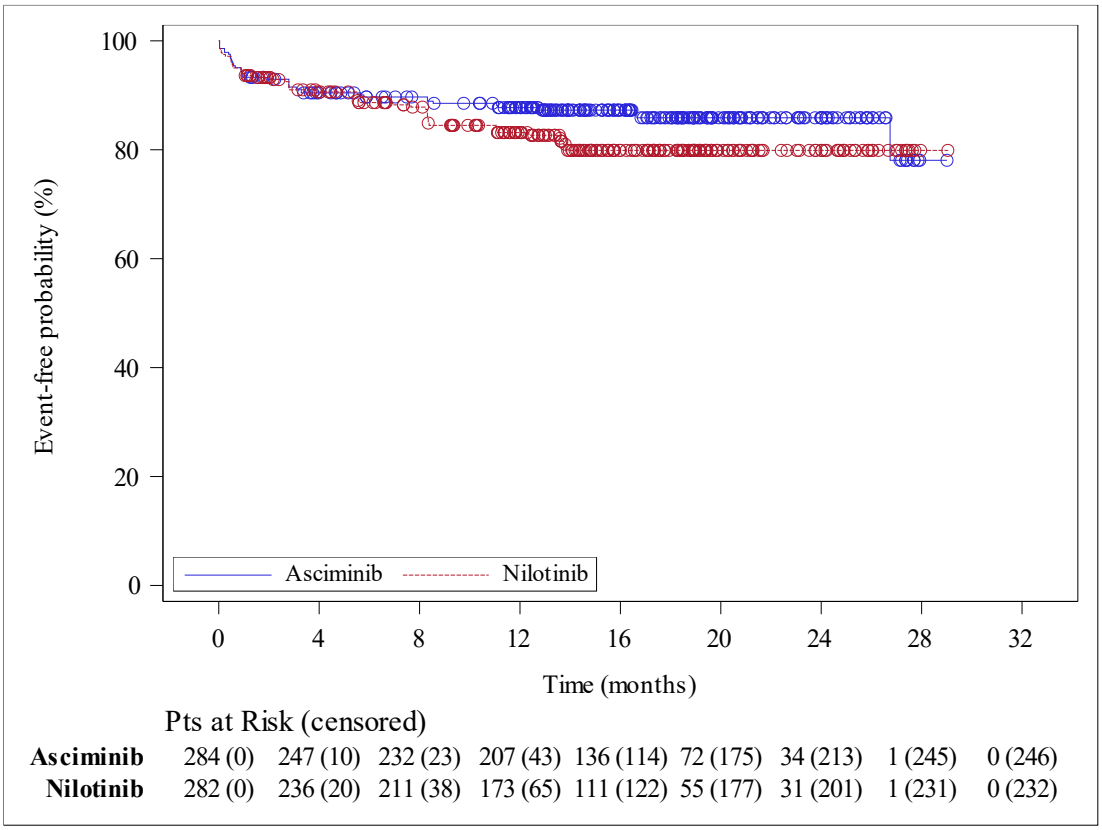
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)“ – ASC4START



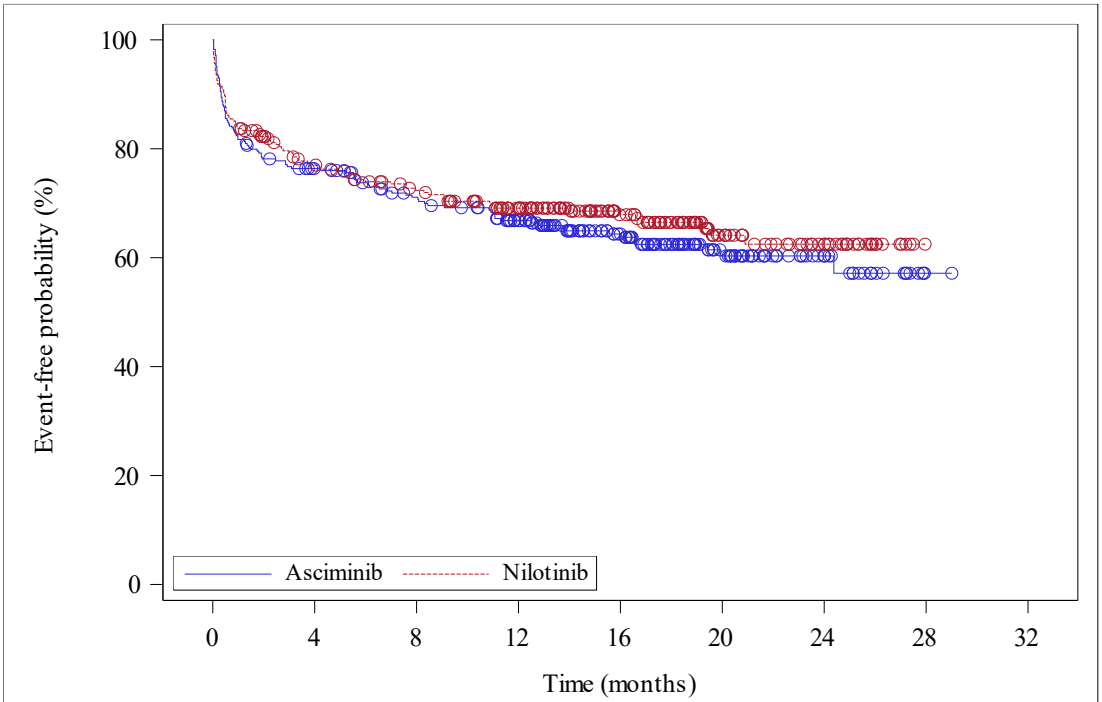
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Untersuchungen)“ – ASC4START



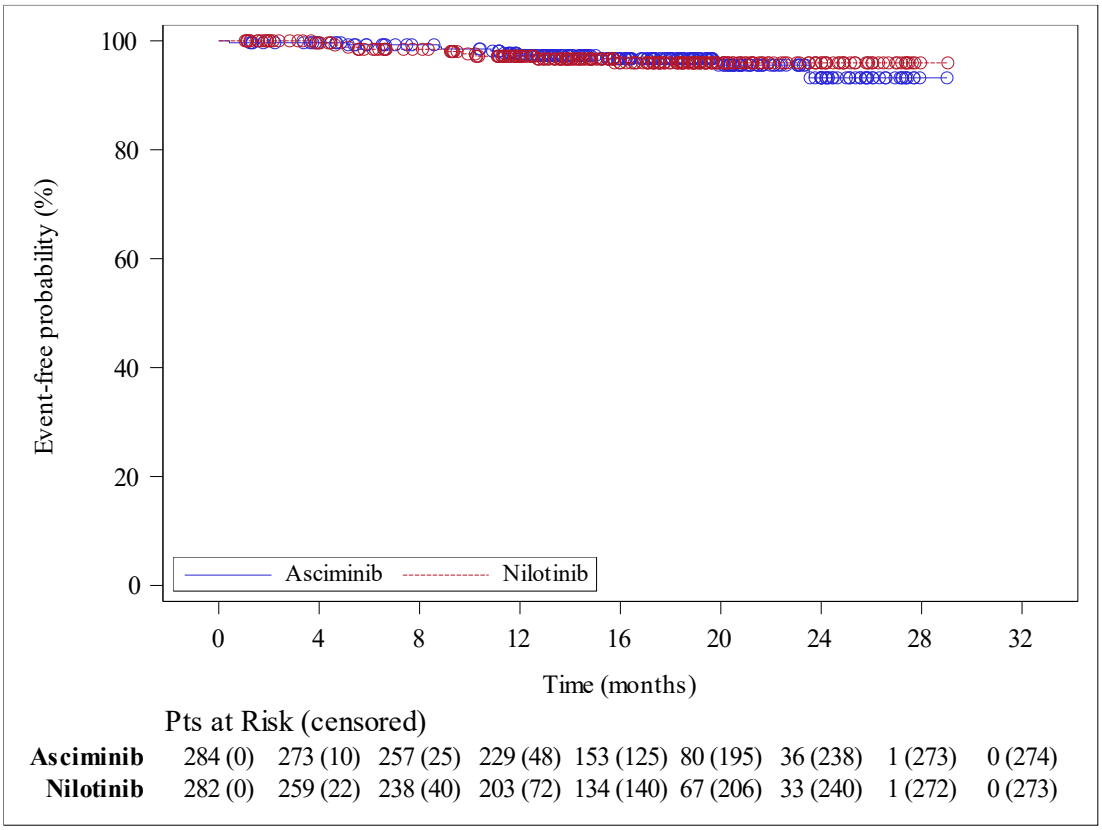
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)“ – ASC4START



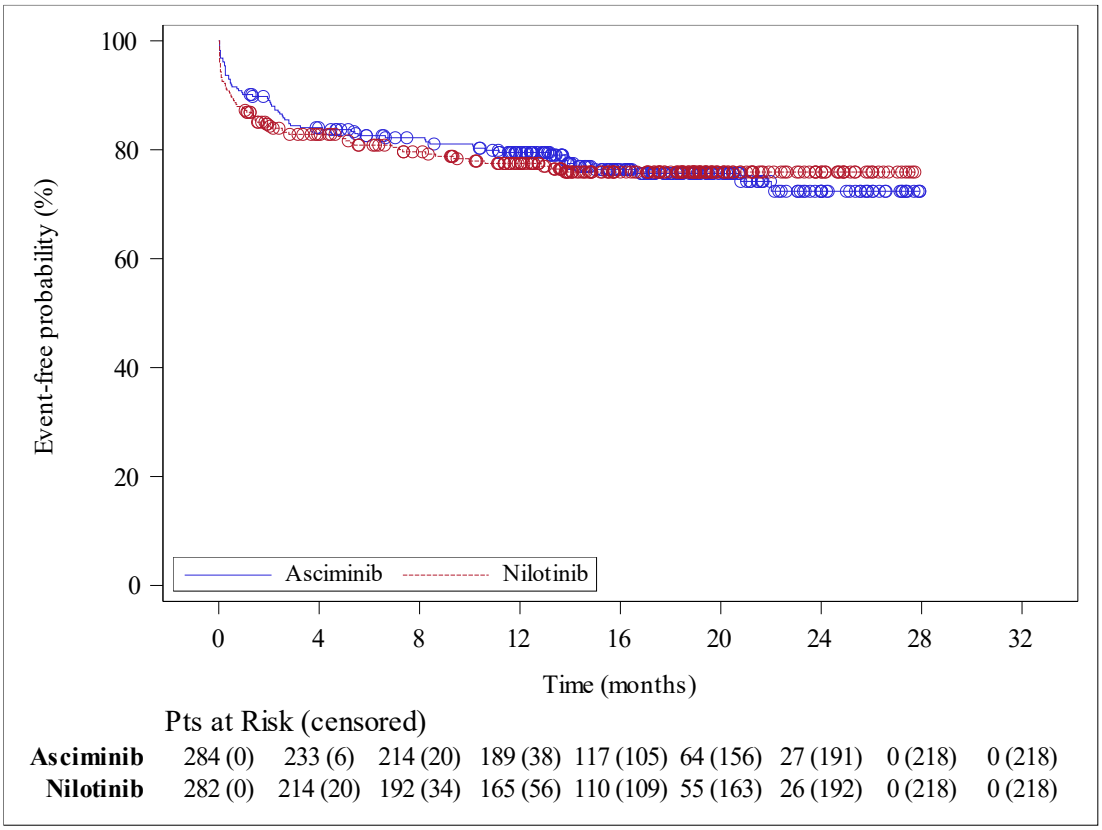
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ – ASC4START



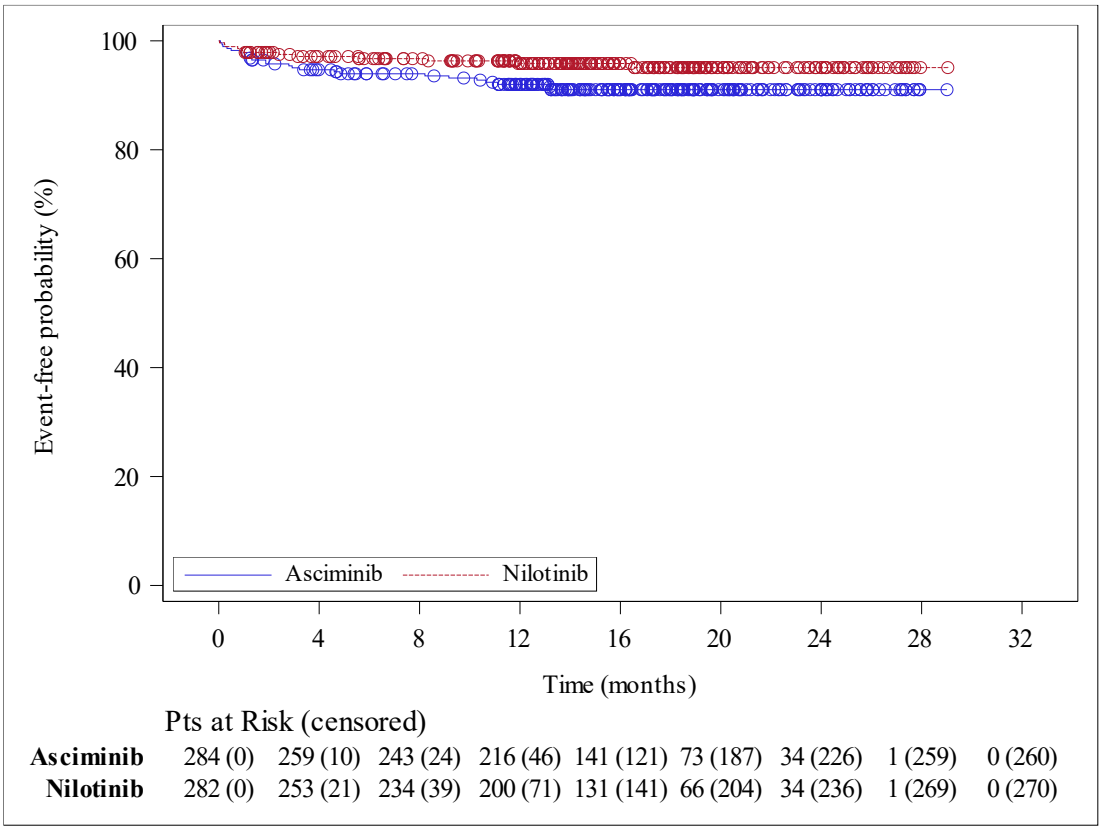
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen])“ – ASC4START



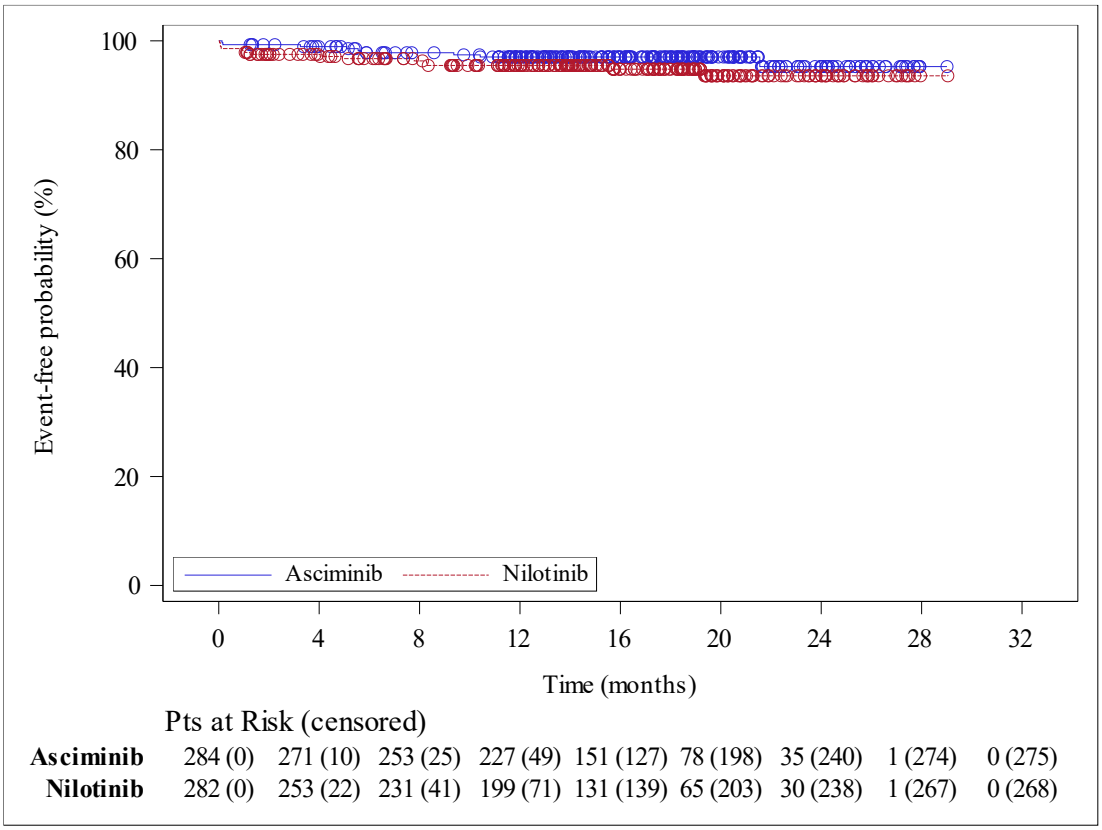
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-430: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Nervensystems)“ – ASC4START



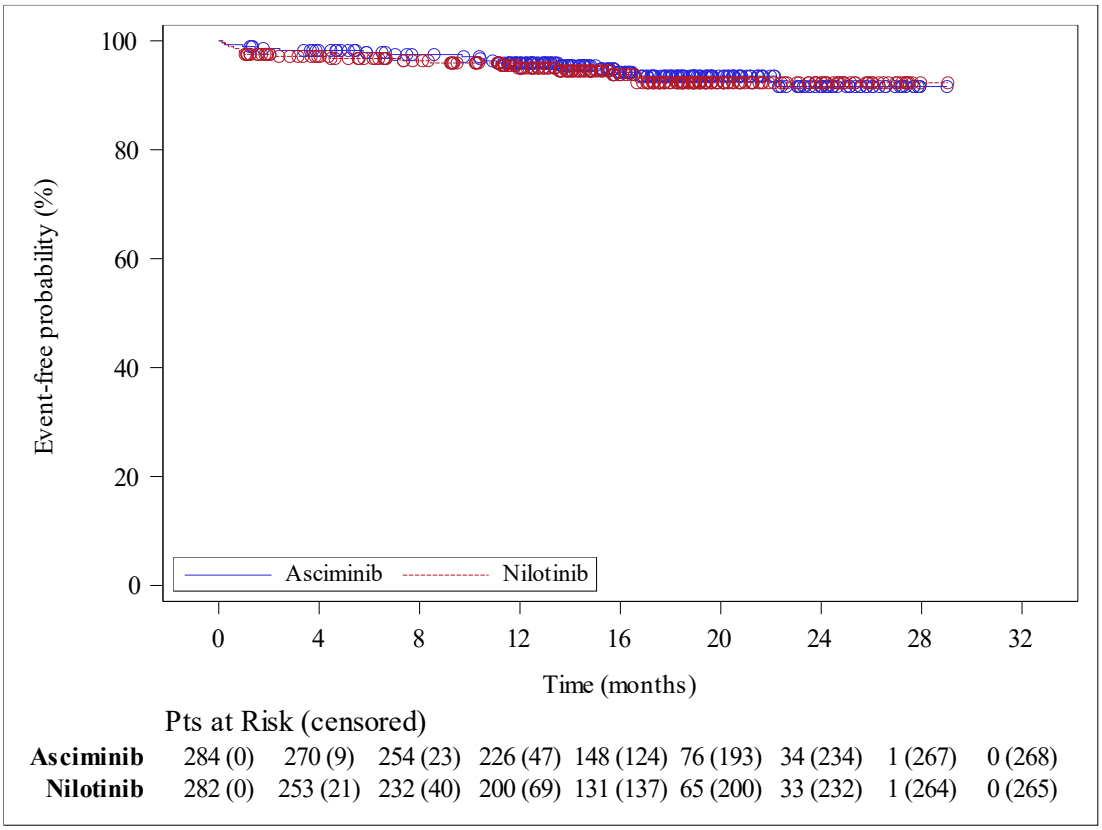
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-431: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (psychiatrische Erkrankungen)“ – ASC4START



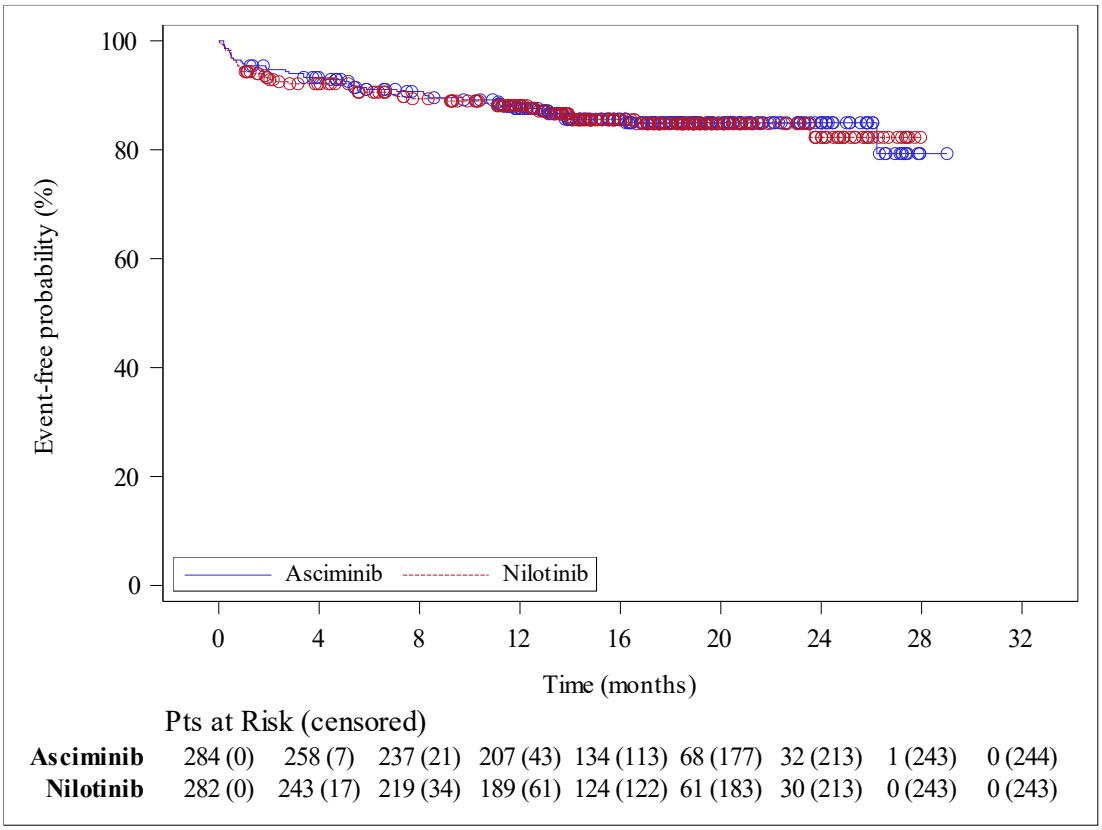
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-432: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Nieren und Harnwege)“ – ASC4START



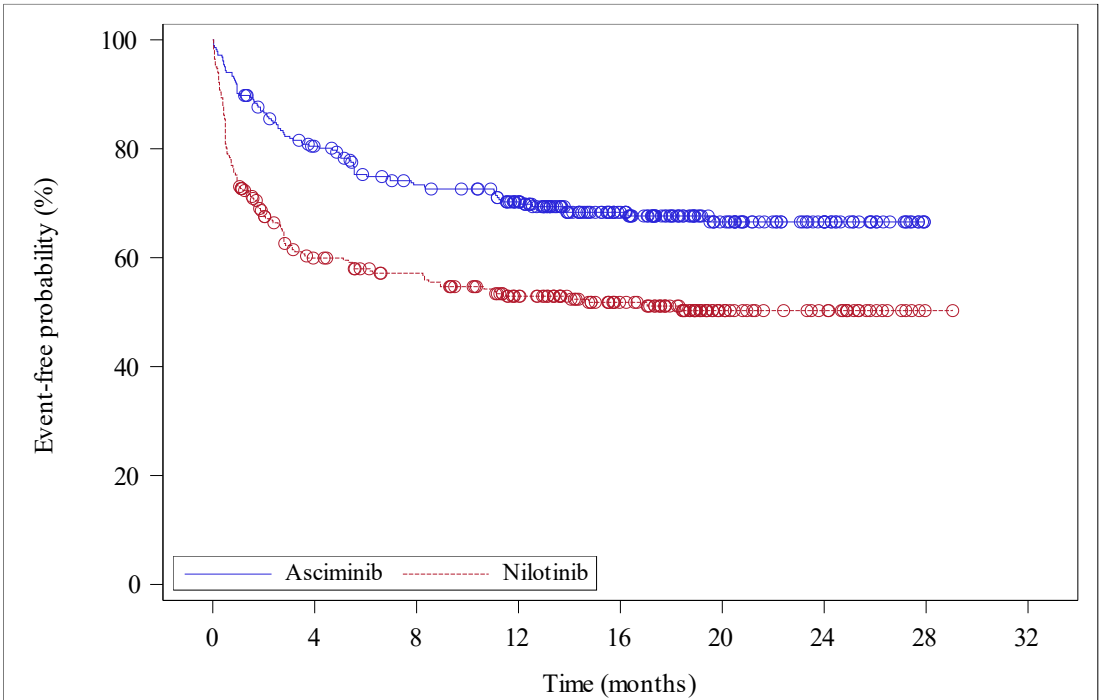
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-433: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse)“ – ASC4START



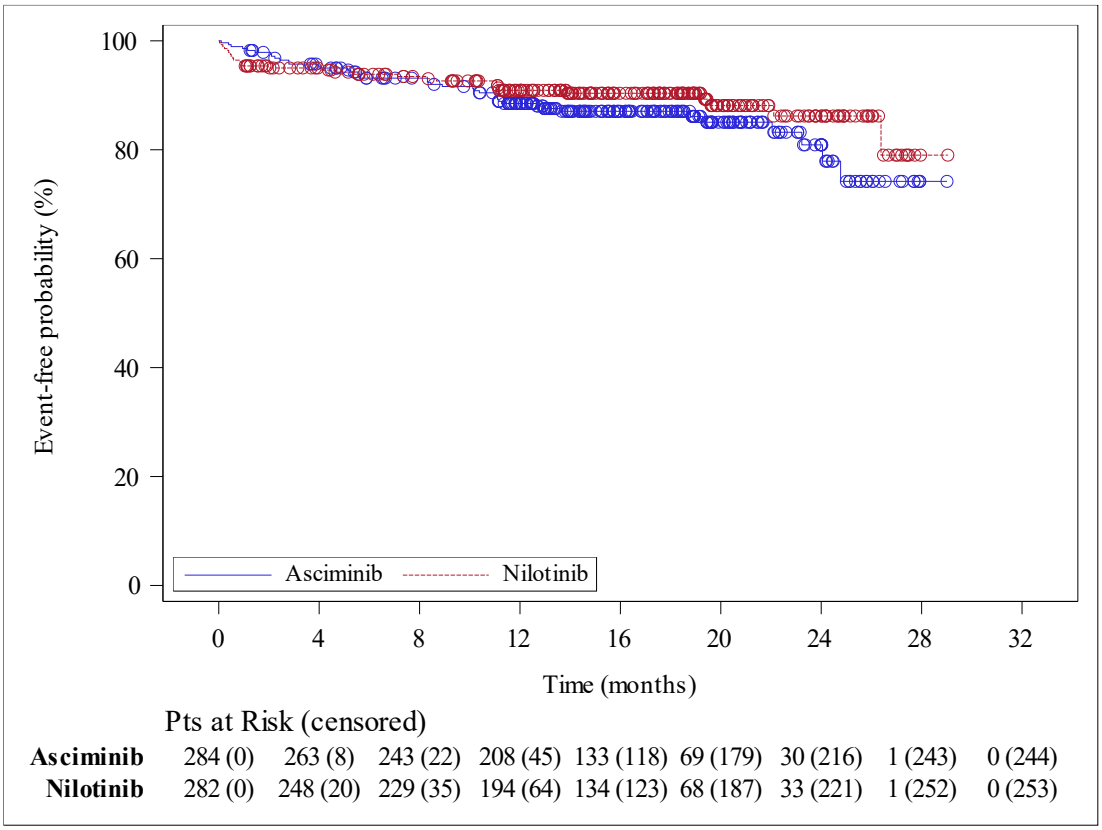
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-434: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-435: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

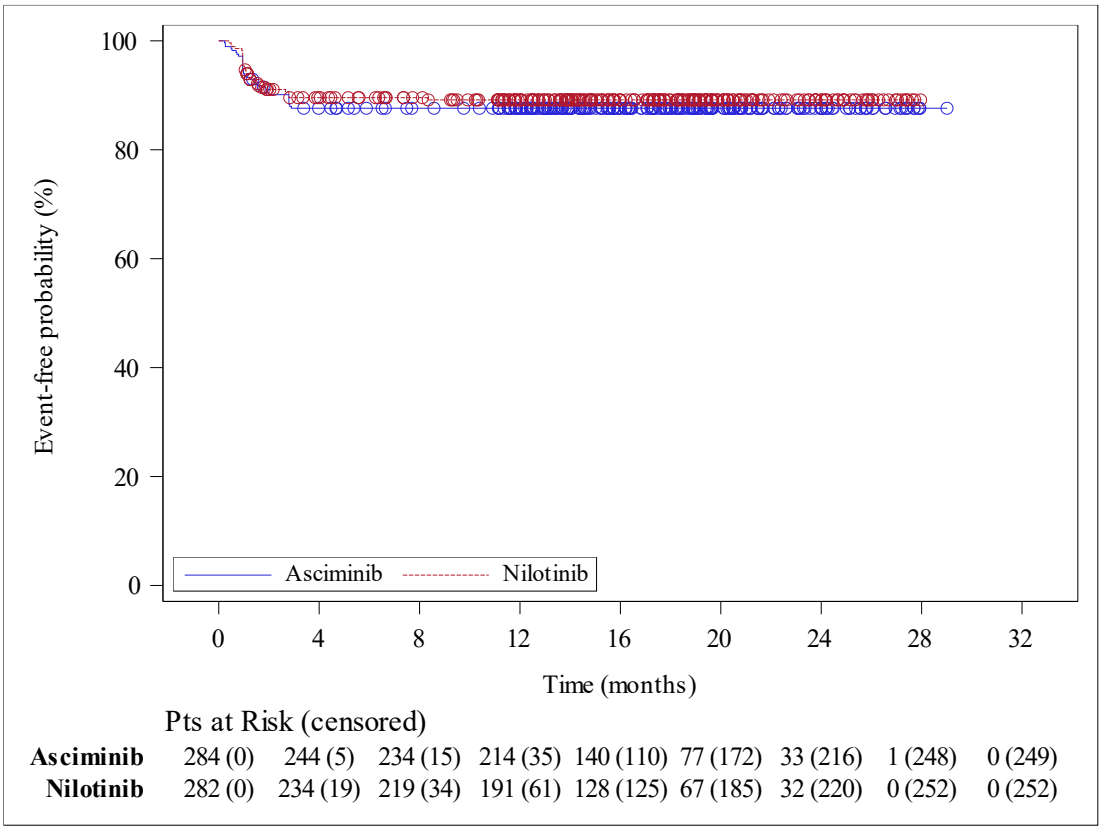
Abbildung 4-436: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Gefäßerkrankungen)“ – ASC4START

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
N*	284	282	1,14
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (12,3)	30 (10,6)	[0,70; 1,86]
			0,594
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
N*	284	282	1,90
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (4,2)	6 (2,1)	[0,71; 5,07]
			0,191
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Untersuchungen			
N*	284	282	0,40
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	21 (7,4)	48 (17,0)	[0,24; 0,68]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [22,2; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

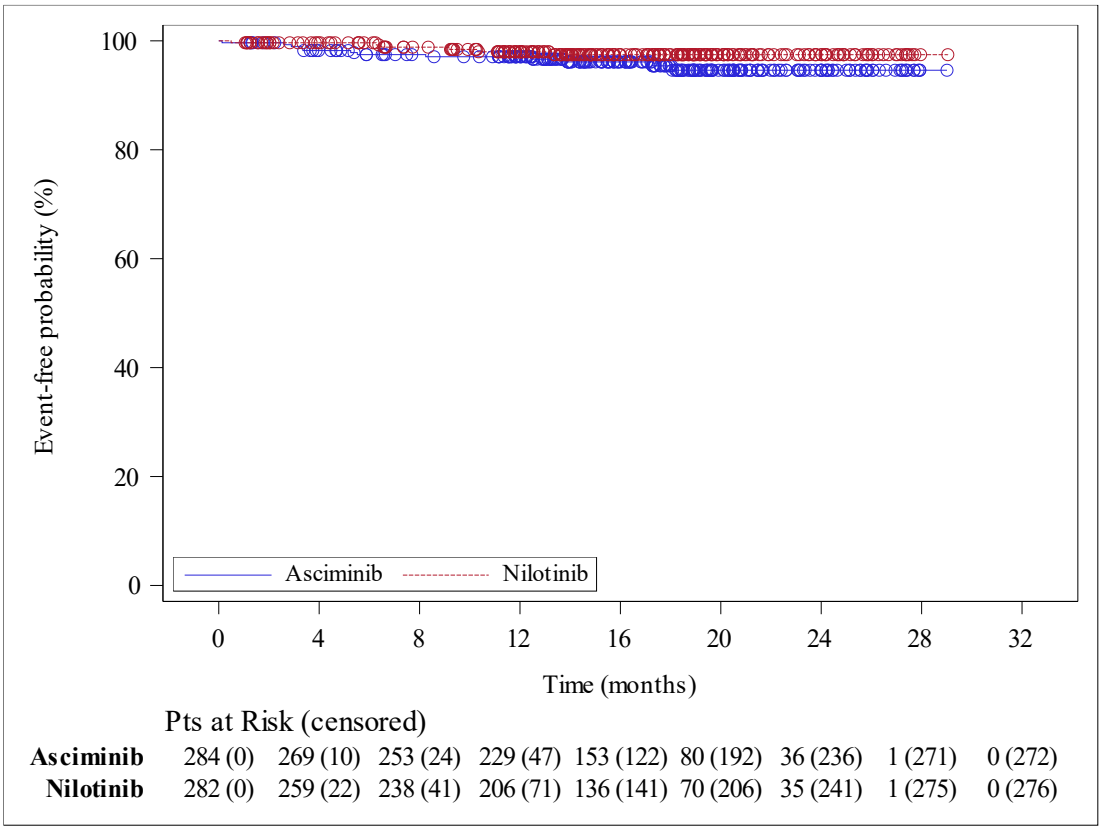
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Gefäßerkrankungen			
N*	284	282	2,65
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (6,0)	6 (2,1)	[1,04; 6,72]
			0,033
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



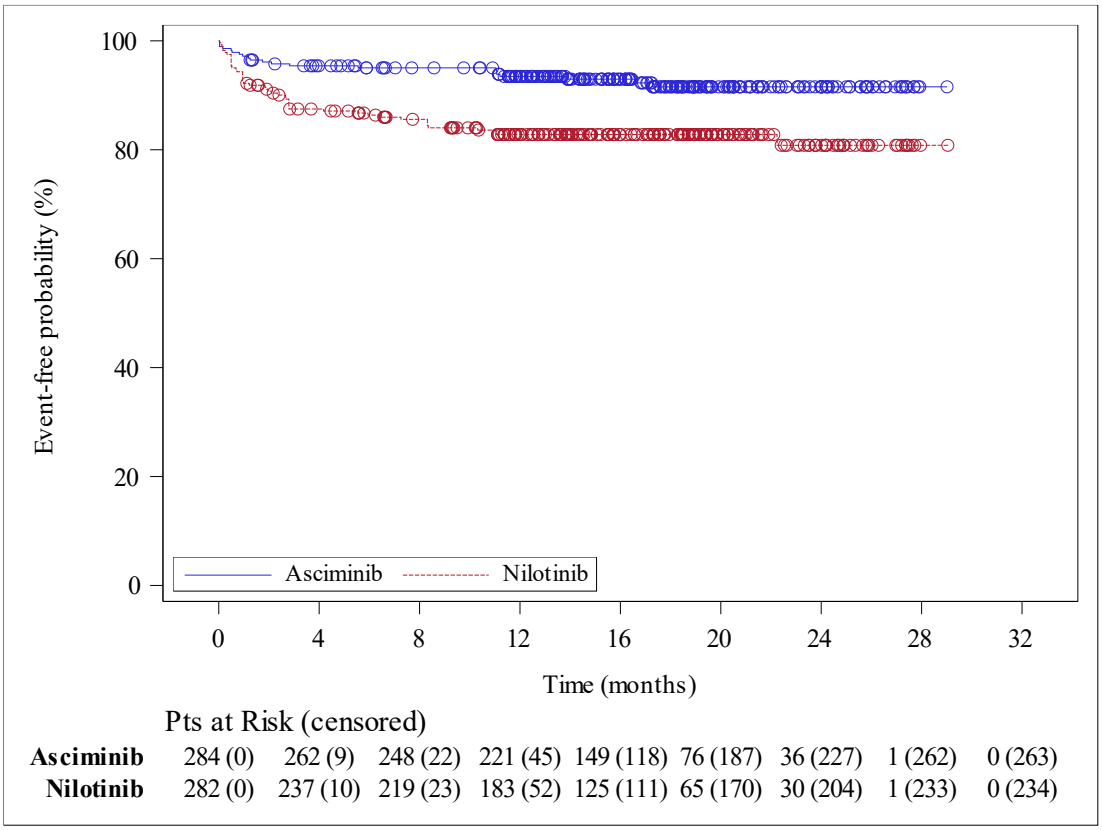
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-437: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ – ASC4START



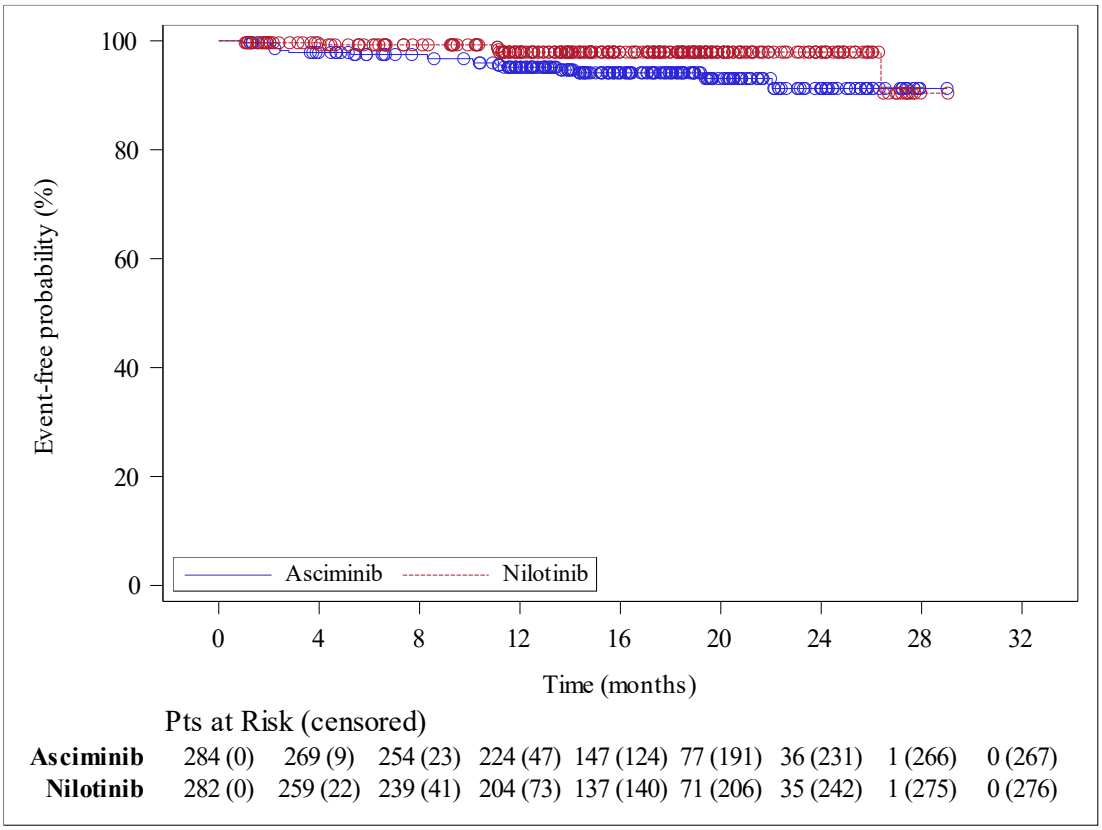
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-438: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-439: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Untersuchungen)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

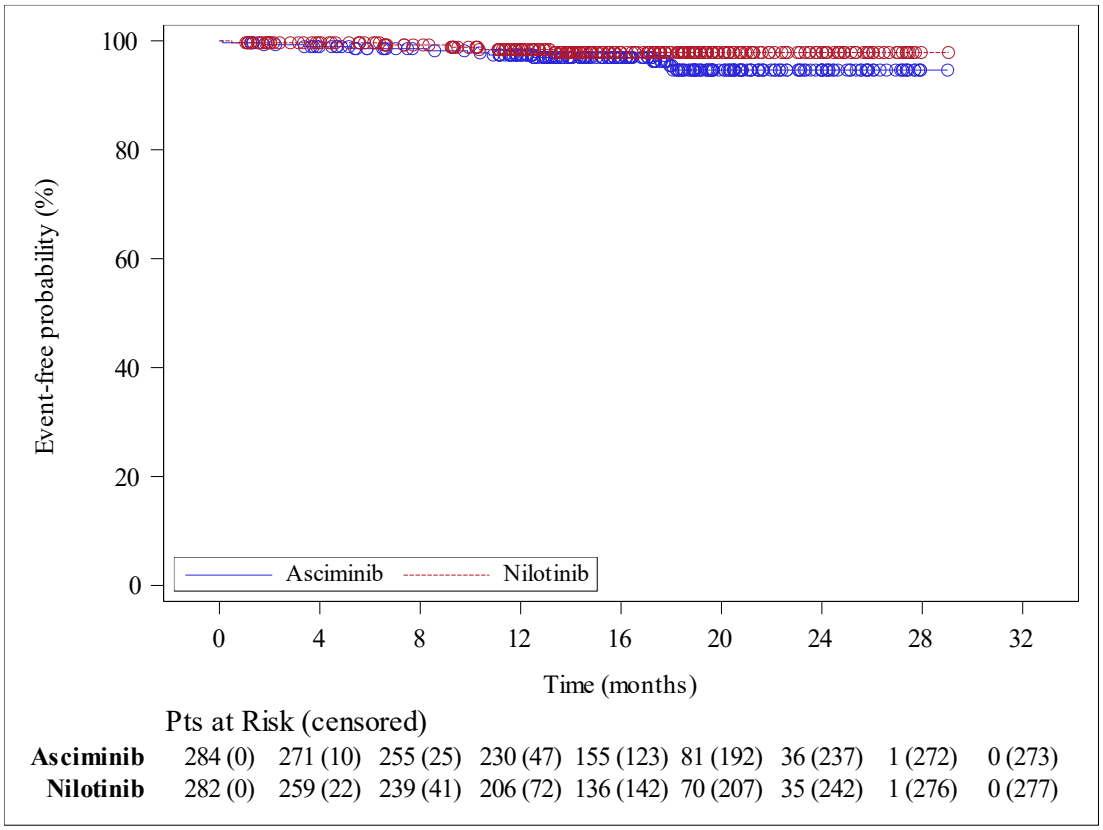
Abbildung 4-440: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Gefäßerkrankungen)“ – ASC4START

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**
	Asciminib (N = 284)	**Nilotinib (N = 282)**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
N*	284	282	2,09
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (3,9)	5 (1,8)	[0,73; 6,01]
			0,162
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse

Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-441: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC*** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI für die folgenden Ereignisse:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,50; 0,98]; 0,037
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,28; 0,84]; 0,008
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,29 [0,11; 0,80]; 0,011
- Augenerkrankungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,34; 0,84]; 0,006
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,73 [0,55; 0,97]; 0,029
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,49; 0,94]; 0,020
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,52; 0,96]; 0,028
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
  - SUE: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,09; 0,72]; 0,006

Für die verbleibenden UE nach SOC zeigten sich in der Studie ASC4FIRST keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Studie ASC4START

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC*** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Nilotinib für die folgenden Ereignisse:

- Leber- und Gallenerkrankungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,19; 0,79]; 0,007
- Untersuchungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,54; 0,92]; 0,010

- Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,24; 0,68]; < 0,001

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,41; 0,70]; < 0,001

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC*** zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von Asciminib gegenüber Nilotinib für die folgenden Ereignisse:

- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,29 [1,00; 5,23]; 0,043

- Gefäßerkrankungen:
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,65 [1,04; 6,72]; 0,033

Für die verbleibenden UE nach SOC zeigten sich in der Studie ASC4START keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Abschnitt 4.4.2.1 werden die statistisch signifikanten und für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vor- und Nachteile von Asciminib bei den Ergebnissen zu UE übergreifend eingeordnet.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Der Test auf Heterogenität war beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC*** für vereinzelte Ereignisse statistisch signifikant (grau gekennzeichnet). Für diese Ereignisse sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Für die verbleibenden Ereignisse waren

die Tests auf Heterogenität statistisch nicht signifikant und somit sind für diese Ereignisse die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Meta-Analyse zeigten sich für die folgenden Ereignisse statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich des Endpunkts ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC***:

- Herzerkrankungen:
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,10; 0,98]; 0,036

- Augenerkrankungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,47; 0,95]; 0,023

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,63; 0,99]; 0,041

- Untersuchungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,74 [0,61; 0,90]; 0,002
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,61 [0,44; 0,85]; 0,003; p_H = 0,031

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,52; 0,78]; < 0,001

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC*** zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI für die folgenden Ereignisse:

- Gefäßerkrankungen:
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,05 [1,07; 3,94]; 0,028

Für die verbleibenden UE nach SOC zeigten sich in der Studie ASC4FIRST keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Abschnitt 4.4.2.1 werden die statistisch signifikanten und für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vor- und Nachteile von Asciminib bei den Ergebnissen zu UE übergreifend eingeordnet.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
N*	480	472	0,86	0,082
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	128 (26,7)	141 (29,9)	[0,68; 1,09]	
			0,221	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	8,2 [1,4; n.b.]	2,8 [1,4; 8,9]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Herzerkrankungen				
N*	480	472	0,61	0,480
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (4,8)	34 (7,2)	[0,36; 1,04]	
			0,065	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [32,6; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [32,6; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
N*	480	472	0,61	0,030
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (2,9)	21 (4,4)	[0,31; 1,20]	
			0,146	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Endokrine Erkrankungen				
N*	480	472	1,87	0,664
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (2,5)	6 (1,3)	[0,70; 4,98]	
			0,206	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Augenerkrankungen				
N*	480	472	0,67	0,120
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	57 (11,9)	75 (15,9)	[0,47; 0,95]	
			0,023	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
N*	480	472	0,82	0,245
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	188 (39,2)	204 (43,2)	[0,67; 1,00]	
			0,053	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	3,3 [1,9; 5,4]	1,4 [0,6; 1,9]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [19,9; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
N*	480	472	0,79	0,208
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	143 (29,8)	163 (34,5)	[0,63; 0,99]	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
			0,041	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	10,8 [5,6; 16,6]	4,2 [2,3; 6,8]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Leber- und Gallenerkrankungen				
N*	480	472	0,67	0,016
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (5,4)	34 (7,2)	[0,40; 1,13]	
			0,130	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
N*	480	472	0,95	0,067
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	213 (44,4)	202 (42,8)	[0,78; 1,15]	
			0,591	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	5,9 [4,3; 7,3]	5,4 [3,8; 6,7]		
Median	24,9 [18,1; n.b.]	22,6 [16,6; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
N*	480	472	1,52	0,199
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (8,1)	24 (5,1)	[0,91; 2,53]	
			0,103	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Untersuchungen				
N*	480	472	0,74	0,599
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	190 (39,6)	225 (47,7)	[0,61; 0,90]	
			0,002	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	2,3 [1,2; 5,5]	1,0 [1,0; 1,4]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	24,8 [11,1; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
N*	480	472	0,81	0,479
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	94 (19,6)	102 (21,6)	[0,61; 1,07]	
			0,139	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	30,2 [22,0; n.b.]	25,8 [13,8; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
N*	480	472	0,91	0,029
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	178 (37,1)	179 (37,9)	[0,74; 1,12]	
			0,396	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	5,4 [2,4; 8,3]	2,8 [1,4; 4,2]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	31,0 [30,4; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
N*	480	472	0,64	0,163

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (3,3)	22 (4,7)	[0,34; 1,22]	
			0,174	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen des Nervensystems				
N*	480	472	0,92	0,672
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	121 (25,2)	117 (24,8)	[0,72; 1,19]	
			0,552	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	16,6 [11,2; 31,8]	15,3 [8,2; 28,8]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Psychiatrische Erkrankungen				
N*	480	472	1,51	0,292
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (9,6)	29 (6,1)	[0,95; 2,41]	
			0,080	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
N*	480	472	0,56	0,833
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (3,3)	26 (5,5)	[0,30; 1,05]	
			0,065	
Perzentile (Monate) [95% KI]				

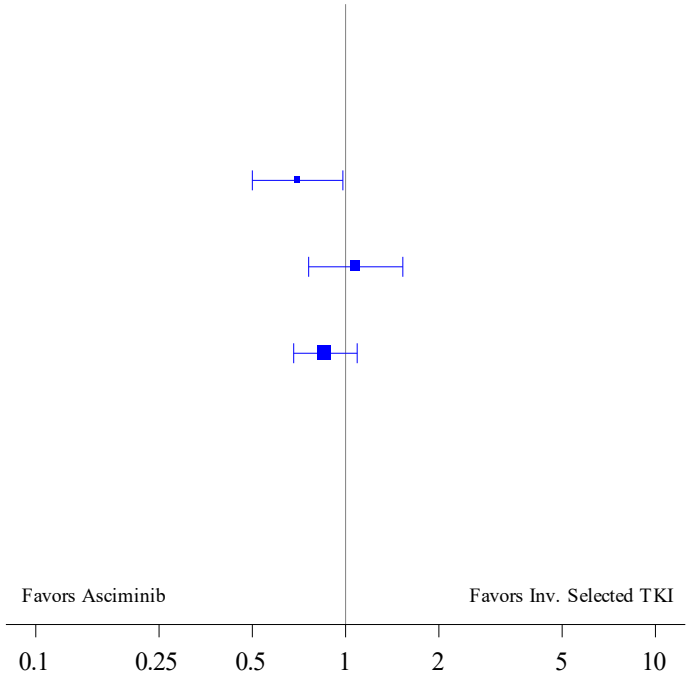
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,2; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
N*	480	472	0,94	0,763
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (7,3)	33 (7,0)	[0,59; 1,52]	
			0,814	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [29,6; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
N*	480	472	0,81	0,207
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	75 (15,6)	83 (17,6)	[0,59; 1,10]	
			0,178	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	29,2 [22,1; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
N*	480	472	0,64	0,055
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	165 (34,4)	210 (44,5)	[0,52; 0,78]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	5,6 [4,0; 7,8]	1,0 [0,7; 1,7]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [15,8; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gefäßerkrankungen				

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	1,44	0,650
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	71 (14,8)	46 (9,7)	[0,99; 2,09]	
			0,052	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	32,4 [27,6; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Blood and lymphatic system disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	62/196	81/190	0.70	0.50; 0.98	0.037
ASC4START	66/284	60/282	1.08	0.76; 1.53	0.674
Pooled Analysis	128/480	141/472	0.86	0.68; 1.09	0.221

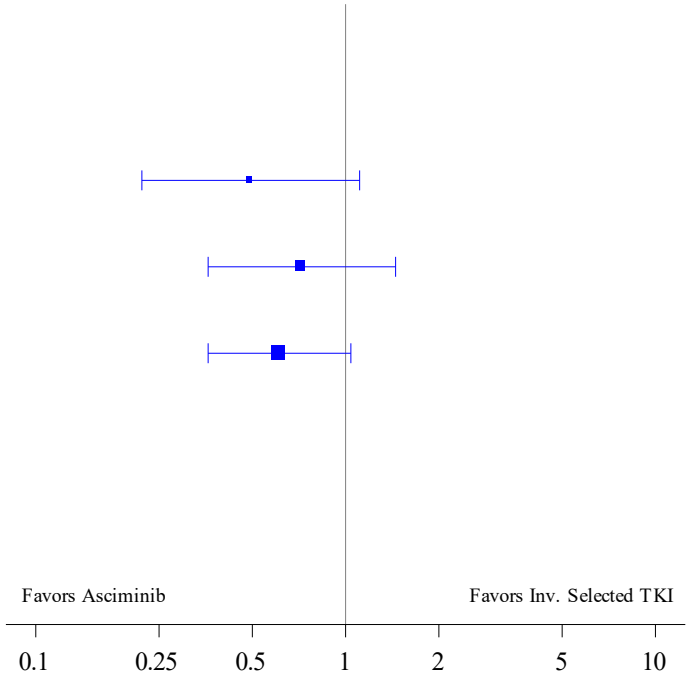


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-442: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Cardiac disorders

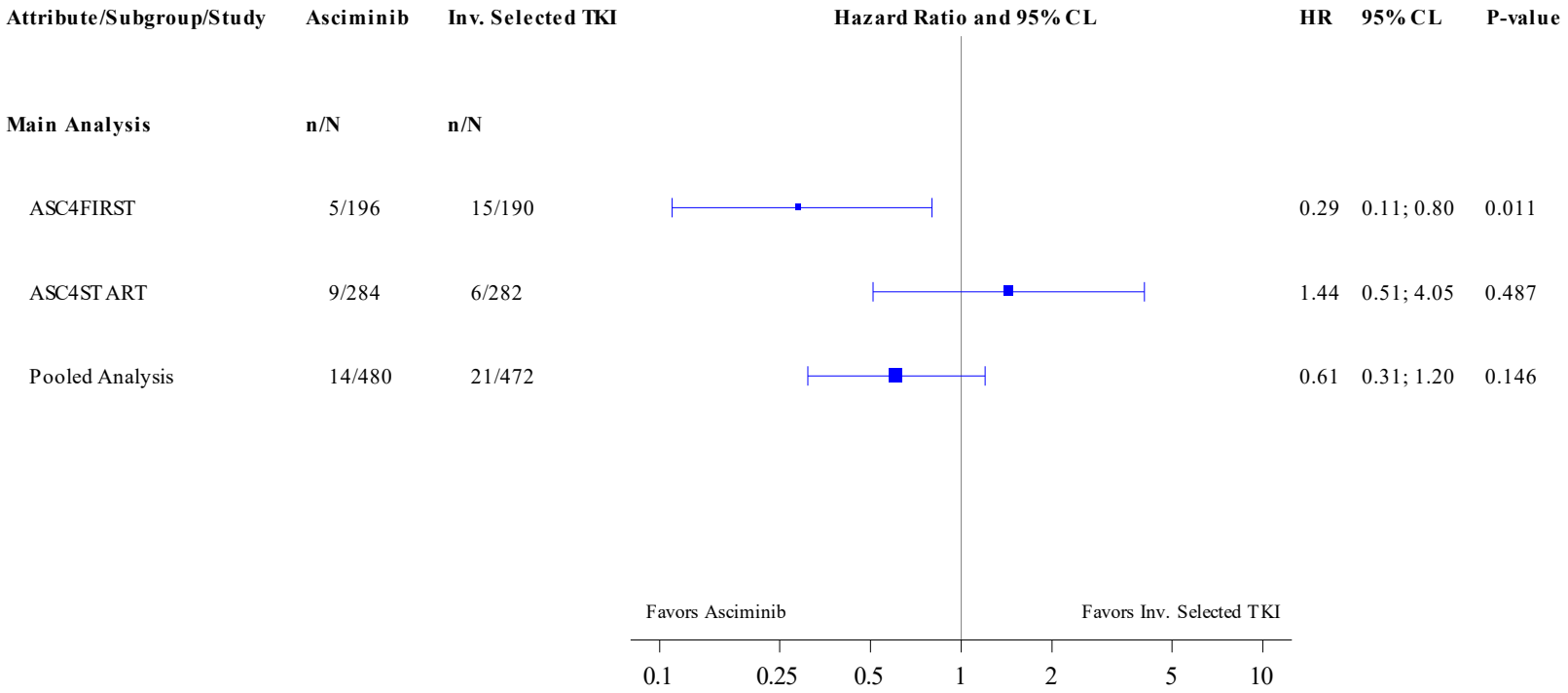
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	9/196	16/190	0.49	0.22; 1.11	0.081
ASC4START	14/284	18/282	0.72	0.36; 1.45	0.359
Pooled Analysis	23/480	34/472	0.61	0.36; 1.04	0.065



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-443: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Herzerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

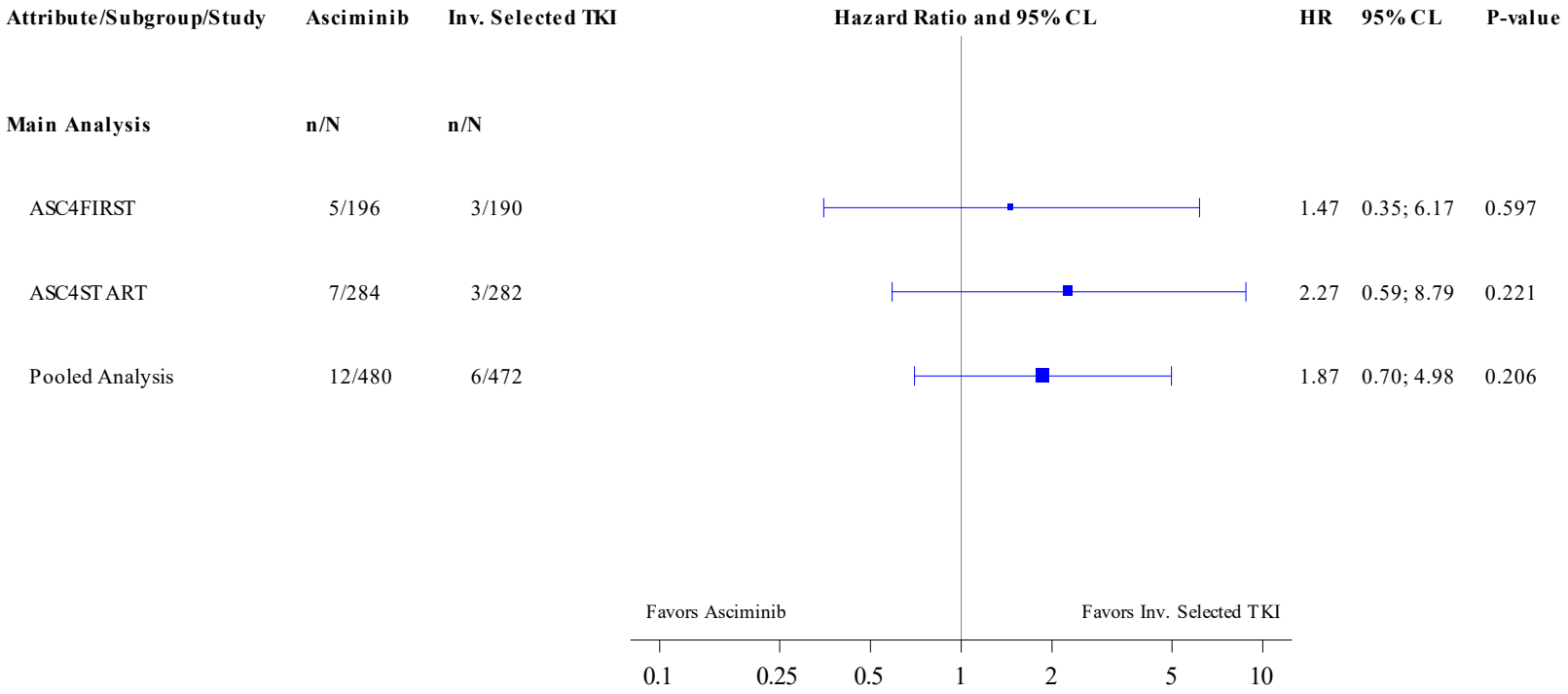
Ear and labyrinth disorders



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-444: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

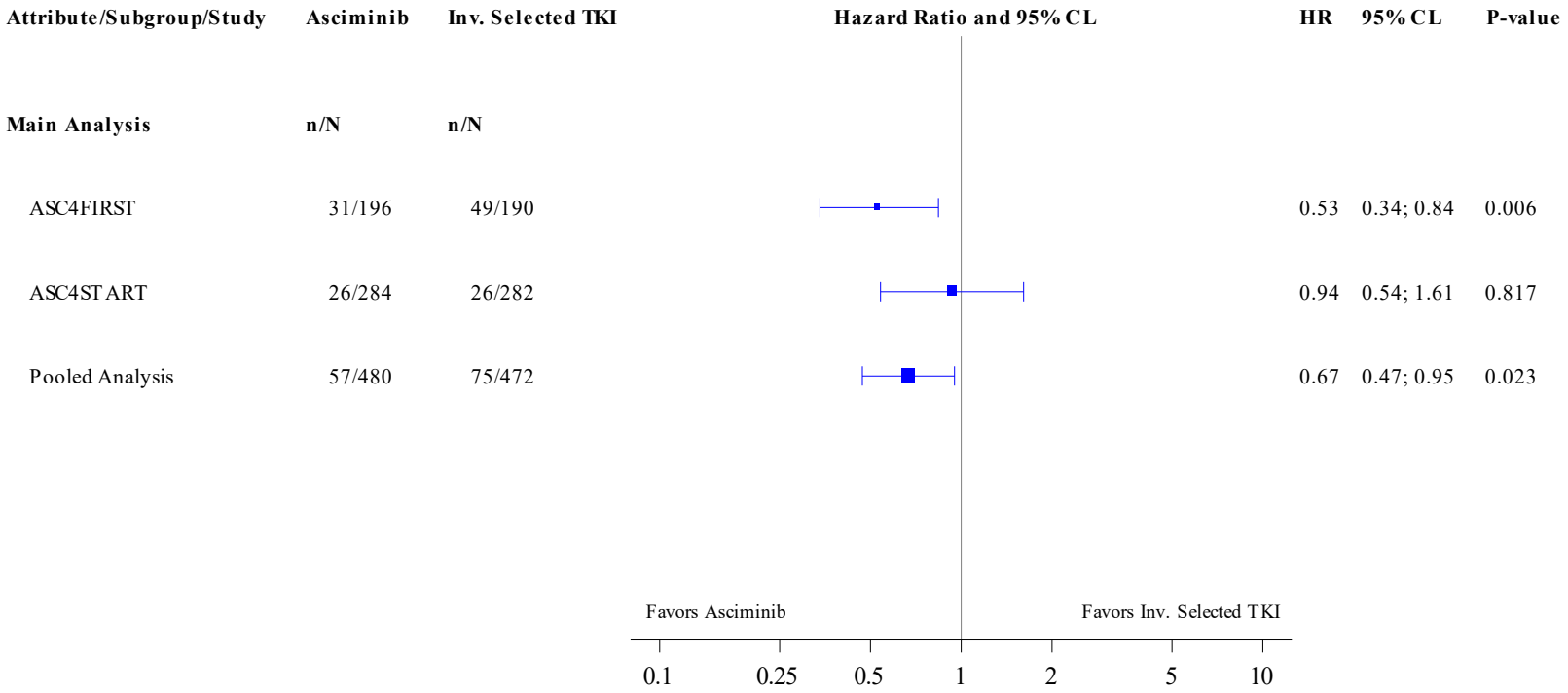
Endocrine disorders



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-445: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (endokrine Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Eye disorders

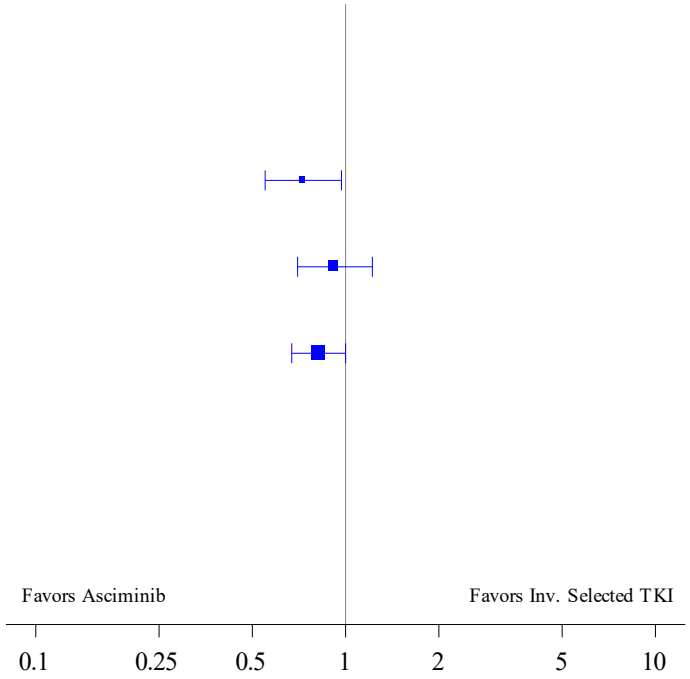


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-446: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastrointestinal disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	90/196	102/190	0.73	0.55; 0.97	0.029
ASC4START	98/284	102/282	0.92	0.70; 1.22	0.564
Pooled Analysis	188/480	204/472	0.82	0.67; 1.00	0.053

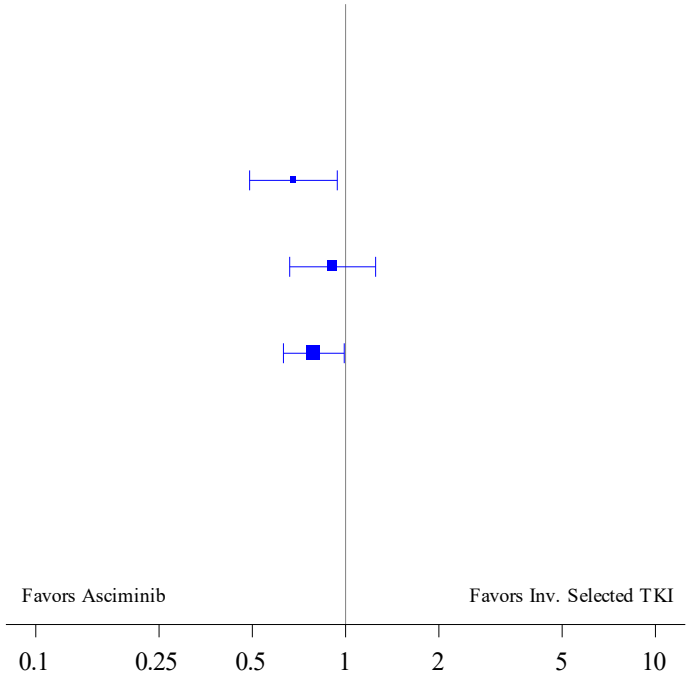


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-447: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

General disorders and administration site conditions

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	67/196	84/190	0.68	0.49; 0.94	0.020
ASC4START	76/284	79/282	0.91	0.66; 1.25	0.563
Pooled Analysis	143/480	163/472	0.79	0.63; 0.99	0.041

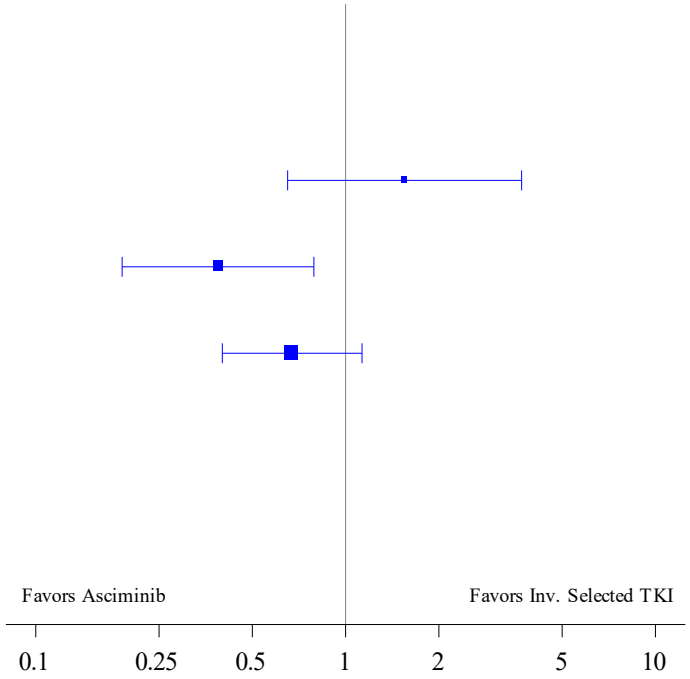


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-448: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hepatobiliary disorders

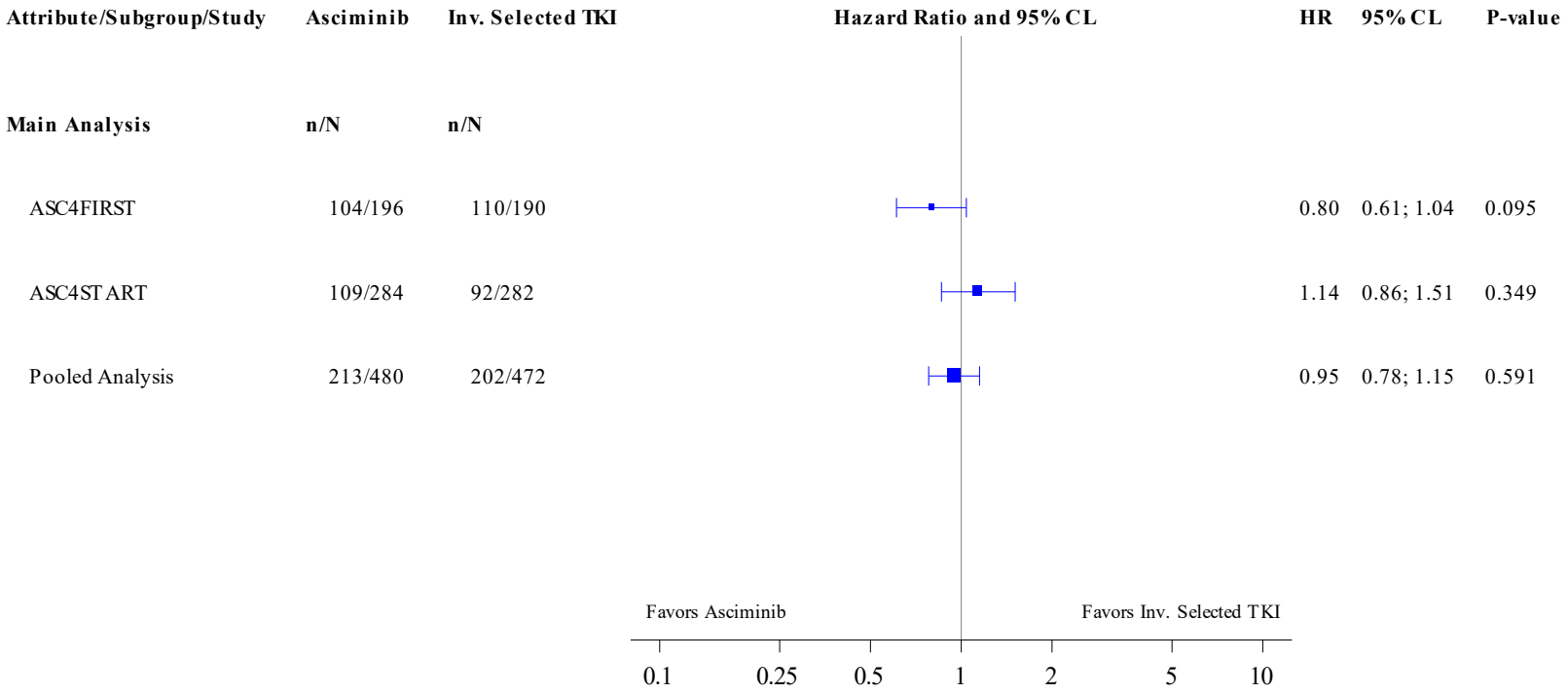
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	15/196	8/190	1.56	0.65; 3.70	0.312
ASC4START	11/284	26/282	0.39	0.19; 0.79	0.007
Pooled Analysis	26/480	34/472	0.67	0.40; 1.13	0.130



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-449: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Leber- und Gallenerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Infections and infestations

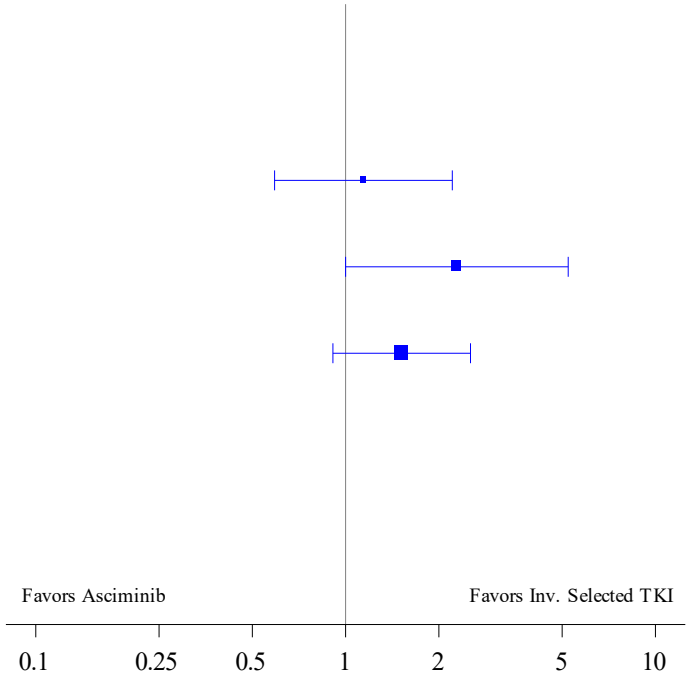


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-450: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Injury, poisoning and procedural complications

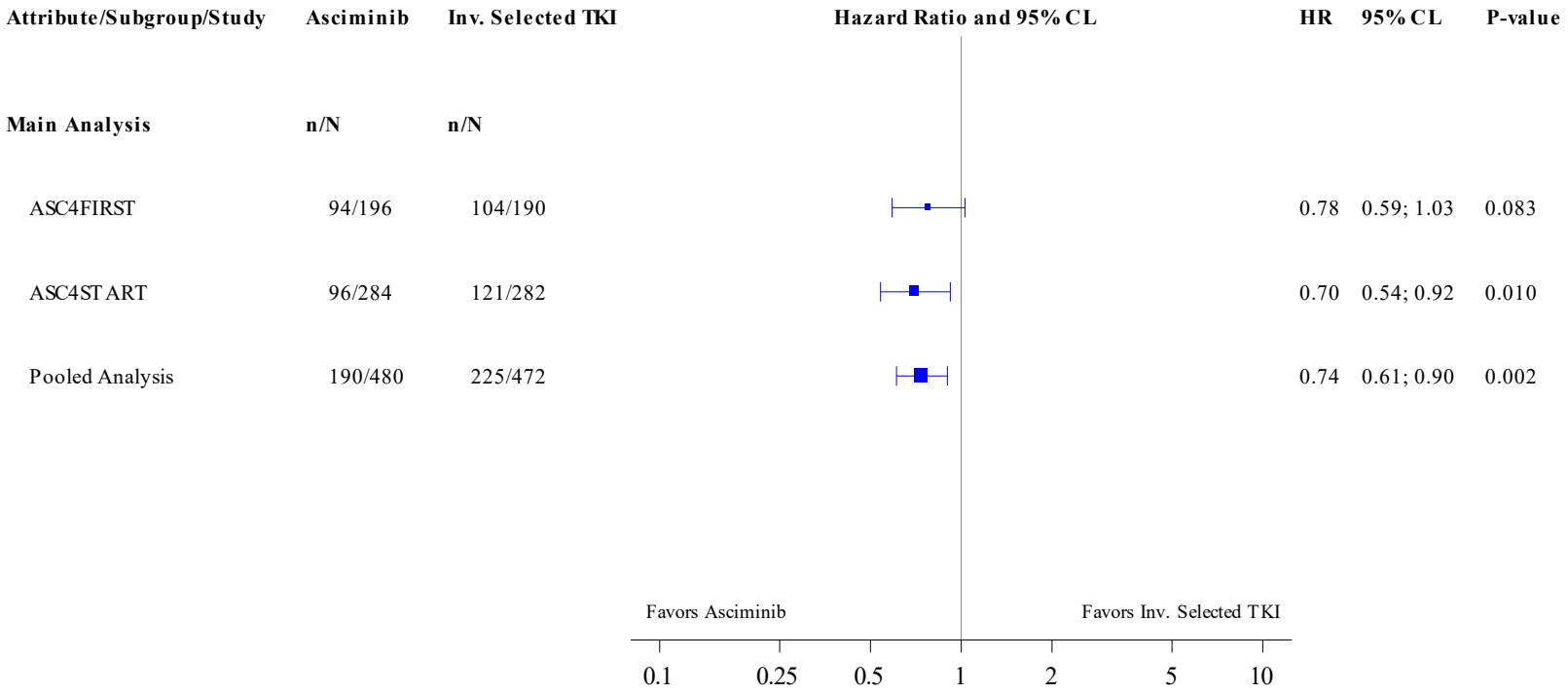
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	20/196	16/190	1.15	0.59; 2.21	0.687
ASC4START	19/284	8/282	2.29	1.00; 5.23	0.043
Pooled Analysis	39/480	24/472	1.52	0.91; 2.53	0.103



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-451: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Investigations

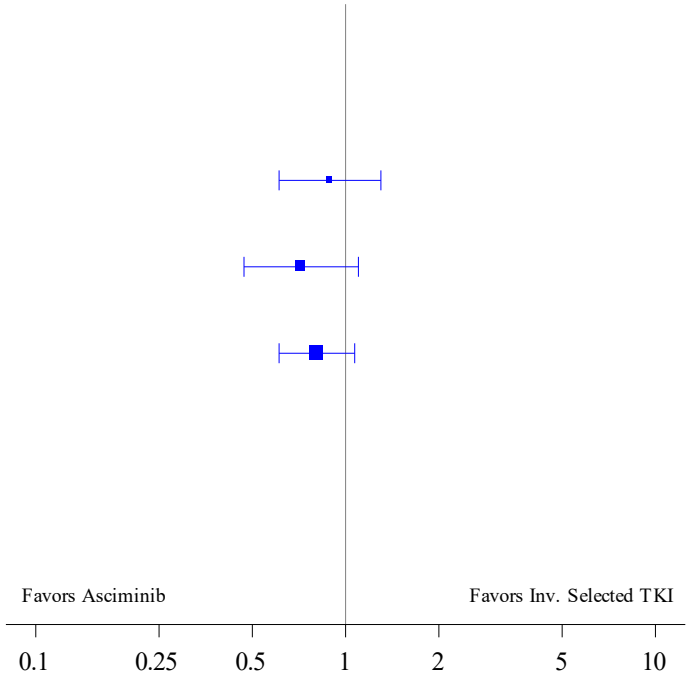


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-452: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Untersuchungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Metabolism and nutrition disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	56/196	52/190	0.89	0.61; 1.30	0.536
ASC4START	38/284	50/282	0.72	0.47; 1.10	0.129
Pooled Analysis	94/480	102/472	0.81	0.61; 1.07	0.139

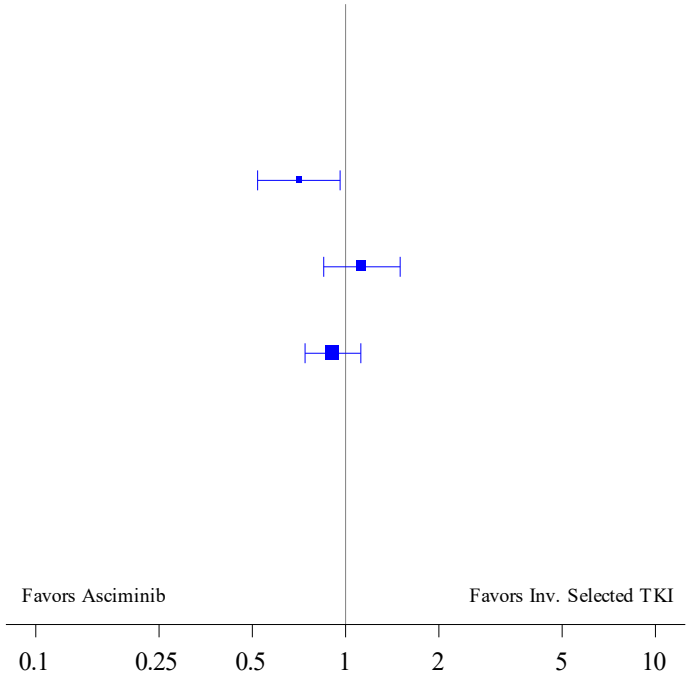


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-453: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	75/196	88/190	0.71	0.52; 0.96	0.028
ASC4START	103/284	91/282	1.13	0.85; 1.50	0.399
Pooled Analysis	178/480	179/472	0.91	0.74; 1.12	0.396

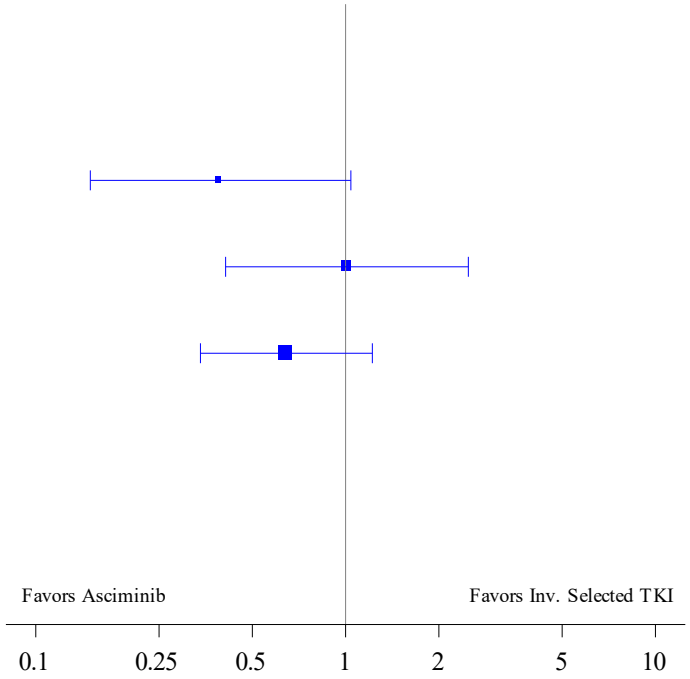


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-454: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	13/190	0.39	0.15; 1.04	0.051
ASC4START	10/284	9/282	1.01	0.41; 2.49	0.984
Pooled Analysis	16/480	22/472	0.64	0.34; 1.22	0.174

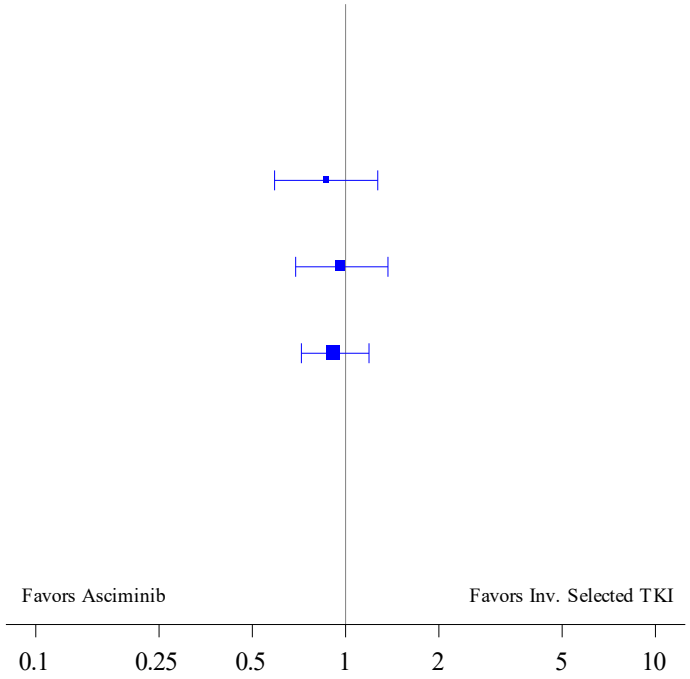


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-455: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen])“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Nervous system disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	55/196	53/190	0.87	0.59; 1.27	0.478
ASC4START	66/284	64/282	0.97	0.69; 1.37	0.870
Pooled Analysis	121/480	117/472	0.92	0.72; 1.19	0.552

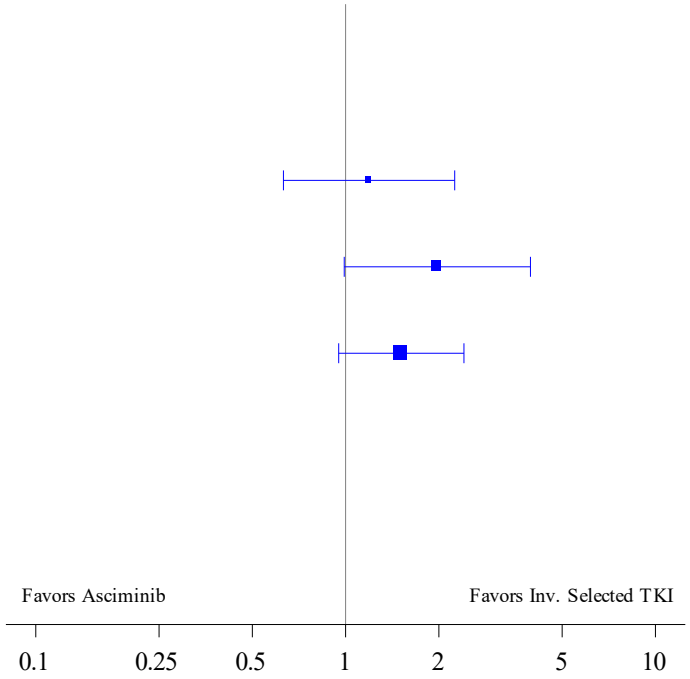


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-456: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Nervensystems)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Psychiatric disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	22/196	17/190	1.19	0.63; 2.25	0.588
ASC4START	24/284	12/282	1.97	0.99; 3.95	0.050
Pooled Analysis	46/480	29/472	1.51	0.95; 2.41	0.080

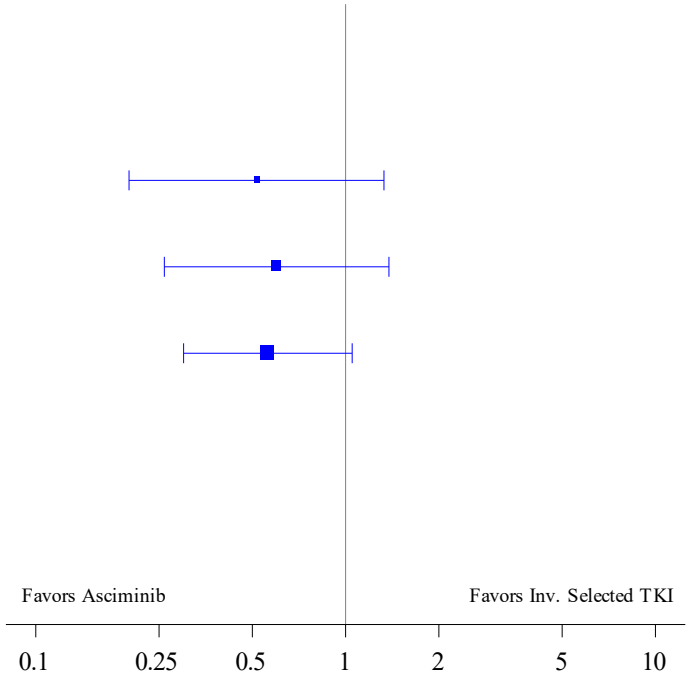


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-457: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (psychiatrische Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Renal and urinary disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	7/196	12/190	0.52	0.20; 1.33	0.164
ASC4START	9/284	14/282	0.60	0.26; 1.38	0.221
Pooled Analysis	16/480	26/472	0.56	0.30; 1.05	0.065

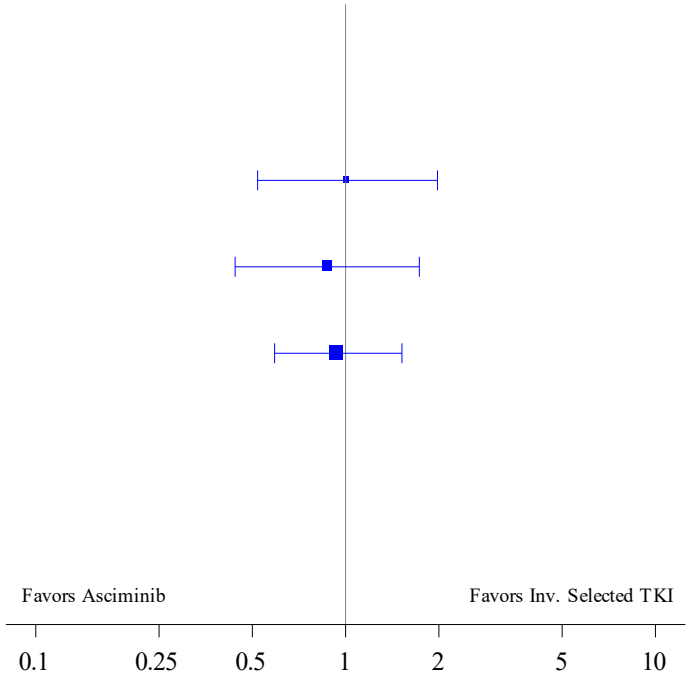


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-458: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Nieren und Harnwege)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Reproductive system and breast disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	19/196	16/190	1.01	0.52; 1.98	0.966
ASC4START	16/284	17/282	0.88	0.44; 1.73	0.705
Pooled Analysis	35/480	33/472	0.94	0.59; 1.52	0.814

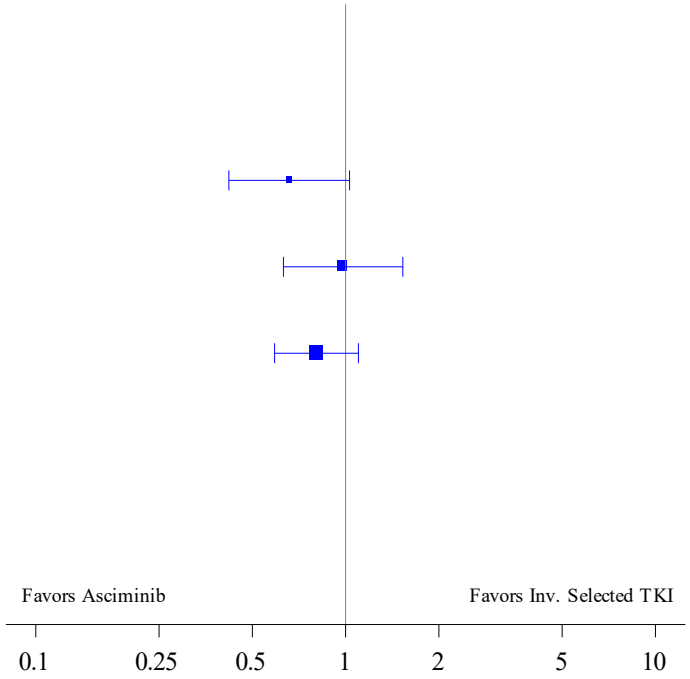


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-459: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	35/196	44/190	0.66	0.42; 1.03	0.064
ASC4START	40/284	39/282	0.98	0.63; 1.53	0.947
Pooled Analysis	75/480	83/472	0.81	0.59; 1.10	0.178

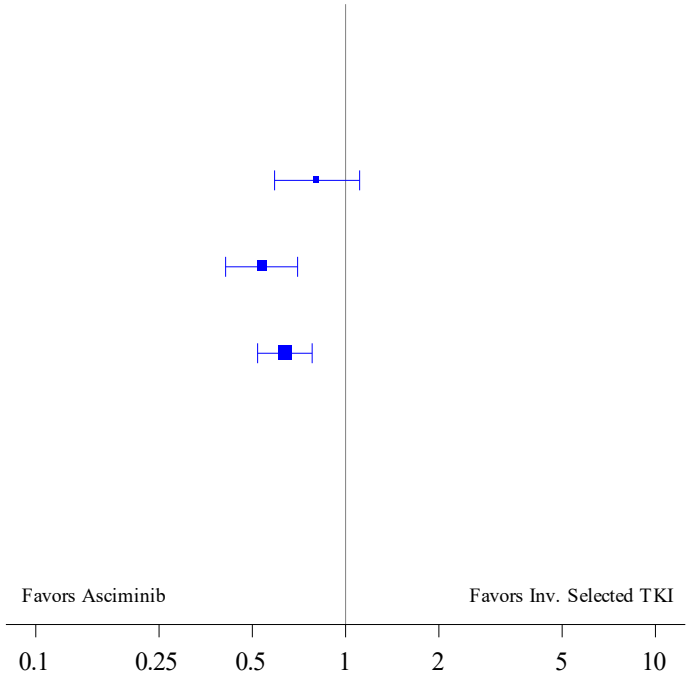


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-460: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Skin and subcutaneous tissue disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	77/196	78/190	0.81	0.59; 1.11	0.184
ASC4START	88/284	132/282	0.54	0.41; 0.70	<0.001
Pooled Analysis	165/480	210/472	0.64	0.52; 0.78	<0.001

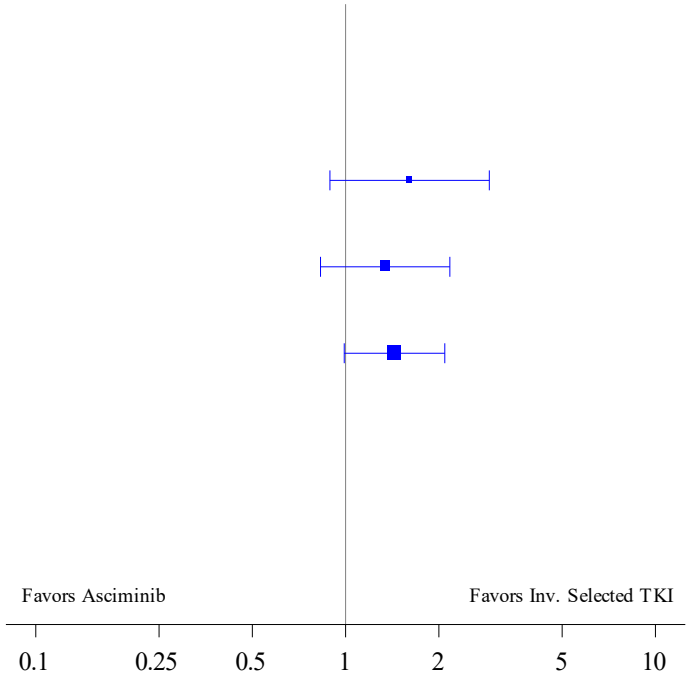


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-461: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Vascular disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	31/196	17/190	1.61	0.89; 2.91	0.116
ASC4START	40/284	29/282	1.35	0.83; 2.17	0.222
Pooled Analysis	71/480	46/472	1.44	0.99; 2.09	0.052



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-462: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Gefäßerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

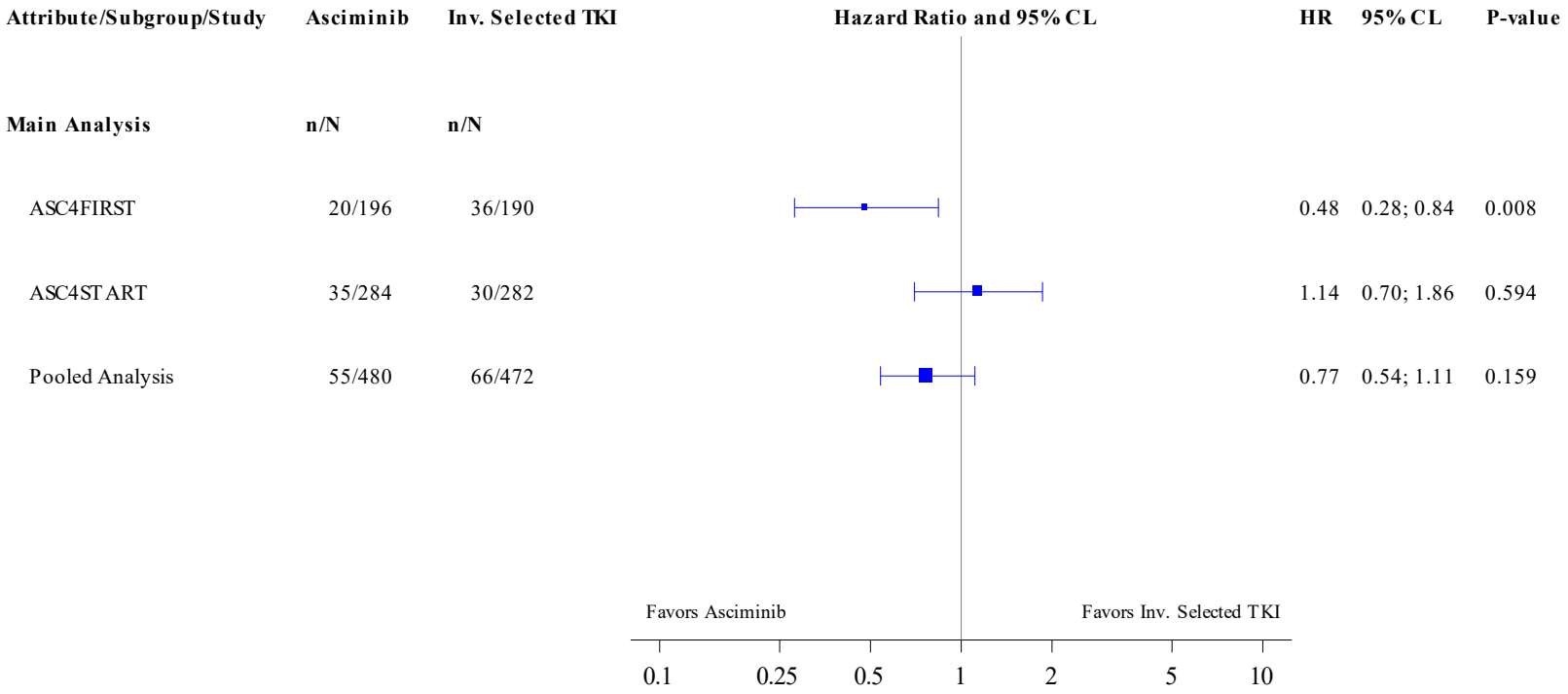
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
N*	480	472	0,77	0,022
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (11,5)	66 (14,0)	[0,54; 1,11]	
			0,159	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Herzerkrankungen				
N*	480	472	0,31	0,992
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,8)	11 (2,3)	[0,10; 0,98]	
			0,036	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
N*	480	472	0,50	0,906
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (1,5)	13 (2,8)	[0,20; 1,25]	
			0,129	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
N*	480	472	0,97	0,061
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (4,2)	18 (3,8)	[0,51; 1,83]	
			0,921	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [31,3; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Untersuchungen				
N*	480	472	0,61	0,031
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	60 (12,5)	90 (19,1)	[0,44; 0,85]	
			0,003	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [25,3; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
N*	480	472	0,60	0,262
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (1,7)	11 (2,3)	[0,24; 1,51]	
			0,277	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
N*	480	472	2,38	0,616
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (3,5)	6 (1,3)	[0,93; 6,08]	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
			0,061	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gefäßerkrankungen				
N*	480	472	2,05	0,421
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (6,3)	13 (2,8)	[1,07; 3,94]	
			0,028	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

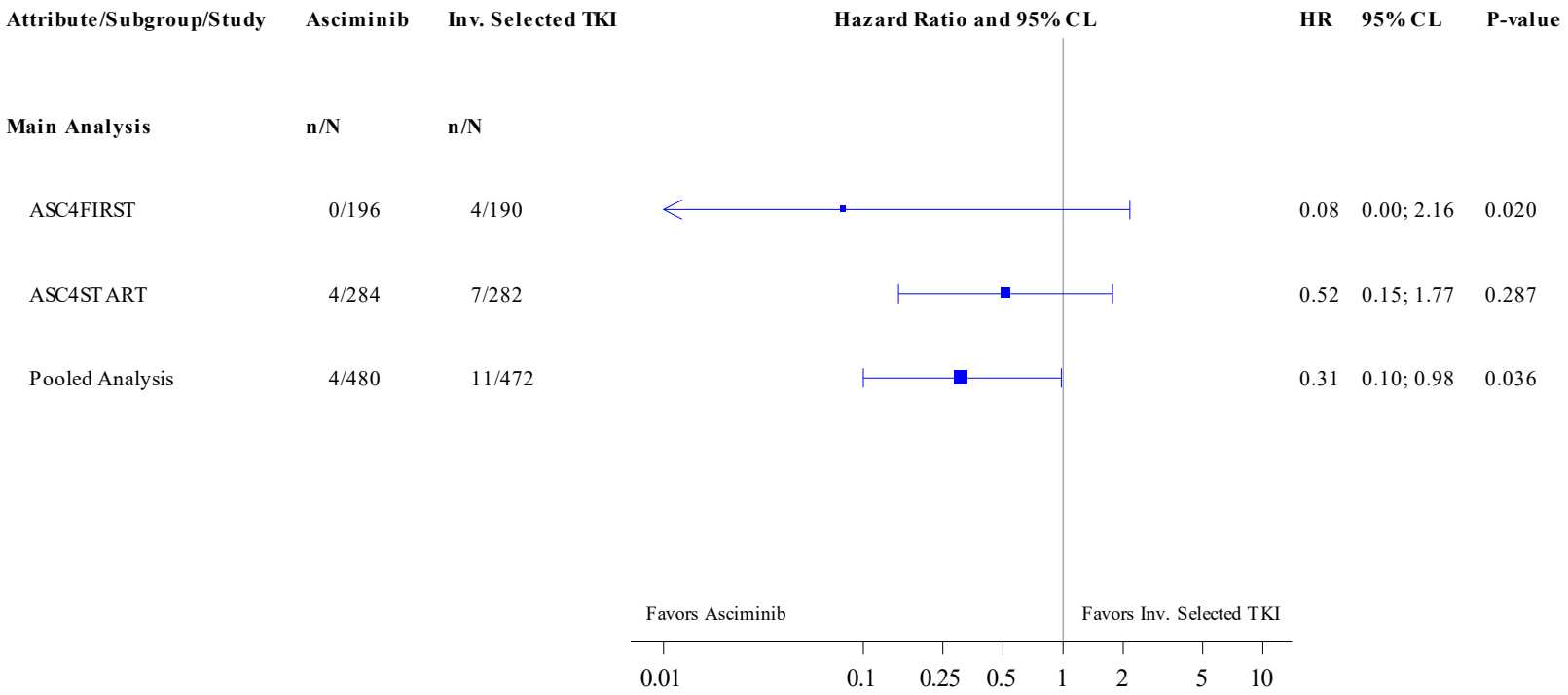
Blood and lymphatic system disorders



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-463: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Cardiac disorders

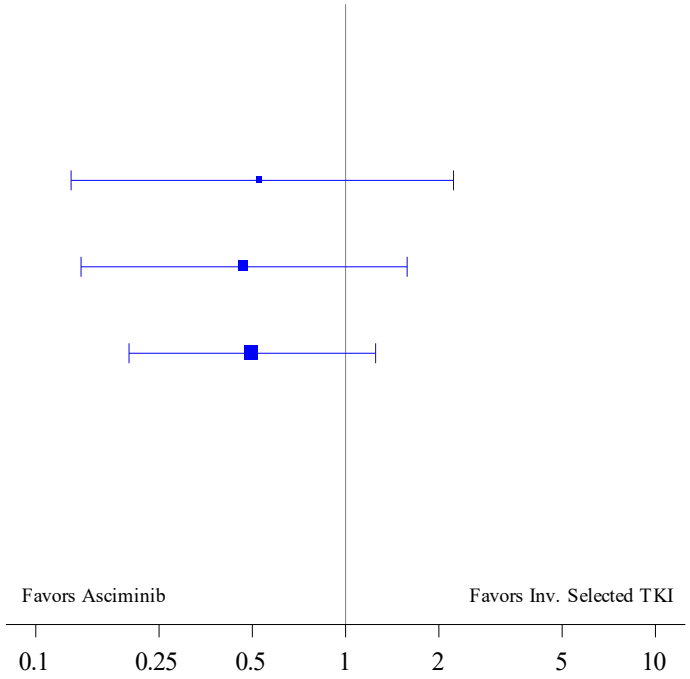


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-464: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Herzerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastrointestinal disorders

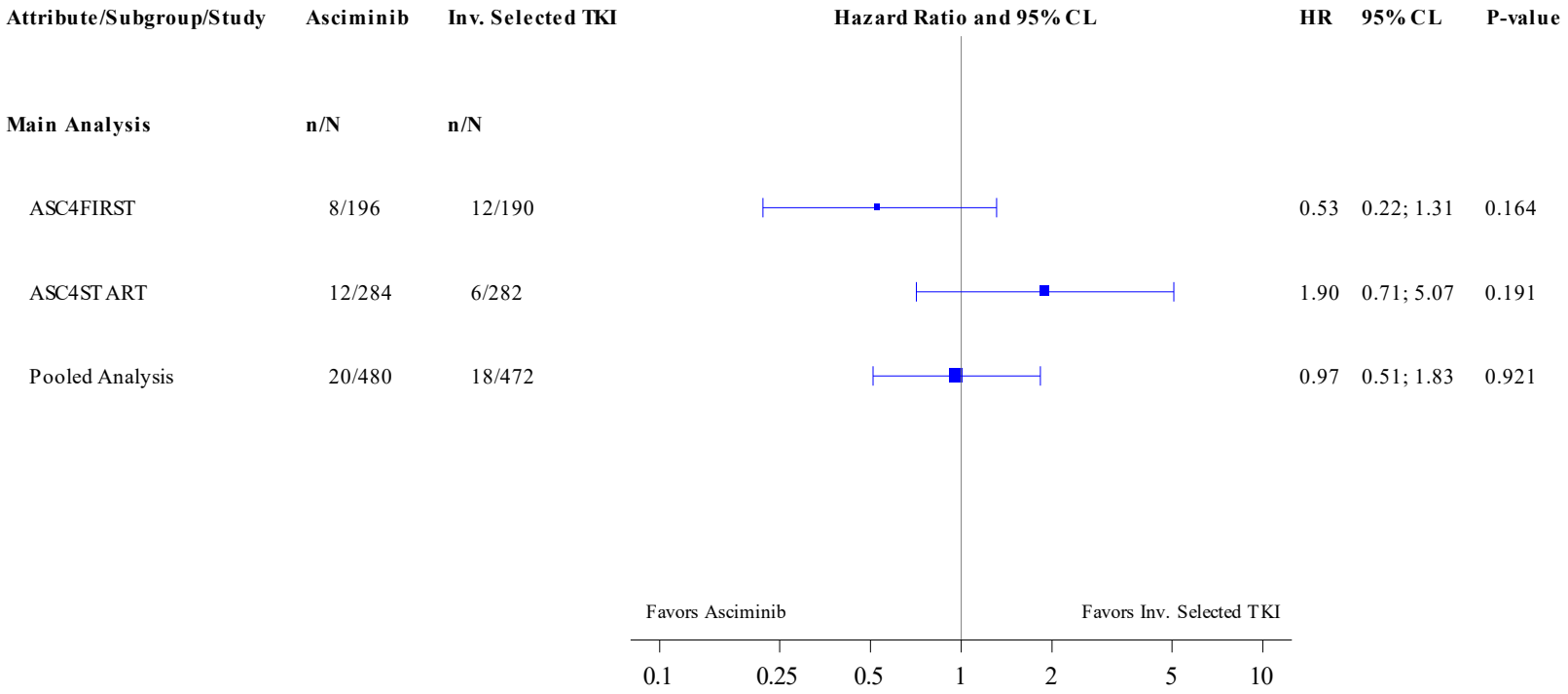
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	3/196	5/190	0.53	0.13; 2.23	0.379
ASC4START	4/284	8/282	0.47	0.14; 1.58	0.214
Pooled Analysis	7/480	13/472	0.50	0.20; 1.25	0.129



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-465: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Infections and infestations

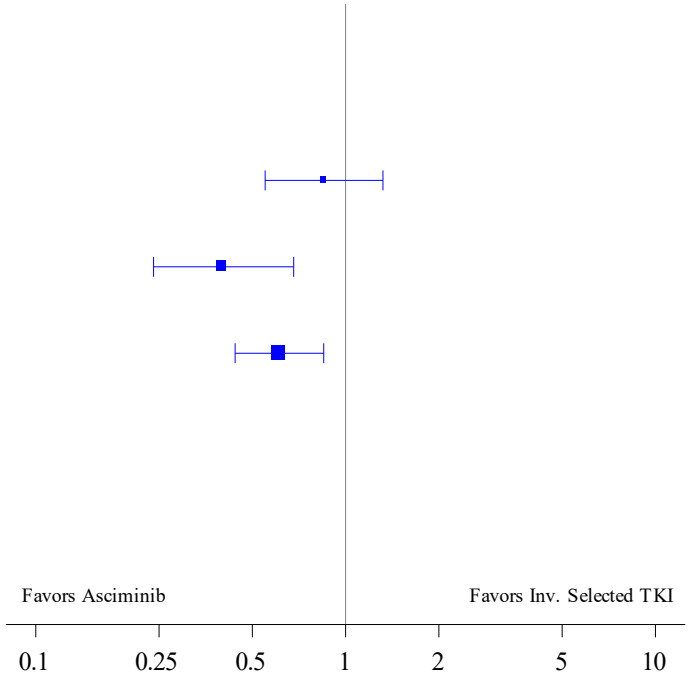


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-466: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Investigations

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	39/196	42/190	0.85	0.55; 1.32	0.464
ASC4START	21/284	48/282	0.40	0.24; 0.68	<0.001
Pooled Analysis	60/480	90/472	0.61	0.44; 0.85	0.003

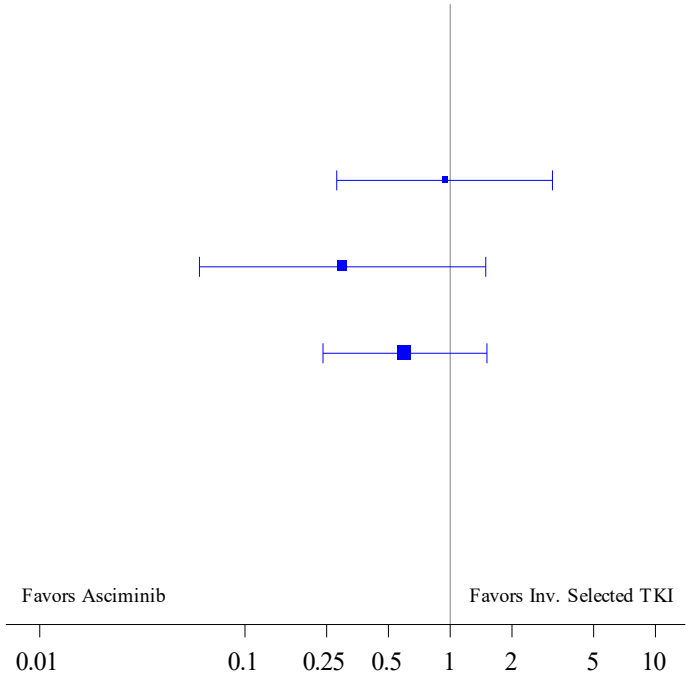


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-467: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Untersuchungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Metabolism and nutrition disorders

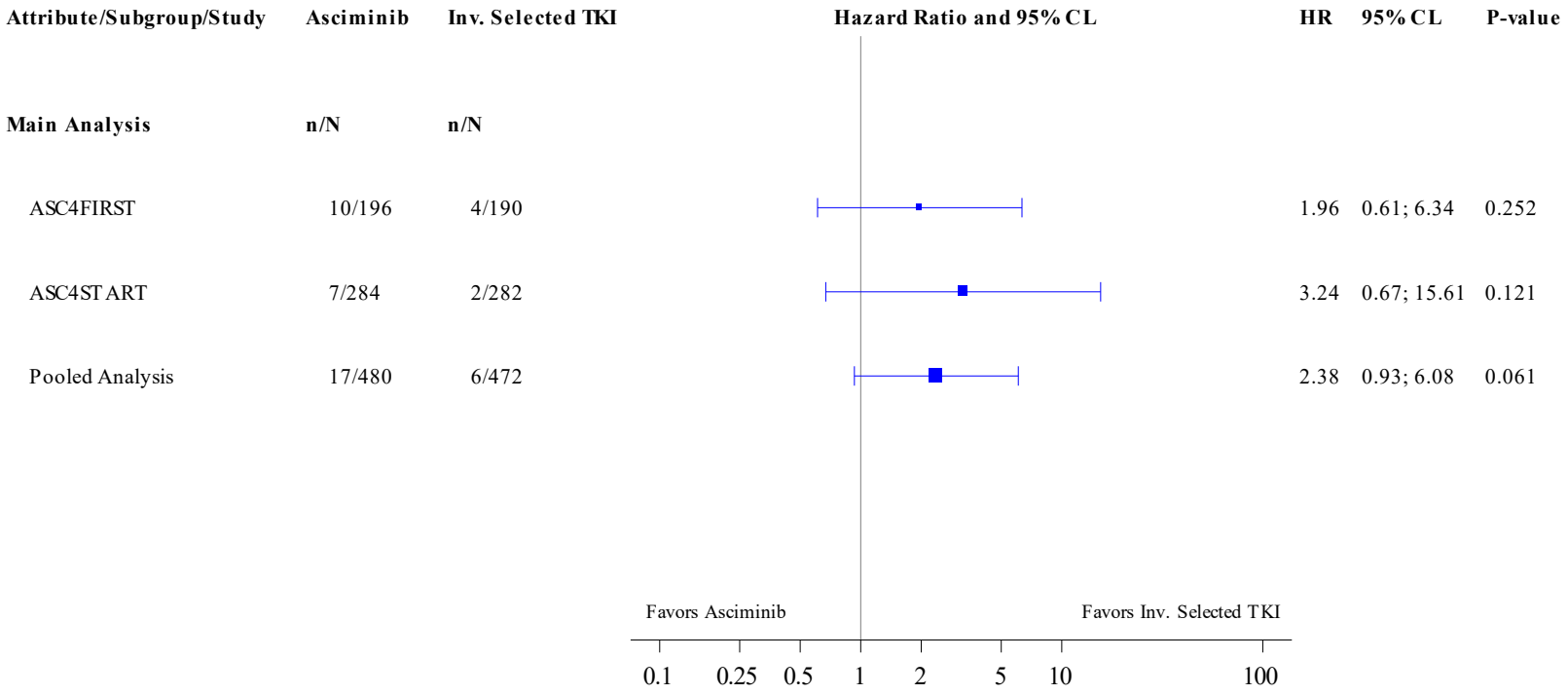
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	5/190	0.95	0.28; 3.15	0.929
ASC4START	2/284	6/282	0.30	0.06; 1.49	0.119
Pooled Analysis	8/480	11/472	0.60	0.24; 1.51	0.277



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-468: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Musculoskeletal and connective tissue disorders

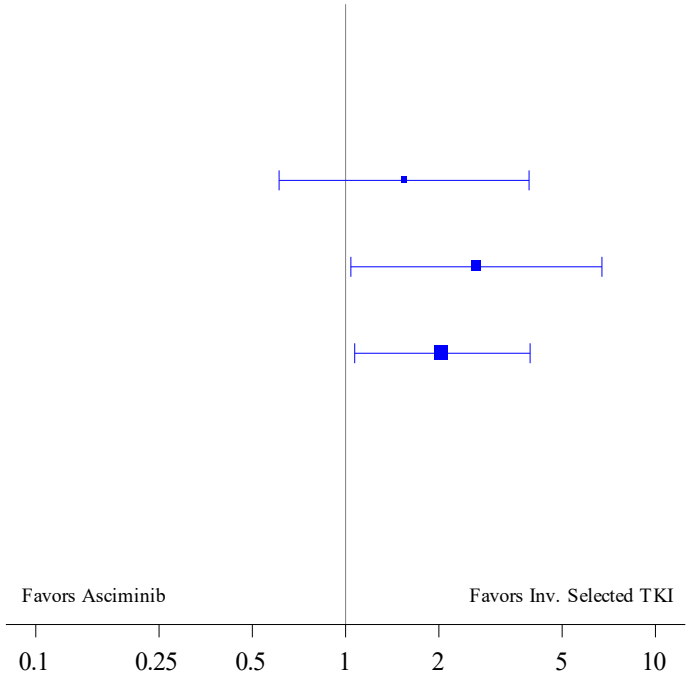


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-469: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Vascular disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	13/196	7/190	1.55	0.61; 3.91	0.354
ASC4START	17/284	6/282	2.65	1.04; 6.72	0.033
Pooled Analysis	30/480	13/472	2.05	1.07; 3.94	0.028



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-470: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Gefäßerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

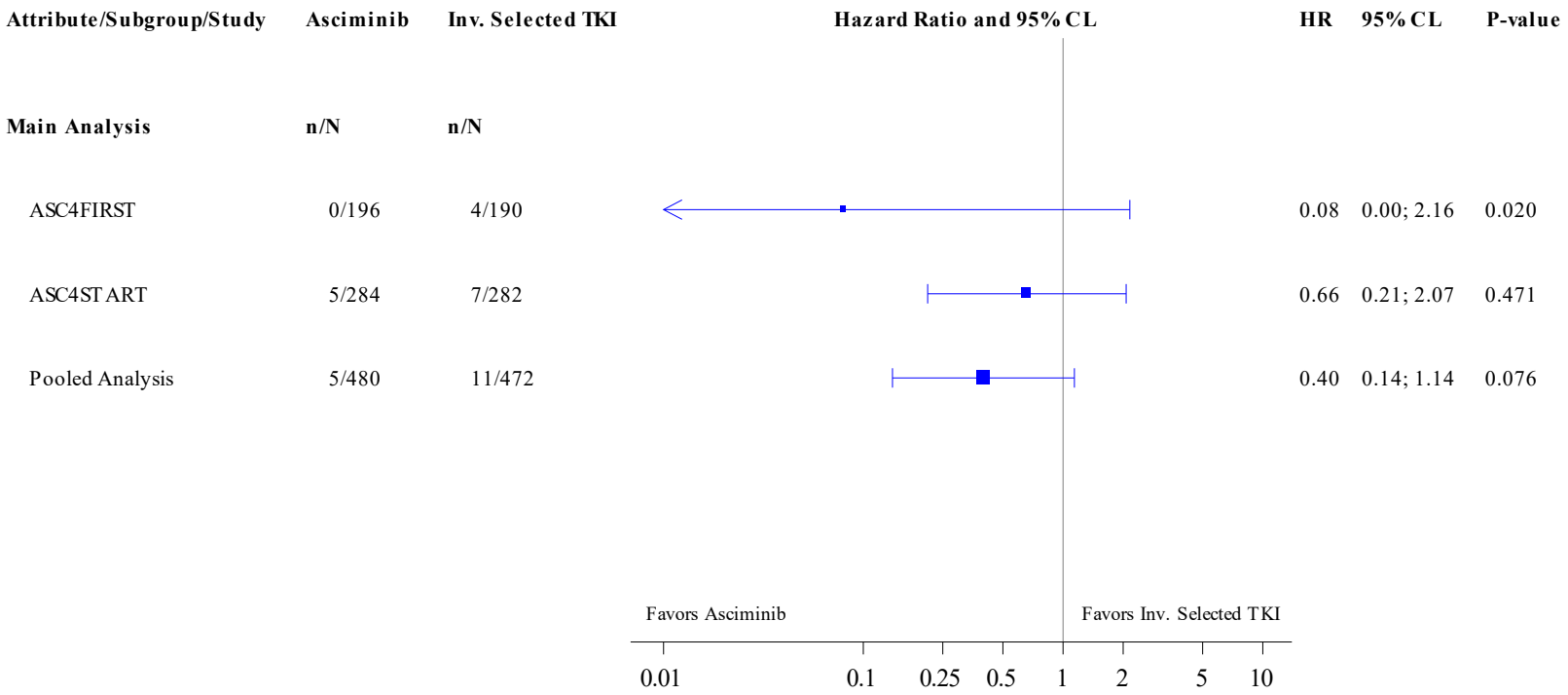
Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Herzerkrankungen				
N*	480	472	0,40	0,992
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,0)	11 (2,3)	[0,14; 1,14]	
			0,076	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
N*	480	472	0,84	0,587
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	12 (2,5)	[0,37; 1,91]	
			0,685	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
N*	480	472	0,69	0,006
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (3,3)	20 (4,2)	[0,36; 1,33]	
			0,263	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Cardiac disorders

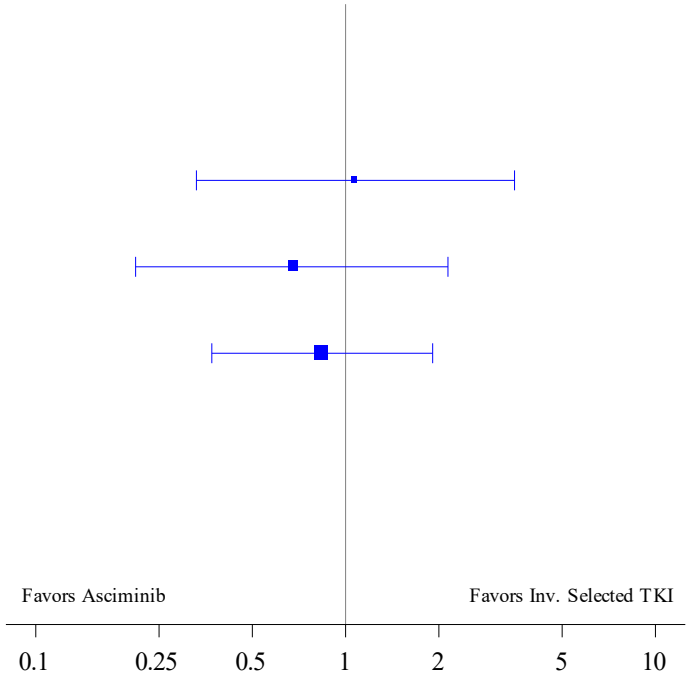


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-471: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Herzerkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastrointestinal disorders

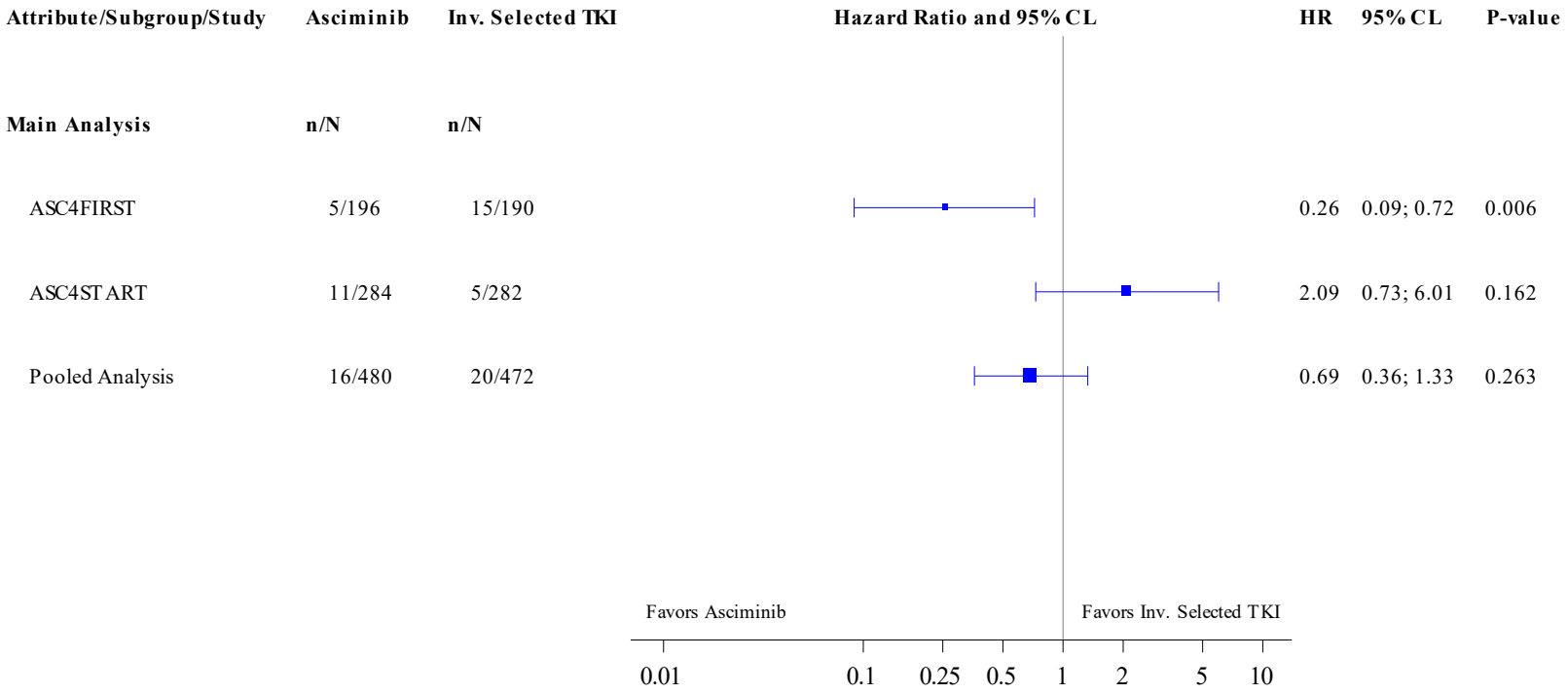
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	5/190	1.07	0.33; 3.51	0.911
ASC4START	5/284	7/282	0.68	0.21; 2.14	0.504
Pooled Analysis	11/480	12/472	0.84	0.37; 1.91	0.685



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-472: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Infections and infestations



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-473: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

4.3.1.3.15.5 UE nach PT – RCT

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse sowohl zu den Einzelstudien als auch zur Meta-Analyse dargestellt. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils schwarz und die nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse in grau dargestellt. Ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien oder aus der Meta-Analyse als bewertungsrelevant eingestuft wurden, hing vom Ergebnis des Heterogenitätstests ab:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt bewertungsrelevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

ASC4FIRST

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Abdominalschmerz			
N*	196	190	1,50
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (11,2)	13 (6,8)	[0,76; 2,99]
			0,242
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Alaninaminotransferase erhöht			
N*	196	190	0,63
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (8,7)	23 (12,1)	[0,34; 1,19]
			0,149
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Alopezie			
N*	196	190	0,28
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,0)	13 (6,8)	[0,09; 0,85]
			0,017
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Amylase erhöht			
N*	196	190	1,05

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	10 (5,3)	[0,44; 2,47]
			0,917
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Anämie			
N*	196	190	0,45
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (12,8)	49 (25,8)	[0,28; 0,73]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	13,8 [1,9; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arthralgie			
N*	196	190	1,25
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (13,3)	19 (10,0)	[0,69; 2,26]
			0,461
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Aspartataminotransferase erhöht			
N*	196	190	0,27
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	19 (10,0)	[0,11; 0,67]
			0,003

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Asthenie			
N*	196	190	0,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	11 (5,8)	[0,28; 1,75]
			0,448
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Rückenschmerzen			
N*	196	190	0,44
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	22 (11,6)	[0,21; 0,91]
			0,024
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht			
N*	196	190	0,64
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,1)	18 (9,5)	[0,31; 1,34]
			0,231
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Bilirubin im Blut erhöht			
N*	196	190	0,54
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	13 (6,8)	[0,22; 1,30]
			0,161
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht			
N*	196	190	0,84
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	12 (6,3)	[0,37; 1,89]
			0,666
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
COVID-19			
N*	196	190	0,87
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (20,9)	41 (21,6)	[0,56; 1,34]
			0,532
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [19,2; n.b.]	30,3 [9,6; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Obstipation			
N*	196	190	1,12
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (10,2)	16 (8,4)	[0,58; 2,17]
			0,731

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Husten			
N*	196	190	0,54
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,1)	19 (10,0)	[0,26; 1,12]
			0,095
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Diarrhö			
N*	196	190	0,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (17,3)	48 (25,3)	[0,40; 0,97]
			0,034
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	18,8 [5,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Trockenes Auge			
N*	196	190	1,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,1)	9 (4,7)	[0,64; 3,42]
			0,358
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Trockene Haut			
N*	196	190	1,25
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	8 (4,2)	[0,50; 3,12]
			0,629
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Dyspepsie			
N*	196	190	0,70
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (4,6)	11 (5,8)	[0,29; 1,70]
			0,430
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gesichtsödem			
N*	196	190	0,05
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	10 (5,3)	[0,00; 0,92]
			0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ermüdung			
N*	196	190	0,82
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (15,3)	33 (17,4)	[0,50; 1,35]
			0,430

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [29,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gamma-Glutamyltransferase erhöht			
N*	196	190	1,25
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,1)	10 (5,3)	[0,56; 2,83]
			0,584
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Kopfschmerzen			
N*	196	190	0,98
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (16,8)	30 (15,8)	[0,59; 1,61]
			0,939
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hyperlipidämie			
N*	196	190	1,31
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	7 (3,7)	[0,51; 3,40]
			0,576
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Hypertonie			
N*	196	190	1,68
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,7)	10 (5,3)	[0,78; 3,64]
			0,181
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hypertriglyzeridämie			
N*	196	190	3,44
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	3 (1,6)	[0,96; 12,32]
			0,044
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hyperurikämie			
N*	196	190	1,19
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,1)	9 (4,7)	[0,50; 2,84]
			0,687
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hypokalzämie			
N*	196	190	0,56
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	10 (5,3)	[0,20; 1,54]
			0,252

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hypophosphatämie			
N*	196	190	0,07
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	12 (6,3)	[0,01; 0,58]
			0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Grippeähnliche Erkrankung			
N*	196	190	0,40
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	10 (5,3)	[0,14; 1,19]
			0,088
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Leukopenie			
N*	196	190	0,82
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (8,7)	20 (10,5)	[0,43; 1,56]
			0,537
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Lipase erhöht			
N*	196	190	0,85
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (13,8)	29 (15,3)	[0,50; 1,44]
			0,538
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Lymphozytenzahl erniedrigt			
N*	196	190	0,66
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	15 (7,9)	[0,29; 1,46]
			0,297
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Muskelspasmen			
N*	196	190	0,22
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	23 (12,1)	[0,09; 0,55]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myalgie			
N*	196	190	0,83
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (15,8)	33 (17,4)	[0,51; 1,36]
			0,470

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	31,0 [31,0; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Nasopharyngitis			
N*	196	190	1,03
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,1)	13 (6,8)	[0,49; 2,20]
			0,932
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Übelkeit			
N*	196	190	0,48
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,7)	34 (17,9)	[0,27; 0,85]
			0,010
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [19,3; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Neutropenie			
N*	196	190	0,59
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	21 (10,7)	33 (17,4)	[0,34; 1,03]
			0,060
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [24,8; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

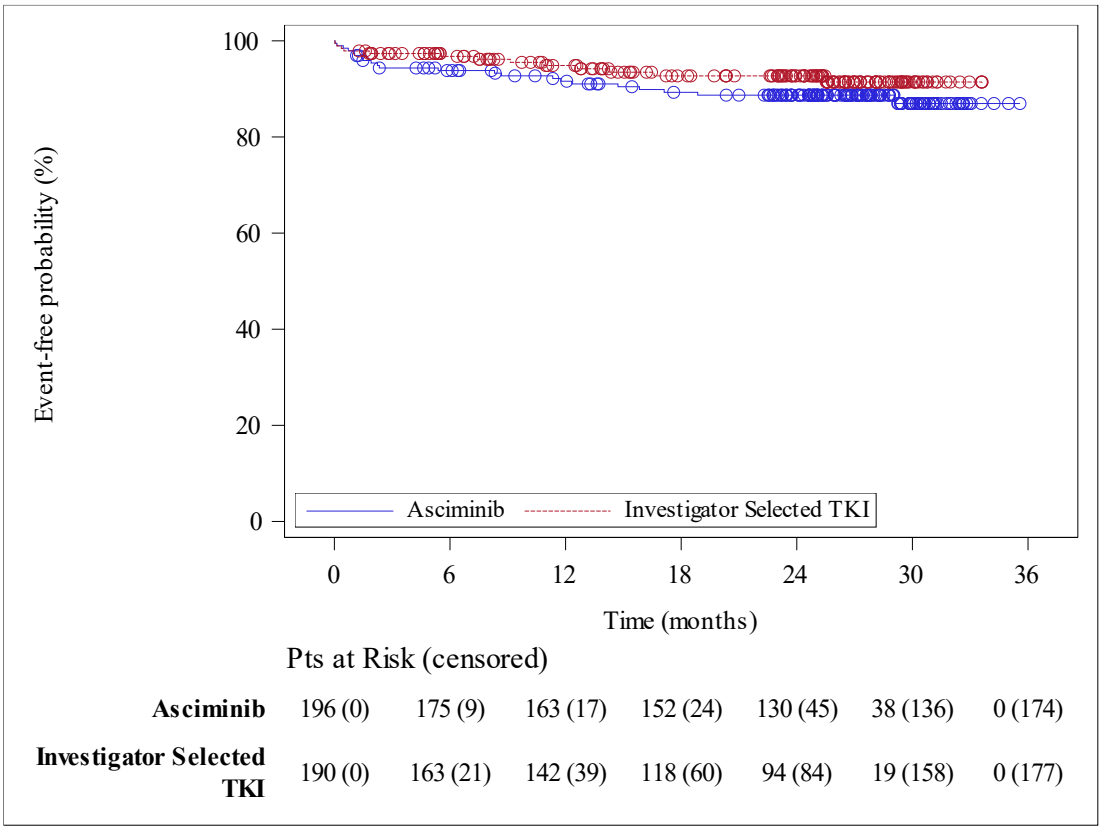
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Neutrophilenzahl erniedrigt			
N*	196	190	0,79
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (15,3)	36 (18,9)	[0,49; 1,28]
			0,341
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [3,6; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ödem peripher			
N*	196	190	0,25
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	11 (5,8)	[0,07; 0,89]
			0,020
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Schmerz in einer Extremität			
N*	196	190	0,78
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	11 (5,8)	[0,33; 1,86]
			0,583
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Periorbitalödem			
N*	196	190	0,16
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	12 (6,3)	[0,04; 0,71]
			0,006

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Thrombozytenzahl vermindert			
N*	196	190	0,85
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (14,8)	32 (16,8)	[0,51; 1,40]
			0,515
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Juckreiz			
N*	196	190	2,13
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,7)	8 (4,2)	[0,93; 4,89]
			0,067
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [32,6; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Fieber			
N*	196	190	0,87
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,1)	12 (6,3)	[0,39; 1,94]
			0,734
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Ausschlag			
N*	196	190	0,84
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (14,8)	31 (16,3)	[0,50; 1,39]
			0,498
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Thrombozytopenie			
N*	196	190	0,81
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (13,3)	31 (16,3)	[0,48; 1,36]
			0,418
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Infektion der oberen Atemwege			
N*	196	190	0,65
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (8,7)	23 (12,1)	[0,35; 1,22]
			0,176
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,4; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erbrechen			
N*	196	190	0,65
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,1)	20 (10,5)	[0,33; 1,30]
			0,220

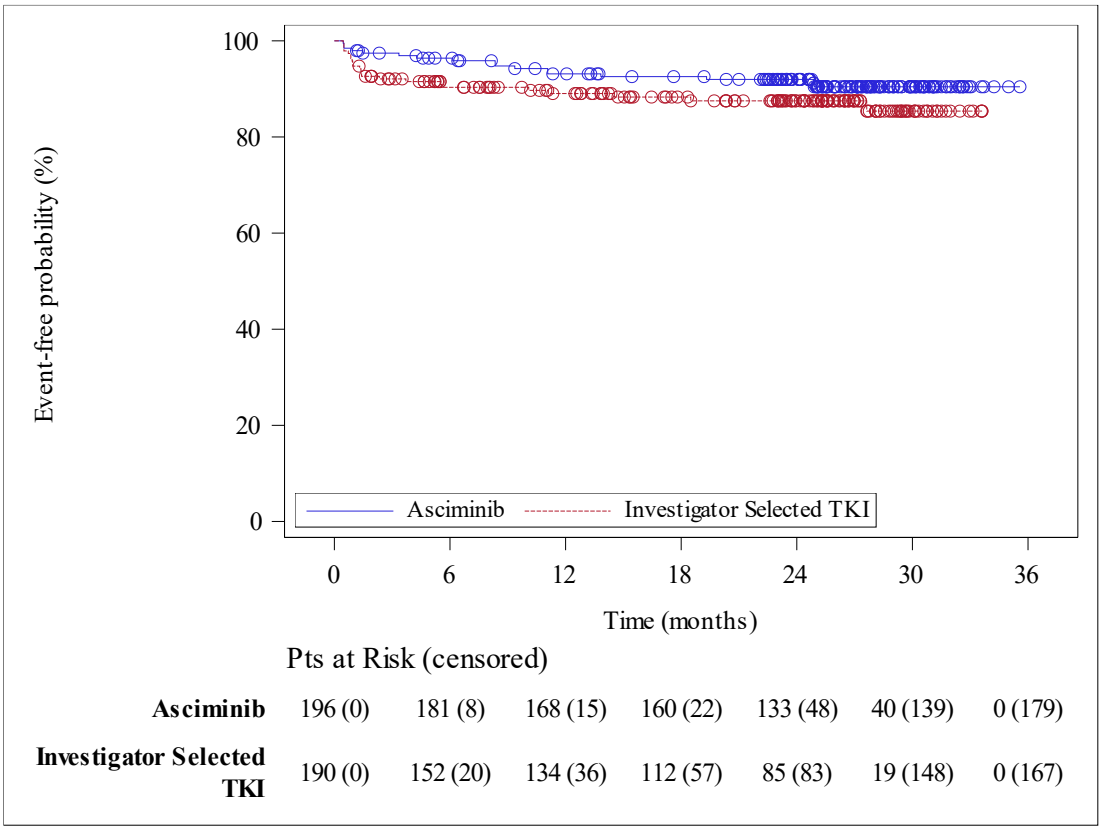
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Leukozytenzahl erniedrigt			
N*	196	190	0,71
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (11,2)	30 (15,8)	[0,41; 1,23]
			0,216
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



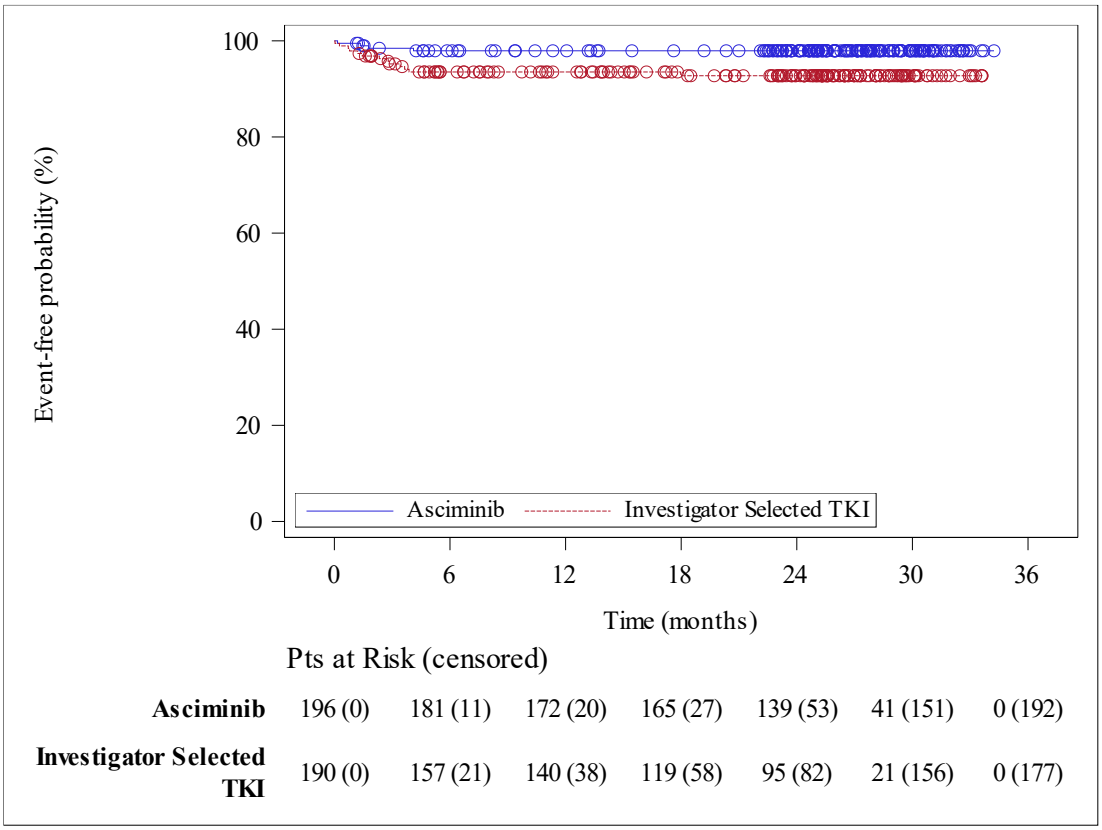
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-474: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Abdominalschmerz)“ – ASC4FIRST



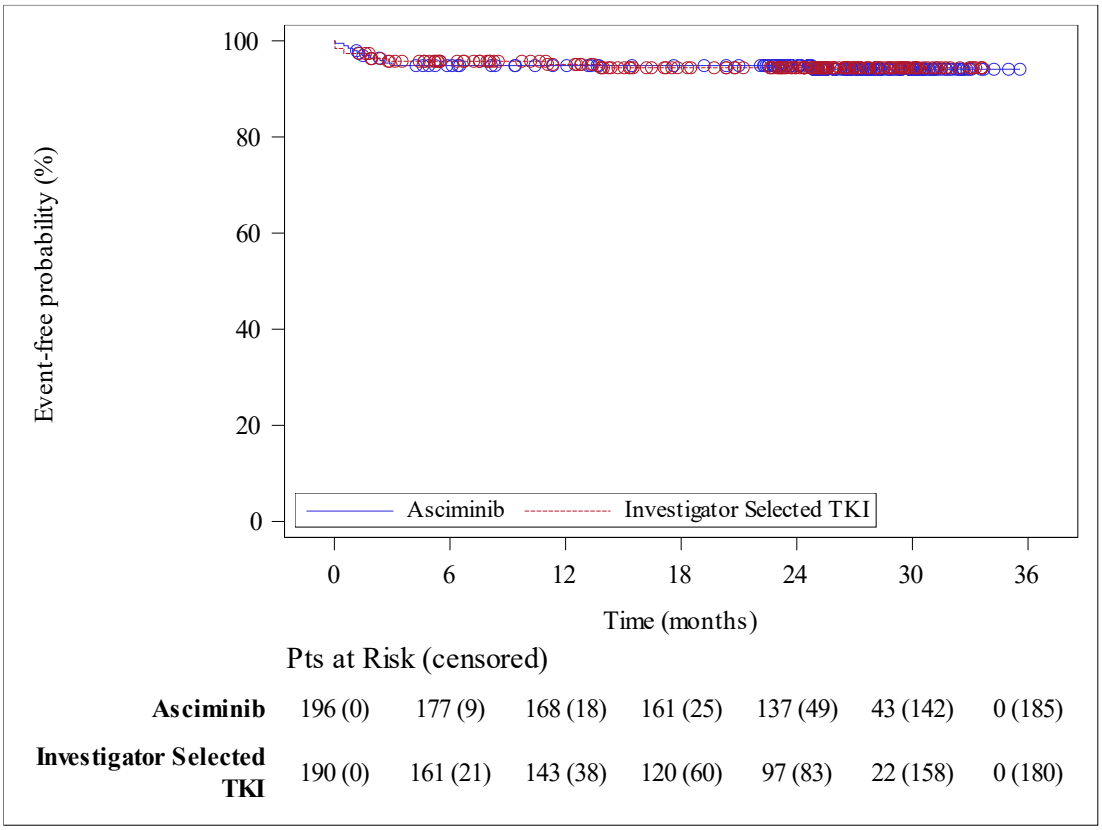
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-475: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alaninaminotranferase erhöht)“ – ASC4FIRST



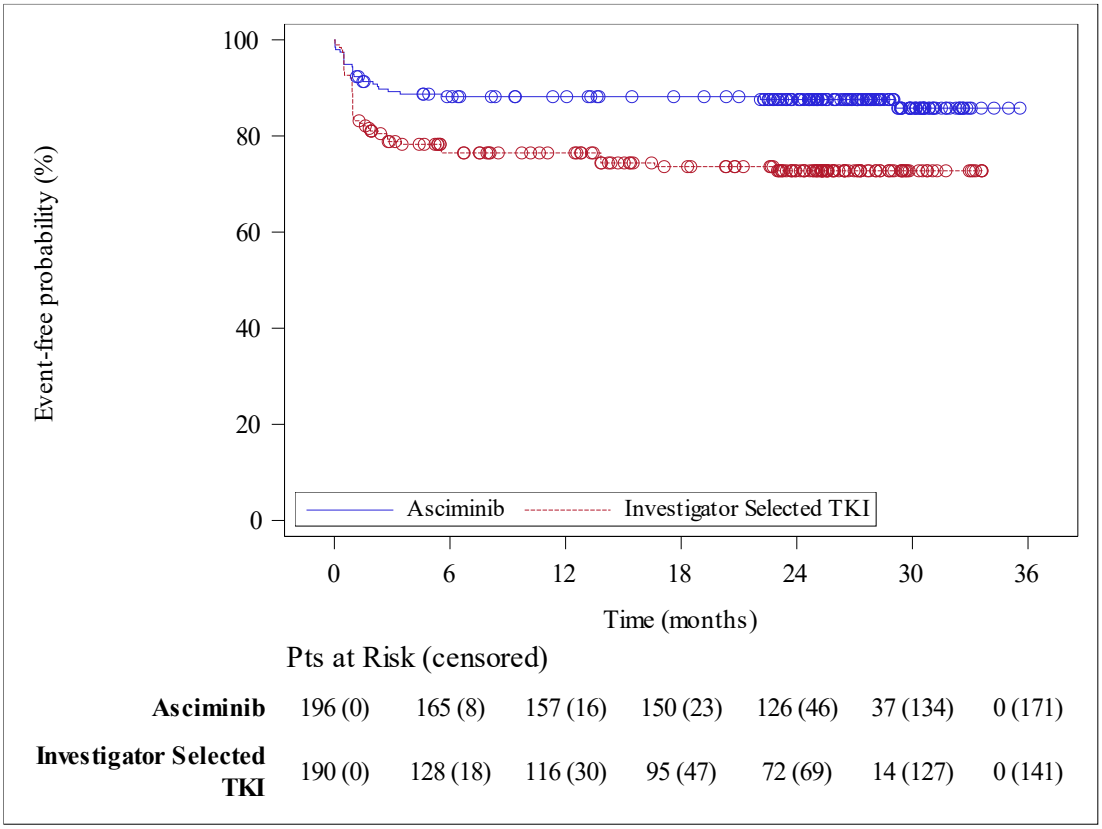
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-476: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alopezie)“ – ASC4FIRST



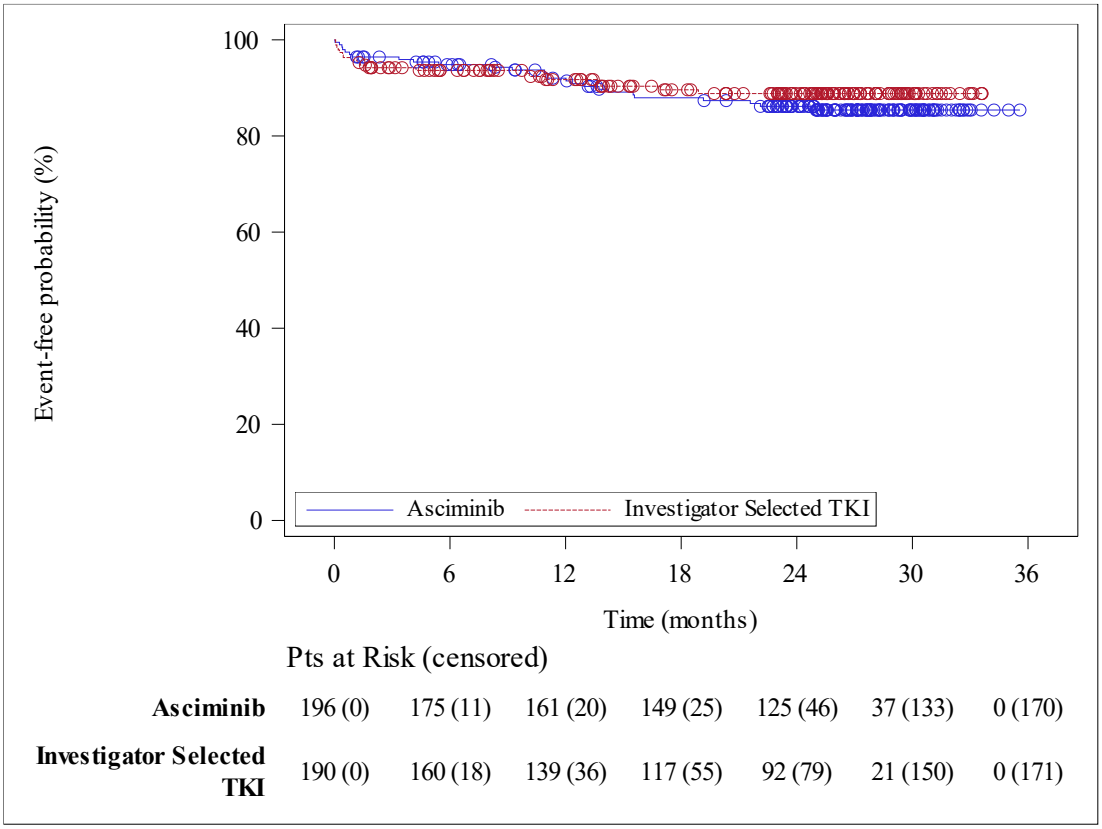
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-477: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Amylase erhöht)“ – ASC4FIRST



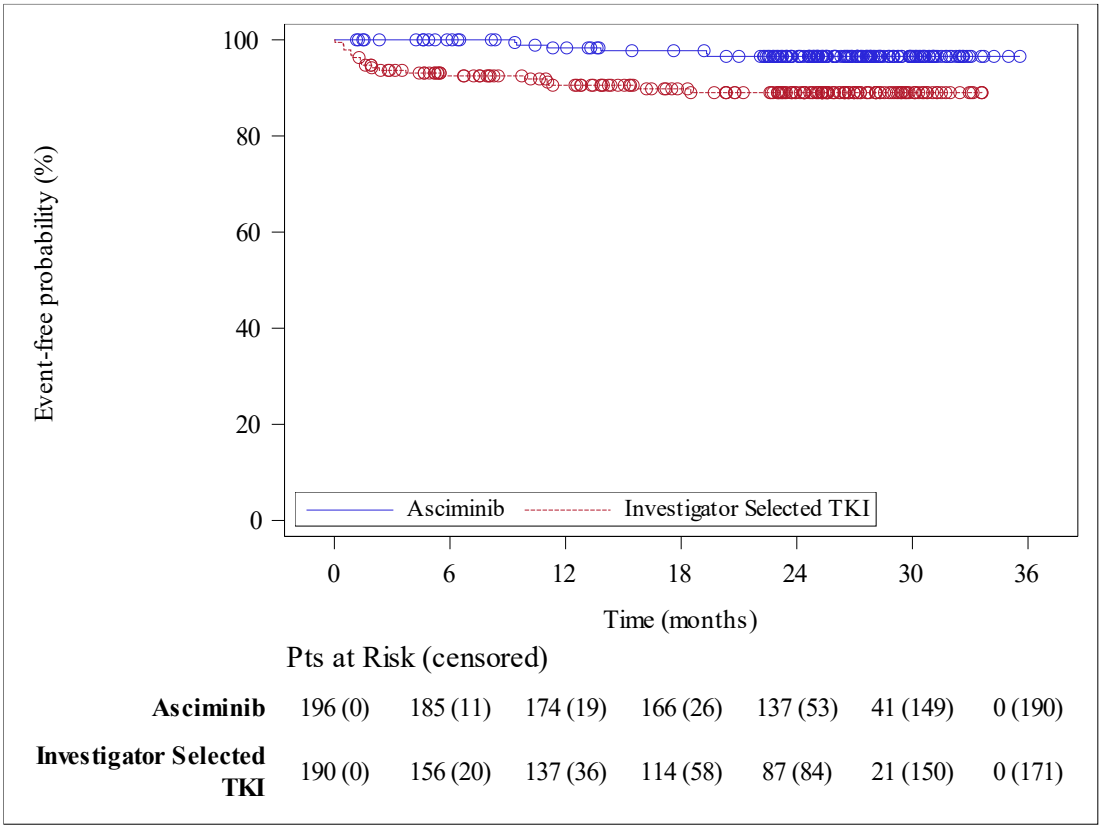
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-478: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ – ASC4FIRST



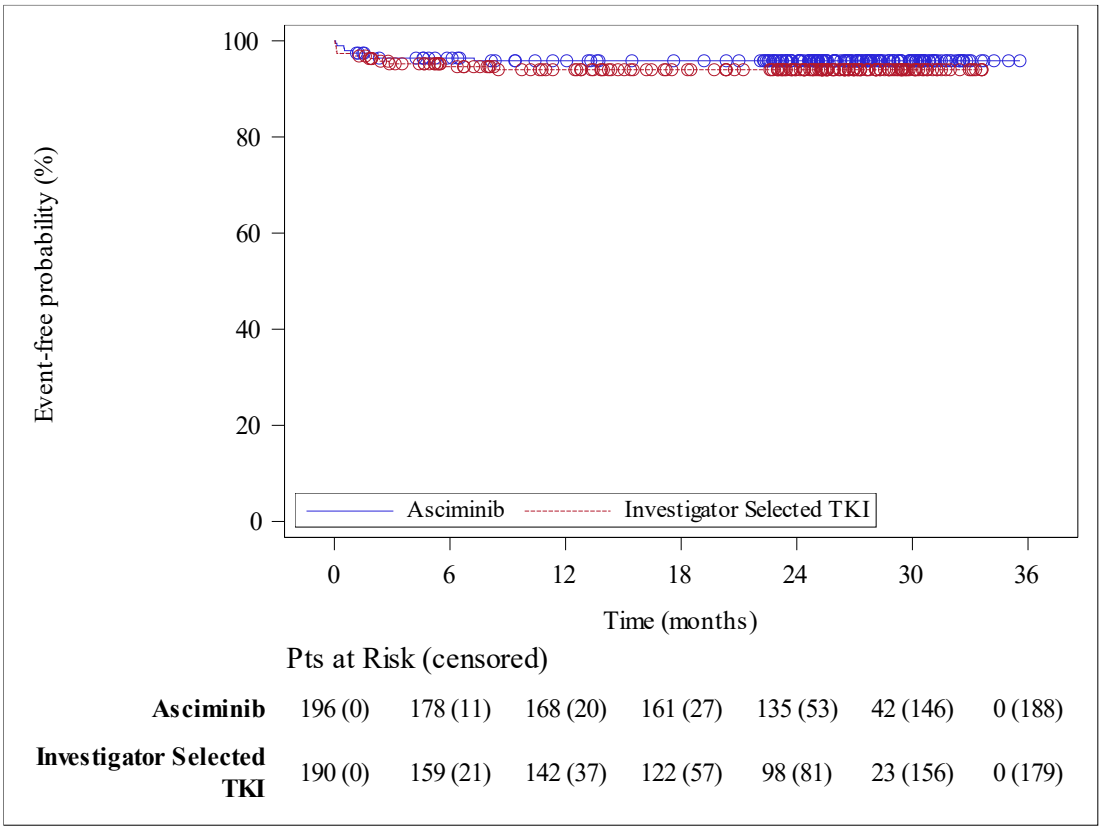
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-479: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Arthralgie)“ – ASC4FIRST



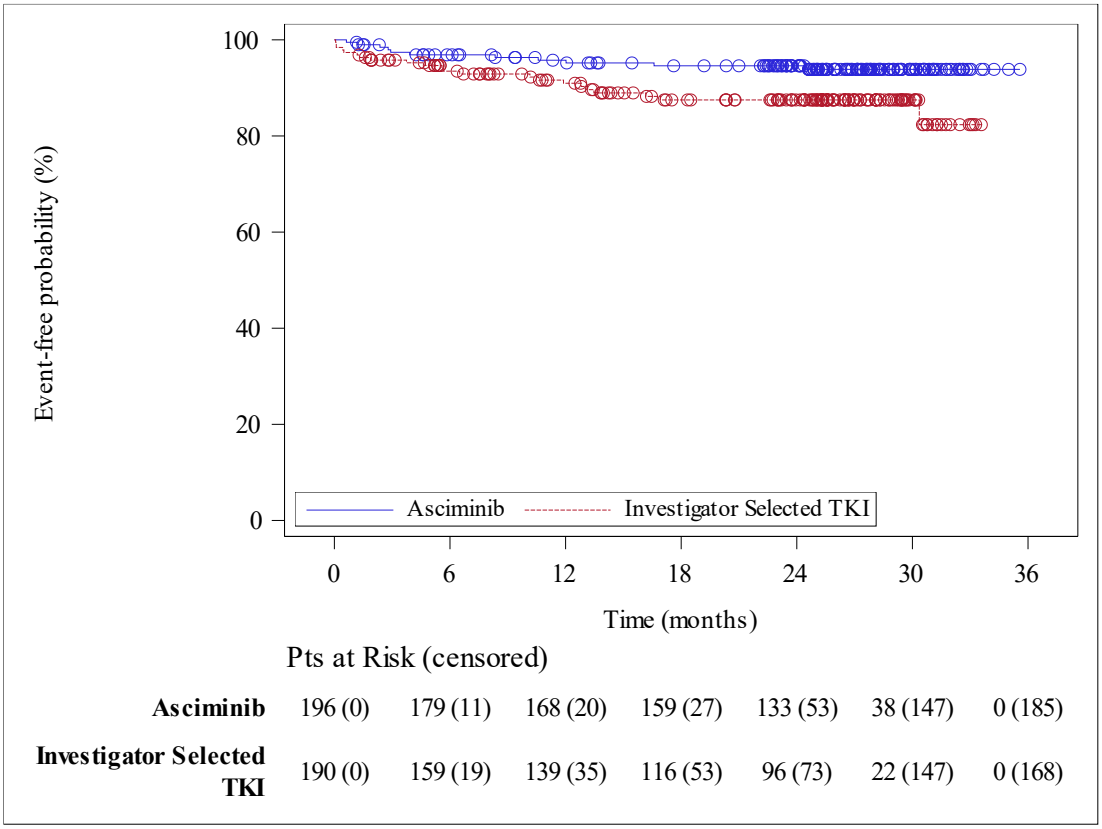
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-480: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Aspartataminotransferase erhöht)“ – ASC4FIRST



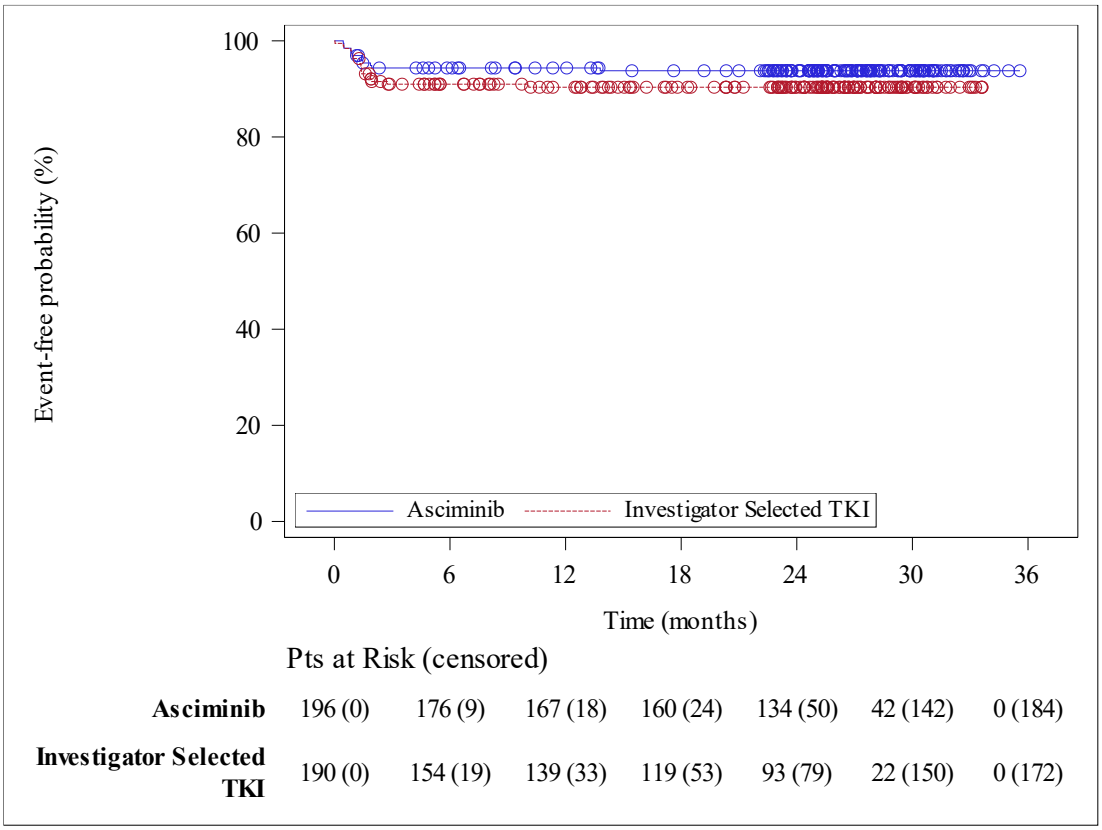
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-481: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Asthenie)“ – ASC4FIRST



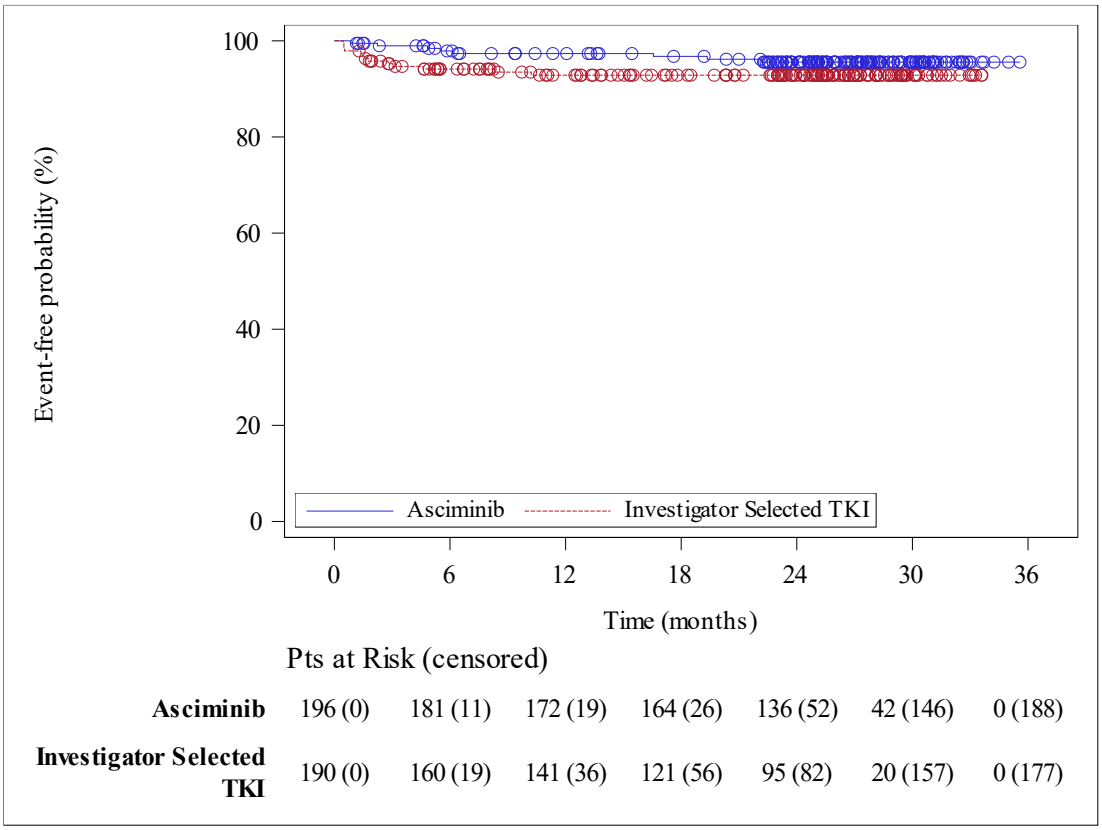
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-482: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Rückenschmerzen)“ – ASC4FIRST



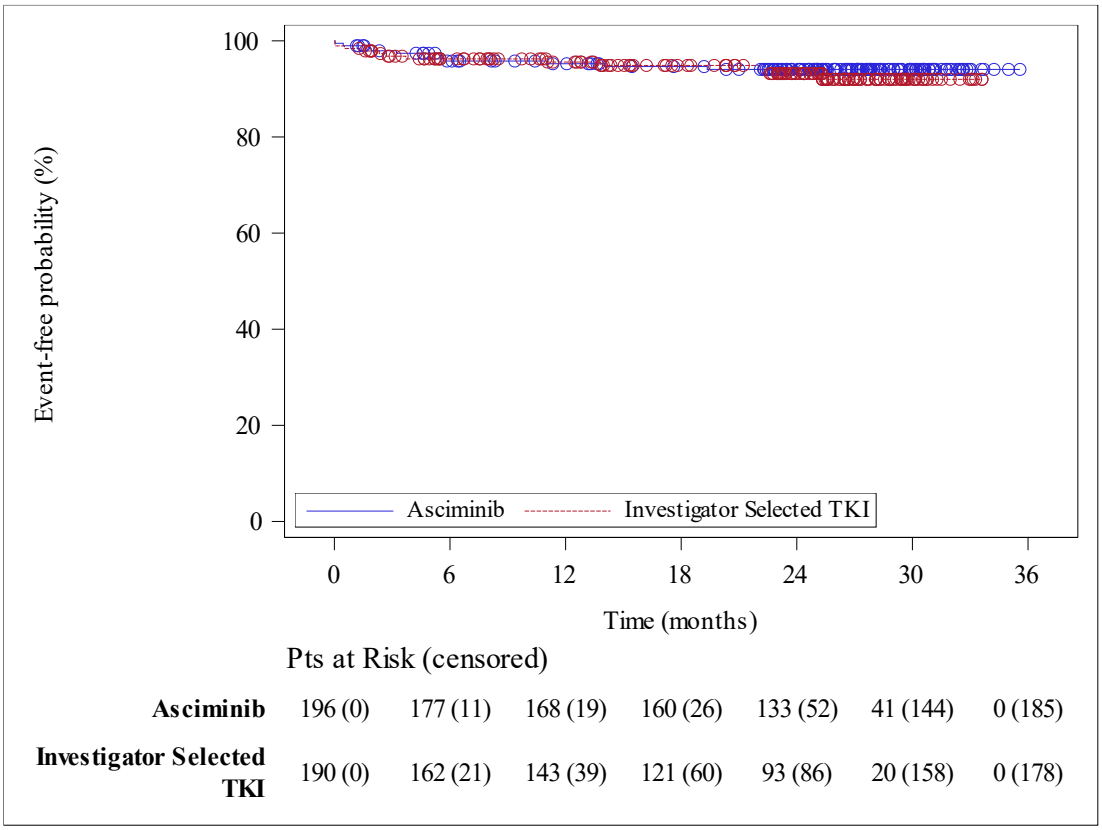
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-483: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (alkalische Phosphatase im Blut erhöht)“ – ASC4FIRST



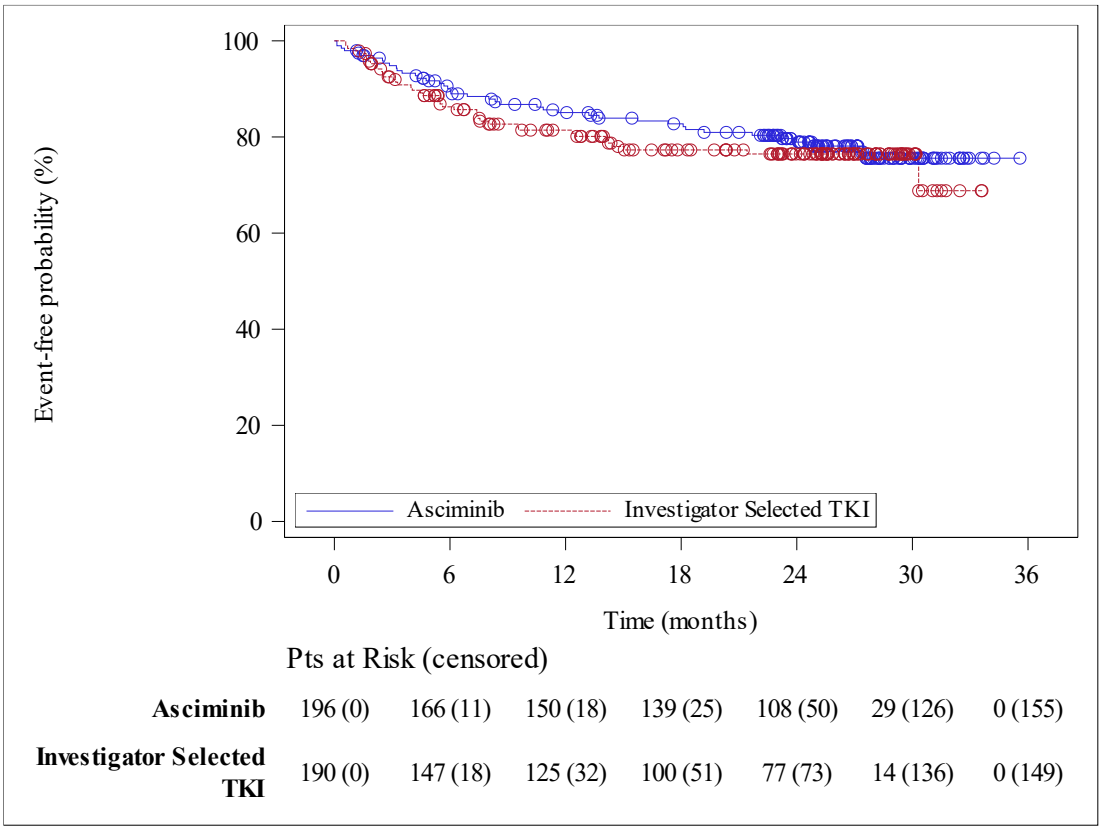
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-484: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bilirubin im Blut erhöht)“ – ASC4FIRST



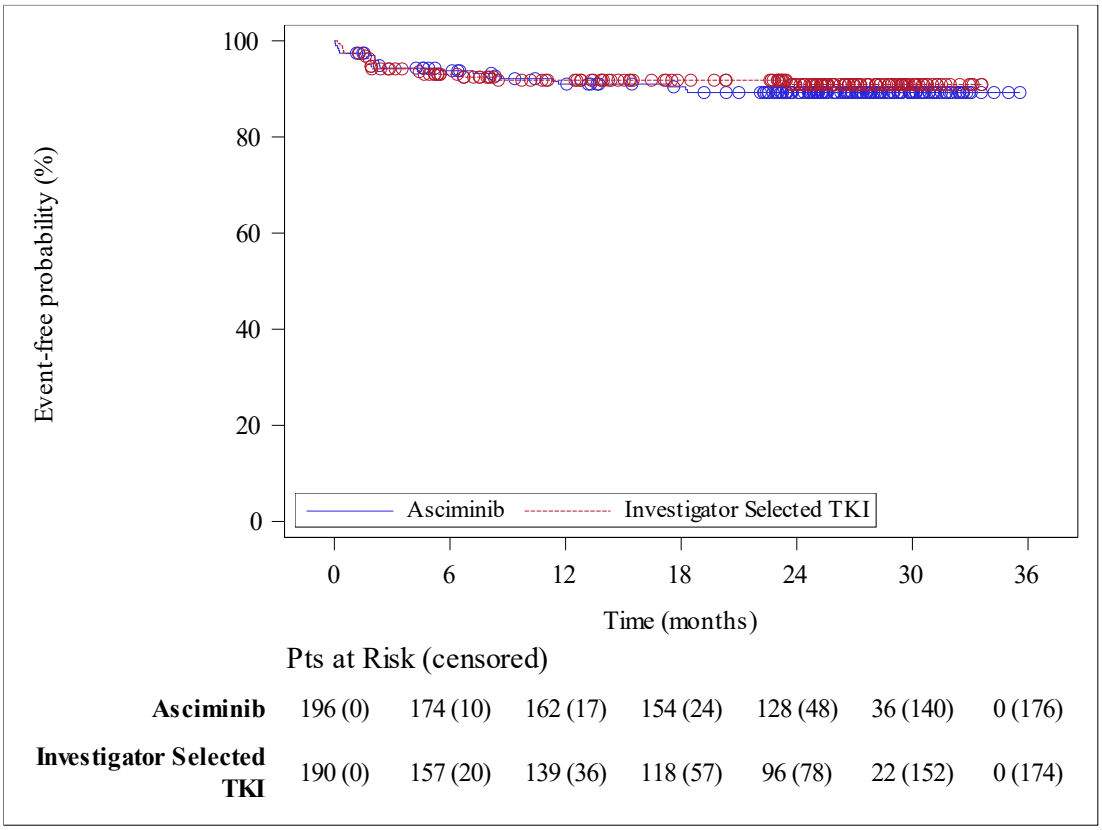
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-485: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kreatinphosphokinase im Blut erhöht)“ – ASC4FIRST



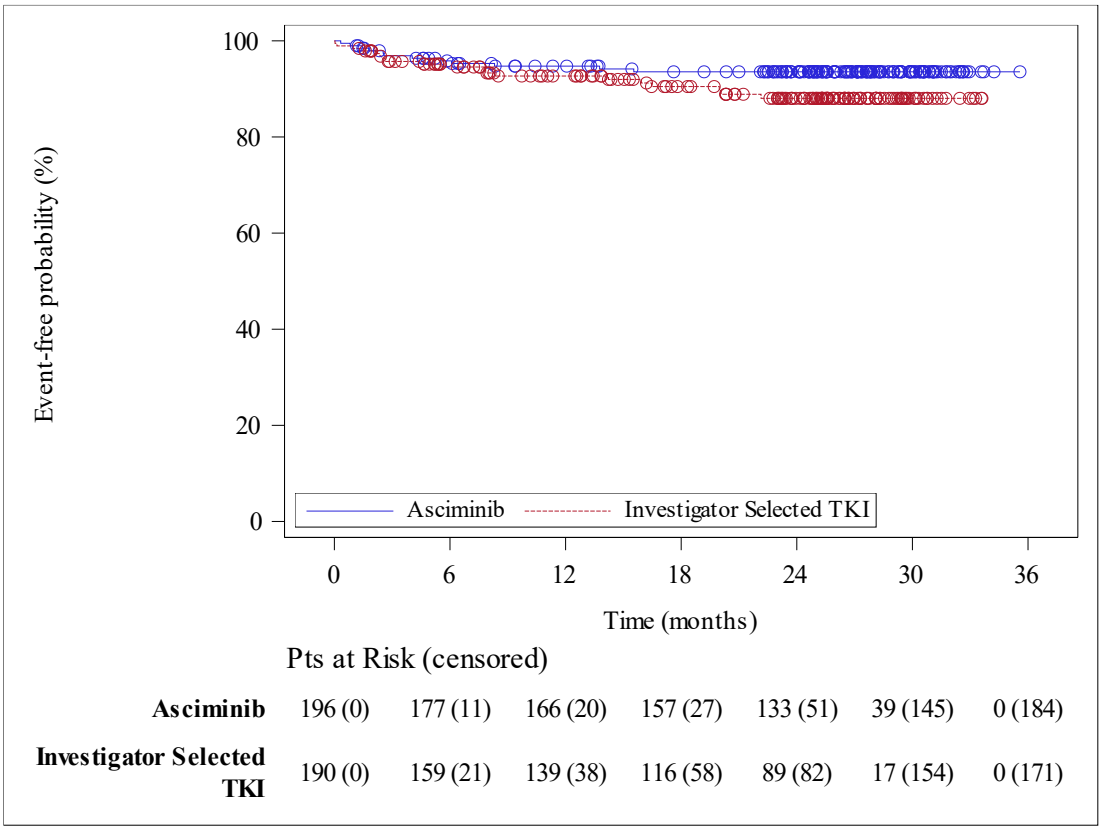
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-486: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (COVID-19)“ – ASC4FIRST



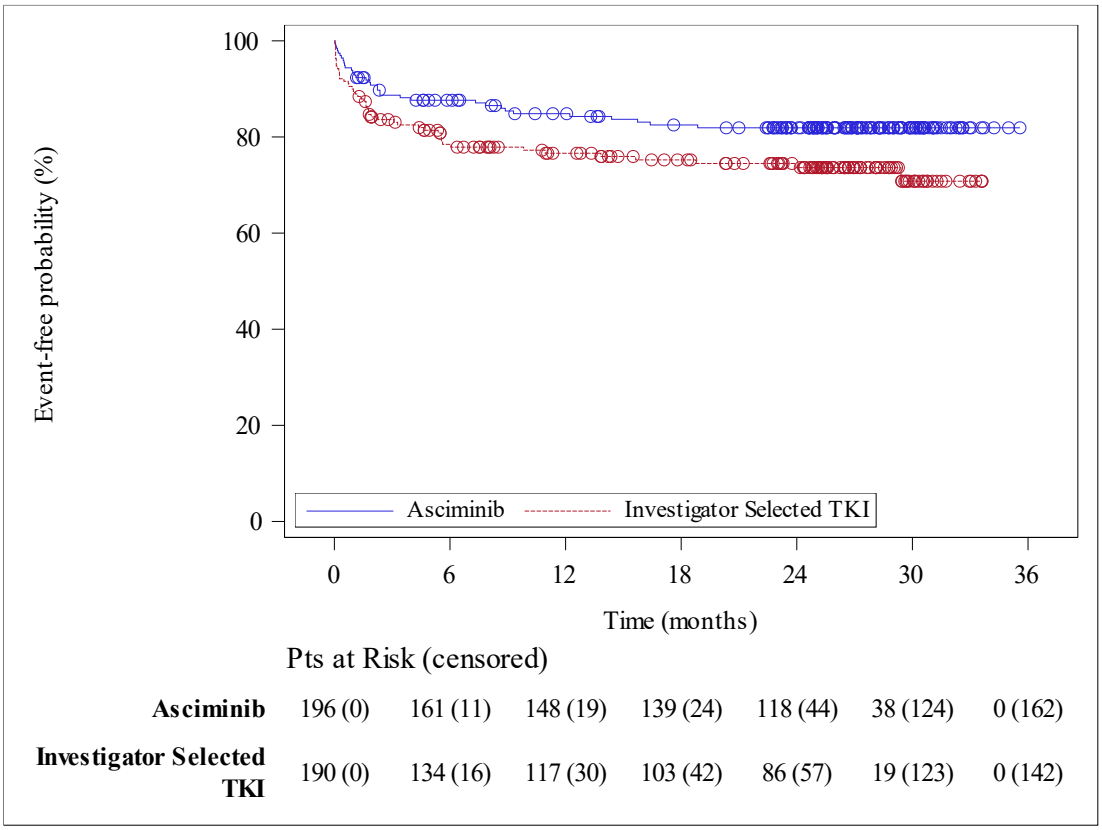
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-487: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Obstipation)“ – ASC4FIRST



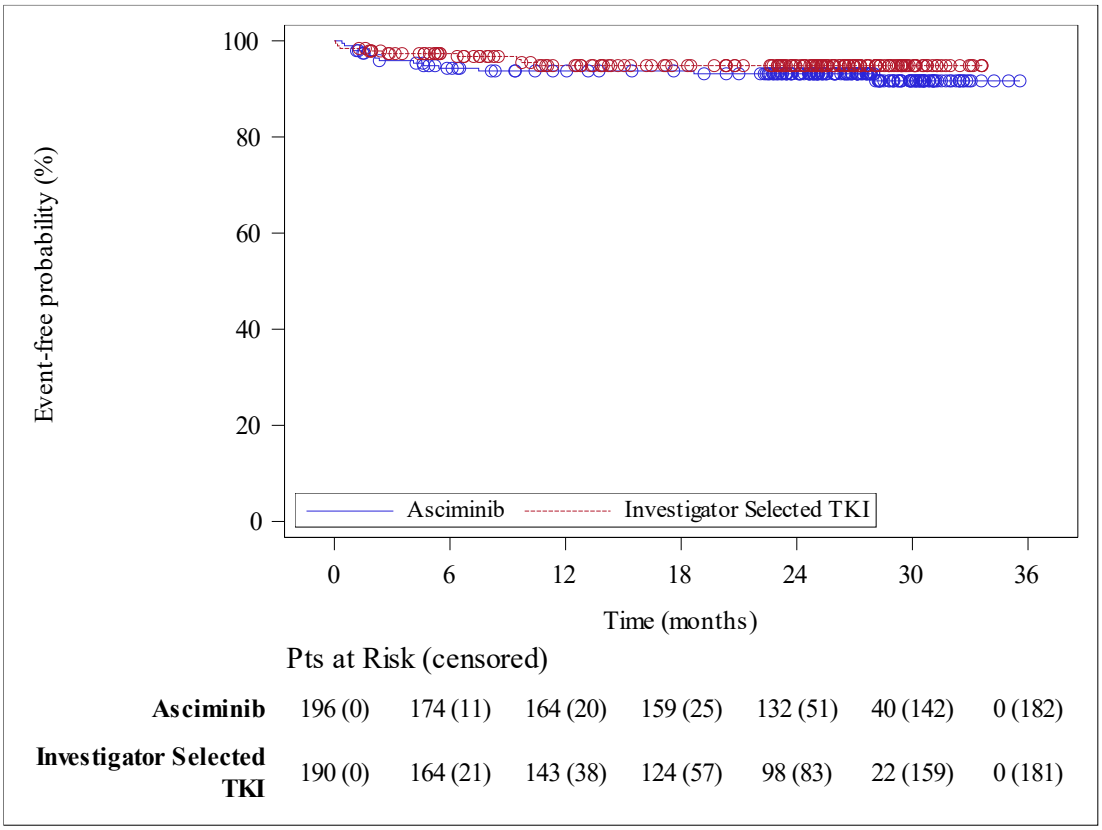
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-488: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Husten)“ – ASC4FIRST



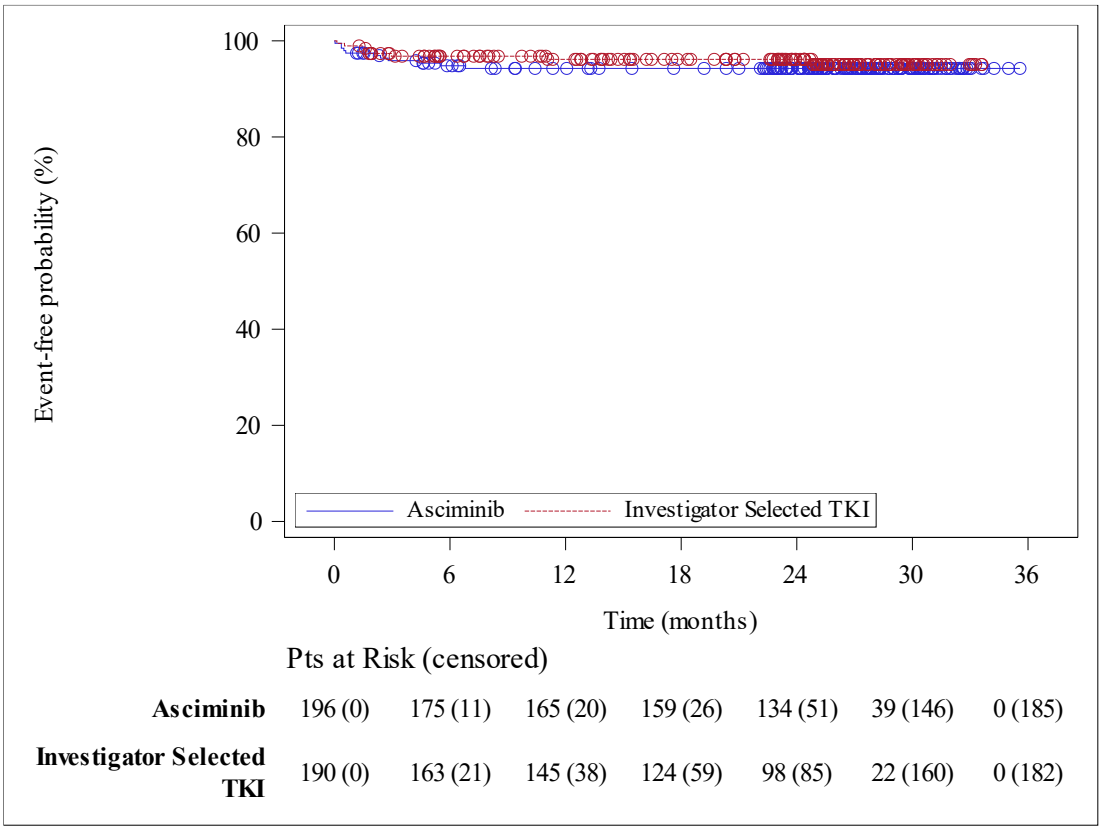
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-489: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Diarrhö)“ – ASC4FIRST



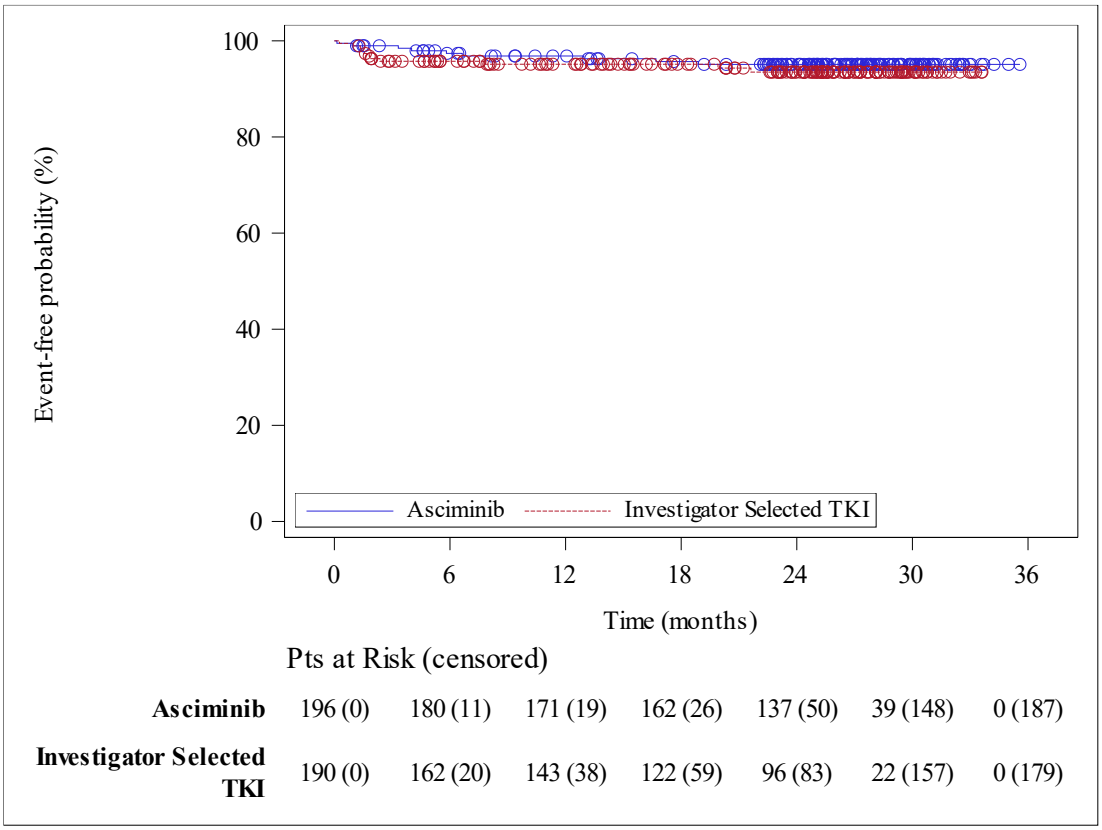
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-490: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockenes Auge)“ – ASC4FIRST



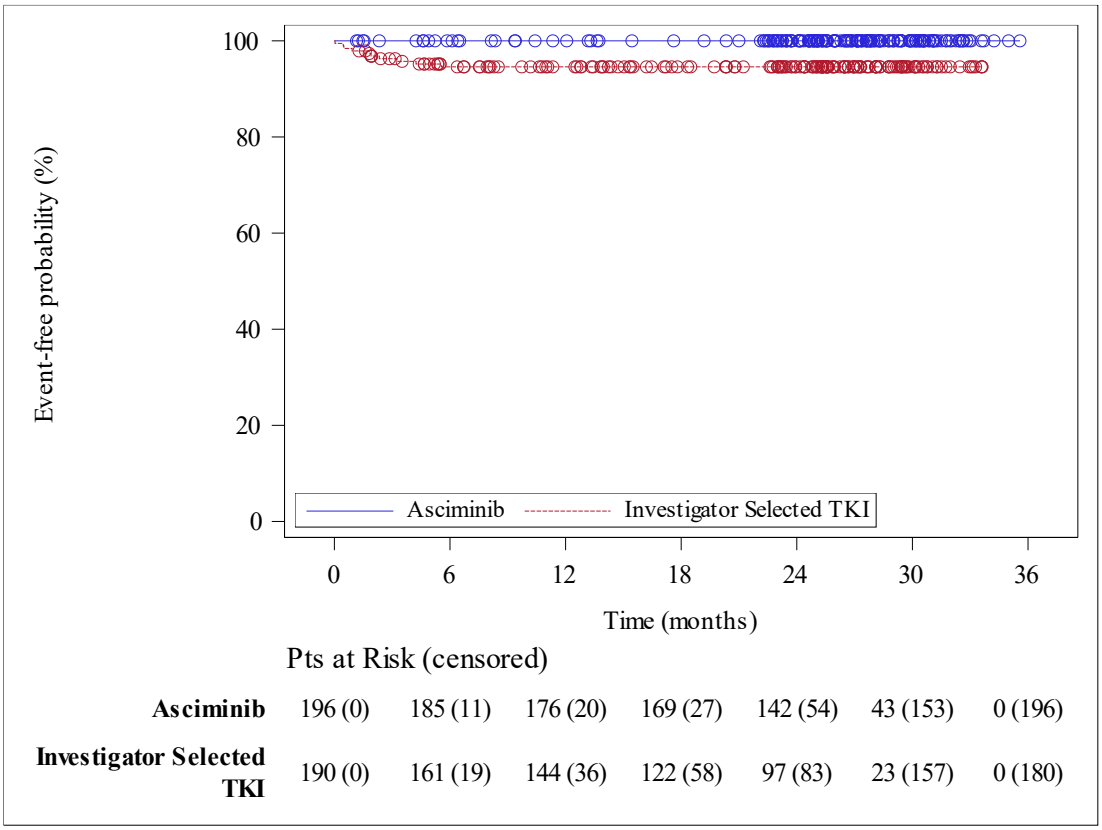
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-491: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockene Haut)“ – ASC4FIRST



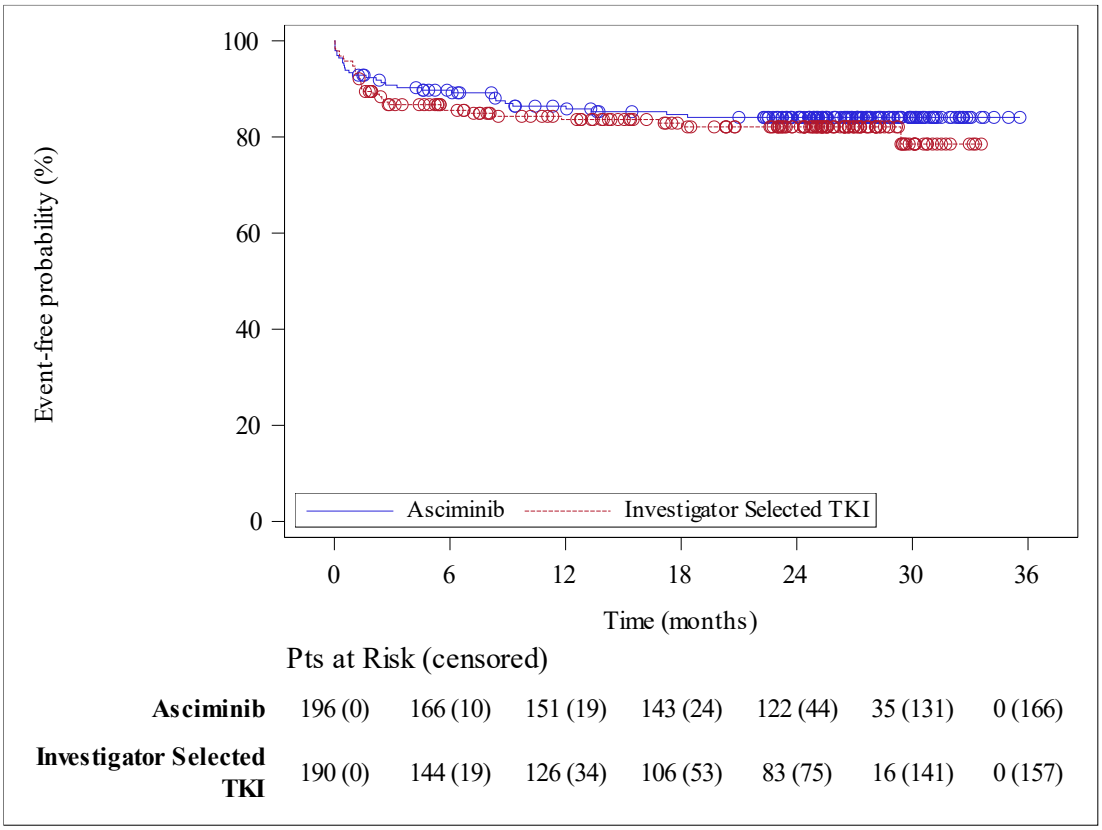
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-492: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Dyspepsie)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-493: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gesichtsödem)“ – ASC4FIRST

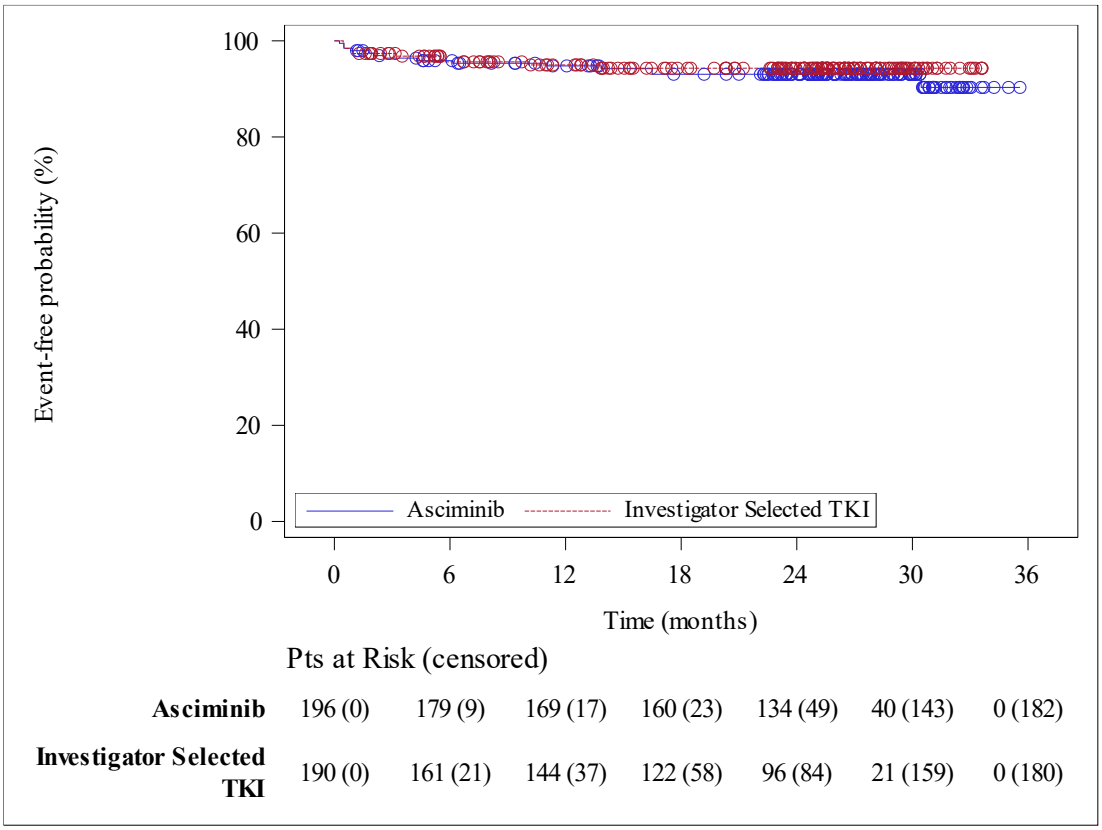


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	166 (10)	151 (19)	143 (24)	122 (44)	35 (131)	0 (166)
Investigator Selected TKI	190 (0)	144 (19)	126 (34)	106 (53)	83 (75)	16 (141)	0 (157)

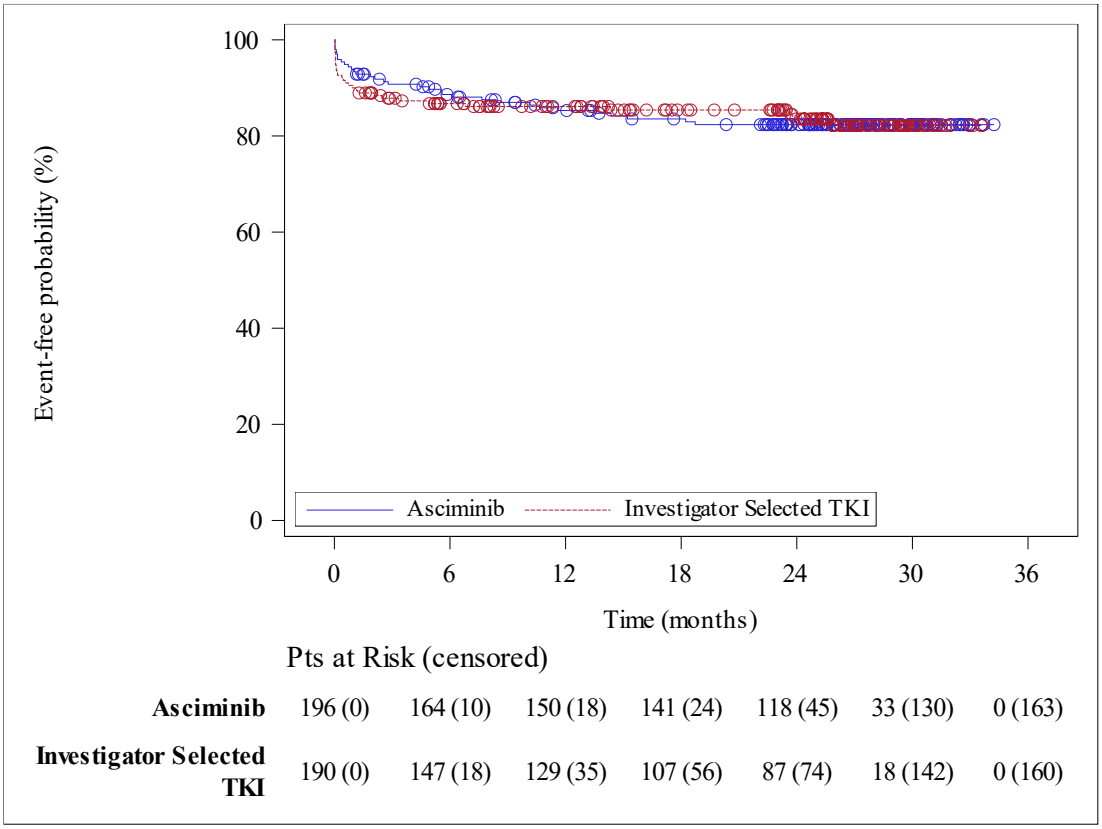
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-494: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ermüdung)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-495: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gamma-Glutamyltransferase erhöht)“ – ASC4FIRST

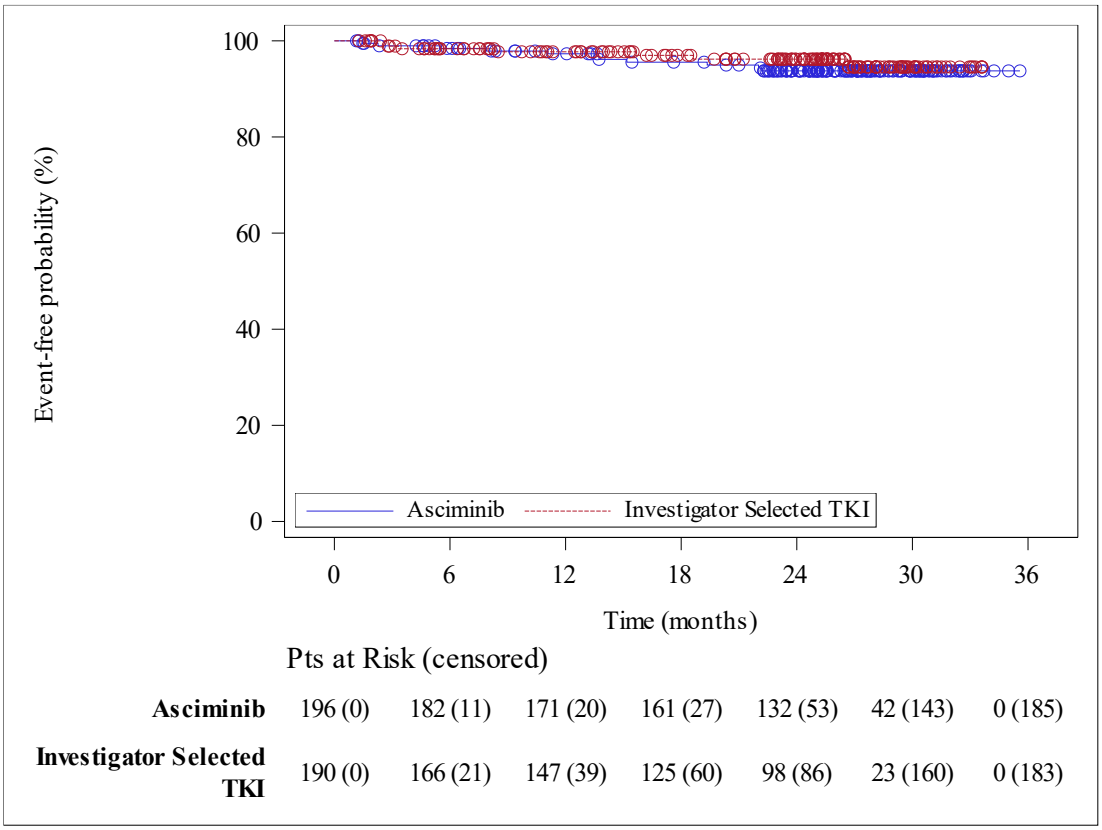


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	164 (10)	150 (18)	141 (24)	118 (45)	33 (130)	0 (163)
Investigator Selected TKI	190 (0)	147 (18)	129 (35)	107 (56)	87 (74)	18 (142)	0 (160)

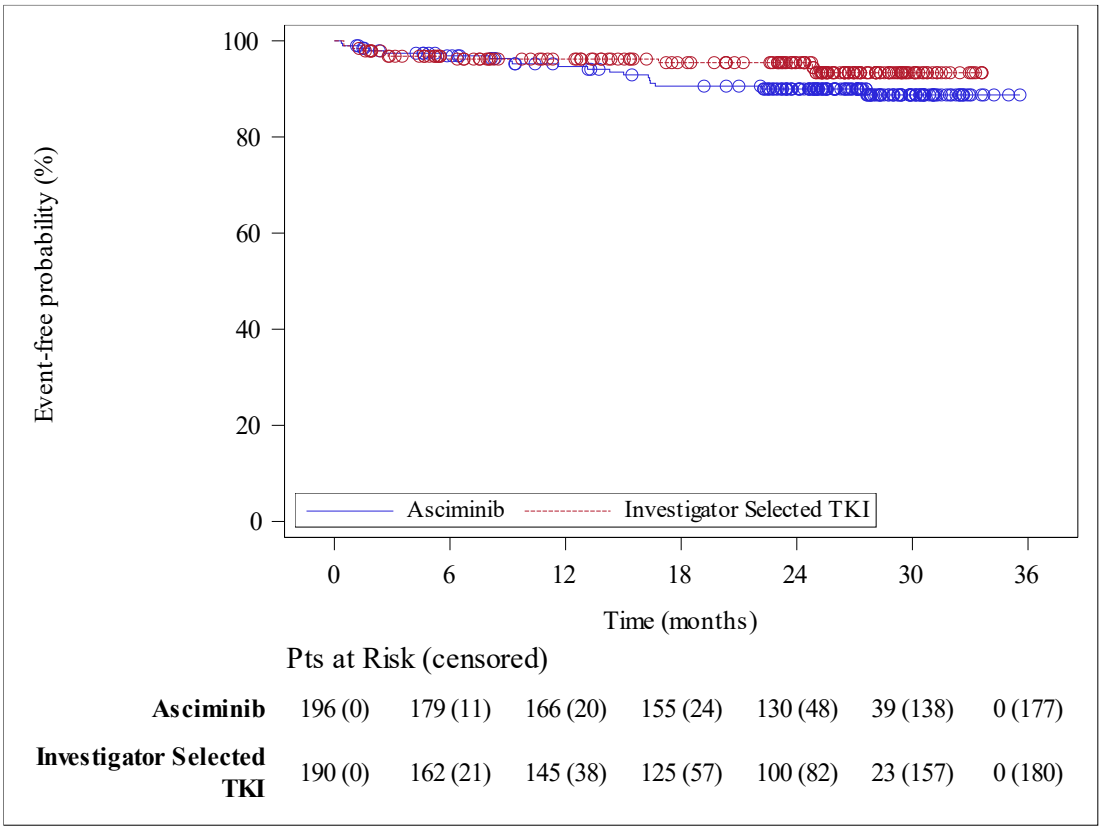
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-496: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kopfschmerzen)“ – ASC4FIRST



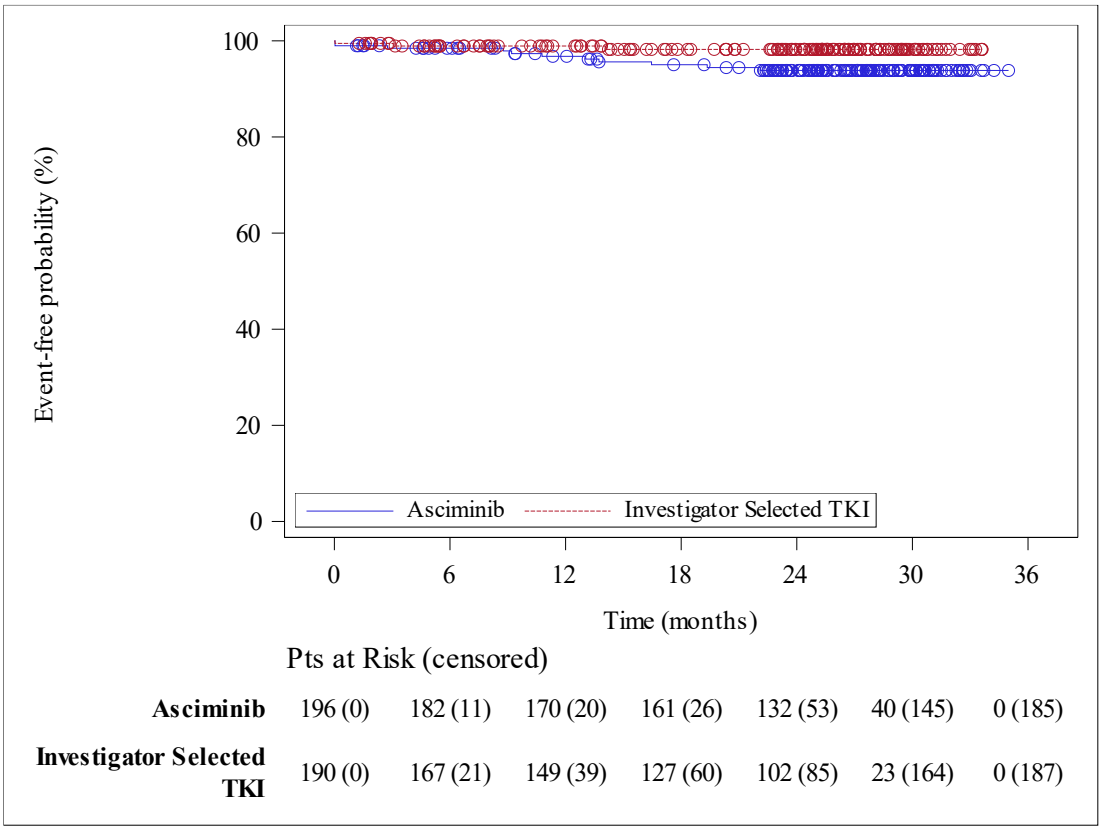
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-497: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperlipidämie)“ – ASC4FIRST



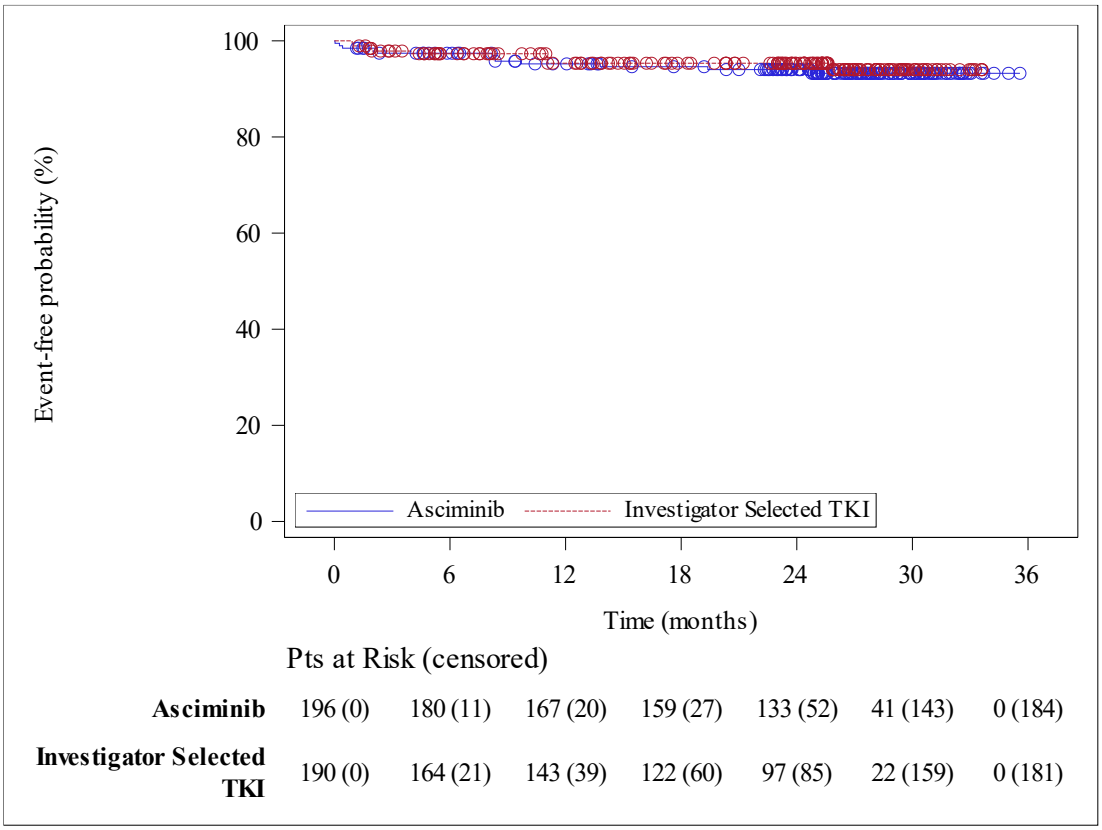
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-498: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertonie)“ – ASC4FIRST



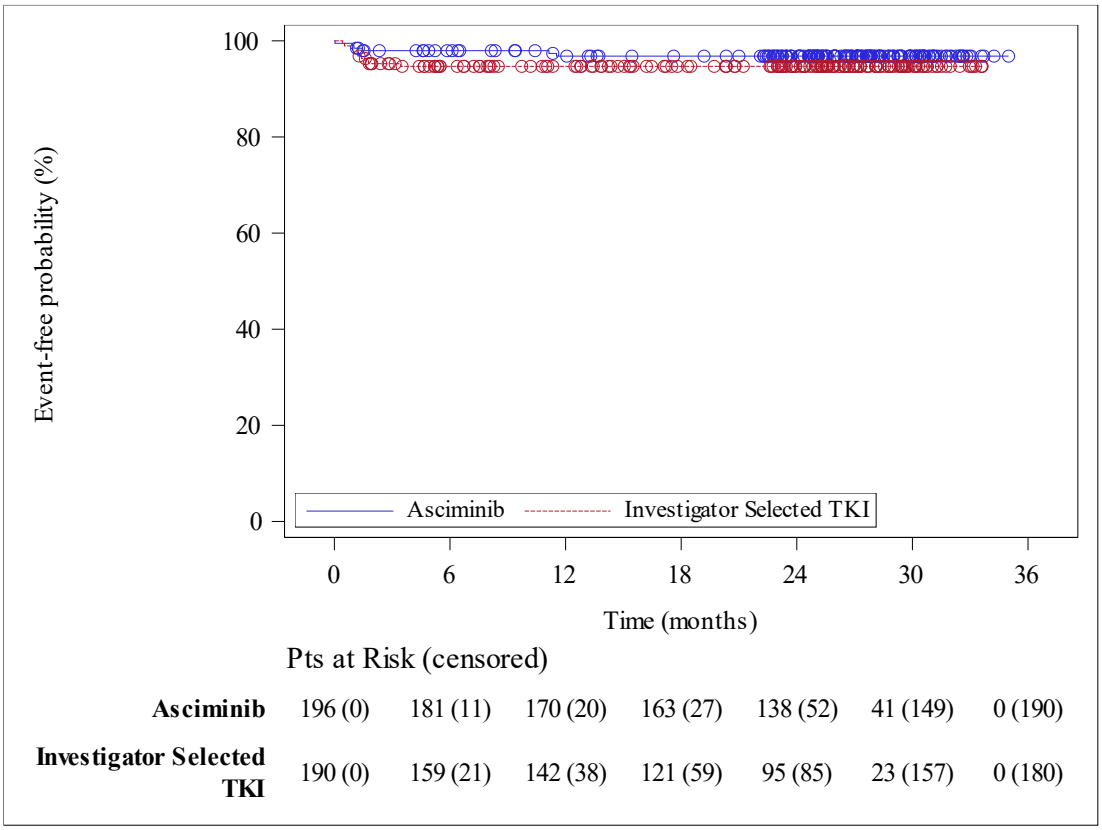
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-499: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertriglyceridämie)“ – ASC4FIRST



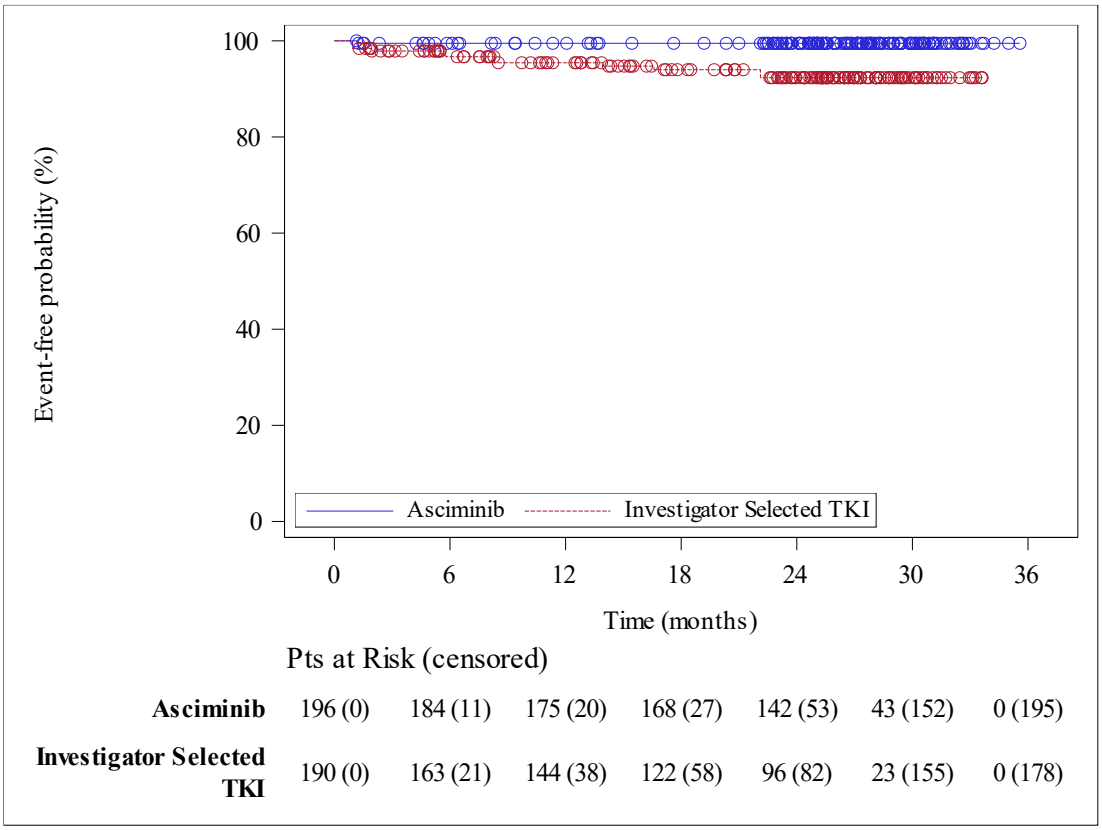
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-500: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperurikämie)“ – ASC4FIRST



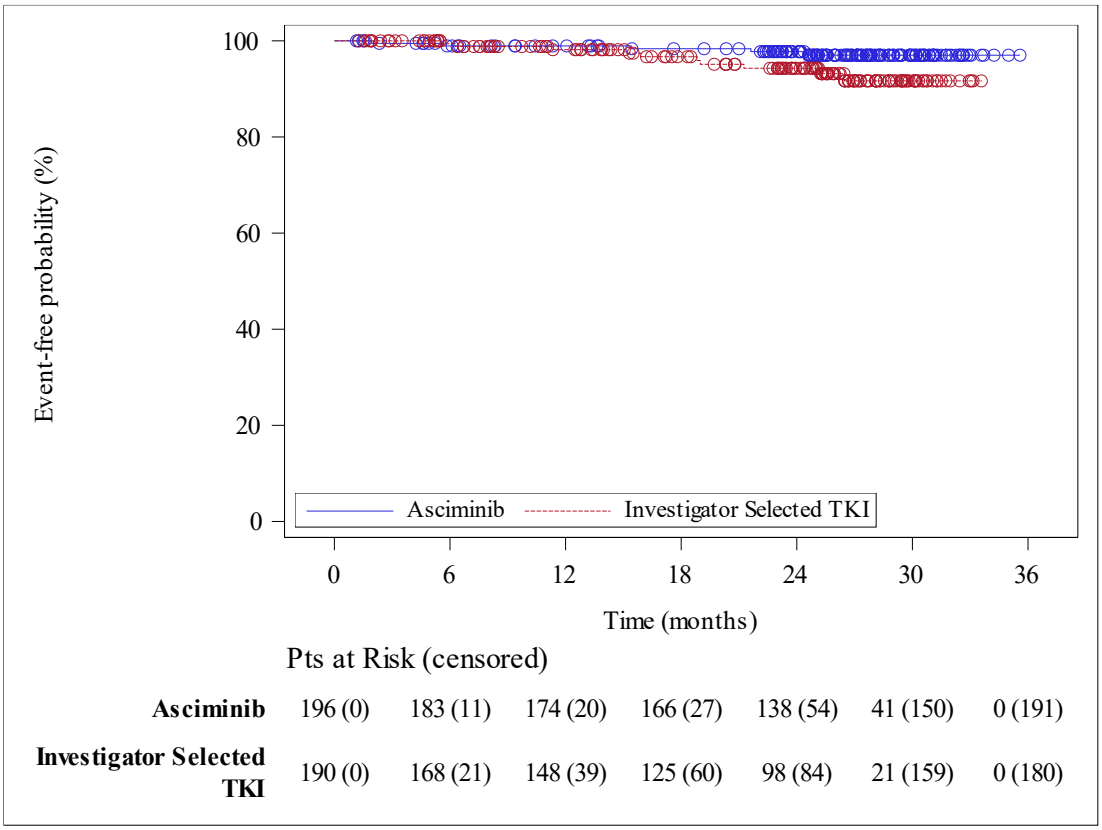
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-501: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypokalziämie)“ – ASC4FIRST



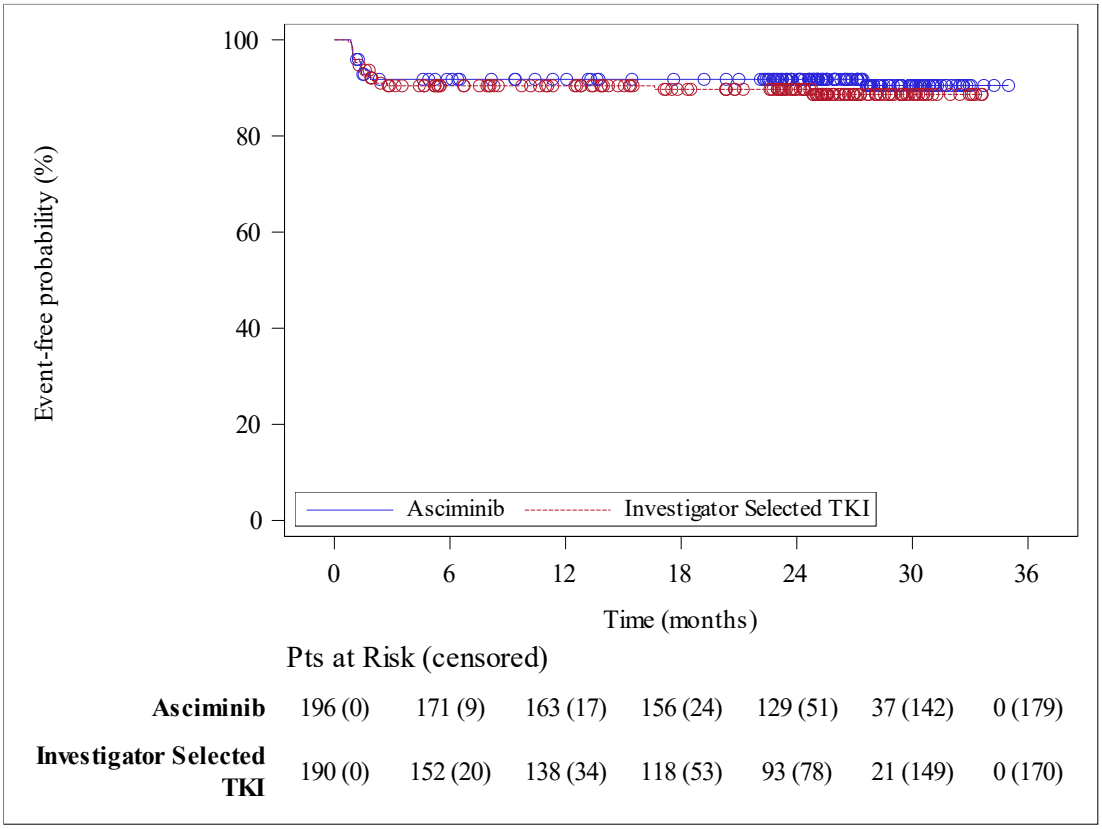
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-502: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypophosphatämie)“ – ASC4FIRST



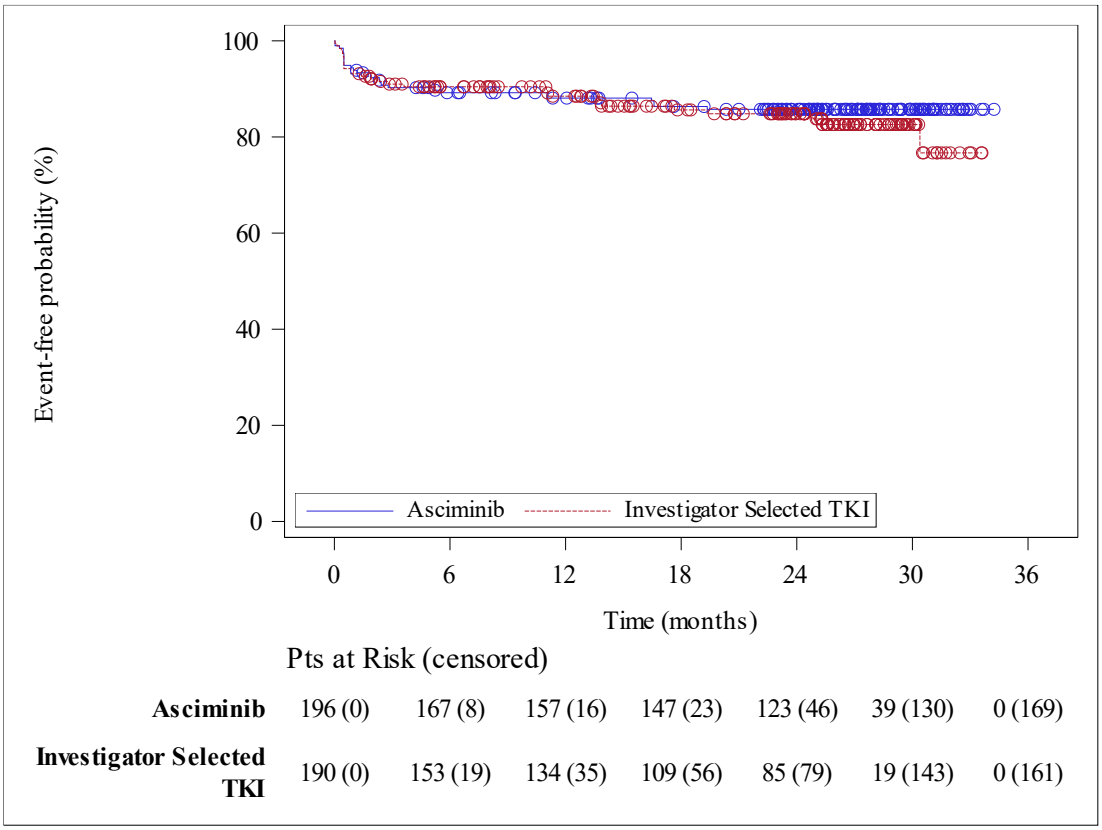
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-503: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (grippeähnliche Erkrankung)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-504: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Leukopenie)“ – ASC4FIRST

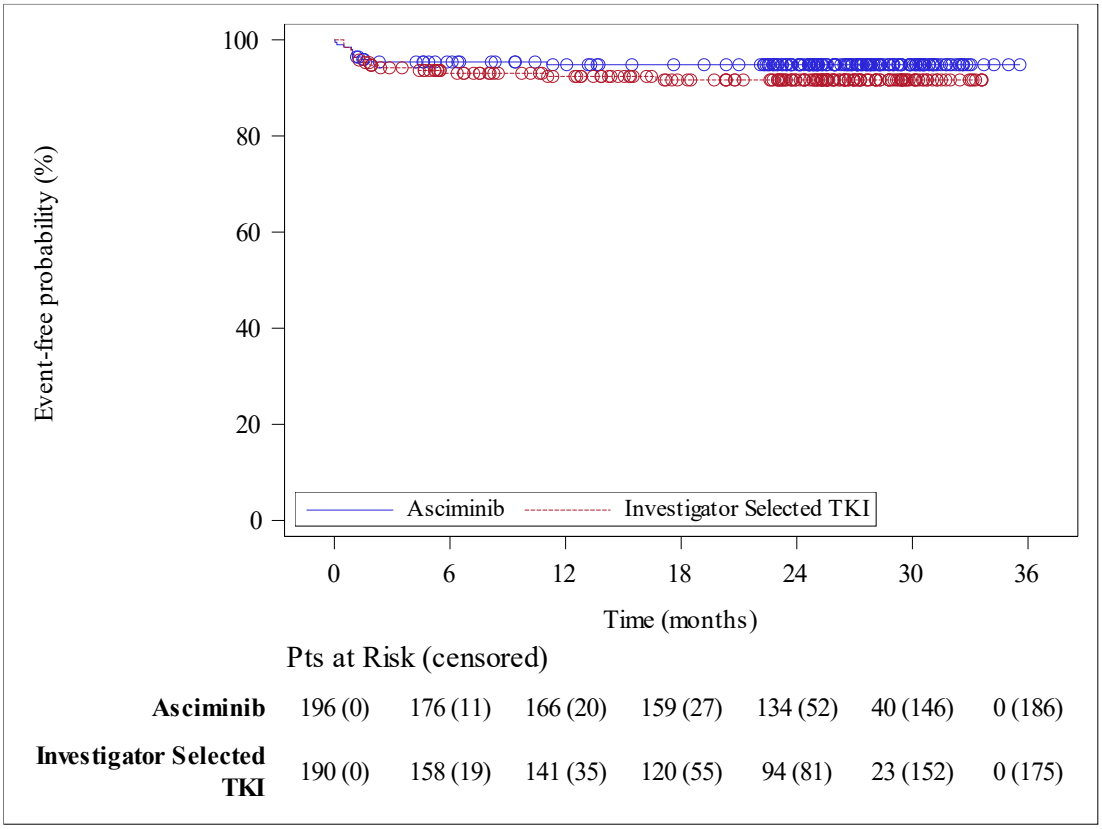


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	167 (8)	157 (16)	147 (23)	123 (46)	39 (130)	0 (169)
Investigator Selected TKI	190 (0)	153 (19)	134 (35)	109 (56)	85 (79)	19 (143)	0 (161)

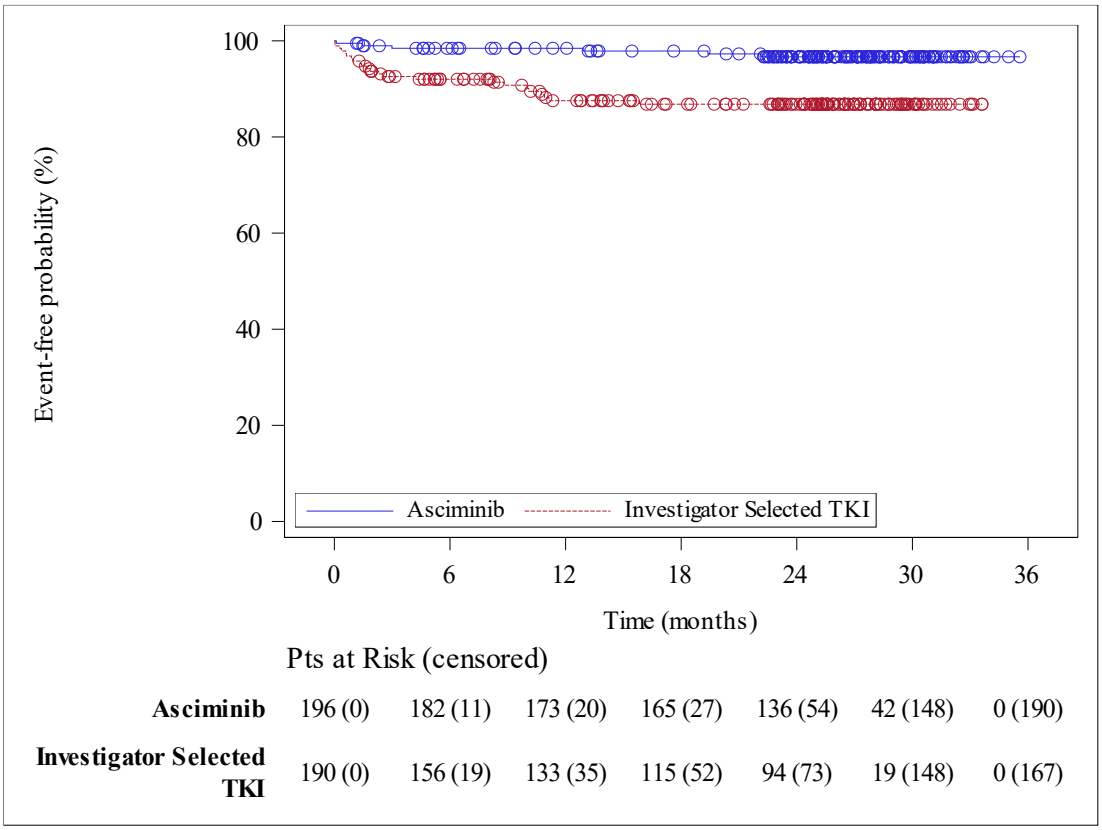
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-505: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lipase erhöht)“ – ASC4FIRST



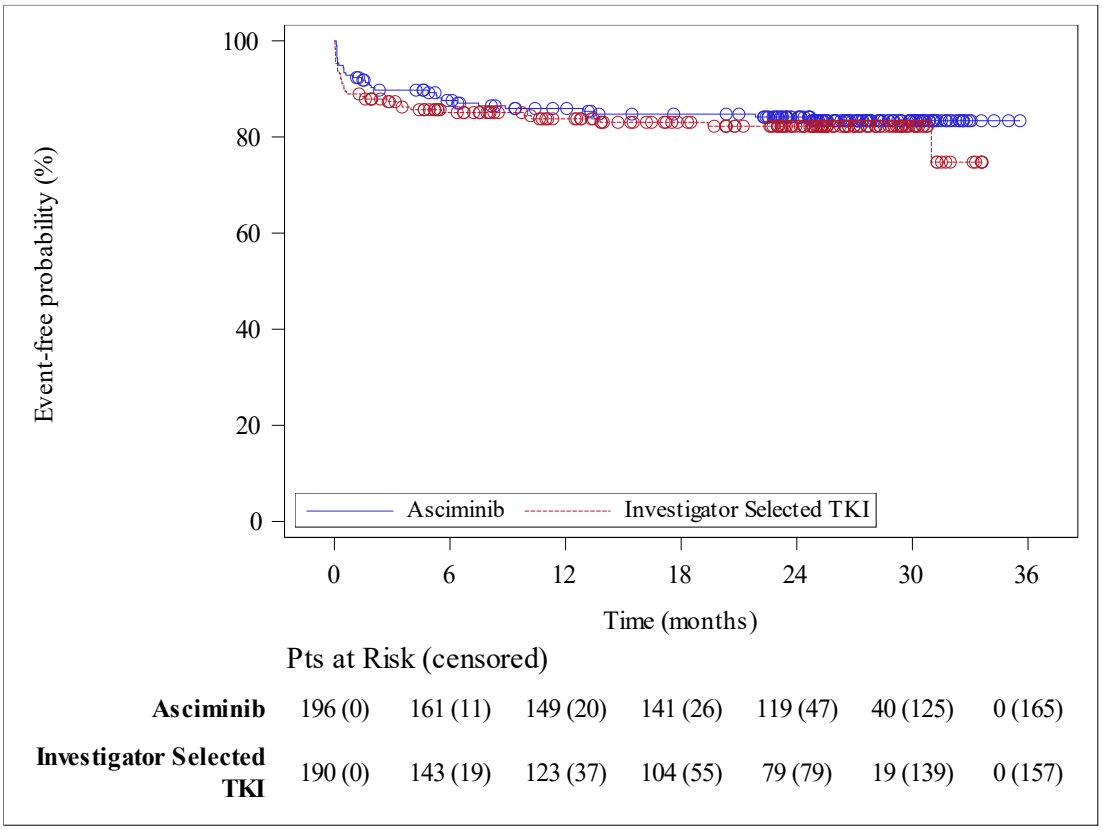
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-506: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lymphozytenzahl erniedrigt)“ – ASC4FIRST



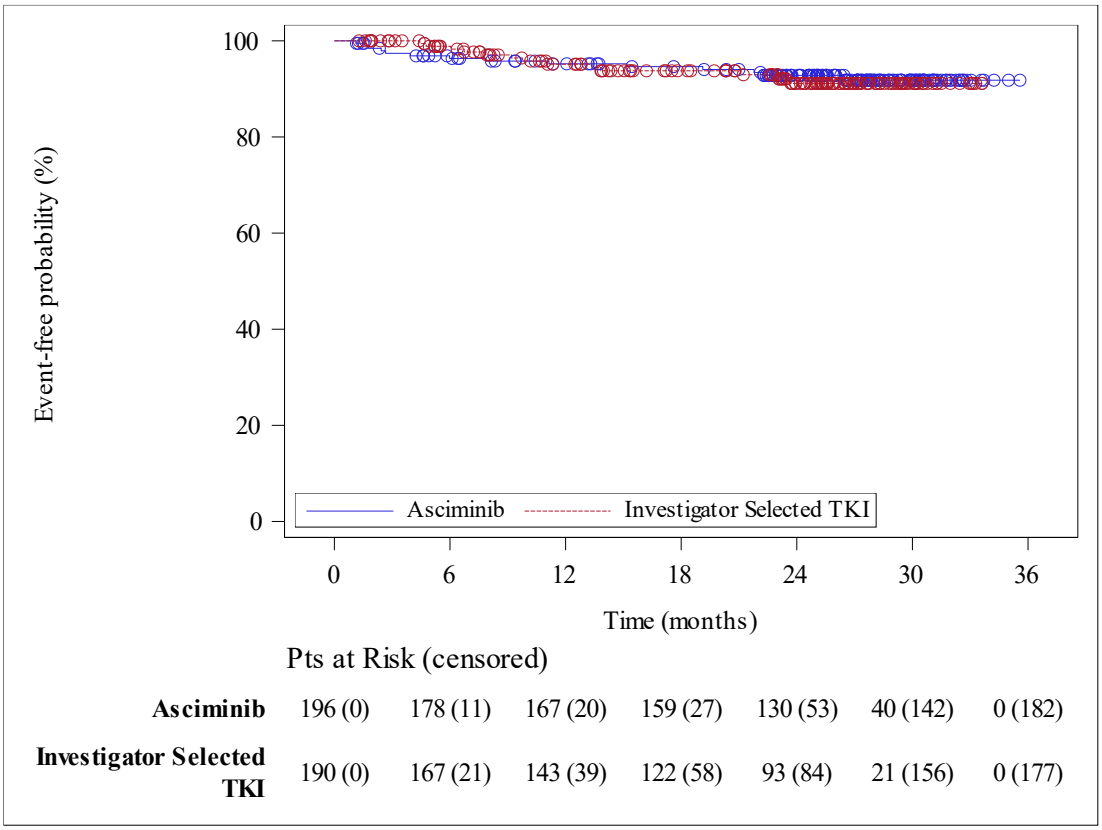
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-507: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Muskelspasmen)“ – ASC4FIRST



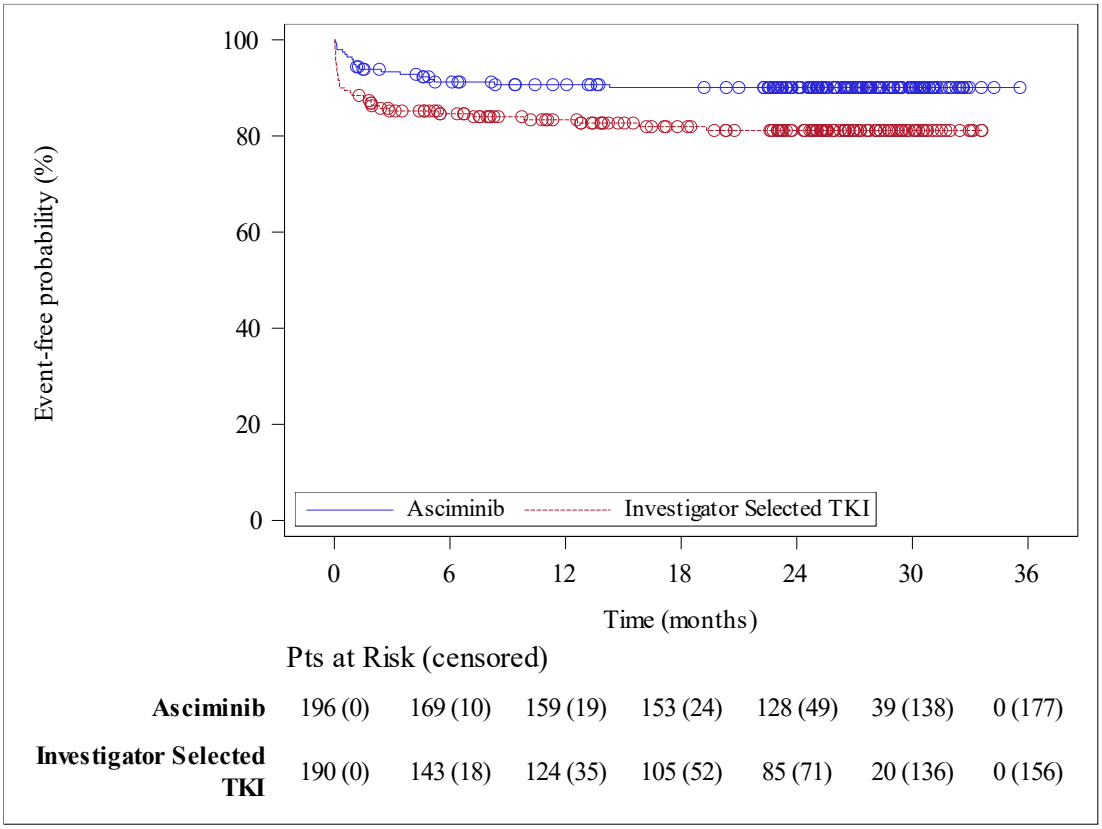
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-508: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Myalgie)“ – ASC4FIRST



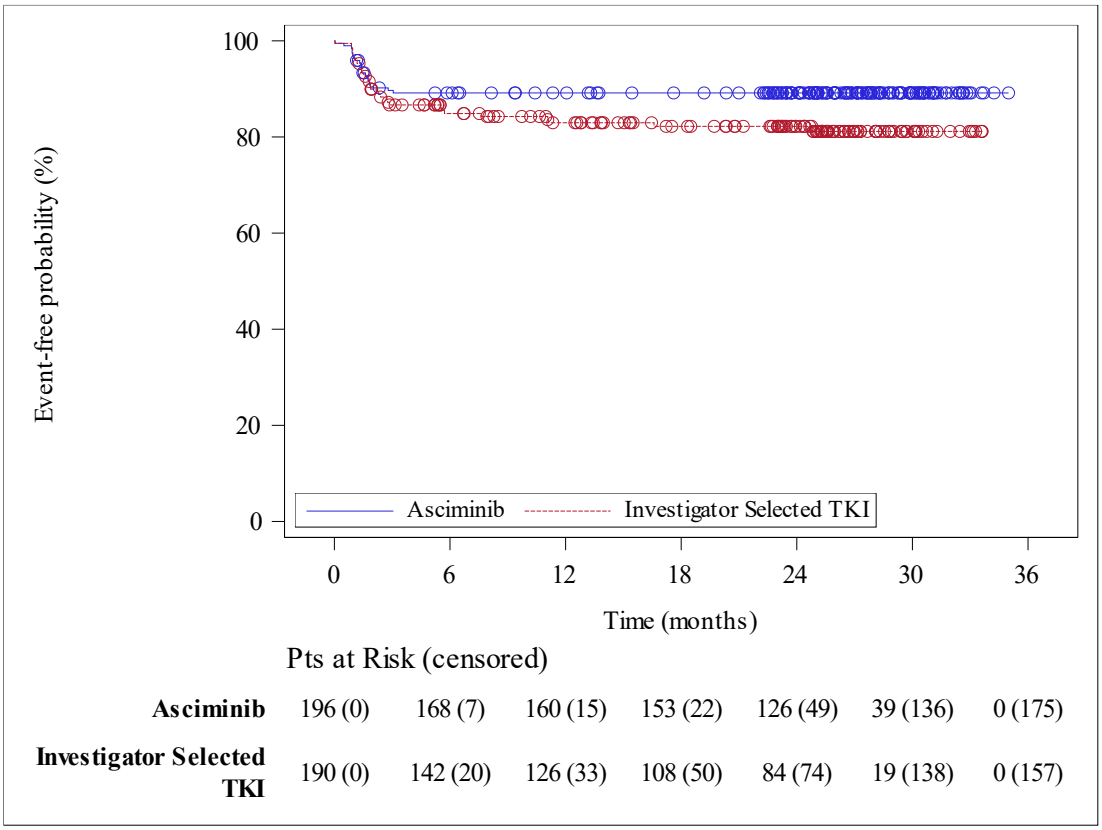
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-509: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Nasopharyngitis)“ – ASC4FIRST



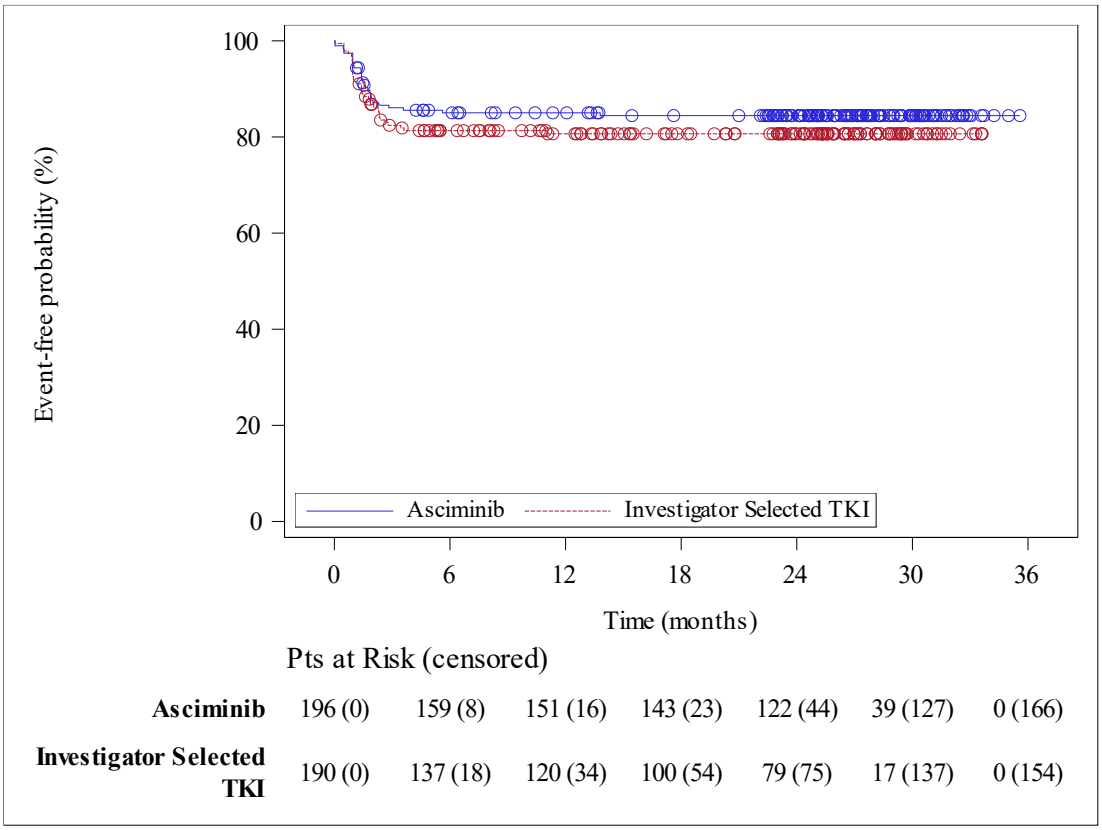
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-510: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Übelkeit)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-511: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutropenie)“ – ASC4FIRST

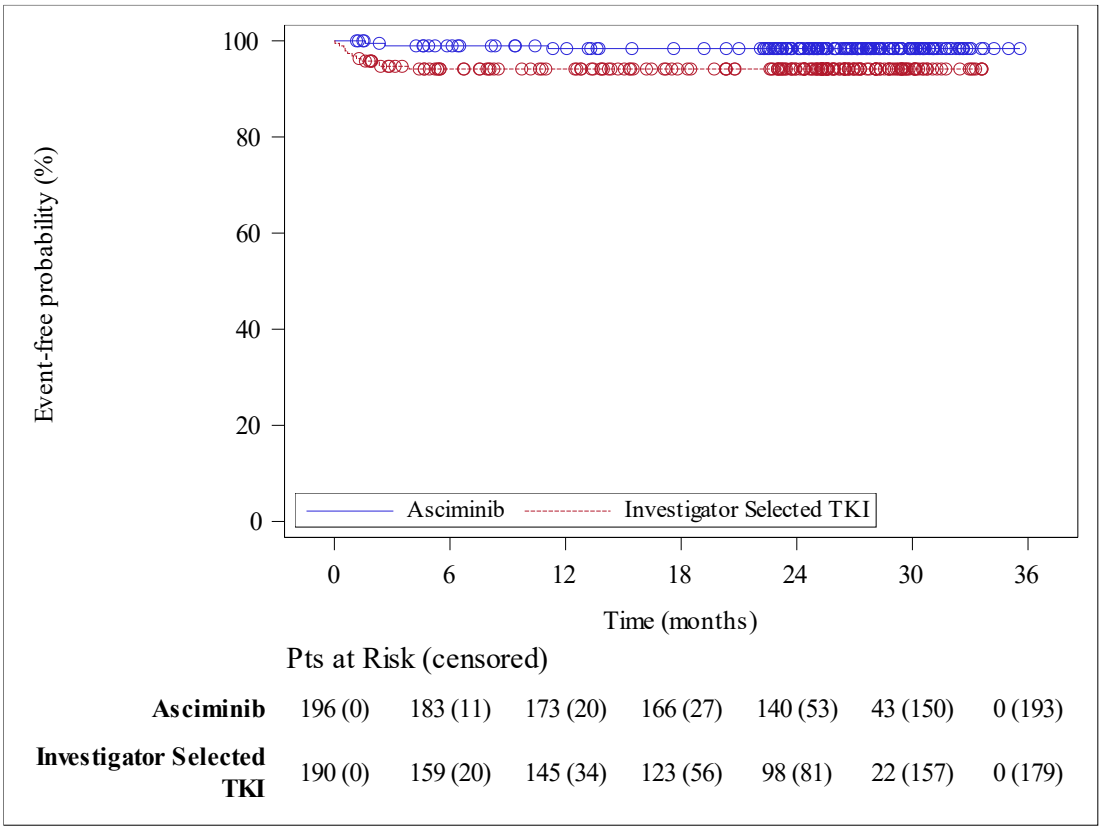


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	159 (8)	151 (16)	143 (23)	122 (44)	39 (127)	0 (166)
Investigator Selected TKI	190 (0)	137 (18)	120 (34)	100 (54)	79 (75)	17 (137)	0 (154)

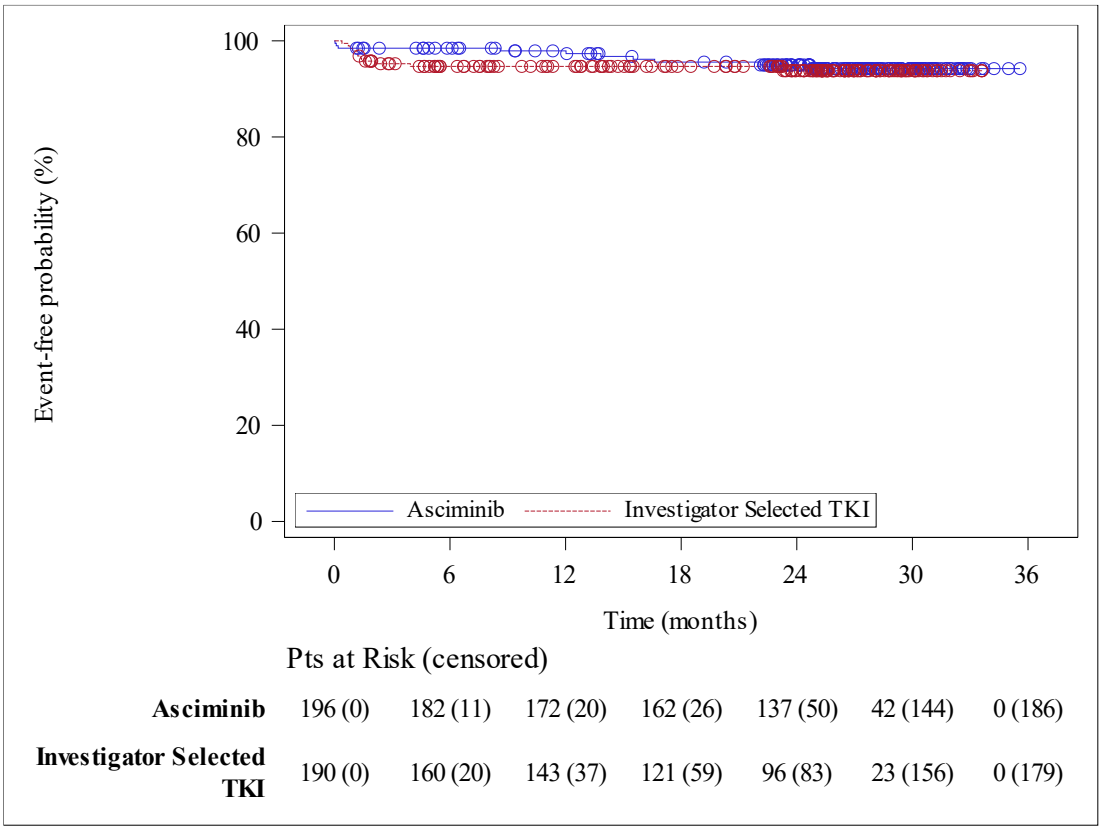
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-512: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutrophilenzahl erniedrigt)“ – ASC4FIRST



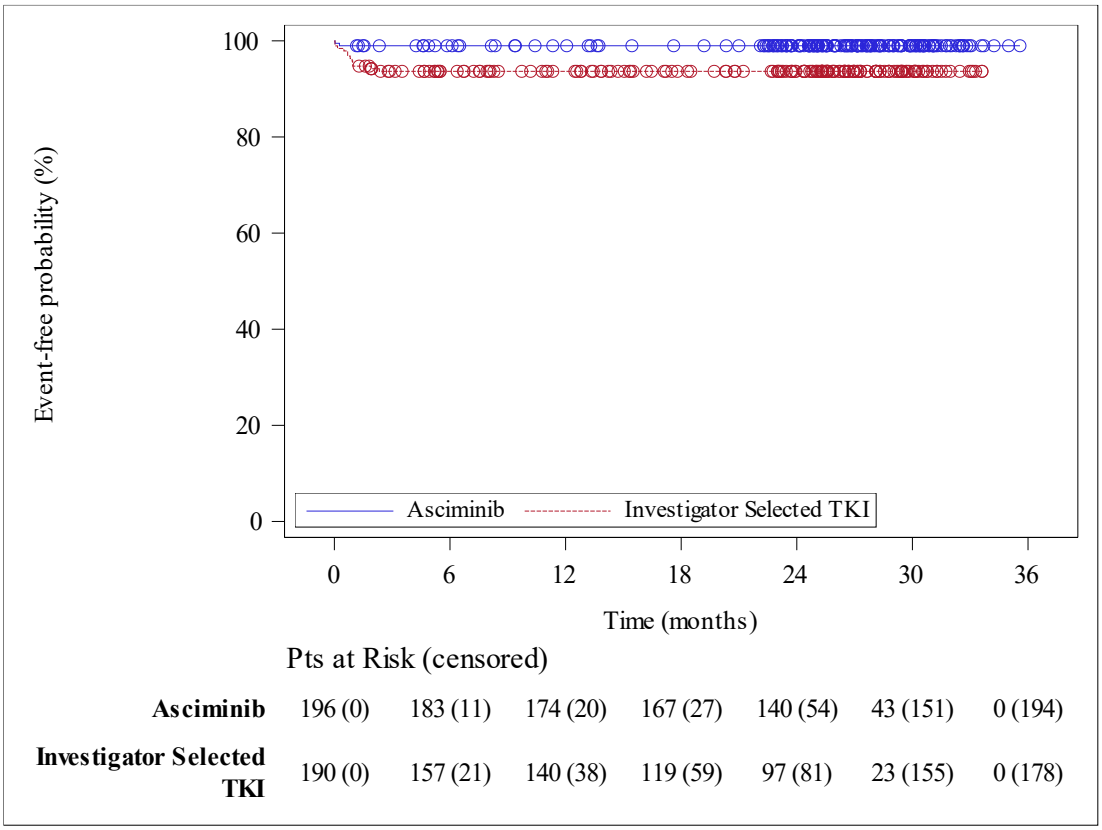
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-513: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ödem peripher)“ – ASC4FIRST



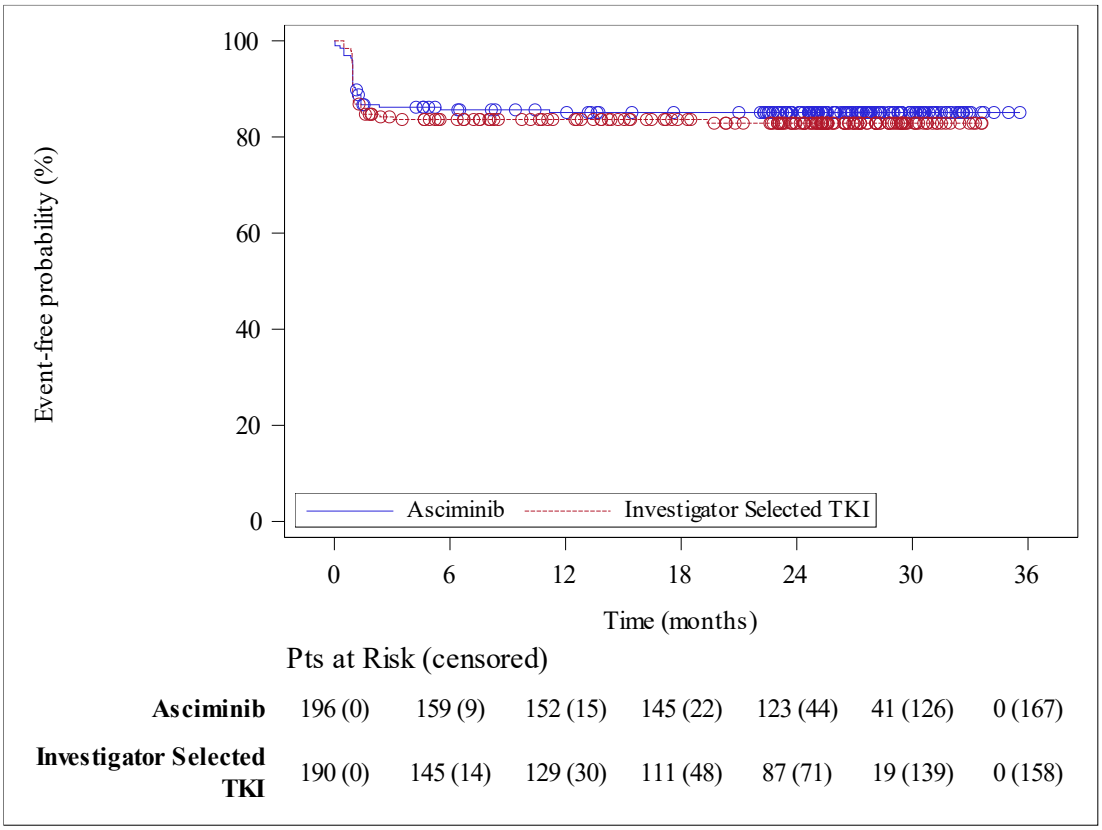
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-514: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerz in einer Extremität)“ – ASC4FIRST



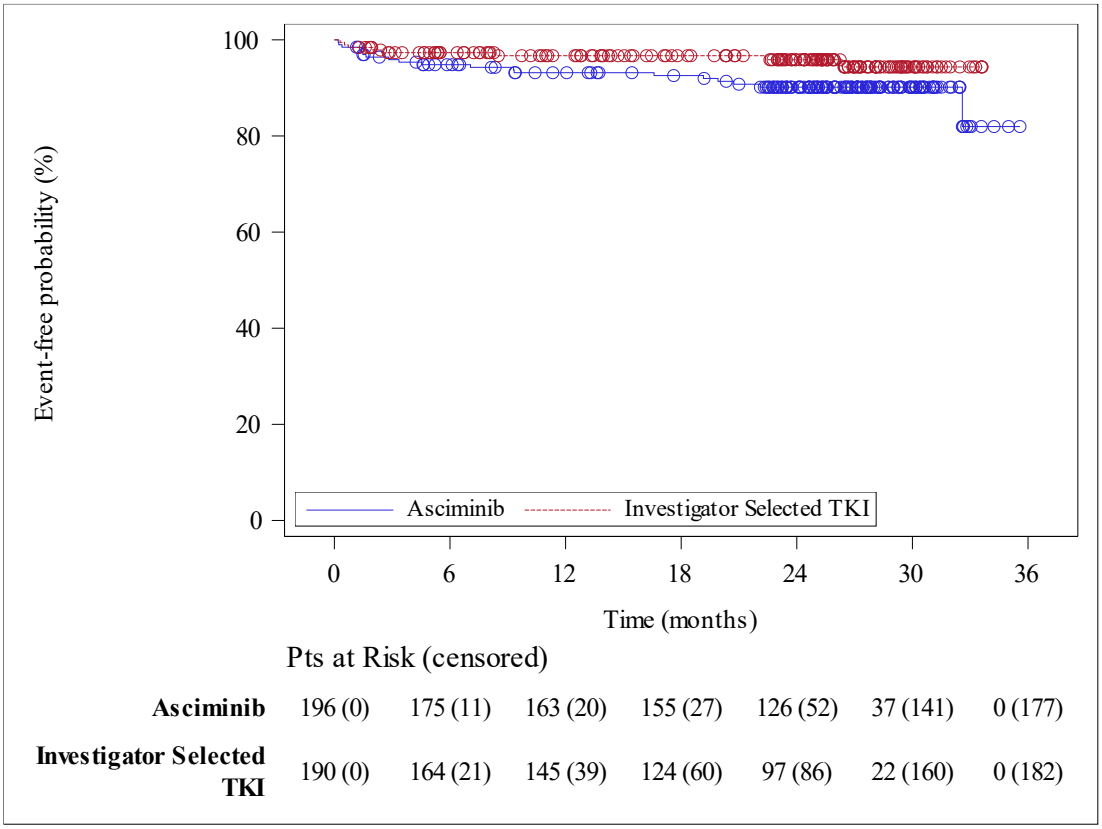
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-515: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Periorbitalödem)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-516: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytenzahl vermindert)“ – ASC4FIRST

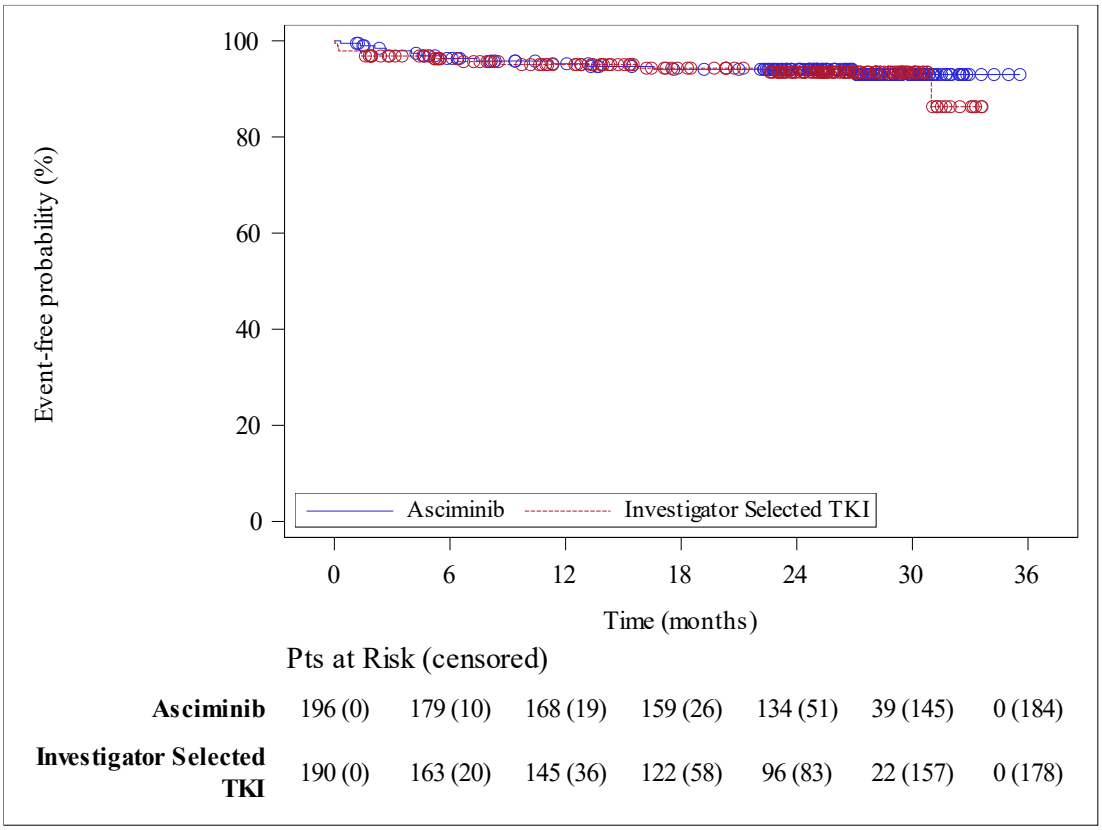


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	175 (11)	163 (20)	155 (27)	126 (52)	37 (141)	0 (177)
Investigator Selected TKI	190 (0)	164 (21)	145 (39)	124 (60)	97 (86)	22 (160)	0 (182)

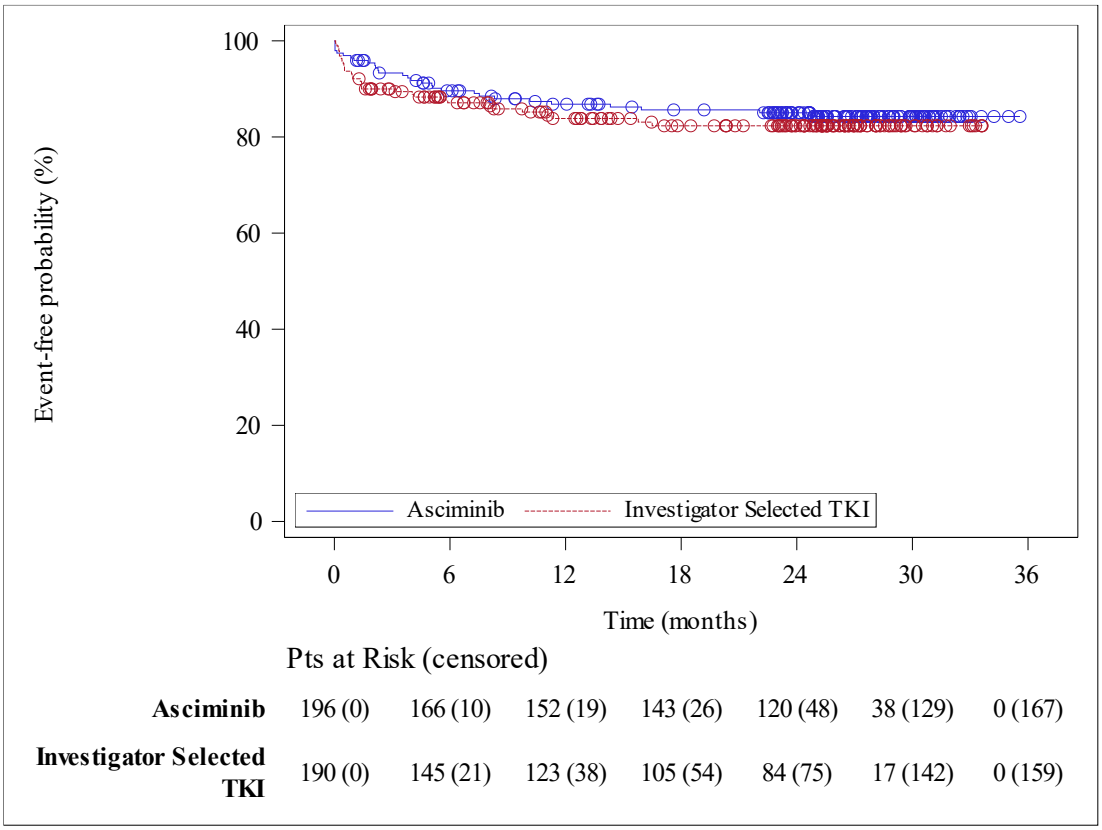
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-517: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Juckreiz)“ – ASC4FIRST



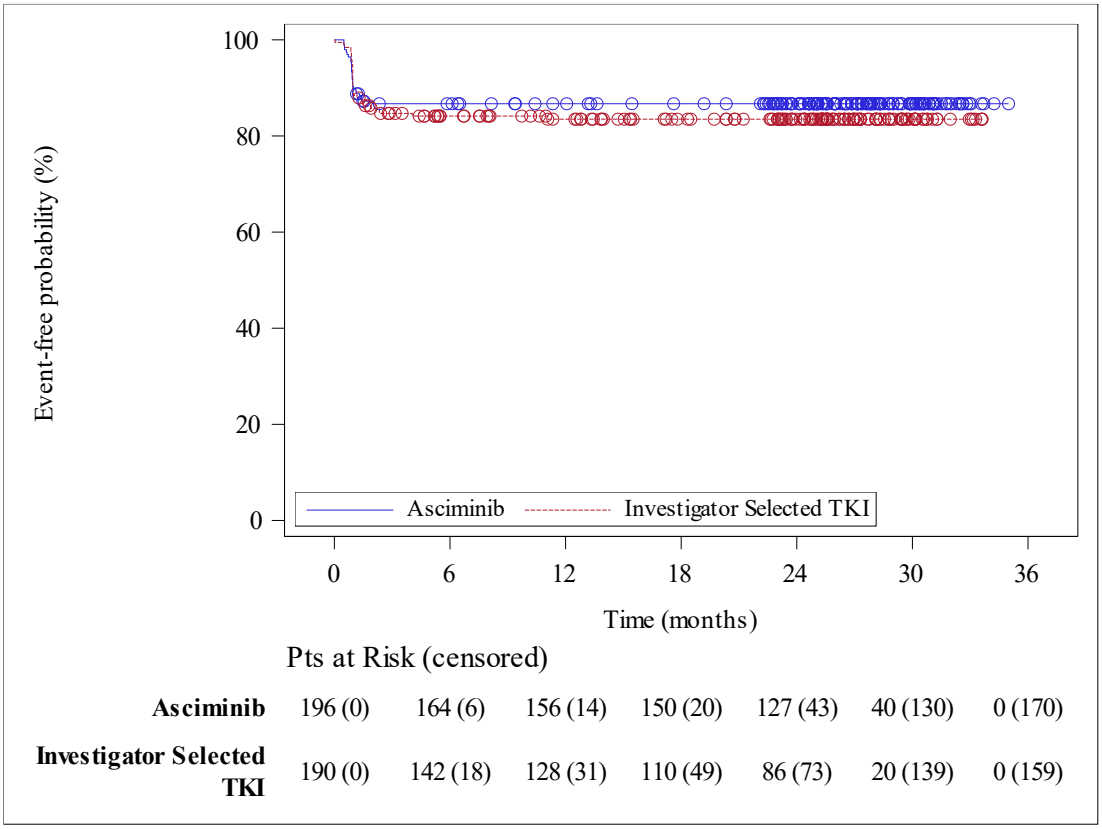
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-518: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Fieber)“ – ASC4FIRST



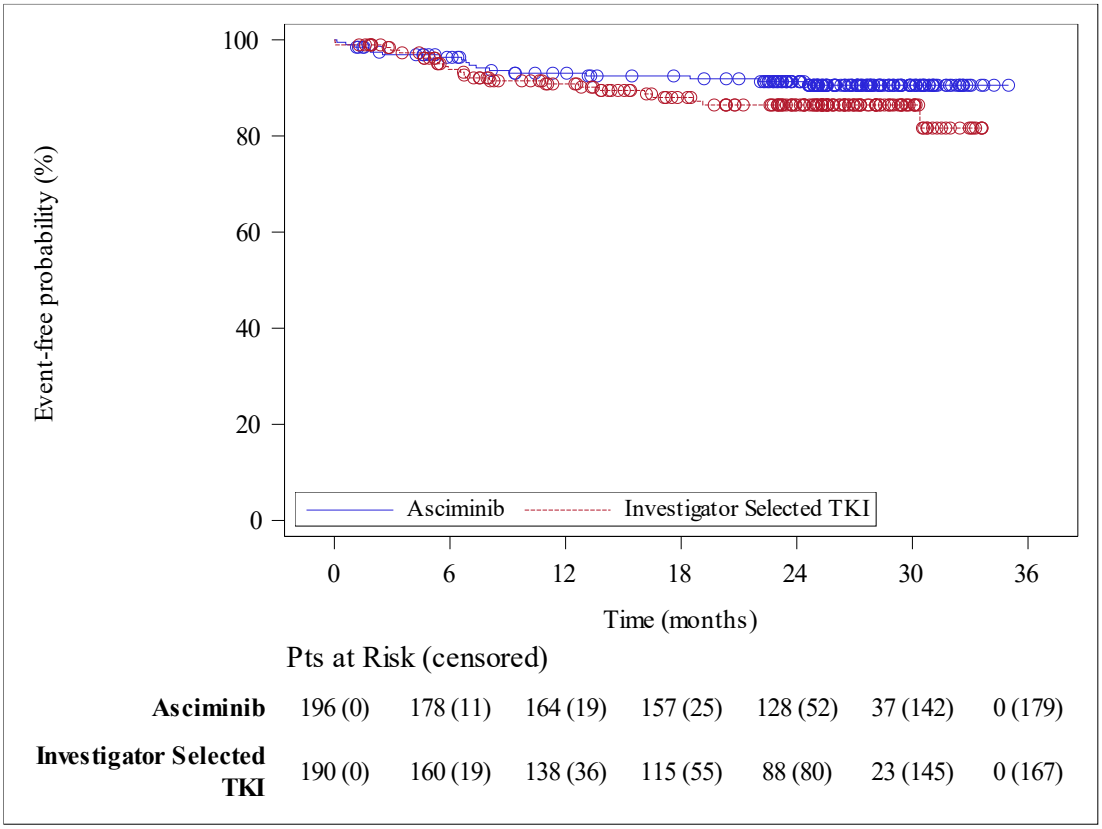
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-519: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ – ASC4FIRST



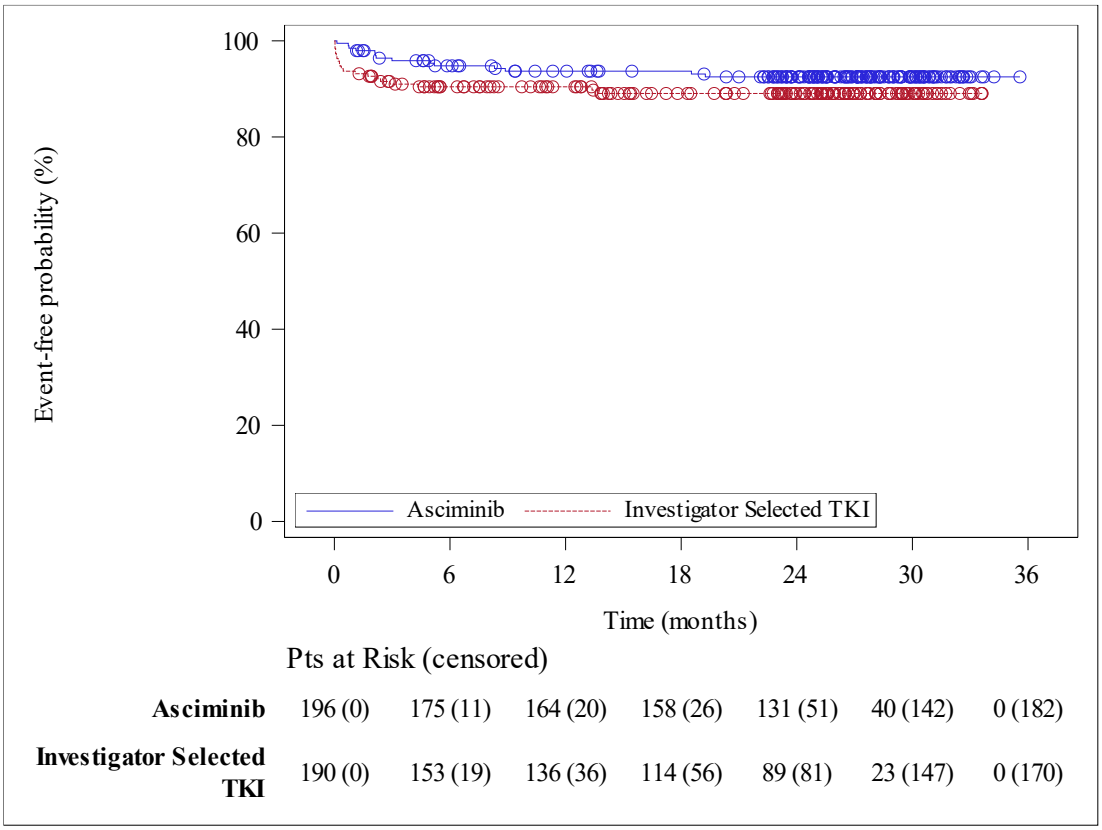
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-520: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytopenie)“ – ASC4FIRST



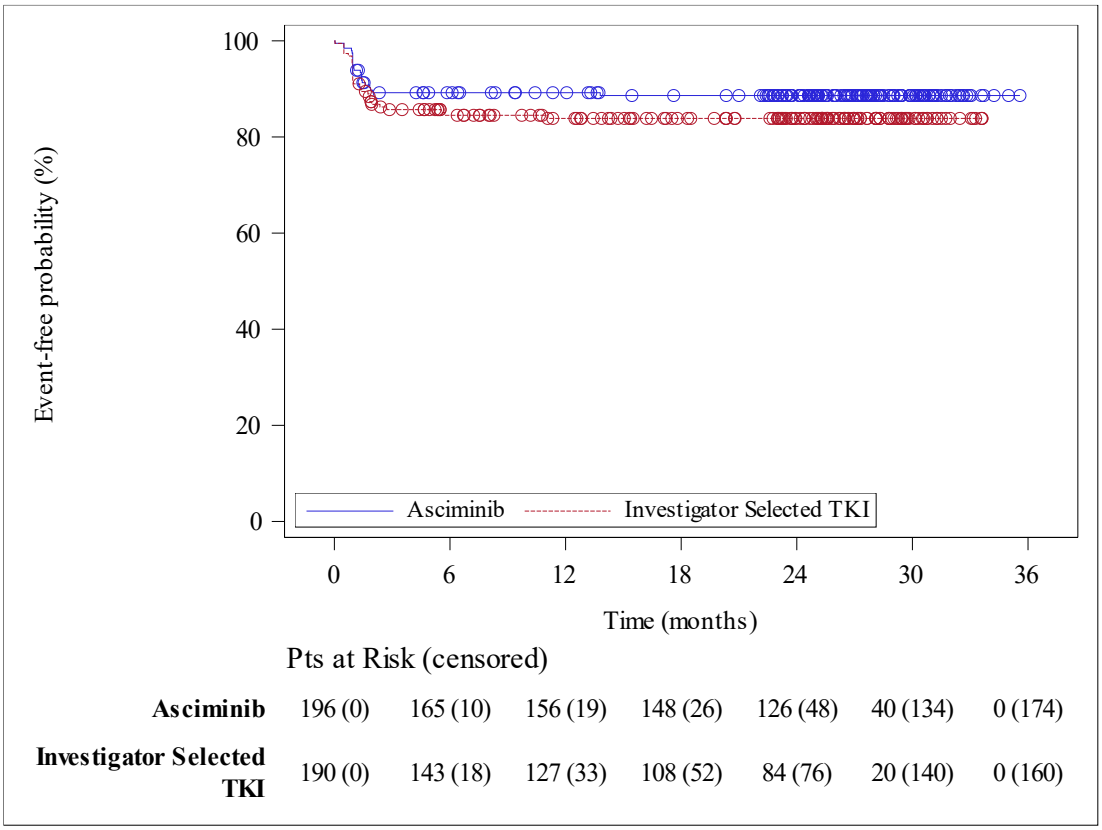
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-521: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Infektion der oberen Atemwege)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-522: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Erbrechen)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

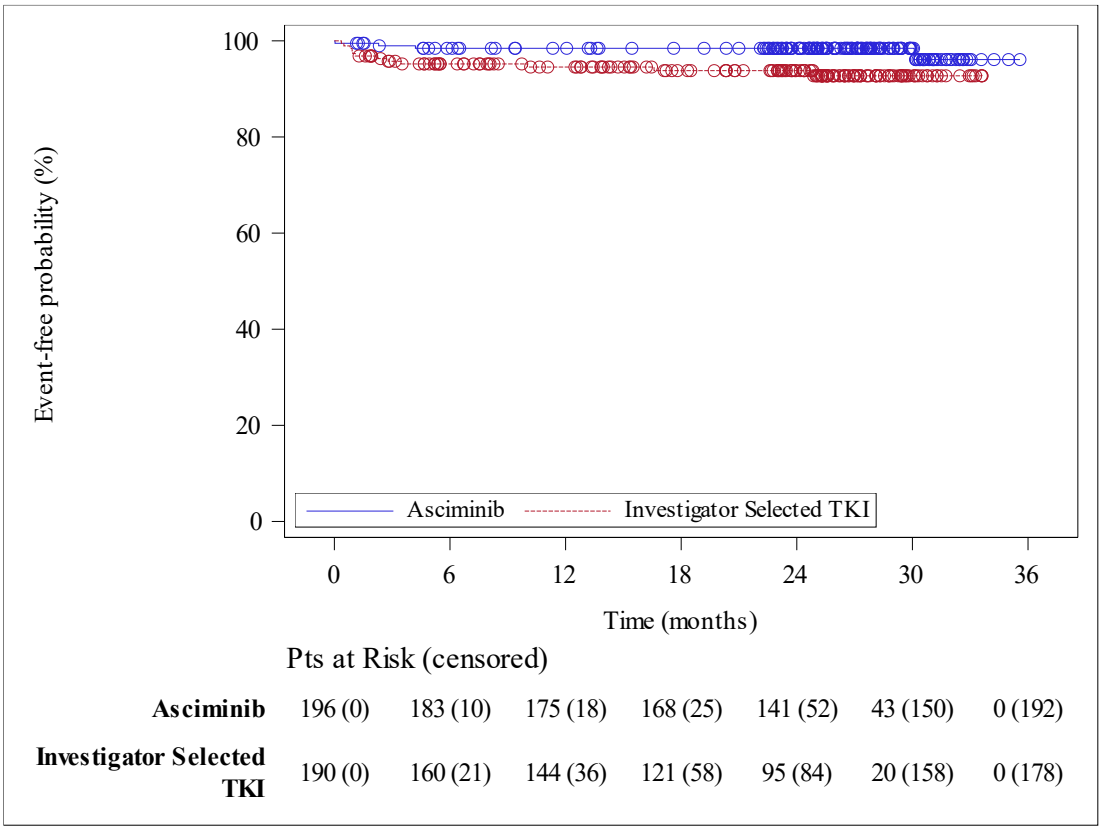
Abbildung 4-523: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Leukozytenzahl erniedrigt)“ – ASC4FIRST

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4FIRST

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Anämie			
N*	196	190	0,28
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,0)	12 (6,3)	[0,09; 0,87]
			0,019
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hypertonie			
N*	196	190	1,20
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	7 (3,7)	[0,45; 3,20]
			0,710
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Neutropenie			
N*	196	190	0,38
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (4,6)	21 (11,1)	[0,17; 0,83]
			0,012
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Neutrophilenzahl erniedrigt			
N*	196	190	0,76
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,1)	15 (7,9)	[0,35; 1,62]
			0,474

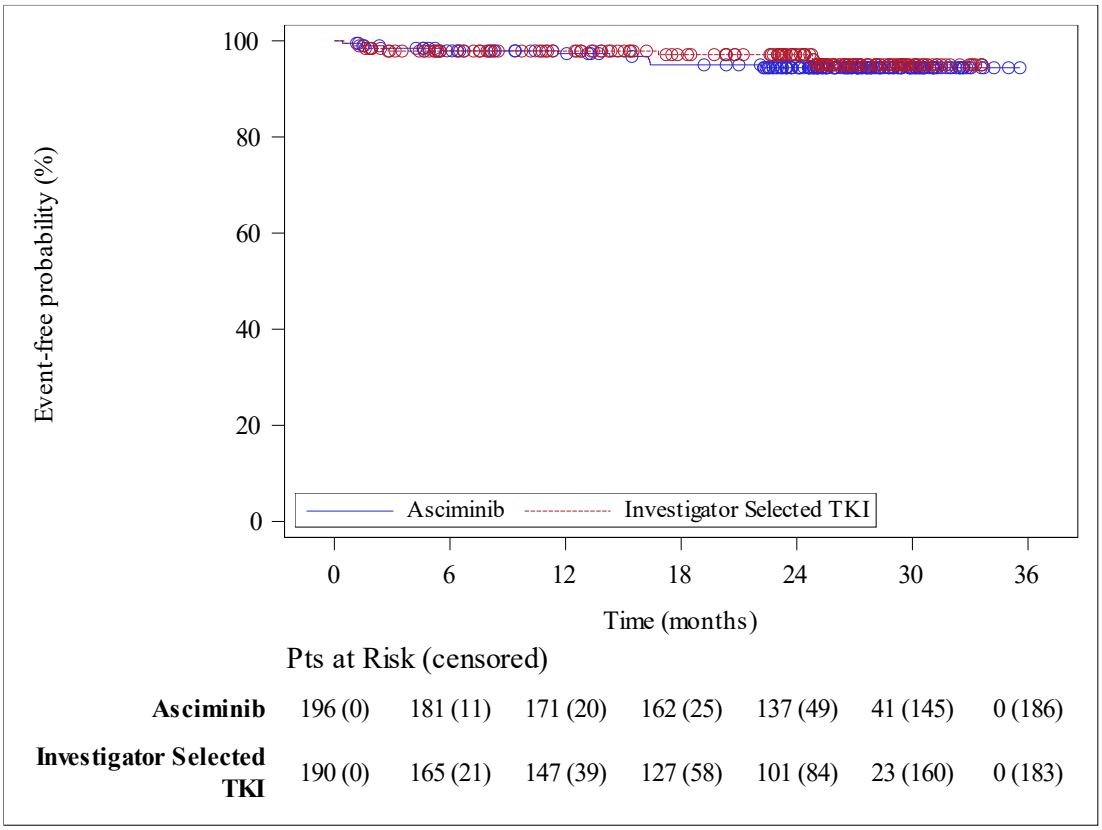
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 196)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Thrombozytenzahl vermindert			
N*	196	190	1,01
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	9 (4,7)	[0,41; 2,48]
			0,989
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Thrombozytopenie			
N*	196	190	1,30
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (7,7)	11 (5,8)	[0,60; 2,84]
			0,505
Perzentile (Monate) [95%-KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



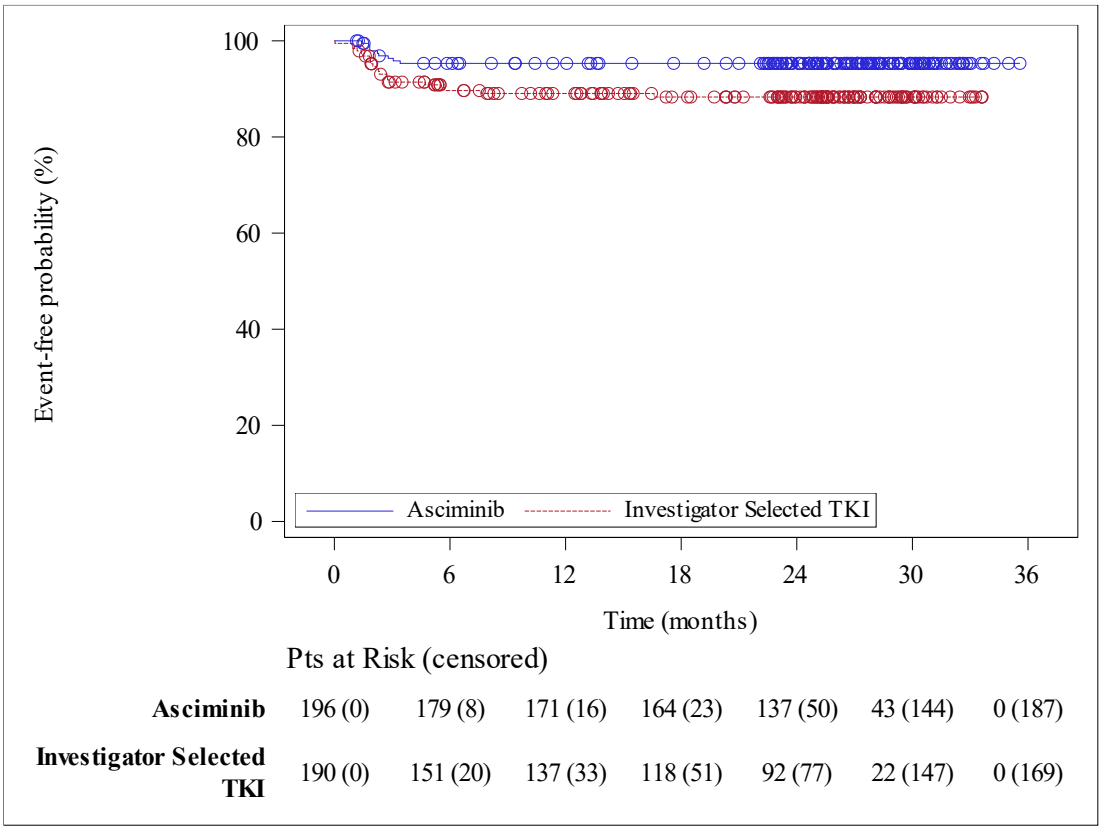
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-524: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Anämie)“ – ASC4FIRST



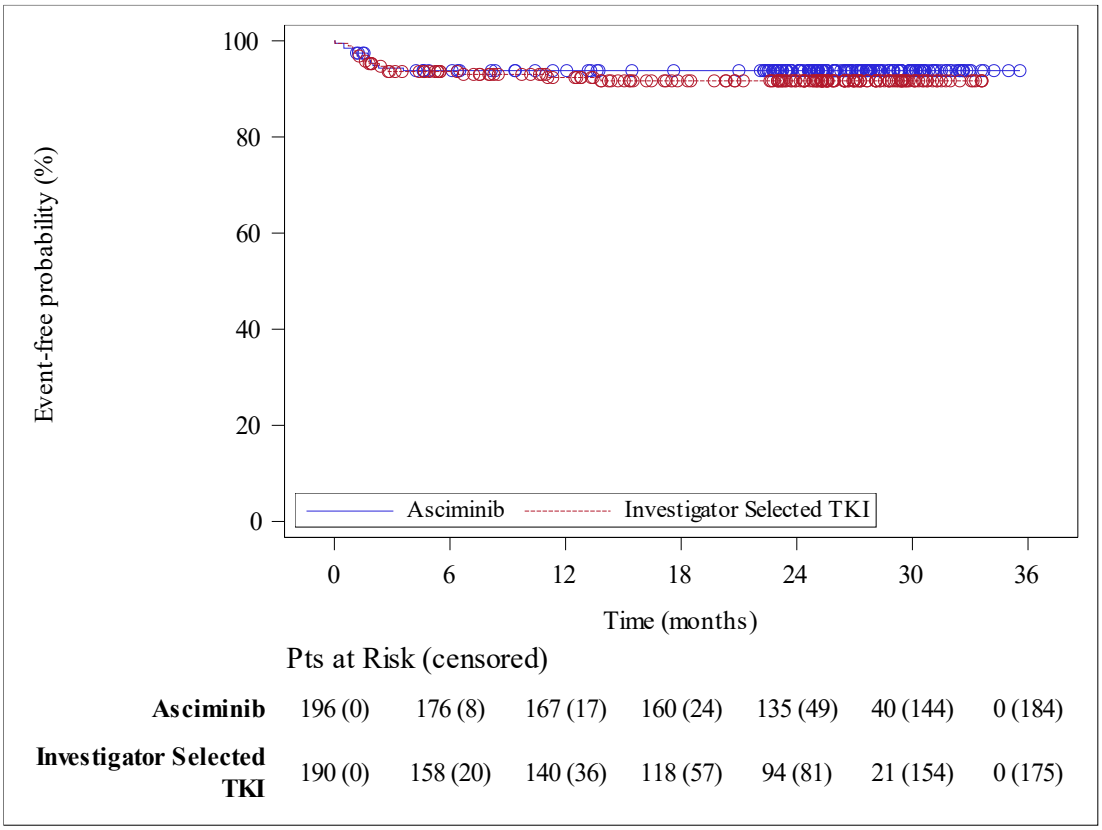
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-525: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Hypertonie)“ – ASC4FIRST



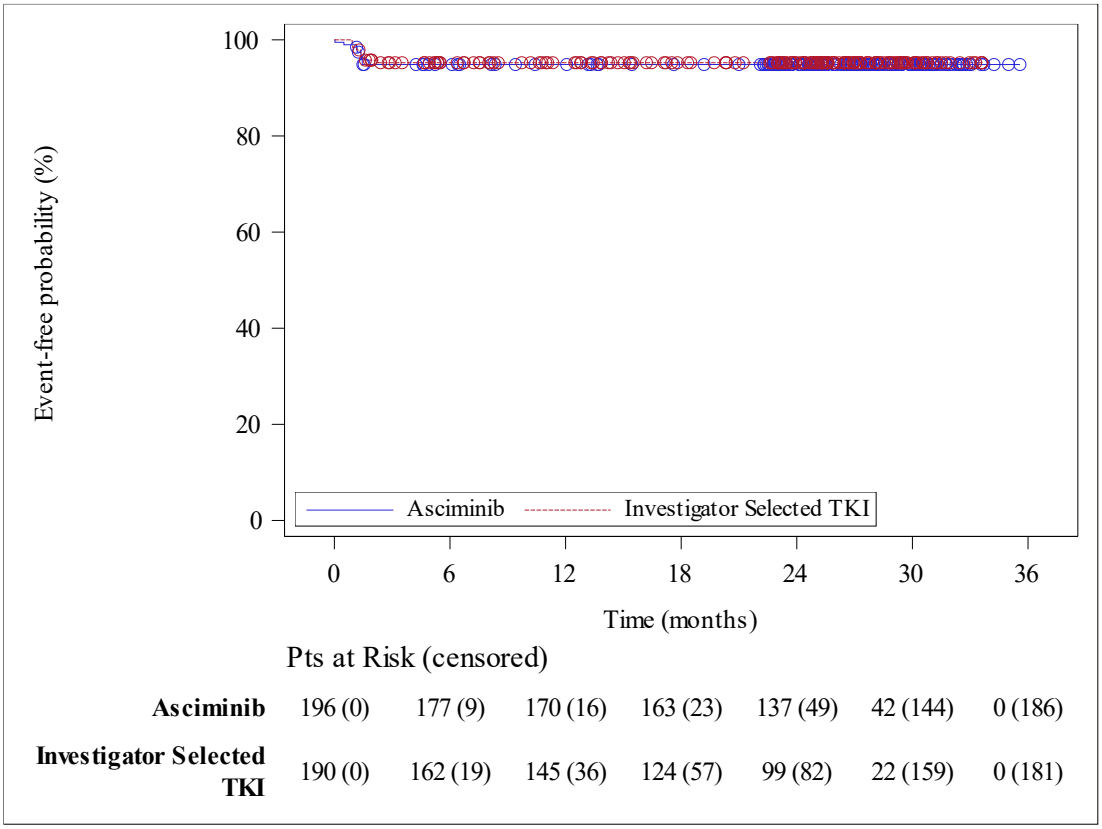
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-526: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutropenie)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-527: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutrophilenzahl erniedrigt)“ – ASC4FIRST

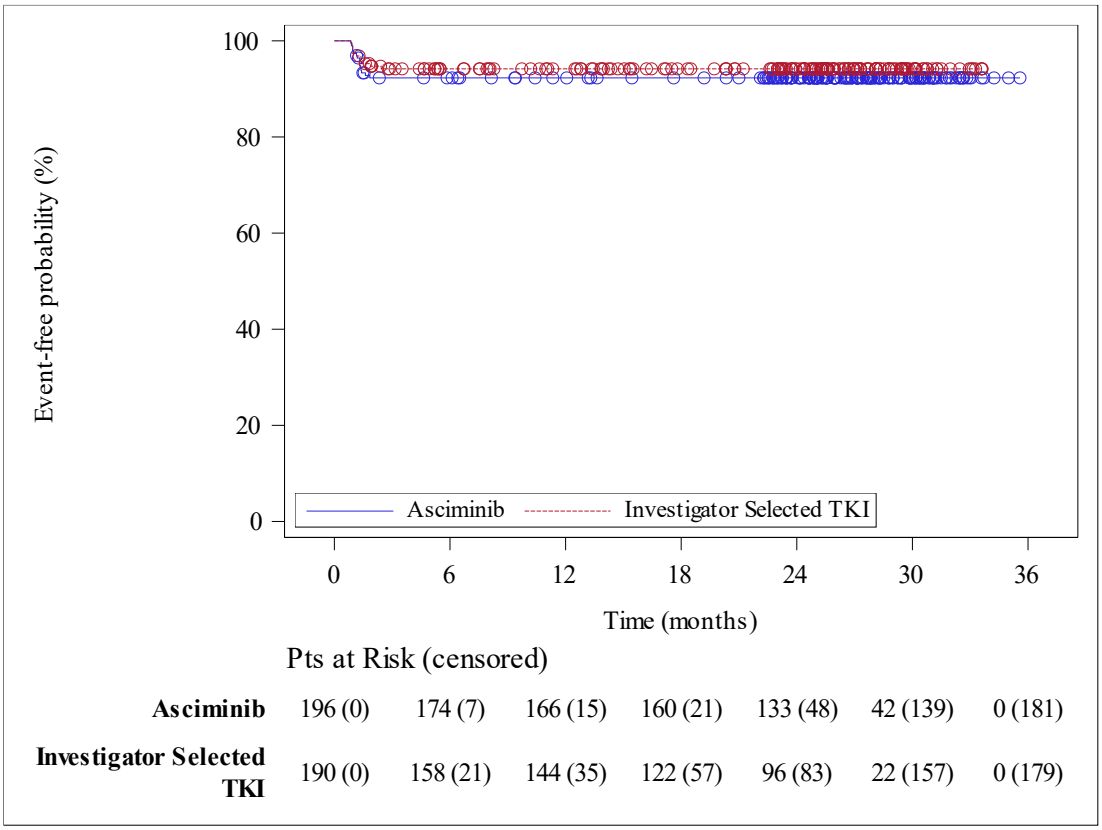


Pts at Risk (censored)

Asciminib	196 (0)	177 (9)	170 (16)	163 (23)	137 (49)	42 (144)	0 (186)
Investigator Selected TKI	190 (0)	162 (19)	145 (36)	124 (57)	99 (82)	22 (159)	0 (181)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-528: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytenzahl vermindert)“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-529: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytopenie)“ – ASC4FIRST

In der Studie ASC4FIRST sind nicht genügend SUE nach PT aufgetreten, so dass sie gemäß den G-BA-Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1 nicht dargestellt werden müssen.

ASC4START

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Abdominalschmerz			
N*	284	282	0,90
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (6,3)	19 (6,7)	[0,47; 1,72]
			0,757
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Schmerzen Oberbauch			
N*	284	282	1,50
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (4,9)	9 (3,2)	[0,65; 3,46]
			0,342
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Alaninaminotransferase erhöht			
N*	284	282	0,32
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (5,3)	42 (14,9)	[0,18; 0,58]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Alopezie			
N*	284	282	0,31
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (3,5)	30 (10,6)	[0,15; 0,64]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Amylase erhöht			
N*	284	282	0,53
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (3,2)	16 (5,7)	[0,23; 1,19]
			0,118
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Anämie			
N*	284	282	1,06
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (8,5)	22 (7,8)	[0,59; 1,88]
			0,860
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Arthralgie			
N*	284	282	0,65
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (7,7)	32 (11,3)	[0,38; 1,13]
			0,122

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Aspartataminotransferase erhöht			
N*	284	282	0,45
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (4,6)	27 (9,6)	[0,23; 0,87]
			0,015
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Asthenie			
N*	284	282	0,98
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	21 (7,4)	21 (7,4)	[0,53; 1,79]
			0,939
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Rückenschmerzen			
N*	284	282	1,94
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (8,5)	12 (4,3)	[0,97; 3,88]
			0,056
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Bilirubin im Blut erhöht			
N*	284	282	0,14
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (2,1)	39 (13,8)	[0,06; 0,33]
			<0,001
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Cholesterin im Blut erhöht			
N*	284	282	0,43
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (1,8)	11 (3,9)	[0,15; 1,23]
			0,104
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Knochenschmerzen			
N*	284	282	5,46
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (3,9)	2 (0,7)	[1,21; 24,61]
			0,013
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Bronchitis			
N*	284	282	0,38
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	[0,12; 1,20]
			0,087

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
COVID-19			
N*	284	282	1,20
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (6,7)	15 (5,3)	[0,61; 2,37]
			0,591
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Obstipation			
N*	284	282	0,45
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (3,5)	21 (7,4)	[0,21; 0,96]
			0,034
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Husten			
N*	284	282	1,40
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (6,7)	13 (4,6)	[0,69; 2,84]
			0,344
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhö			
N*	284	282	1,26
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (10,9)	24 (8,5)	[0,74; 2,15]
			0,396
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Schwindelgefühl			
N*	284	282	0,57
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (3,2)	15 (5,3)	[0,25; 1,29]
			0,172
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Trockenes Auge			
N*	284	282	0,66
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (2,5)	10 (3,5)	[0,25; 1,73]
			0,394
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Trockene Haut			
N*	284	282	0,66
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (3,9)	16 (5,7)	[0,31; 1,42]
			0,282

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Dyspnoe			
N*	284	282	2,42
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (4,2)	5 (1,8)	[0,85; 6,86]
			0,087
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [26,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ermüdung			
N*	284	282	0,86
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (11,3)	35 (12,4)	[0,53; 1,39]
			0,535
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Gamma-Glutamyltransferase erhöht			
N*	284	282	0,53
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (4,6)	23 (8,2)	[0,27; 1,05]
			0,064
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Kopfschmerzen			
N*	284	282	0,87
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (13,4)	41 (14,5)	[0,56; 1,35]
			0,533
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hyperbilirubinämie			
N*	284	282	0,19
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,7)	10 (3,5)	[0,04; 0,85]
			0,015
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hypercholesterinämie			
N*	284	282	0,25
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	15 (5,3)	[0,08; 0,75]
			0,008
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hypertonie			
N*	284	282	2,58
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (9,5)	10 (3,5)	[1,25; 5,34]
			0,008

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [24,0; n.b.]	n.b. [26,5; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Grippeähnliche Erkrankung			
N*	284	282	1,91
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (3,5)	5 (1,8)	[0,65; 5,60]
			0,227
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Lipase erhöht			
N*	284	282	1,03
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (10,6)	28 (9,9)	[0,61; 1,72]
			0,916
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Low density Lipoprotein erhöht			
N*	284	282	0,37
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	[0,12; 1,18]
			0,081
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Muskelspasmen			
N*	284	282	0,69
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (3,5)	14 (5,0)	[0,31; 1,56]
			0,370
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Myalgie			
N*	284	282	1,33
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (12,3)	26 (9,2)	[0,80; 2,20]
			0,273
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [25,0; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Nasopharyngitis			
N*	284	282	1,44
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (5,3)	10 (3,5)	[0,65; 3,20]
			0,371
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Übelkeit			
N*	284	282	1,52
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (11,3)	21 (7,4)	[0,88; 2,63]
			0,134

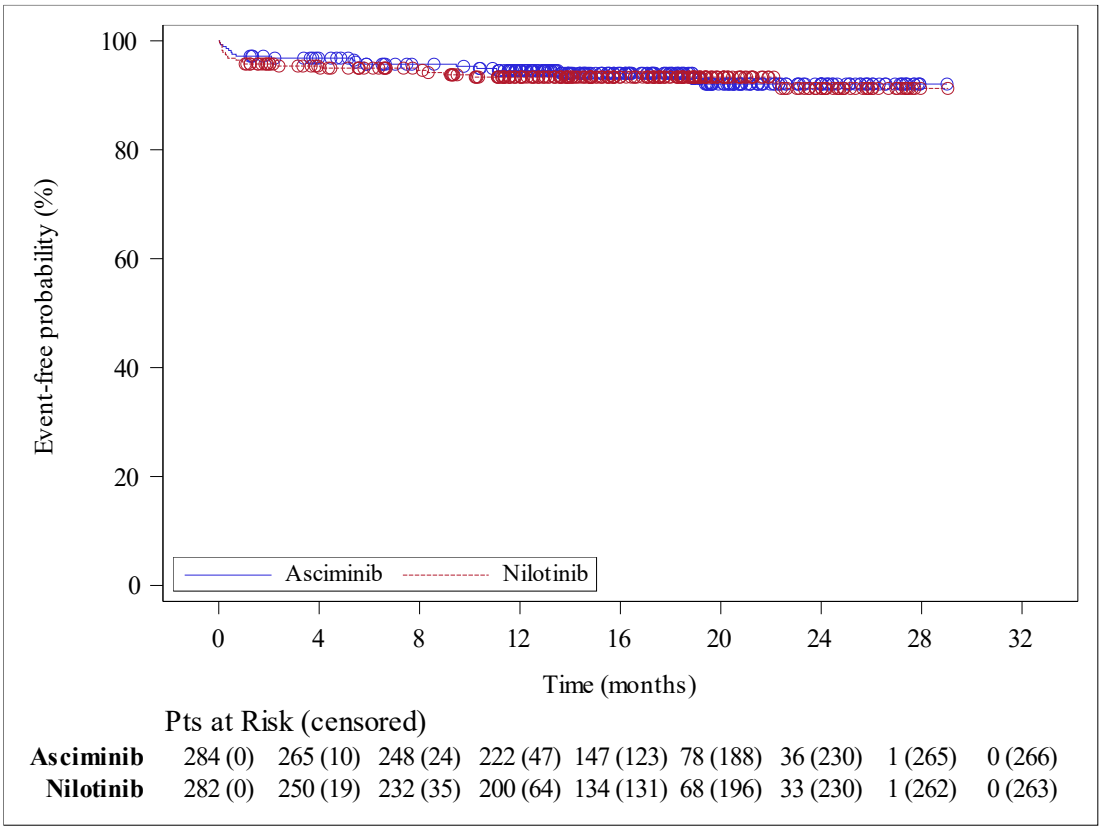
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Neutropenie			
N*	284	282	1,14
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (9,9)	24 (8,5)	[0,66; 1,97]
			0,632
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Schmerz in einer Extremität			
N*	284	282	1,16
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (3,5)	8 (2,8)	[0,46; 2,95]
			0,752
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Thrombozytenzahl vermindert			
N*	284	282	2,58
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (4,6)	5 (1,8)	[0,92; 7,23]
			0,062
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Juckreiz			
N*	284	282	0,69
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (7,7)	30 (10,6)	[0,40; 1,20]
			0,187
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Fieber			
N*	284	282	0,58
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (2,1)	10 (3,5)	[0,21; 1,59]
			0,280
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ausschlag			
N*	284	282	0,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (11,6)	48 (17,0)	[0,40; 0,96]
			0,032
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [24,9; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Ausschlag makulo-papulös			
N*	284	282	0,24
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,1)	12 (4,3)	[0,07; 0,83]
			0,015

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Thrombozytopenie			
N*	284	282	1,13
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (16,2)	40 (14,2)	[0,74; 1,73]
			0,569
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Infektion der oberen Atemwege			
N*	284	282	1,22
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (4,6)	10 (3,5)	[0,54; 2,78]
			0,635
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Erbrechen			
N*	284	282	0,97
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (4,9)	14 (5,0)	[0,46; 2,03]
			0,926
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

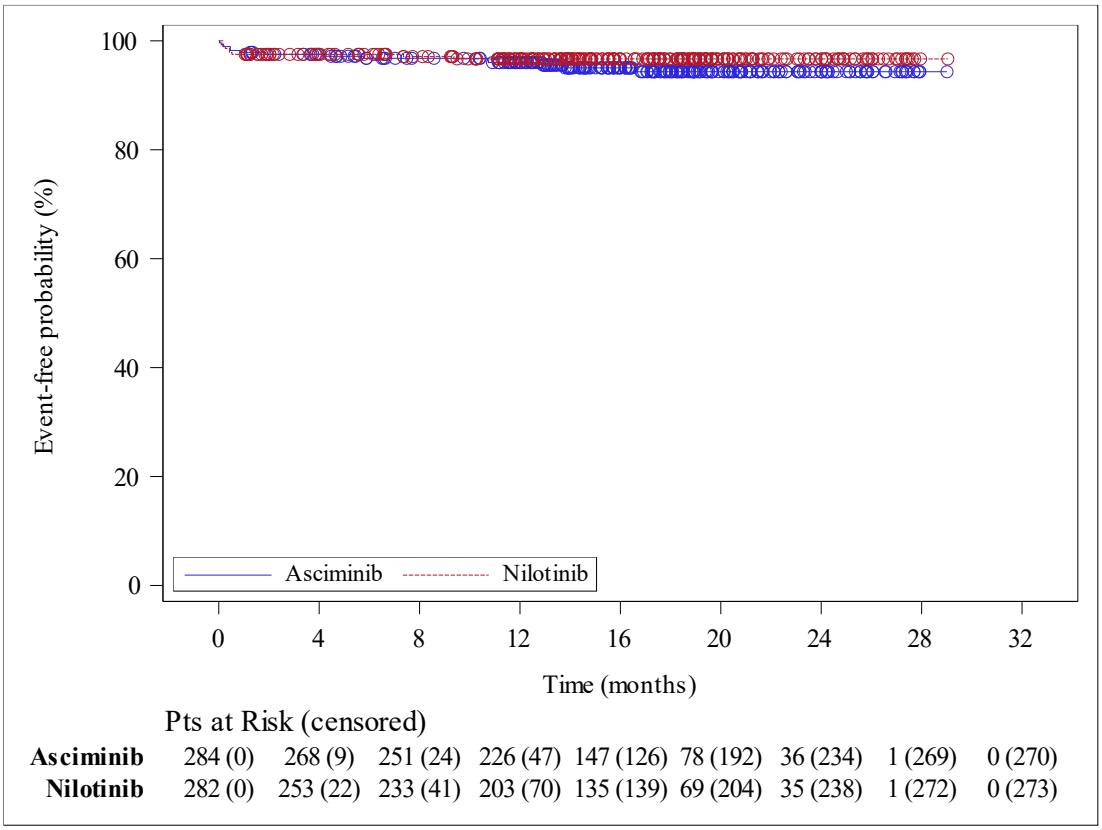
ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Gewicht erhöht			
N*	284	282	1,88
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (4,9)	7 (2,5)	[0,76; 4,67]
			0,164
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

COVID: Coronaviurs-Erkrankung (Corona Virus Disease), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



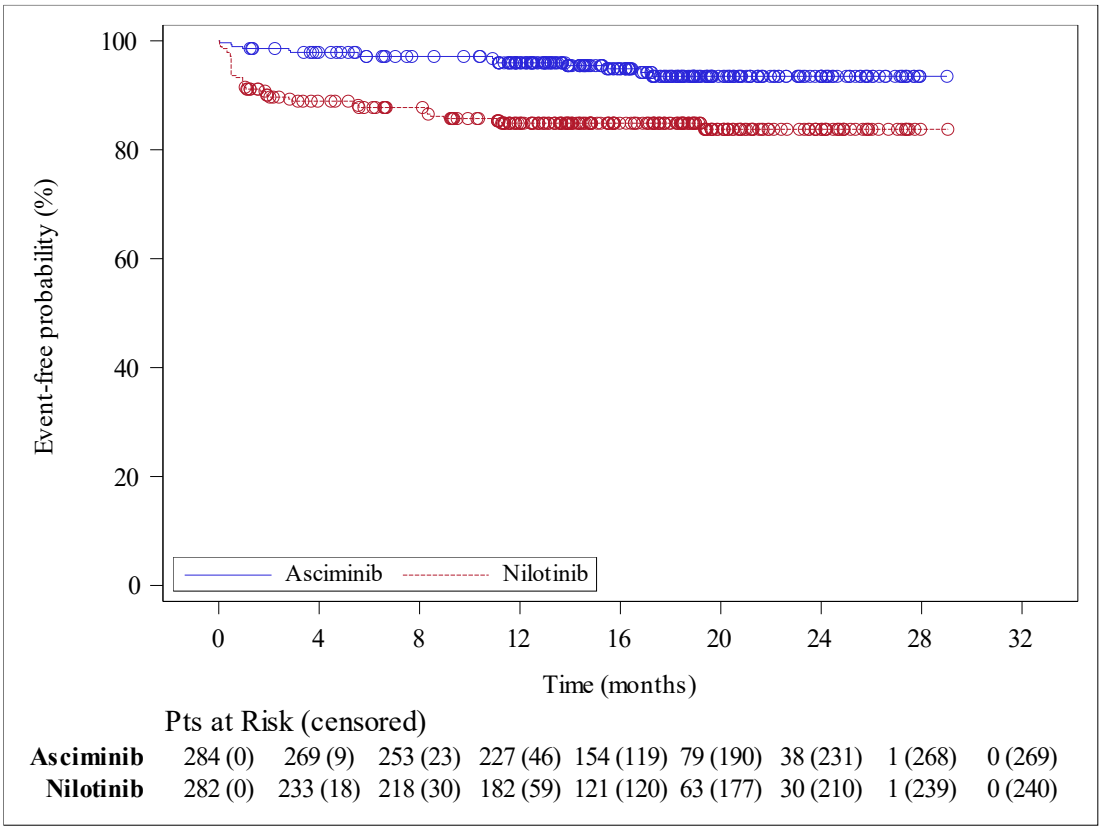
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-530: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Abdominalschmerz)“ – ASC4START



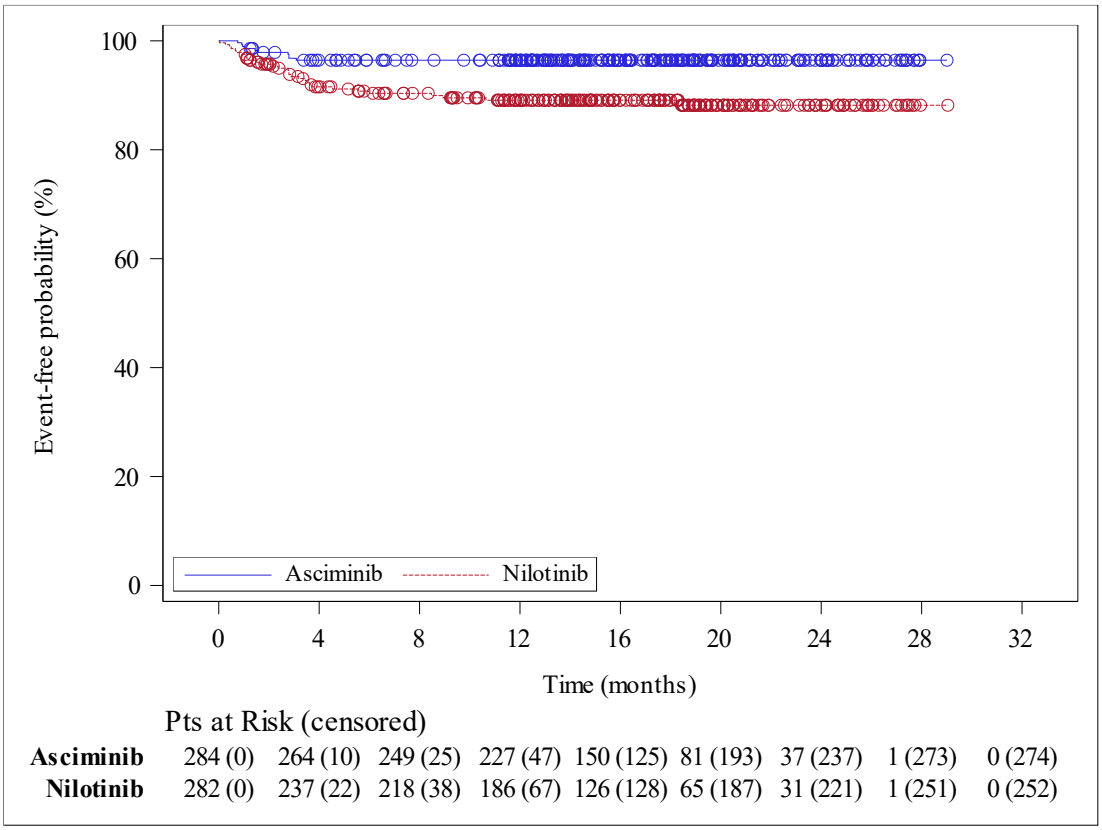
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-531: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerzen Oberbauch)“ – ASC4START



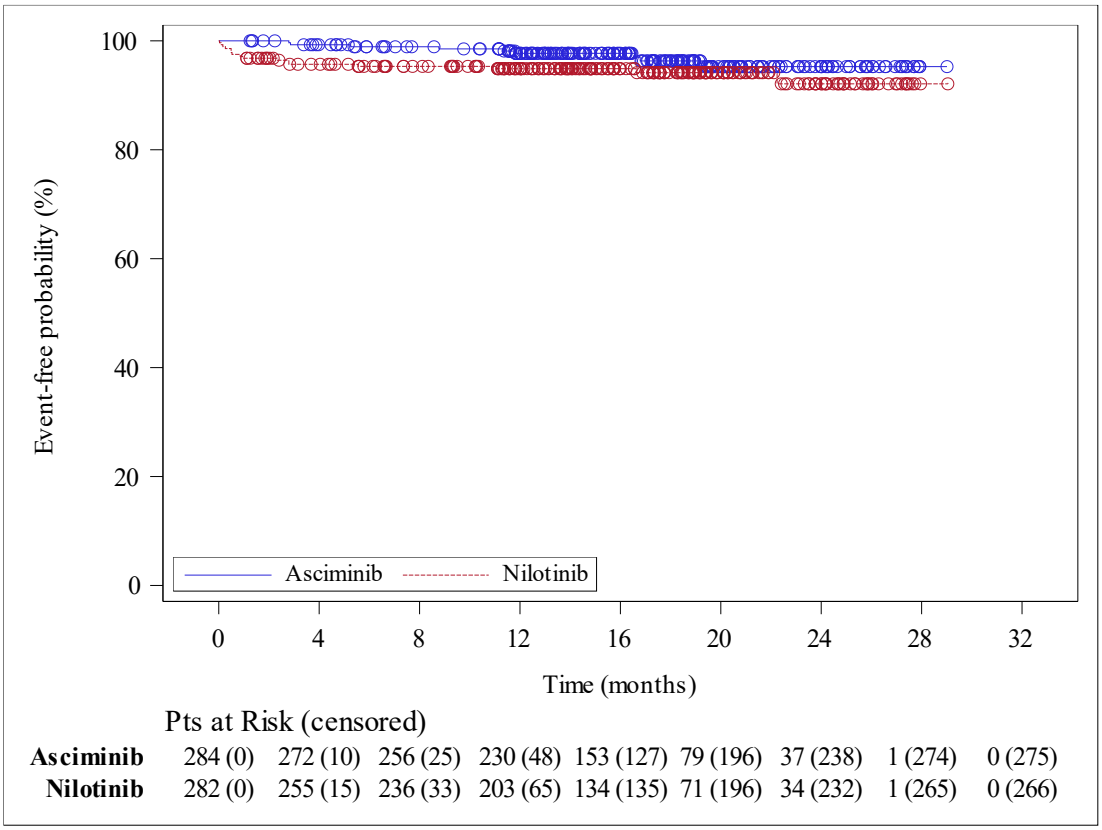
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-532: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alaninaminotransferase erhöht)“ – ASC4START



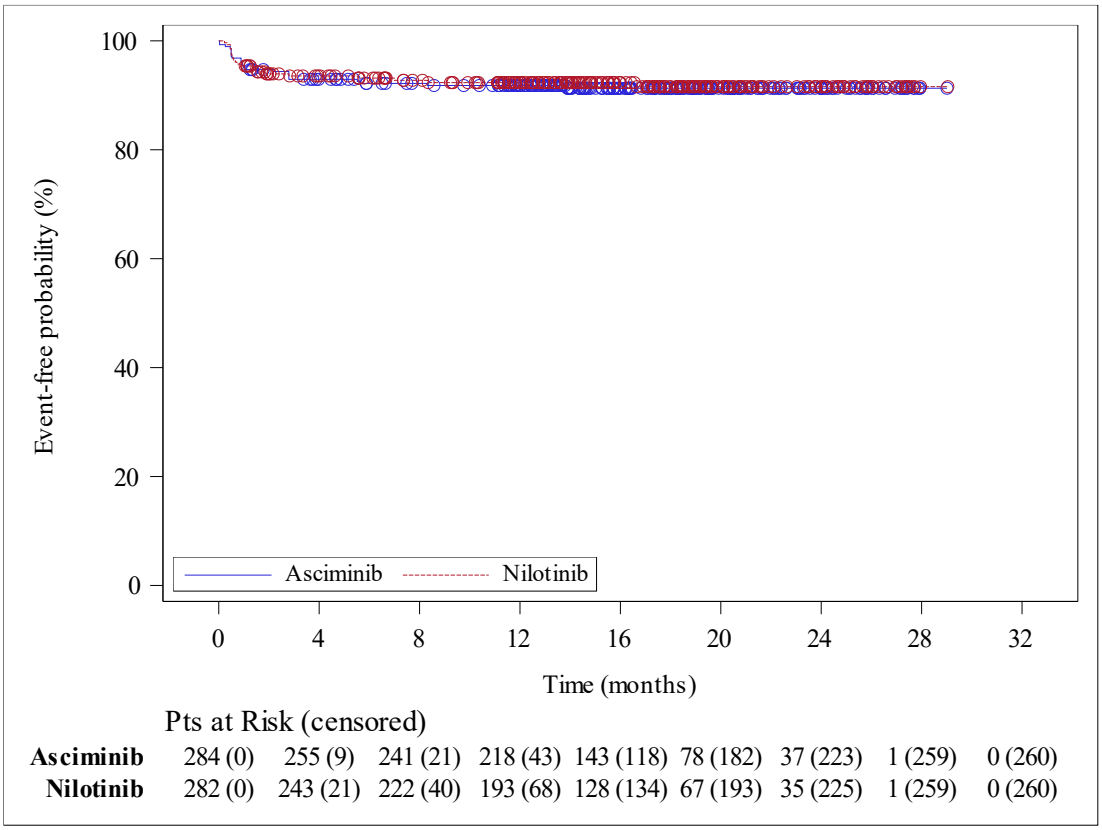
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-533: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alopezie)“ – ASC4START



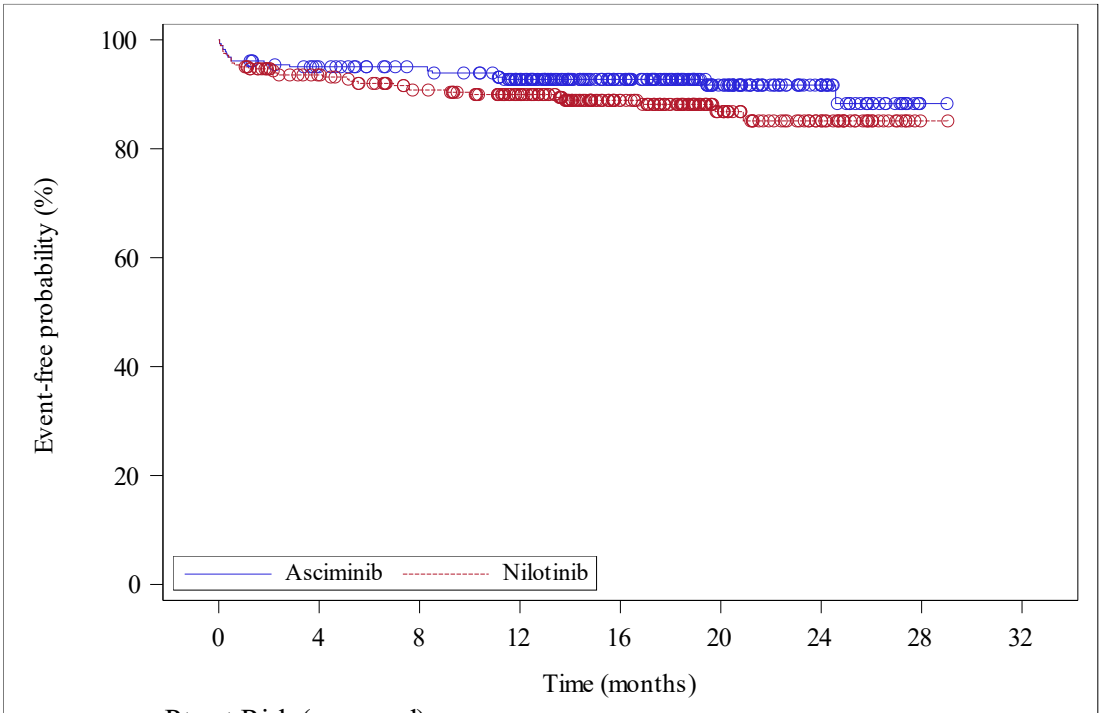
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-534: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Amylase erhöht)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-535: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ – ASC4START

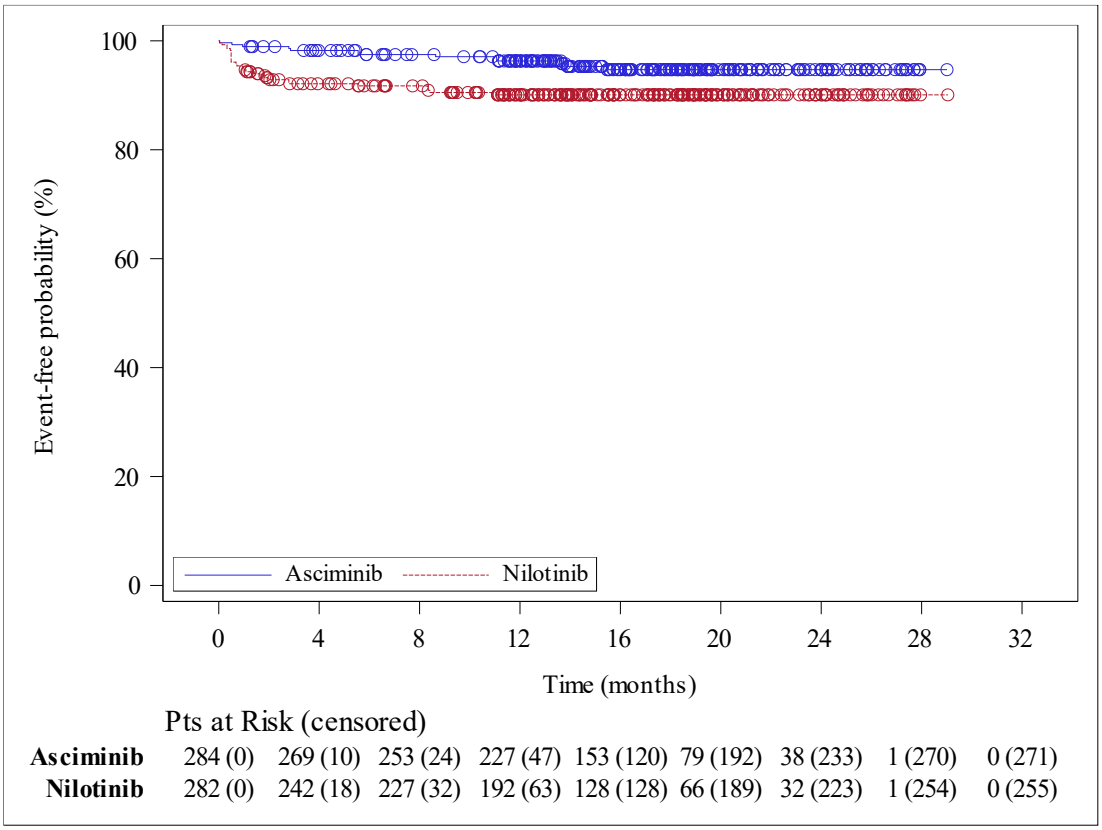


Pts at Risk (censored)

Asciminib	284 (0)	261 (9)	249 (21)	221 (43)	149 (116)	78 (185)	35 (228)	1 (261)	0 (262)
Nilotinib	282 (0)	244 (20)	222 (35)	193 (62)	126 (128)	62 (189)	32 (218)	1 (249)	0 (250)

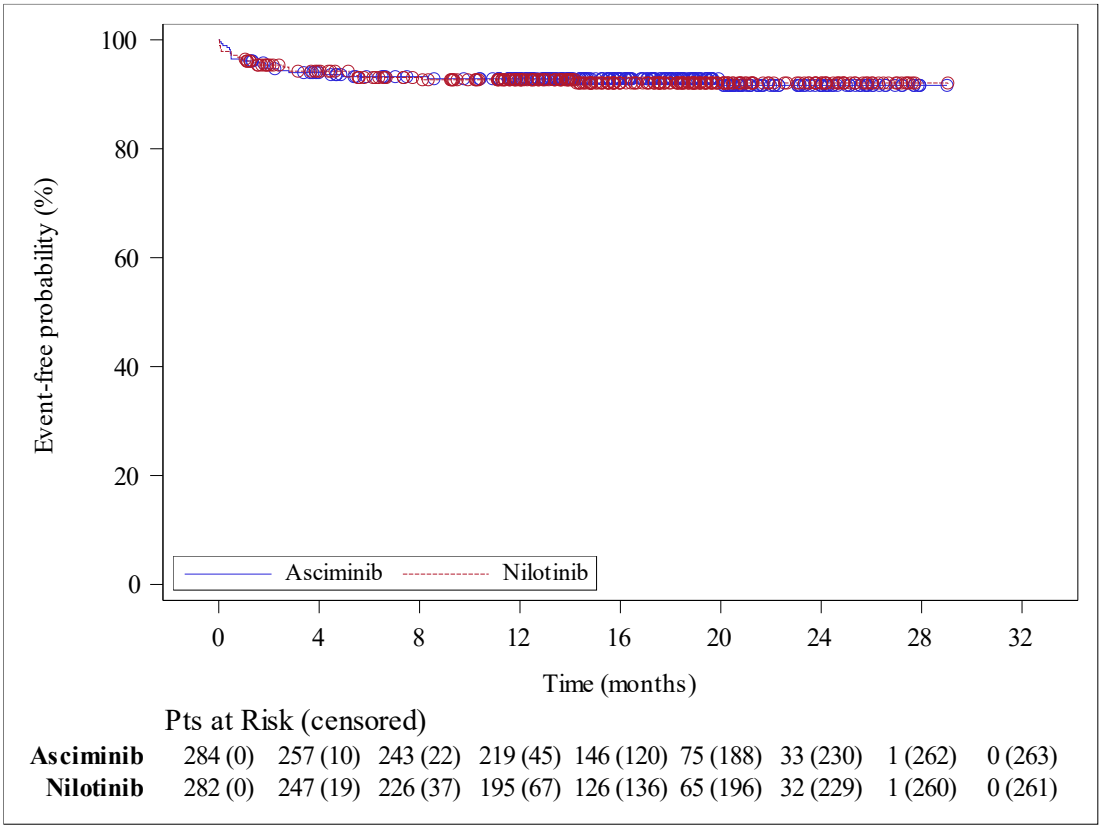
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-536: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Arthralgie)“ – ASC4START



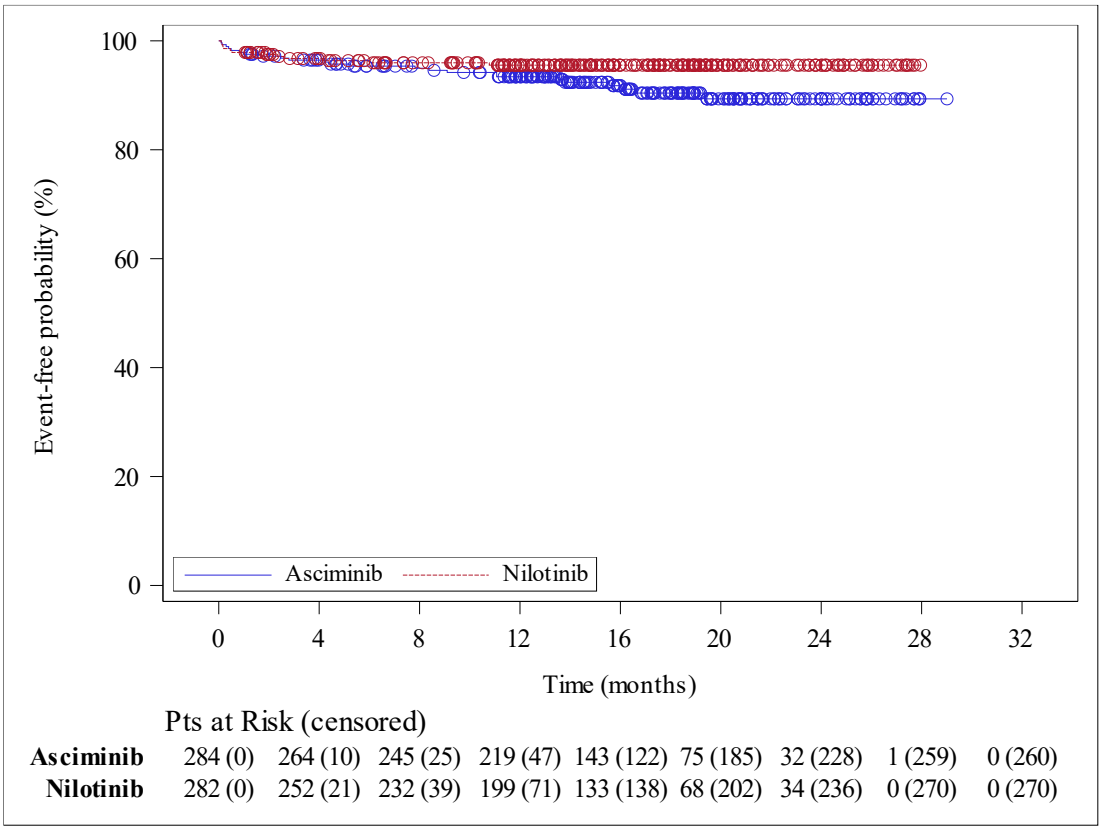
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-537: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Aspartataminotransferase erhöht)“ – ASC4START



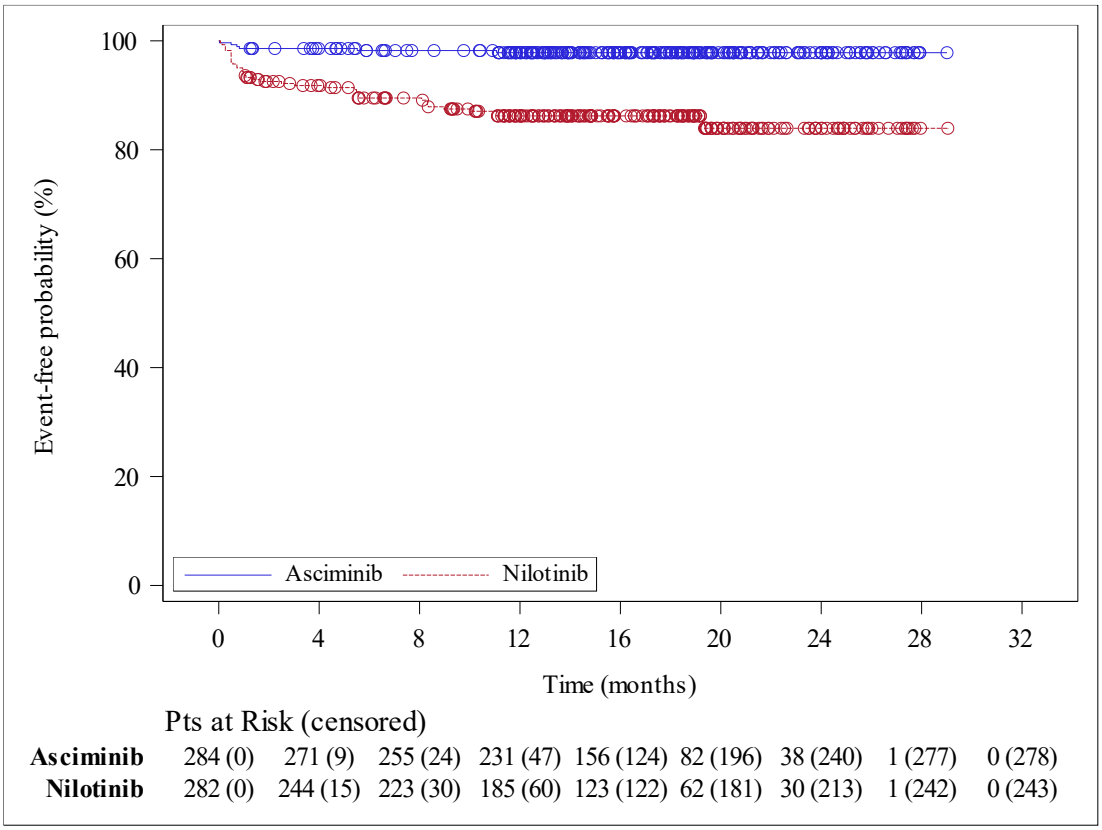
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-538: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Asthenie)“ – ASC4START



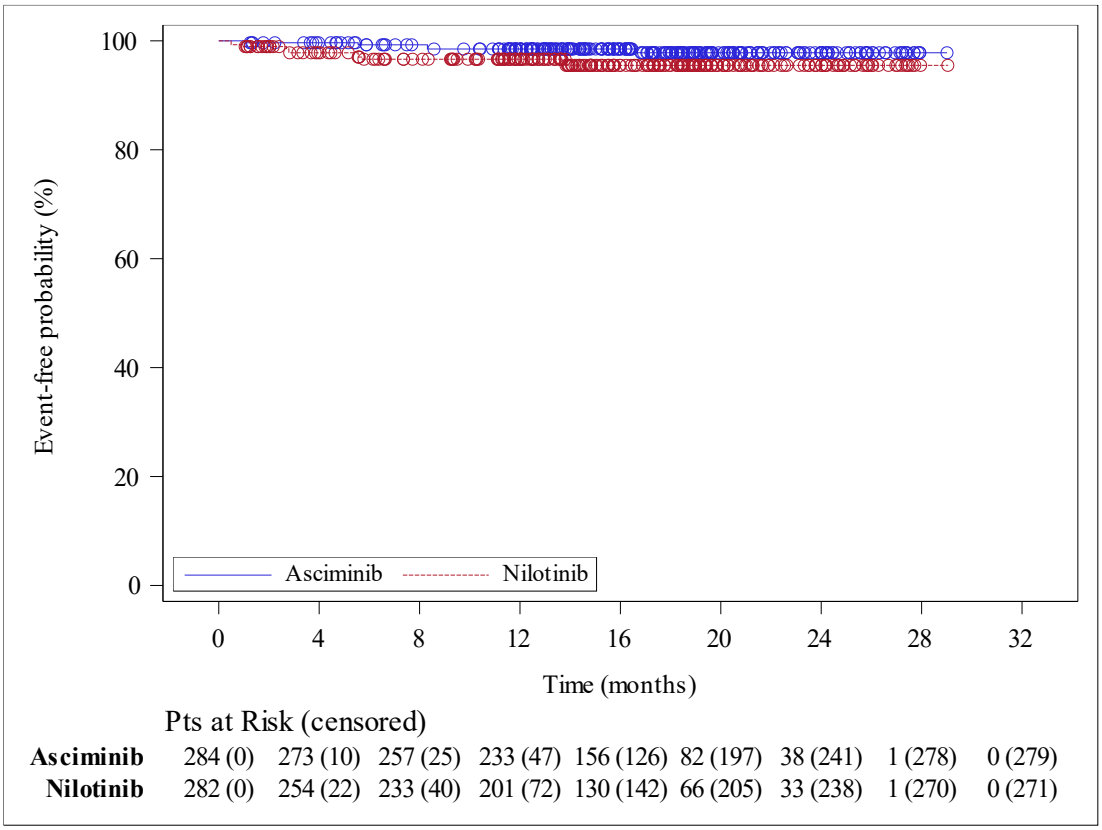
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-539: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Rückenschmerzen)“ – ASC4START



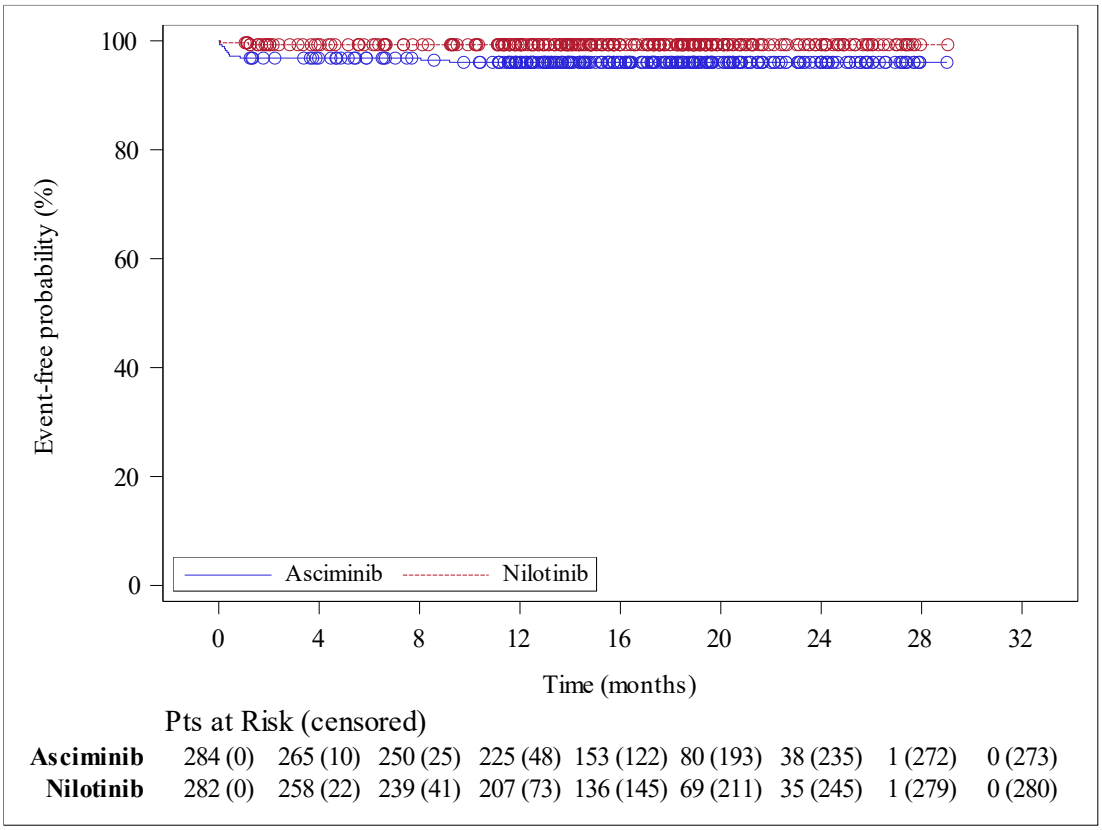
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-540: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bilirubin im Blut erhöht)“ – ASC4START



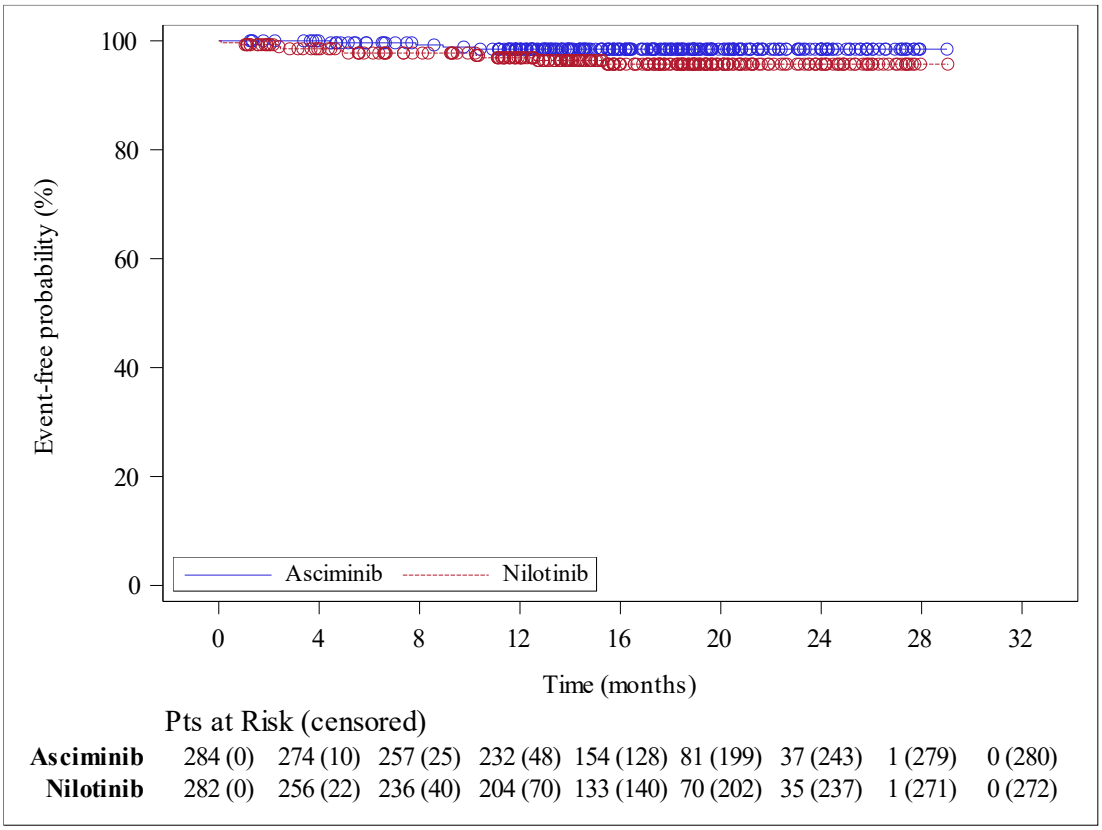
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-541: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Cholesterin im Blut erhöht)“ – ASC4START



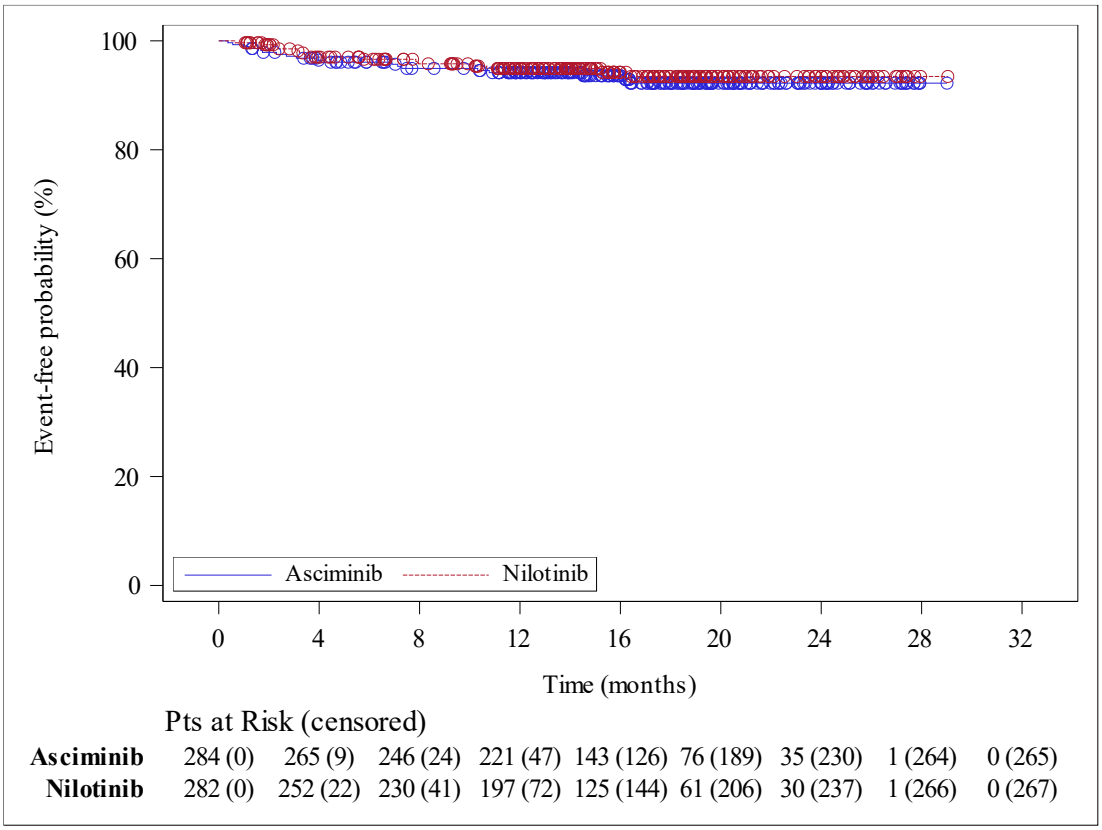
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-542: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Knochenschmerzen)“ – ASC4START



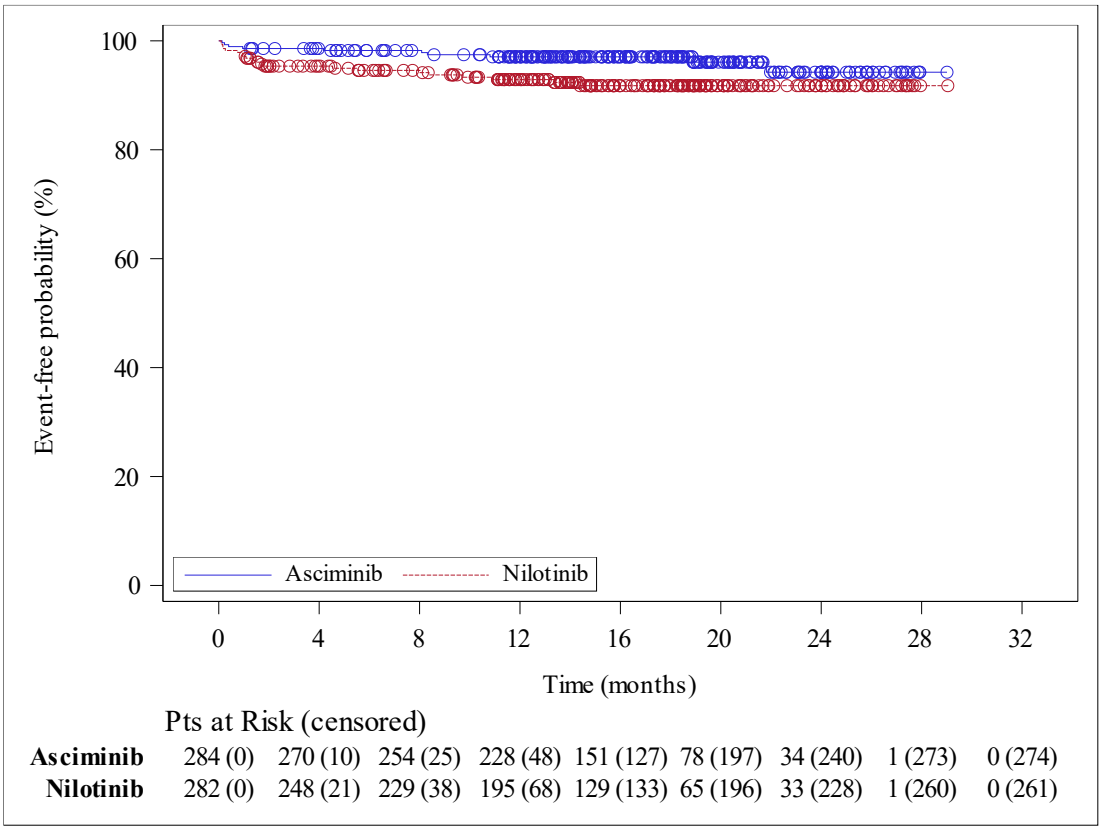
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-543: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bronchitis)“ – ASC4START



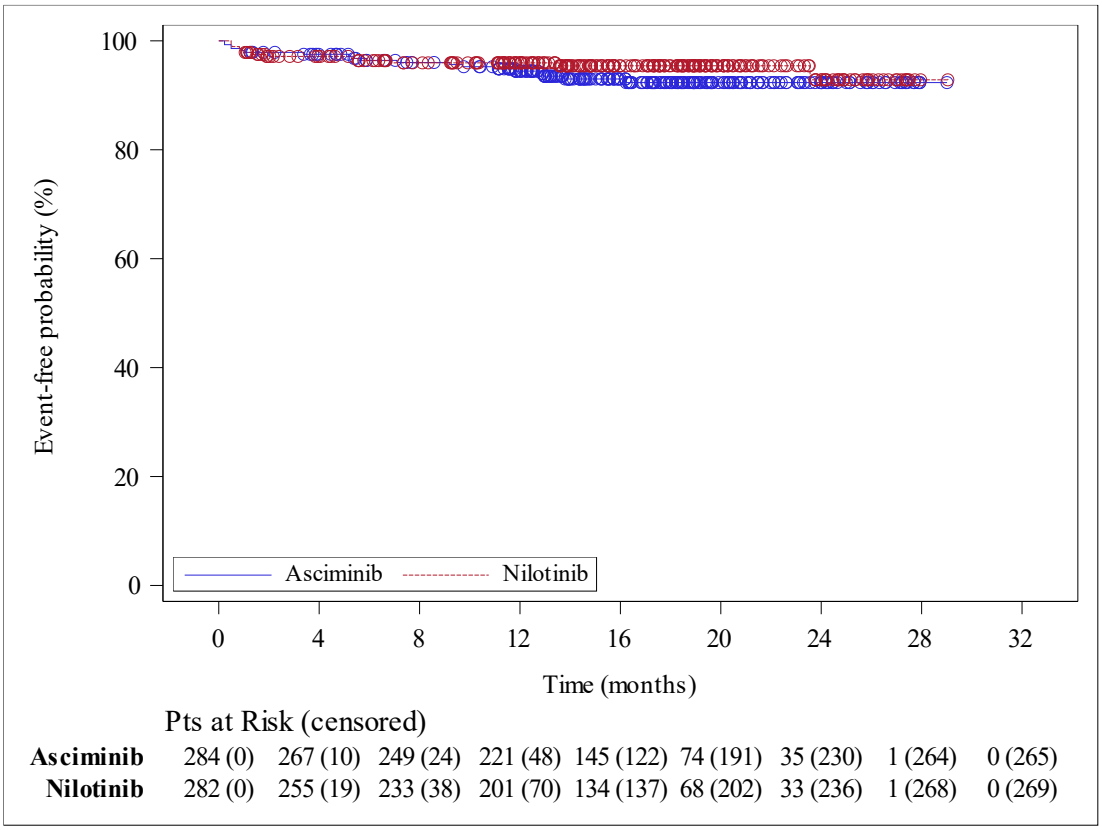
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-544: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (COVID-19)“ – ASC4START



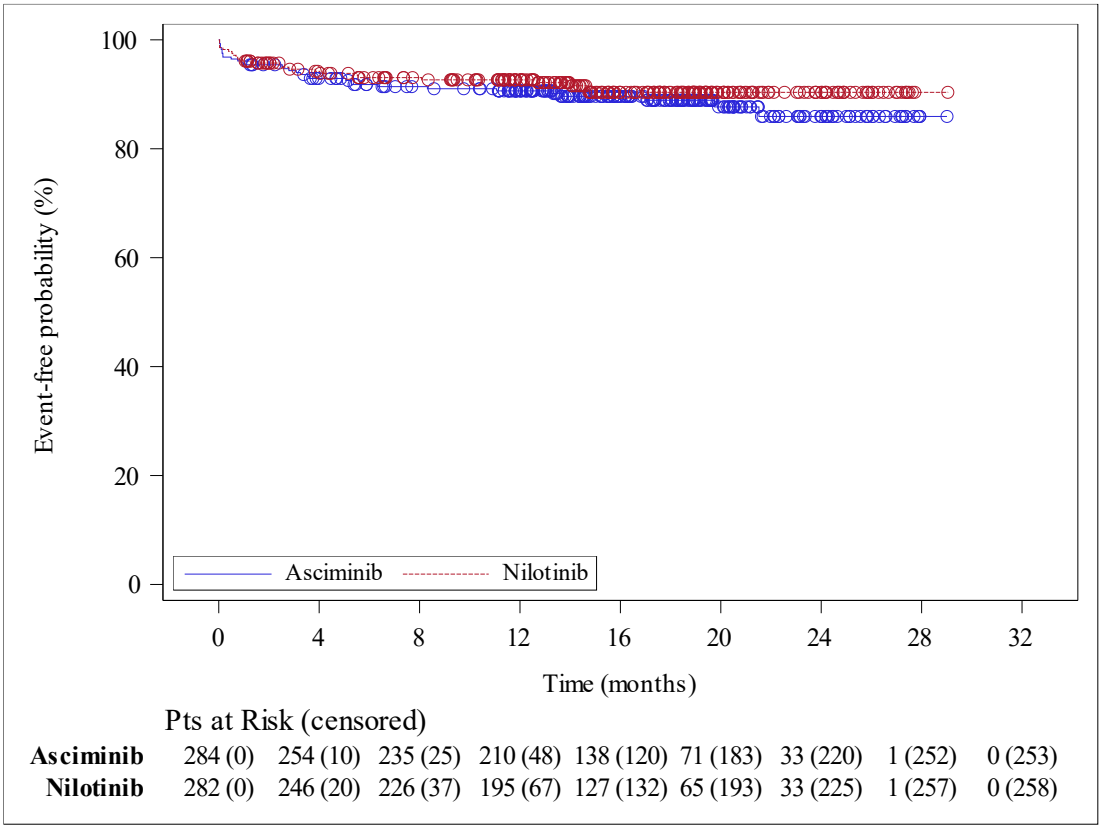
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-545: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Obstipation)“ – ASC4START



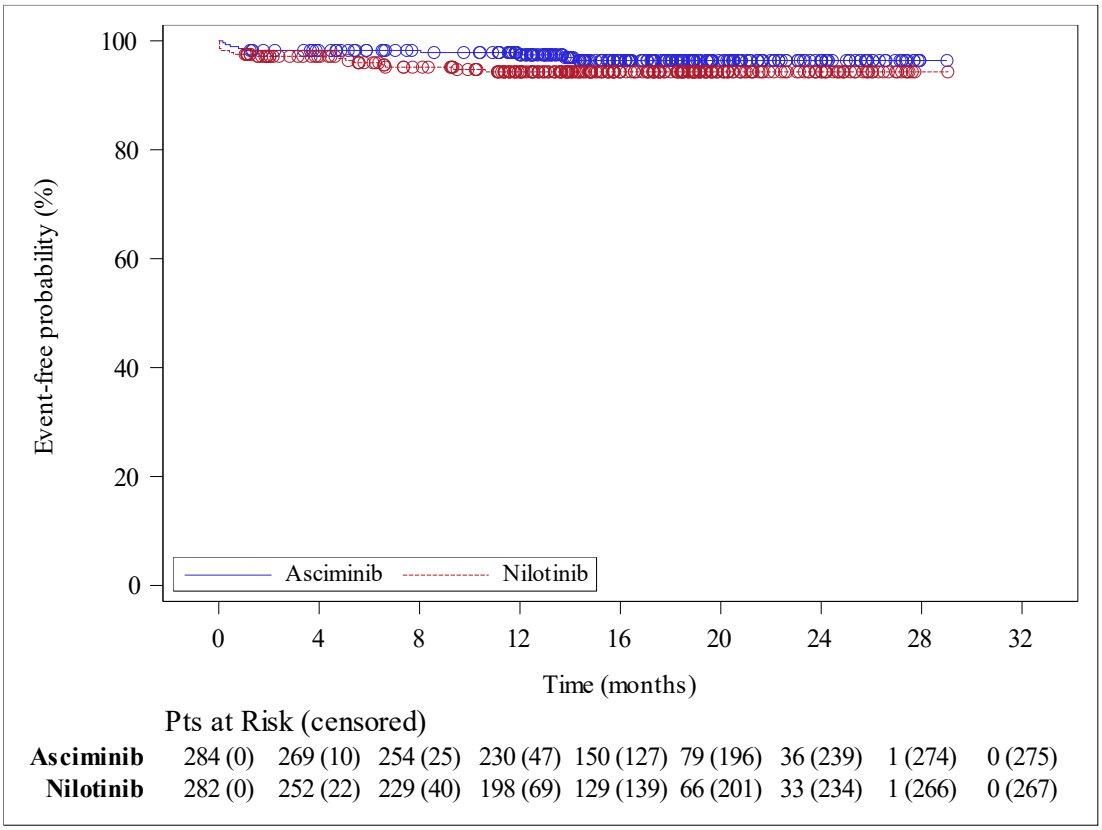
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-546: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Husten)“ – ASC4START



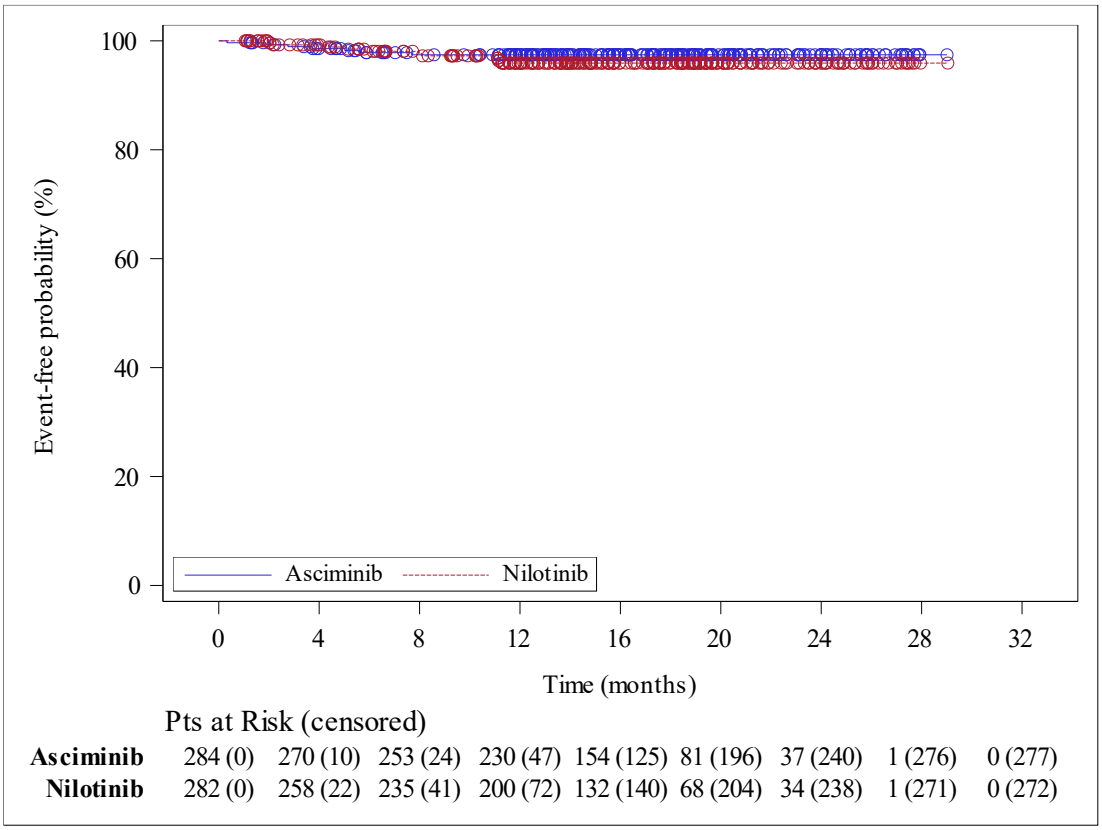
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-547: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Diarrhö)“ – ASC4START



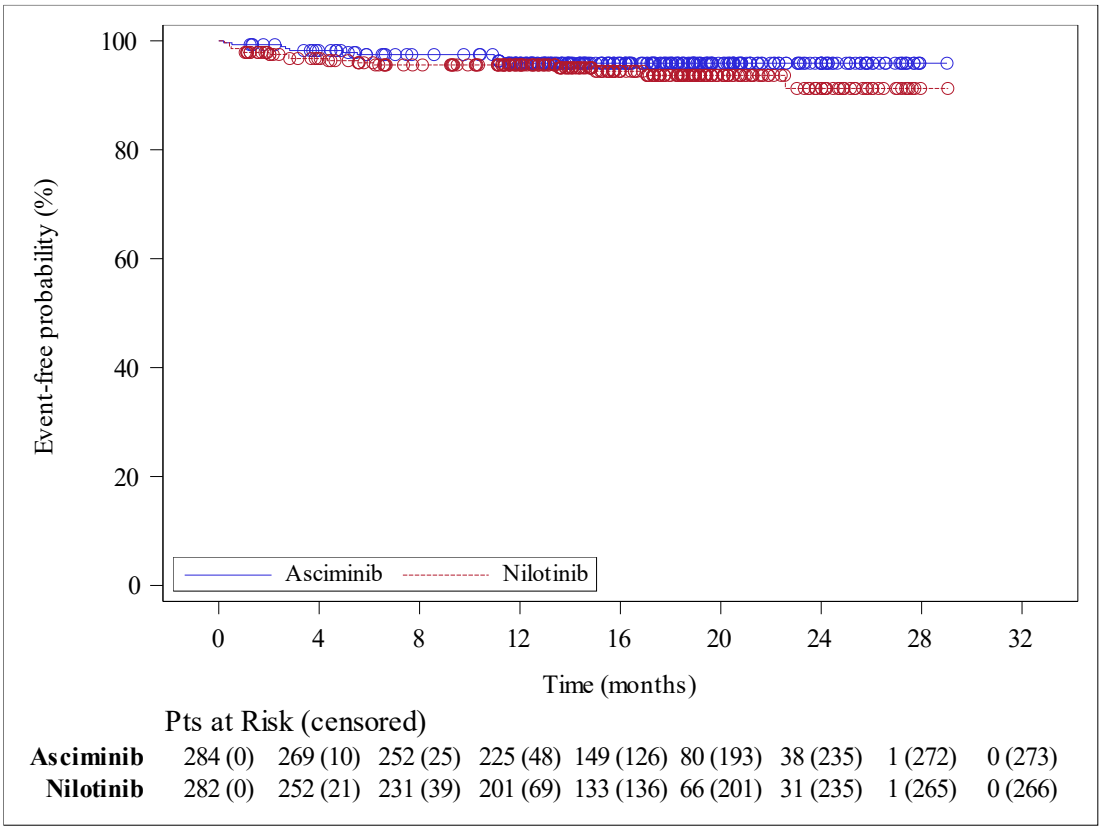
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-548: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schwindelgefühl)“ – ASC4START



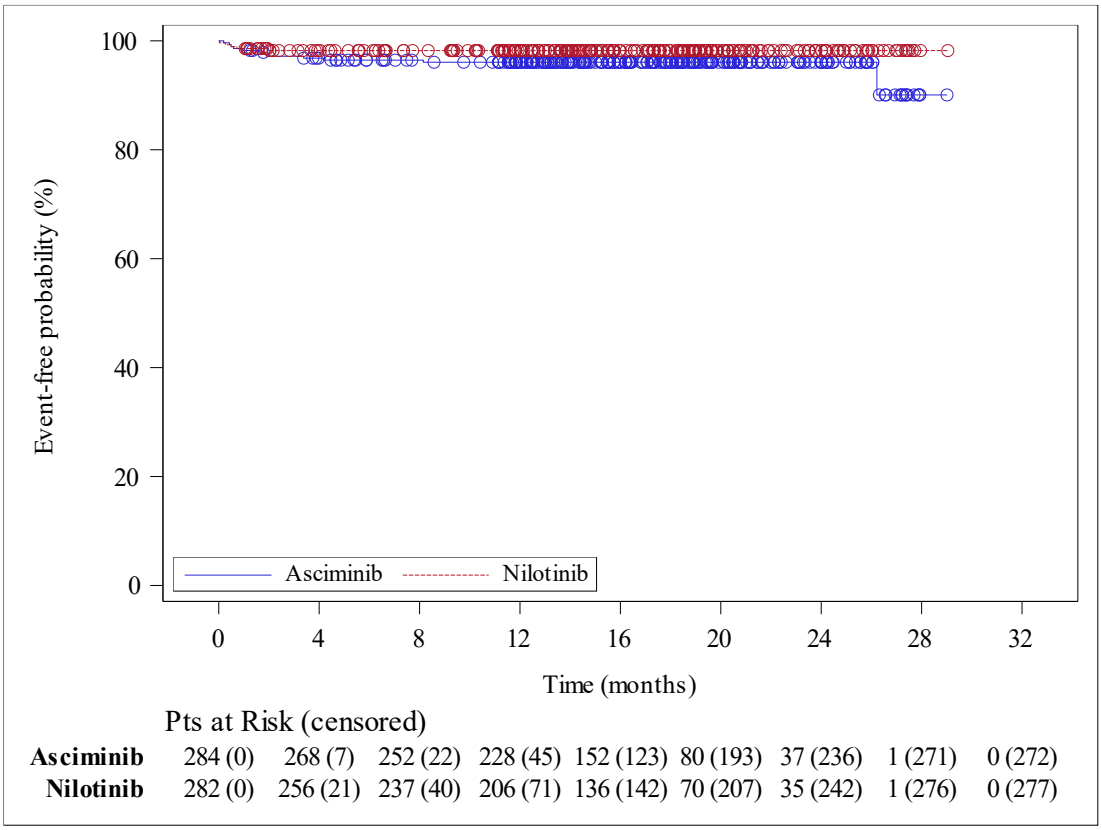
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-549: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockenes Auge)“ – ASC4START



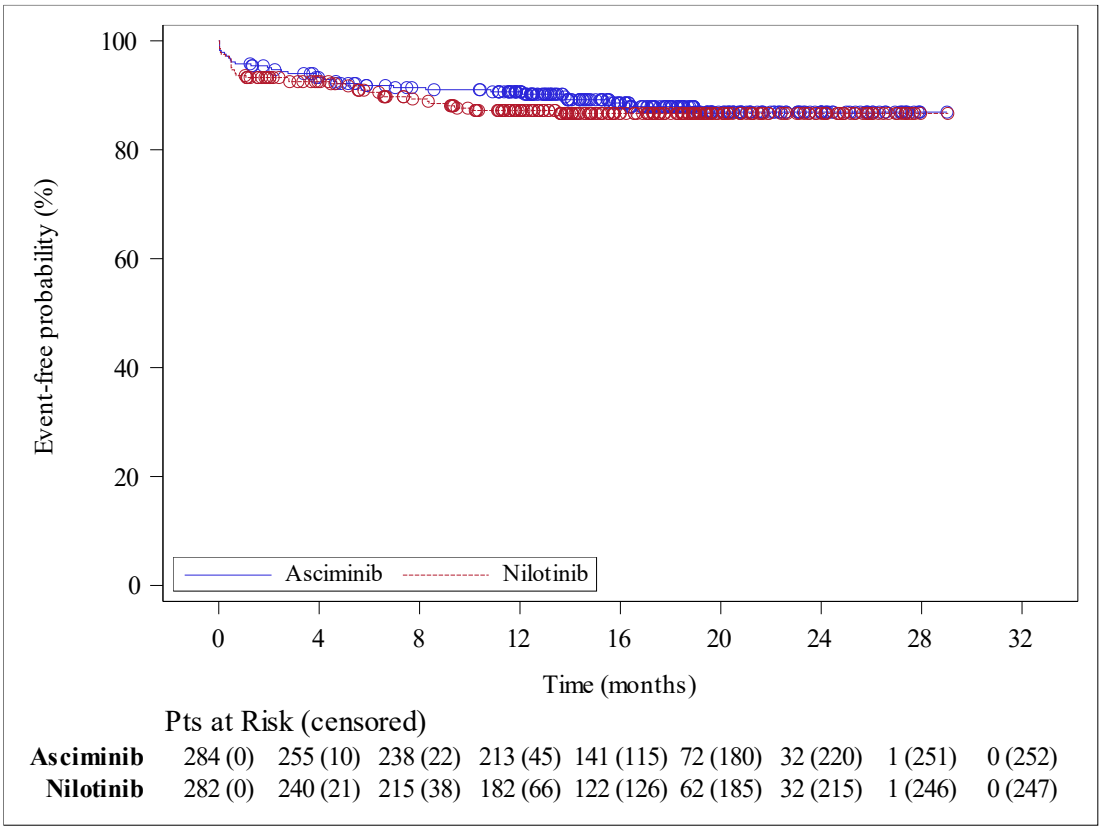
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-550: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockene Haut)“ – ASC4START



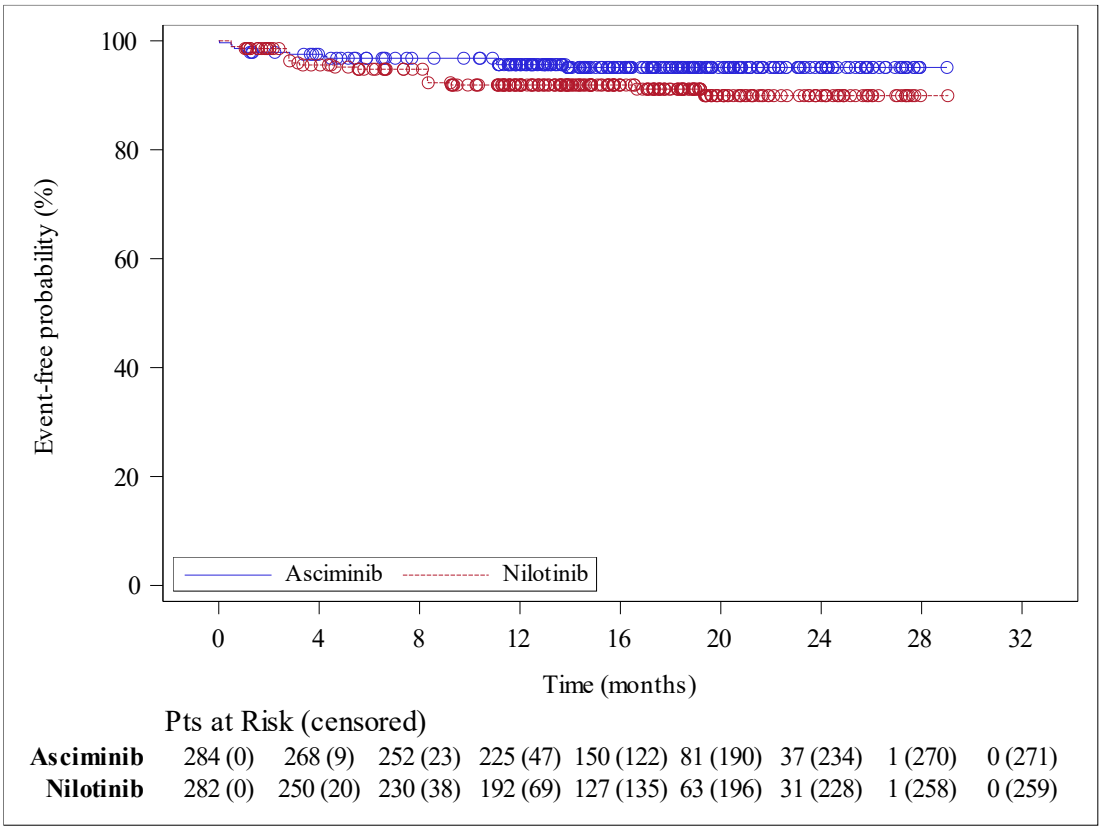
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-551: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Dyspnoe)“ – ASC4START



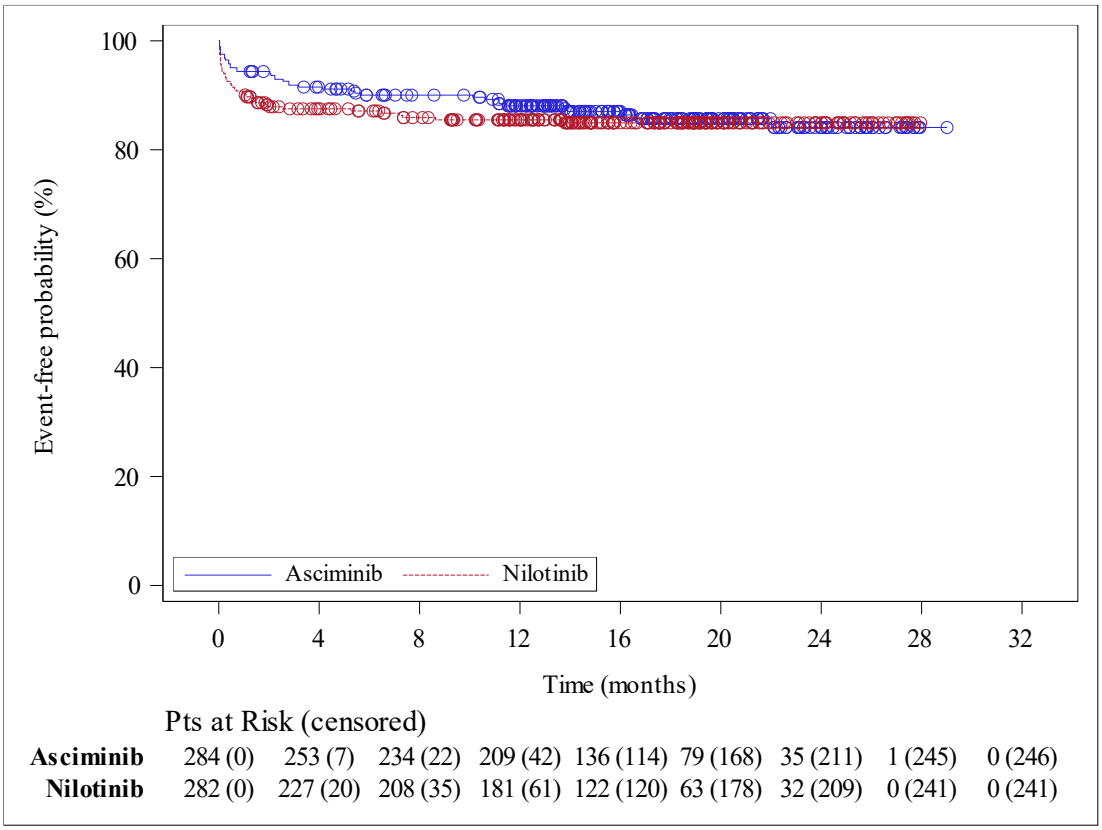
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-552: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ermüdung)“ – ASC4START



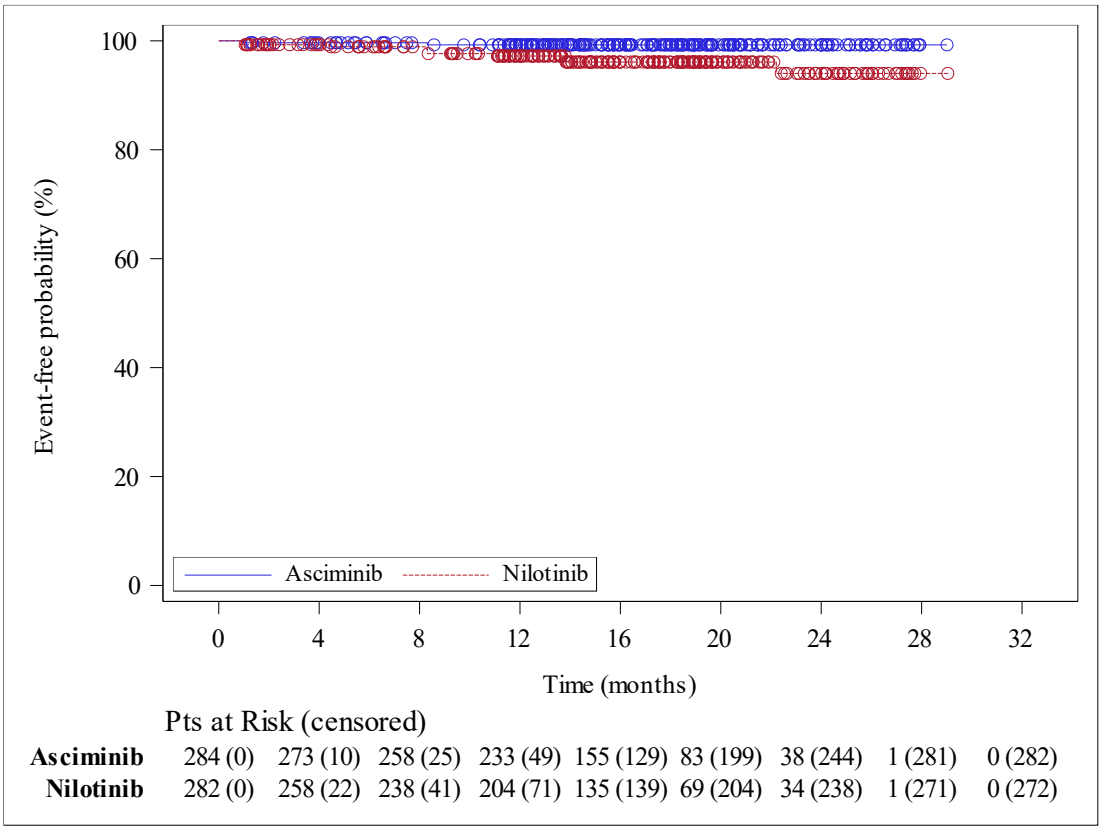
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-553: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gamma-Glutamyltransferase erhöht)“ – ASC4START



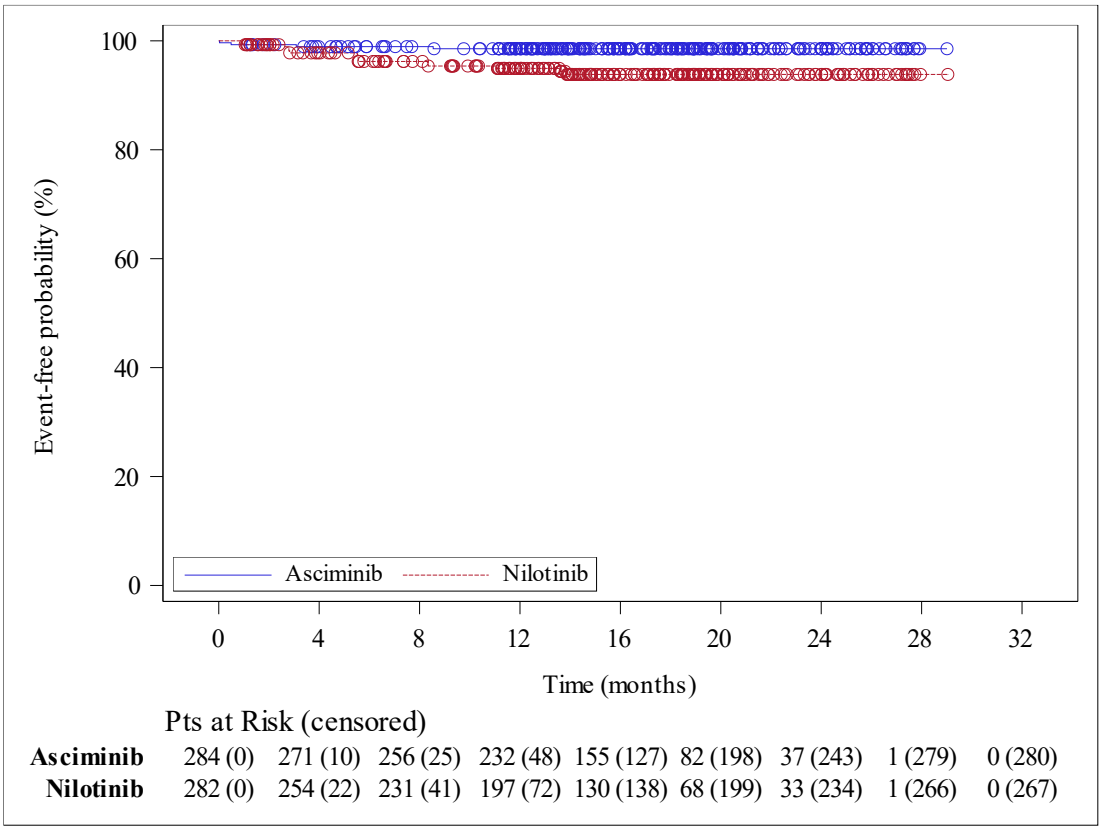
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-554: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kopfschmerzen)“ – ASC4START



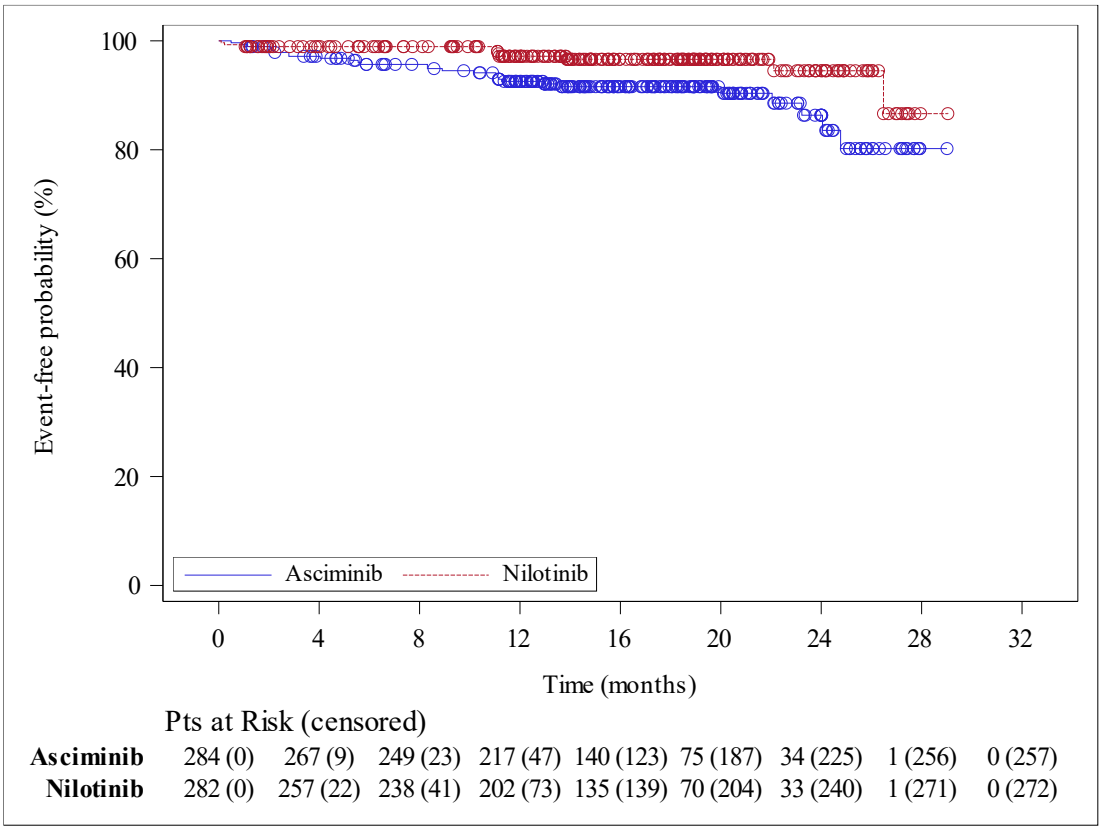
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-555: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperbilirubinämie)“ – ASC4START



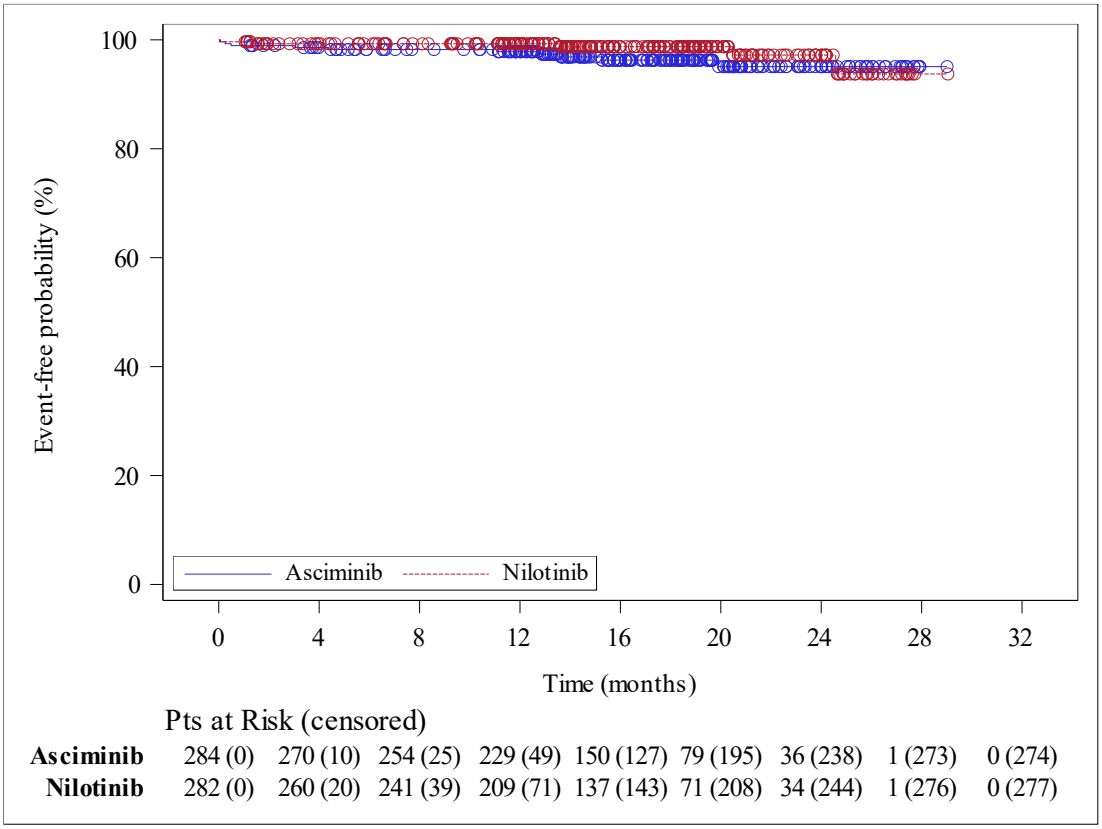
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-556: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypercholesterinämie)“ – ASC4START



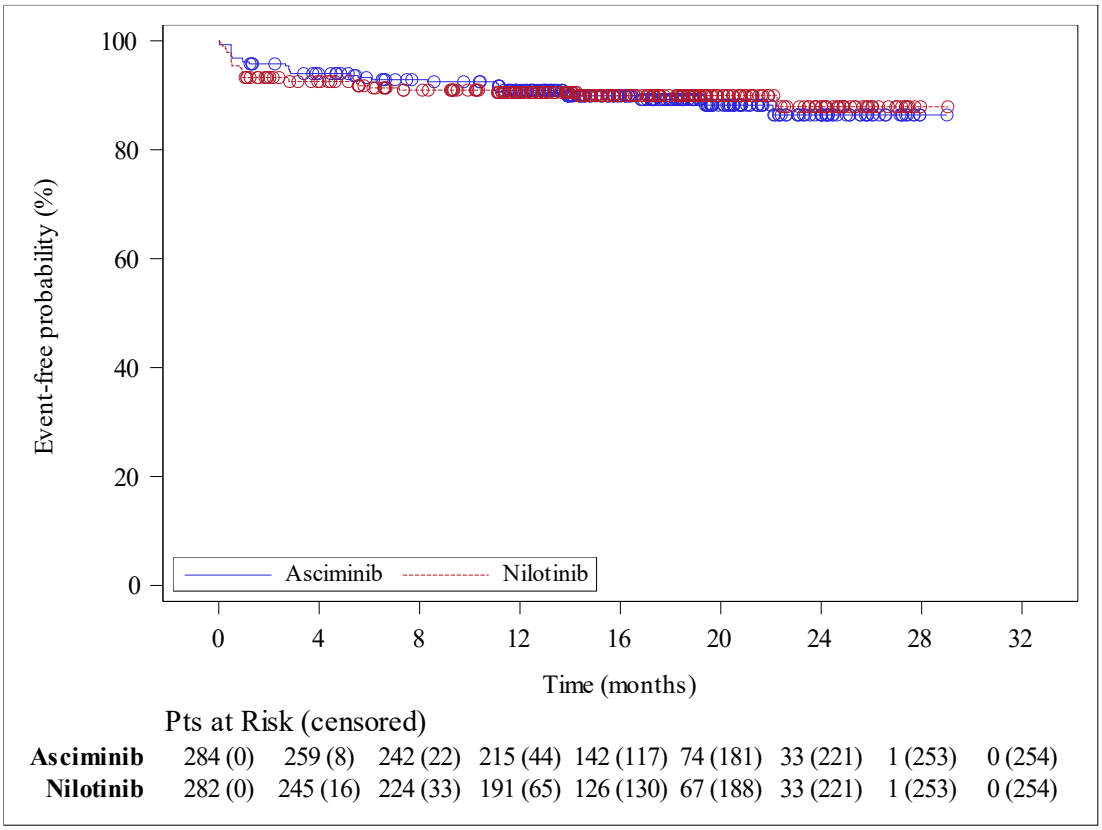
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-557: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertonie)“ – ASC4START



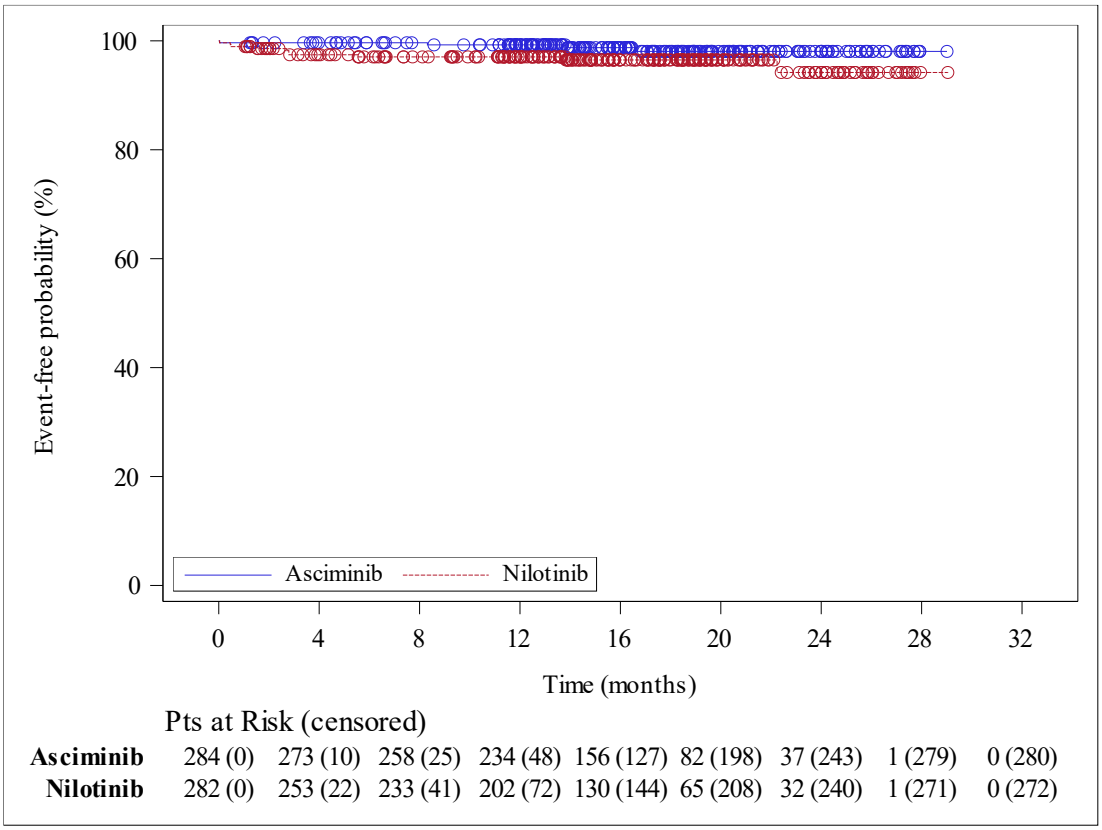
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-558: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (grippeähnliche Erkrankung)“ – ASC4START



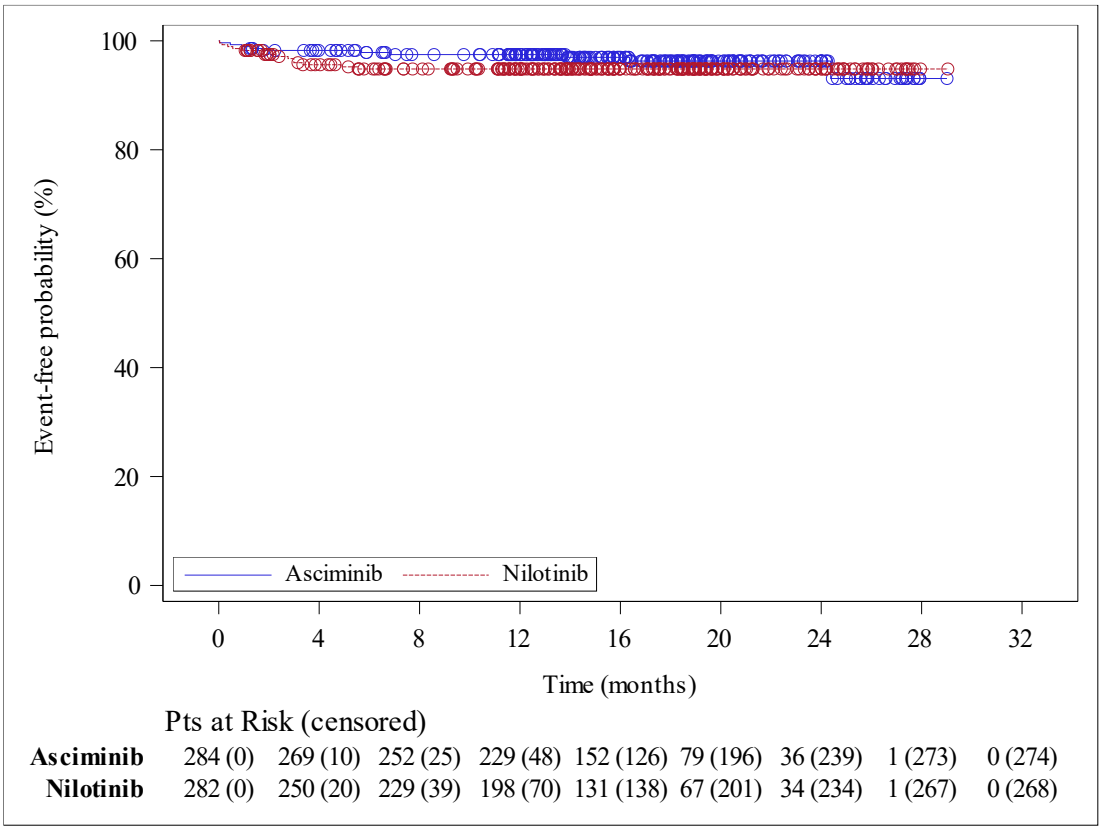
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-559: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lipase erhöht)“ – ASC4START



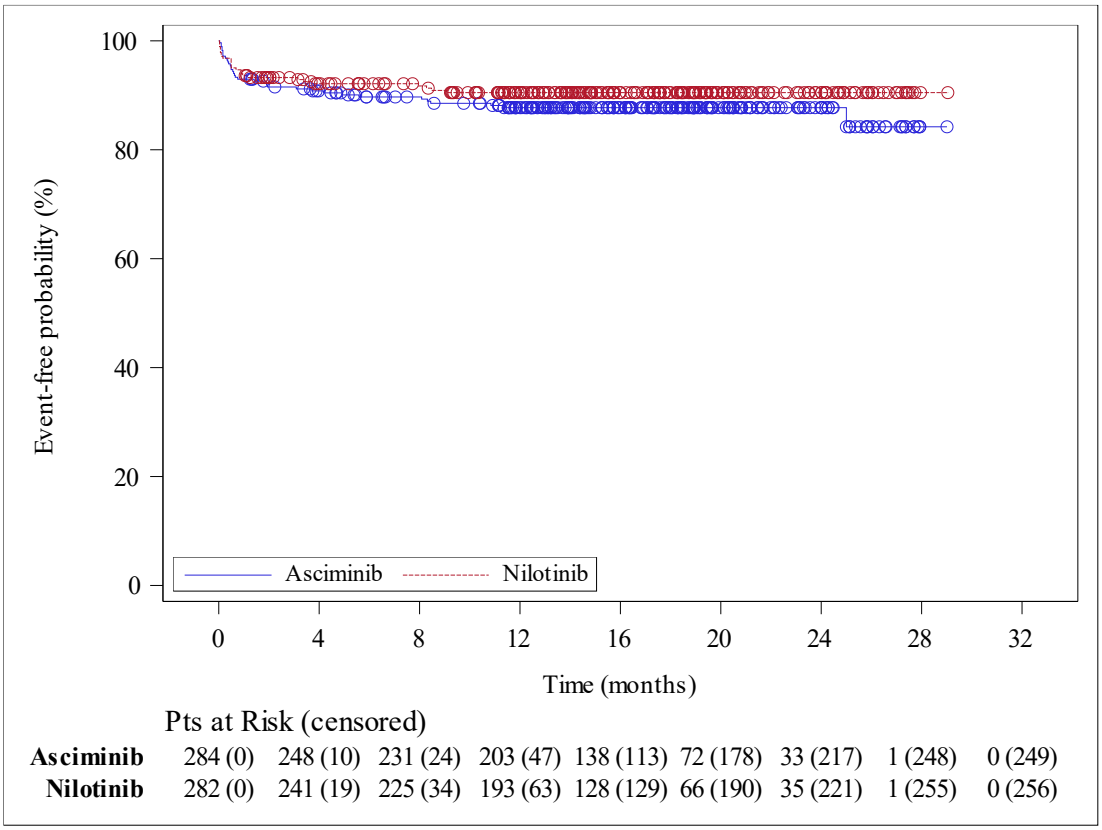
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-560: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Low density Lipoprotein erhöht)“ – ASC4START



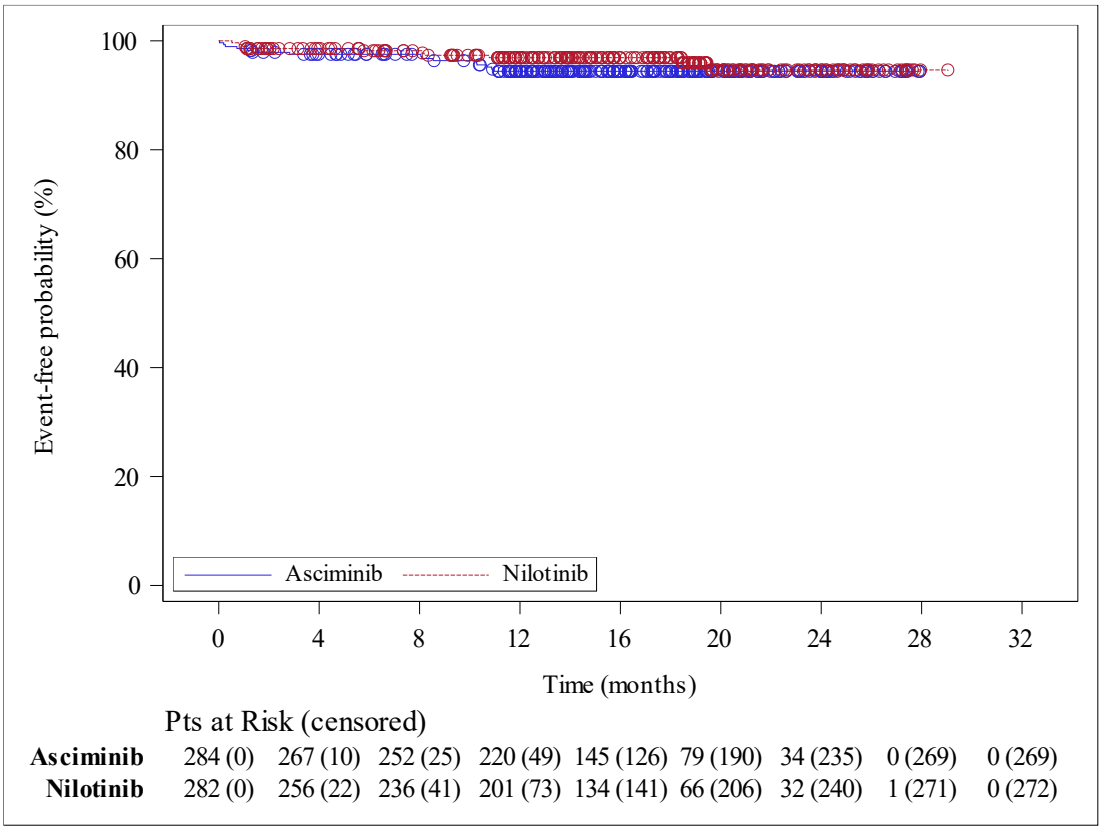
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-561: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Muskelspasmen)“ – ASC4START



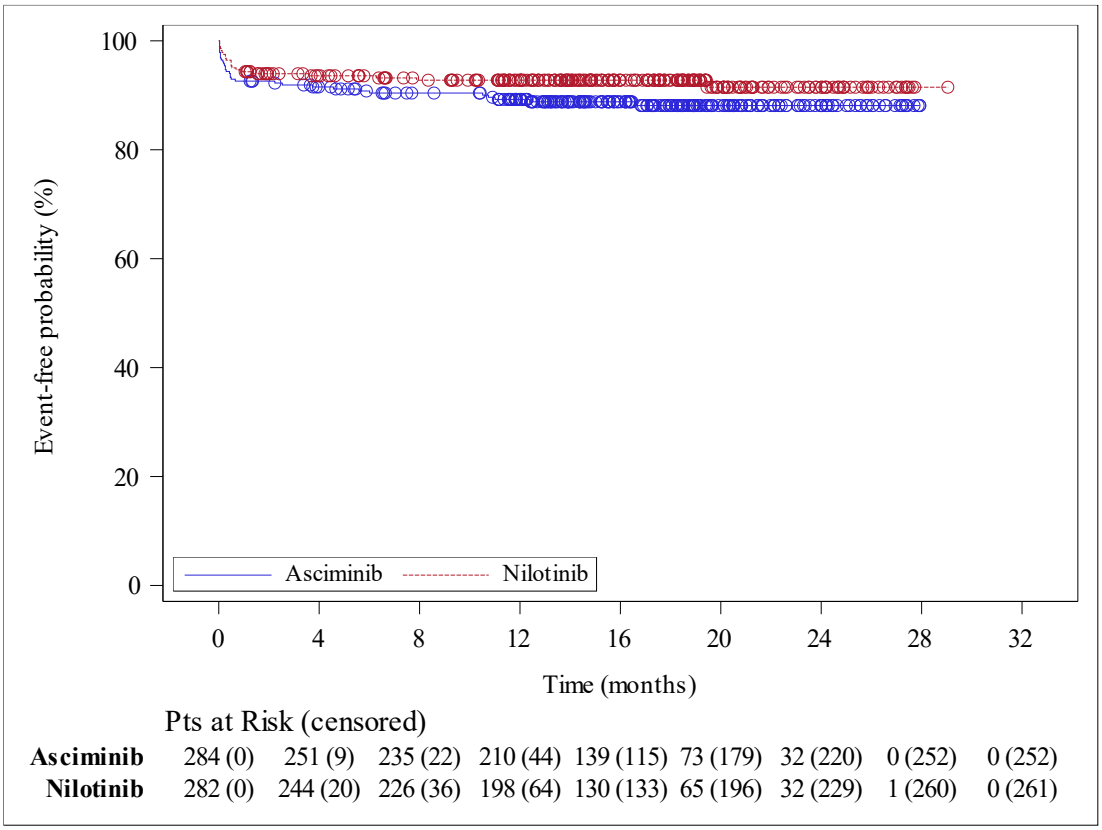
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-562: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Myalgie)“ – ASC4START



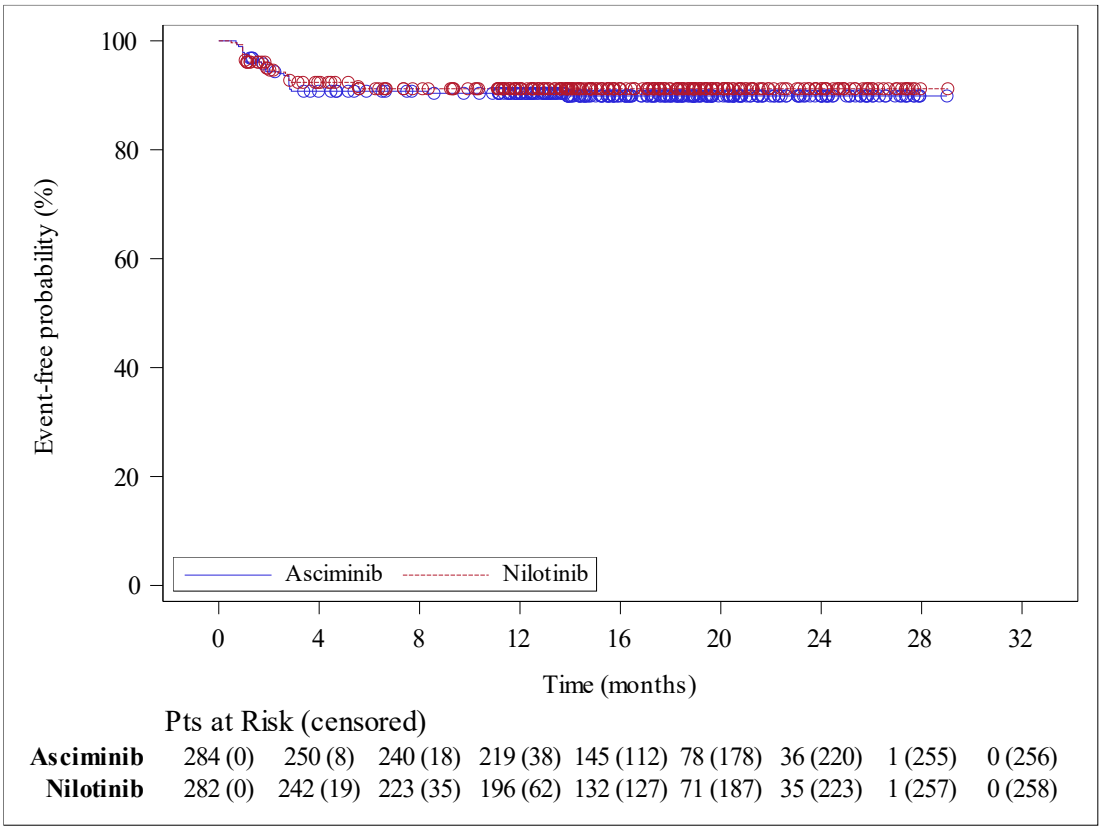
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-563: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Nasopharyngitis)“ – ASC4START



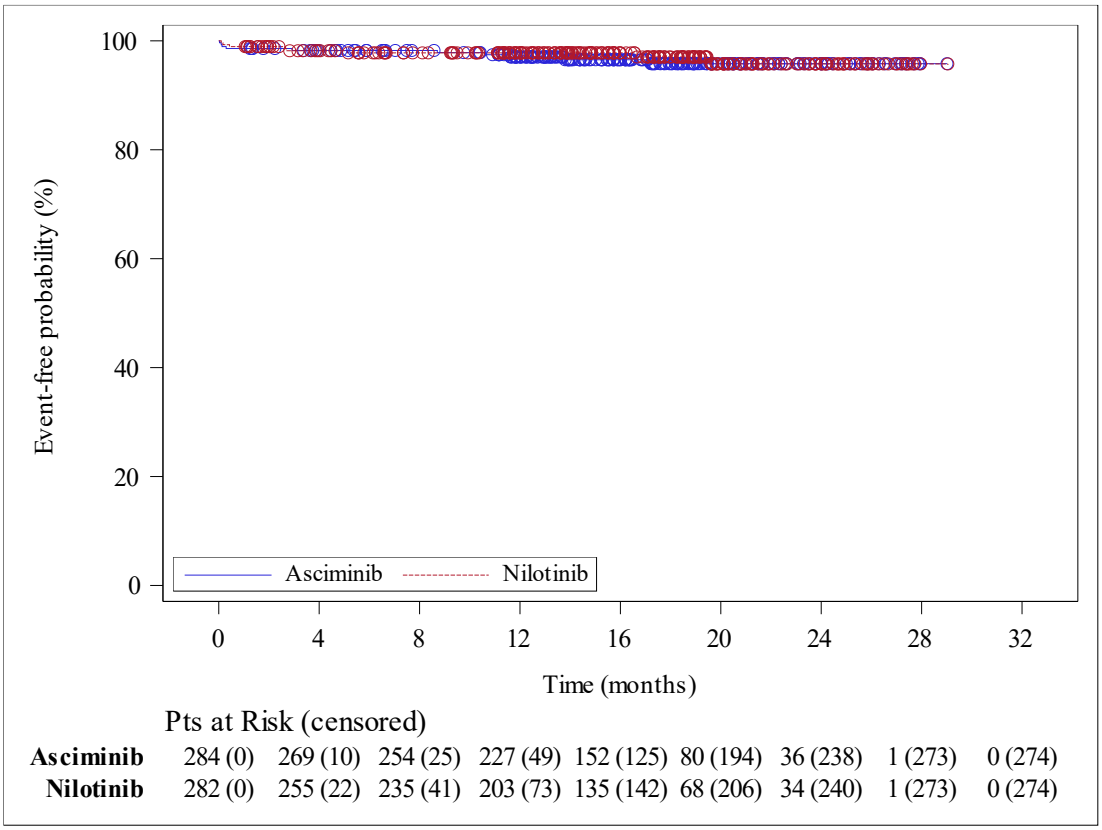
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-564: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Übelkeit)“ – ASC4START



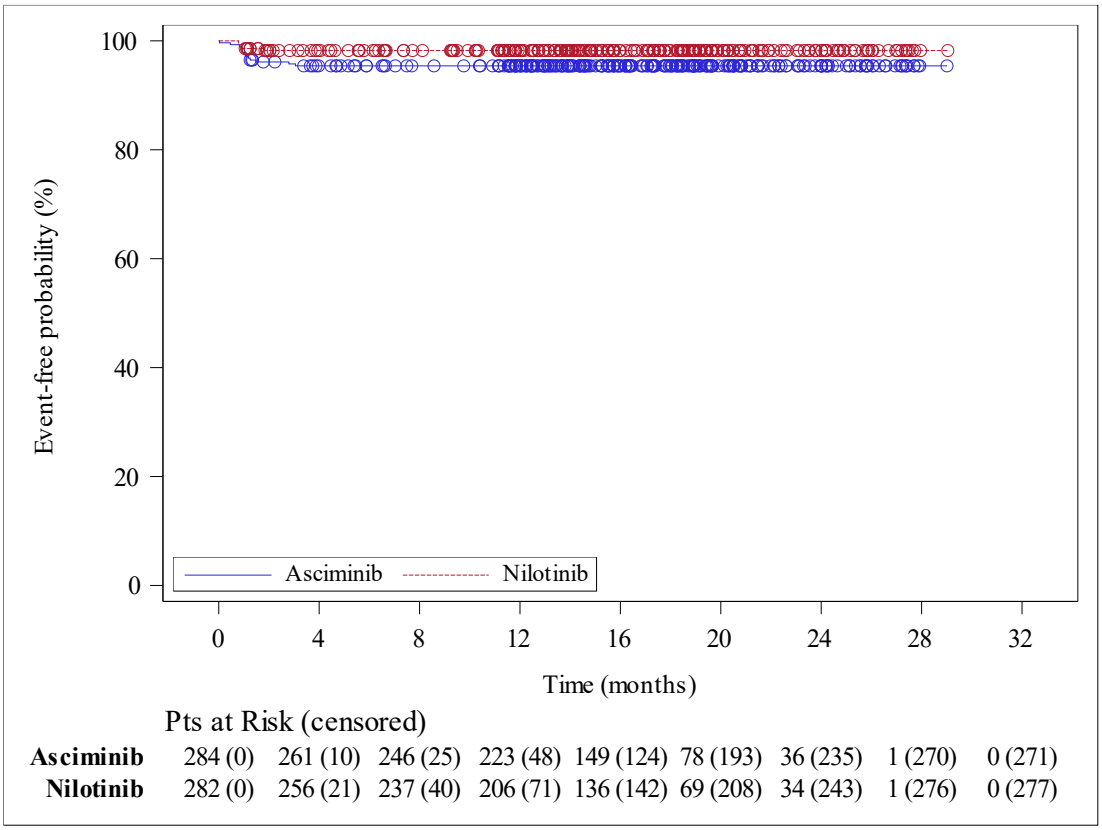
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-565: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutropenie)“ – ASC4START



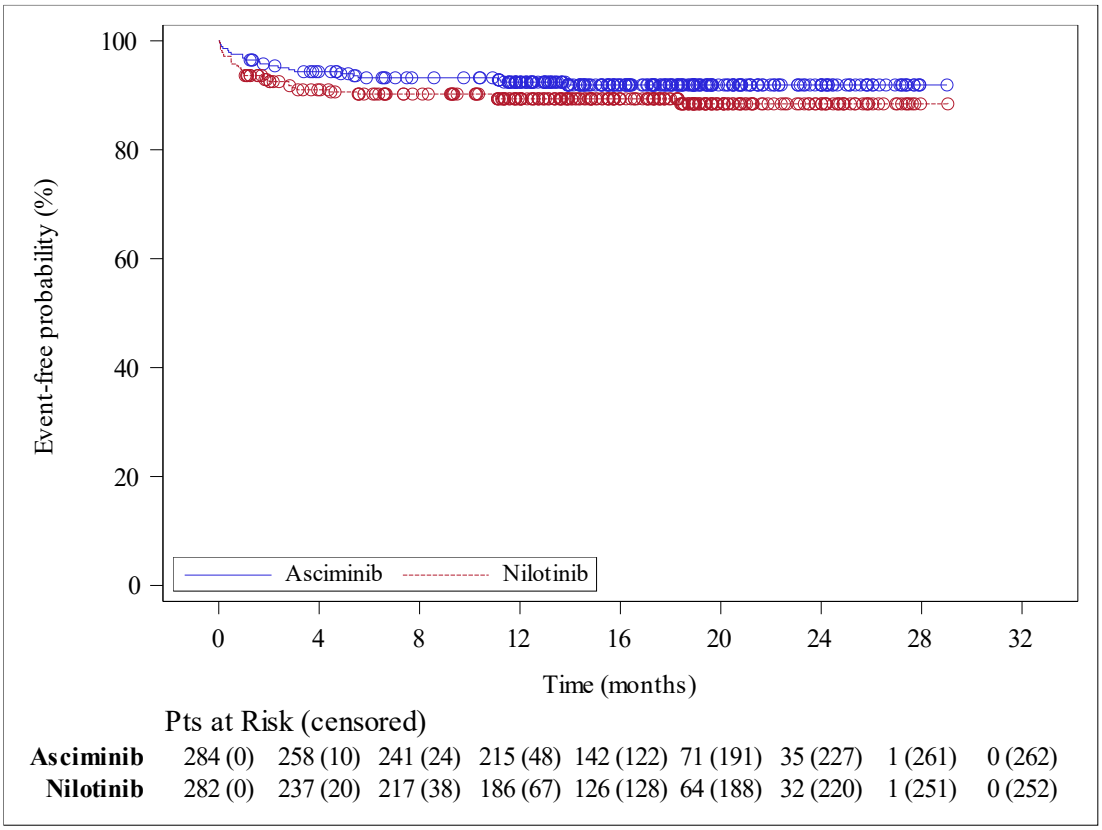
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-566: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerz in einer Extremität)“ – ASC4START



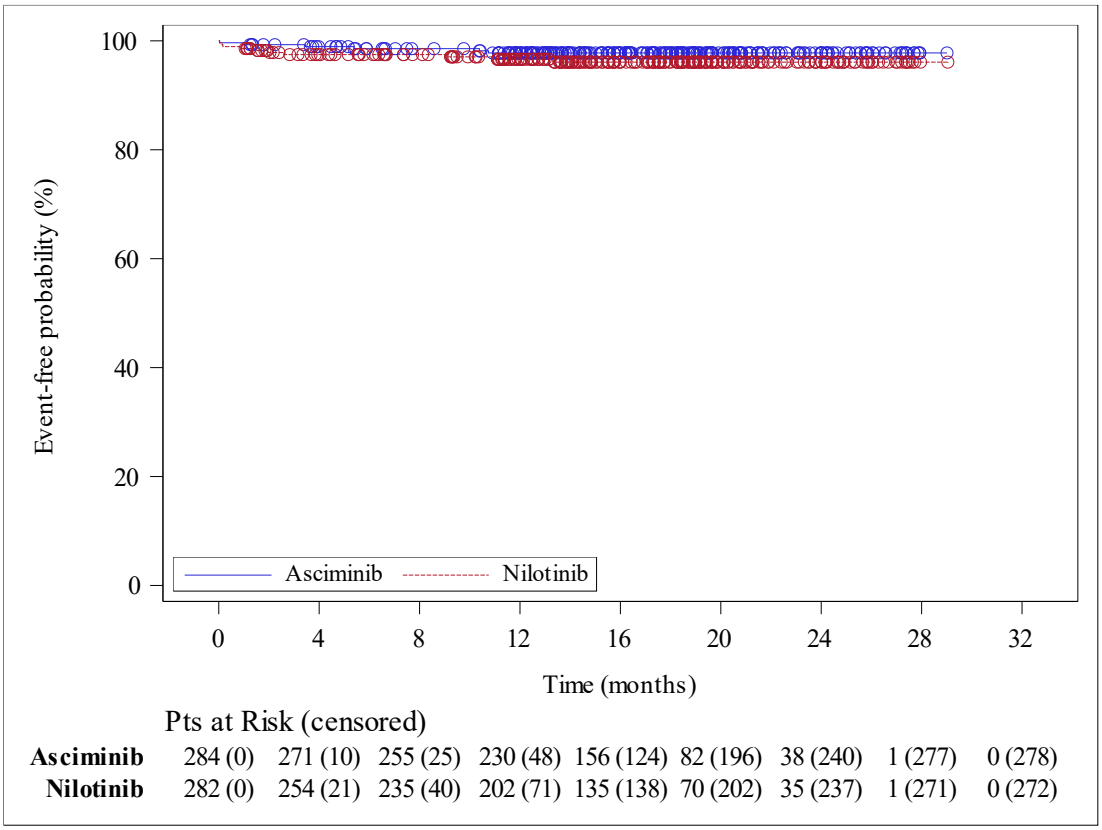
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-567: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytenzahl vermindert)“ – ASC4START



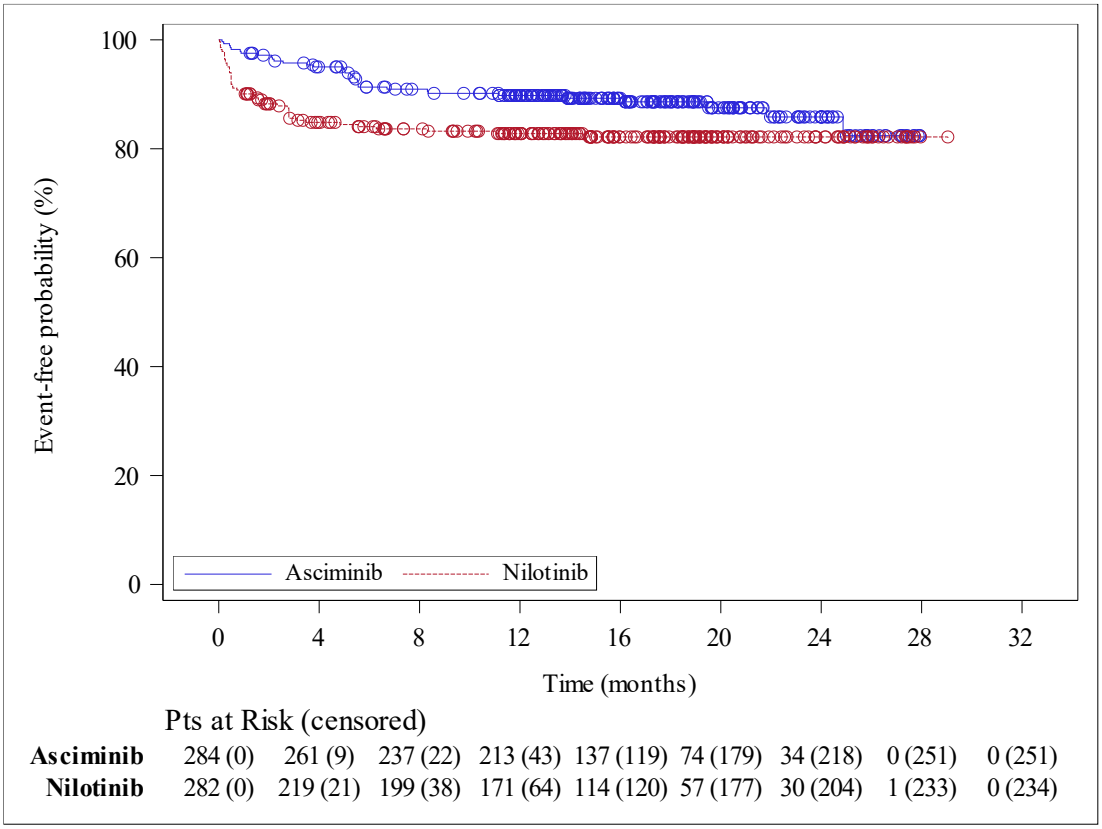
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-568: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Juckreiz)“ – ASC4START



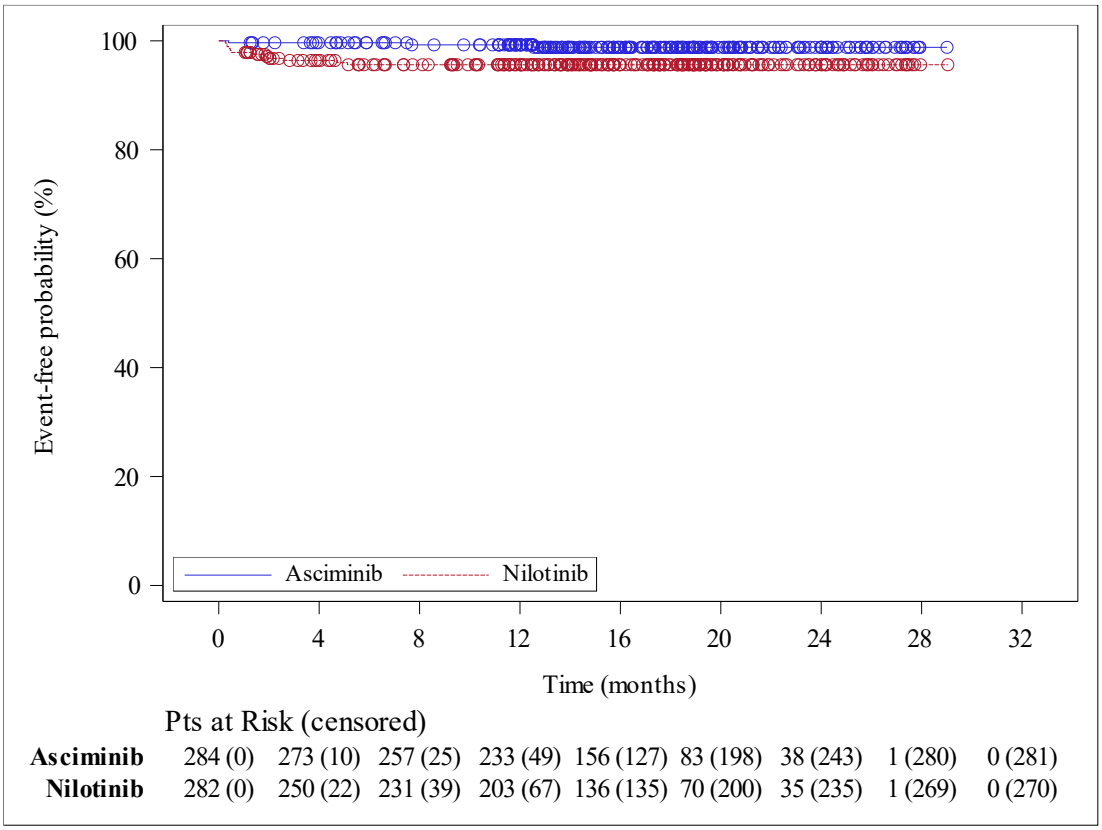
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-569: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Fieber)“ – ASC4START



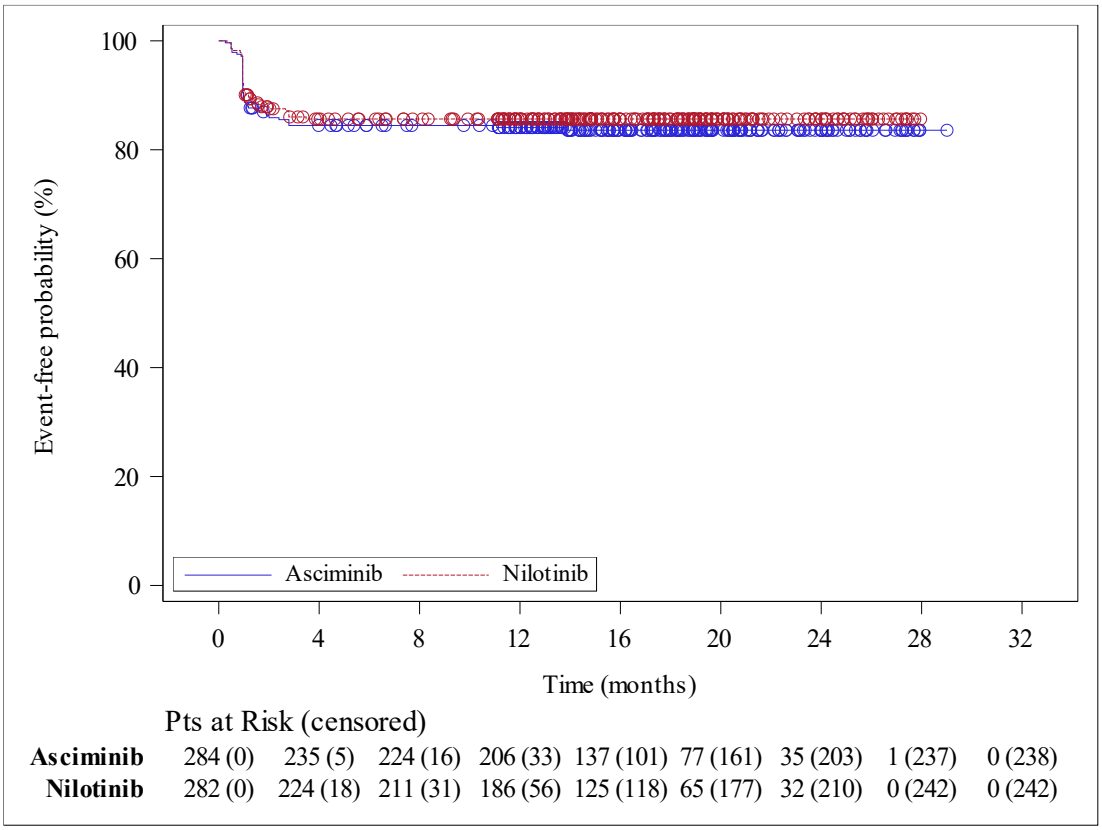
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-570: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ – ASC4START



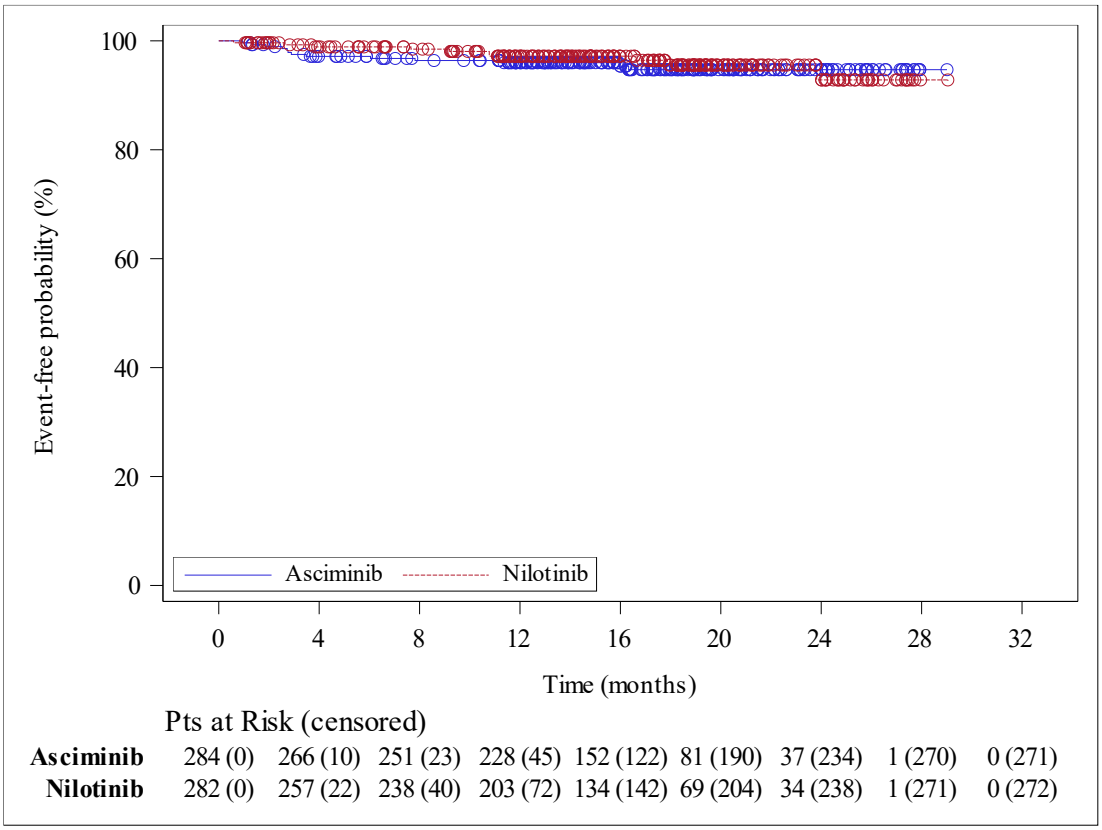
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-571: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag makulo-papulös)“ – ASC4START



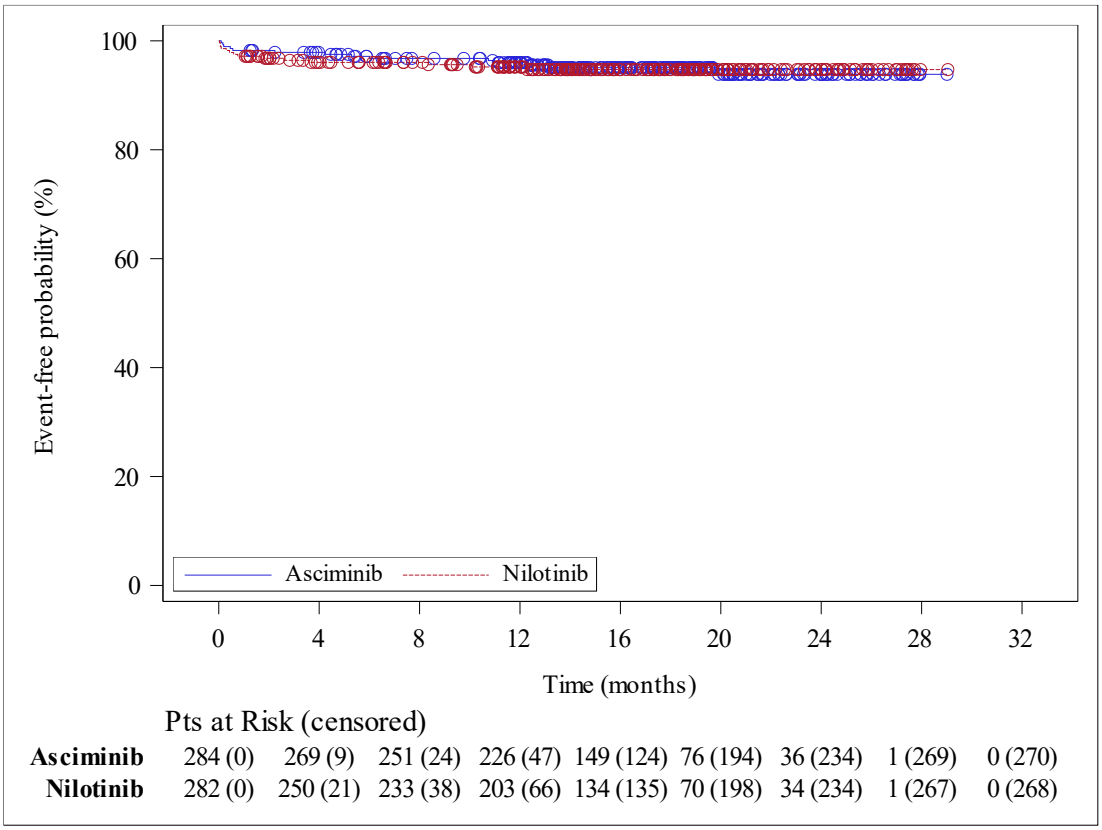
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-572: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytopenie)“ – ASC4START



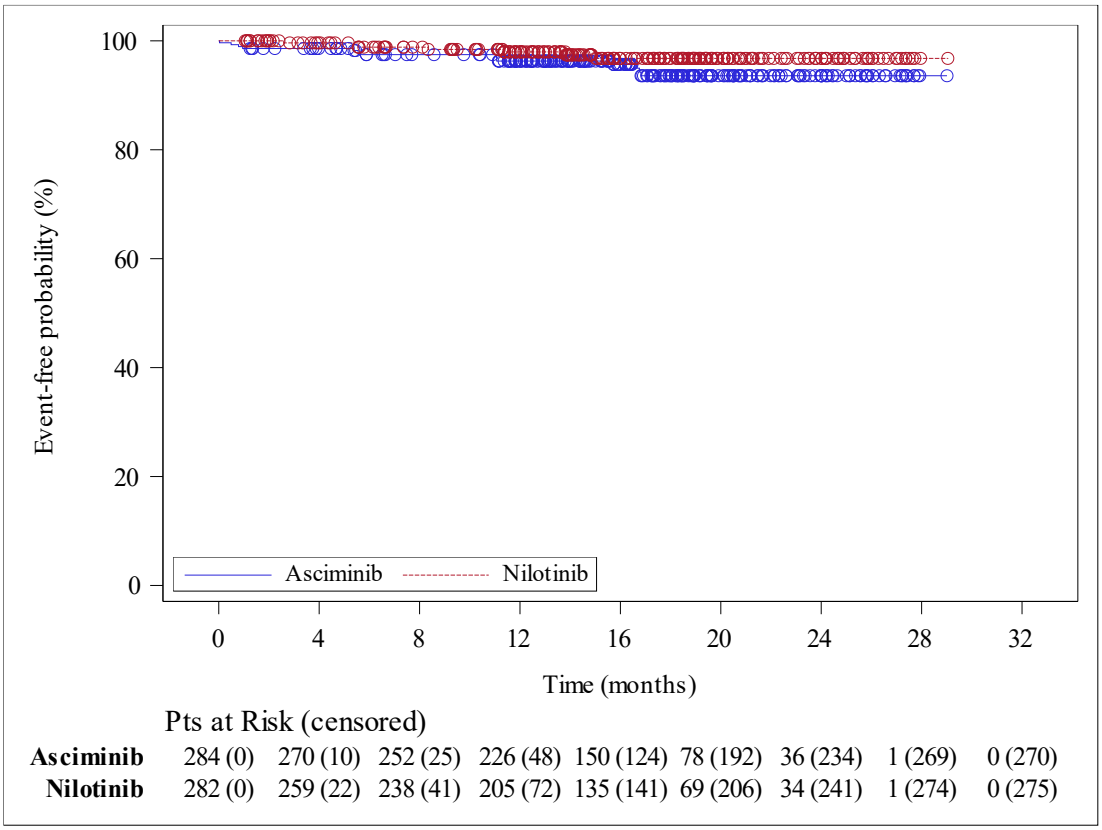
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-573: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Infektion der oberen Atemwege)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-574: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Erbrechen)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

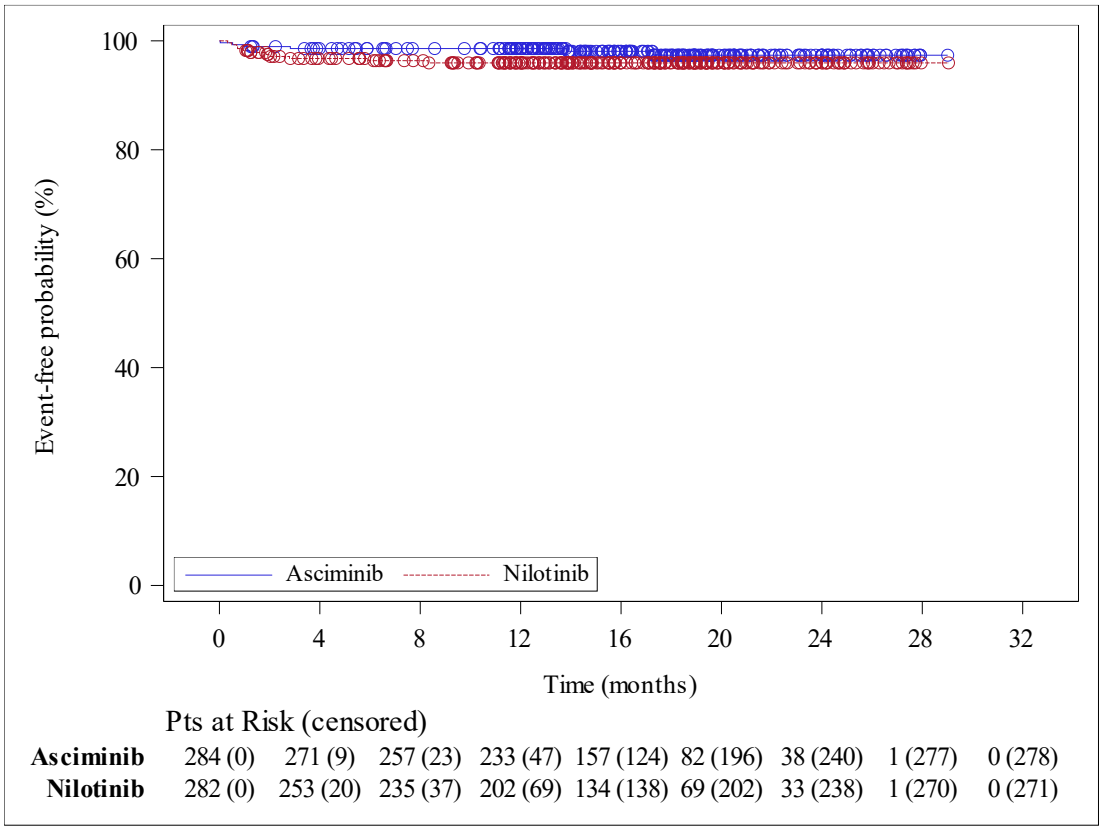
Abbildung 4-575: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gewicht erhöht)“ – ASC4START

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ASC4START

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Alaninaminotransferase erhöht			
N*	284	282	0,53
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (2,1)	11 (3,9)	[0,20; 1,44]
			0,206
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Anämie			
N*	284	282	2,66
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (3,9)	4 (1,4)	[0,85; 8,37]
			0,081
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Hypertonie			
N*	284	282	2,62
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (4,9)	5 (1,8)	[0,94; 7,28]
			0,055
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [26,5; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Neutropenie			
N*	284	282	1,12
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (6,7)	17 (6,0)	[0,58; 2,15]
			0,743

ASC4START	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Asciminib (N = 284)	Nilotinib (N = 282)	HR [95%-KI] p-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Thrombozytopenie			
N*	284	282	1,26
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (9,2)	20 (7,1)	[0,70; 2,26]
			0,434
Perzentile (Monate) [95% KI]			
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

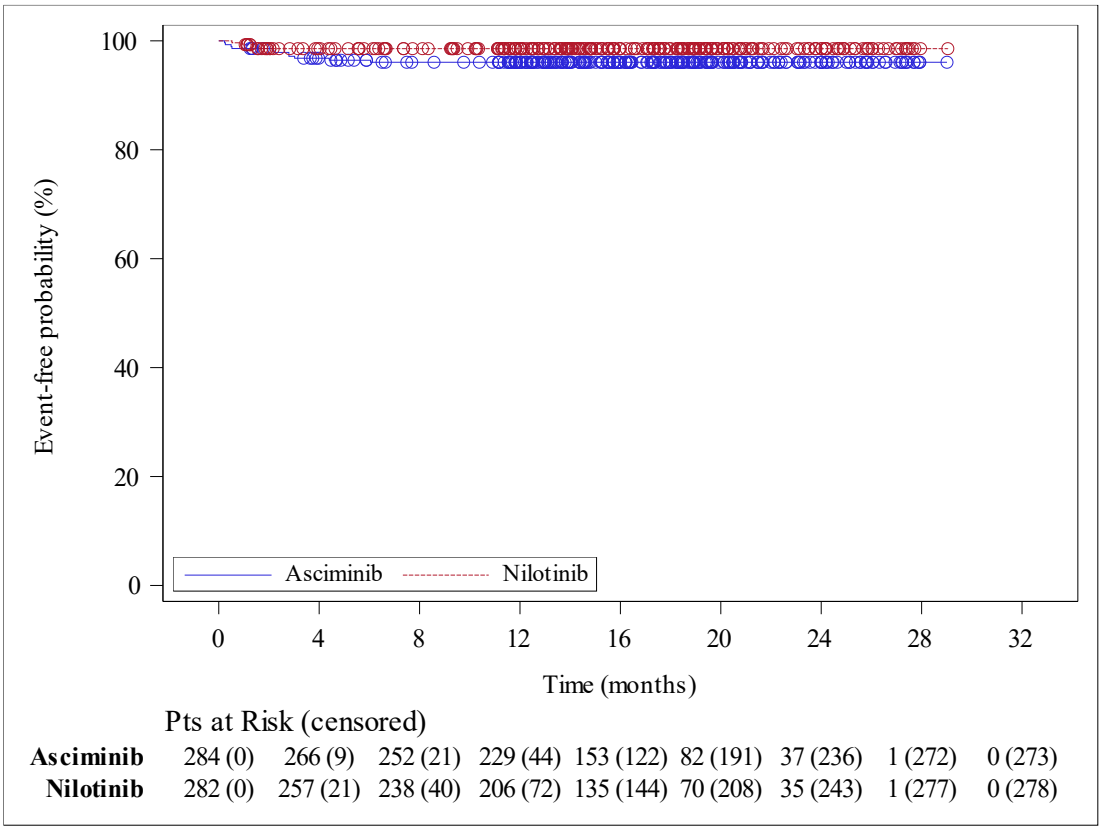
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) und der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o =

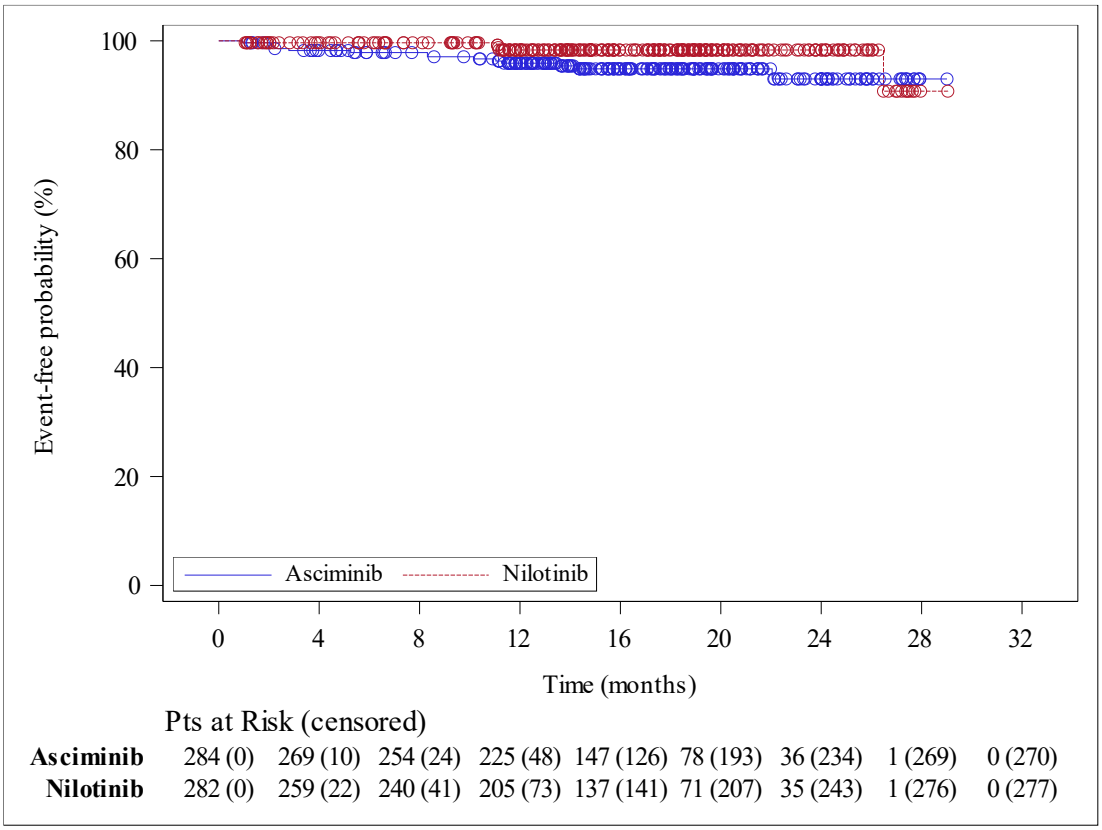
Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-576: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Alaninaminotransferase erhöht)“ – ASC4START



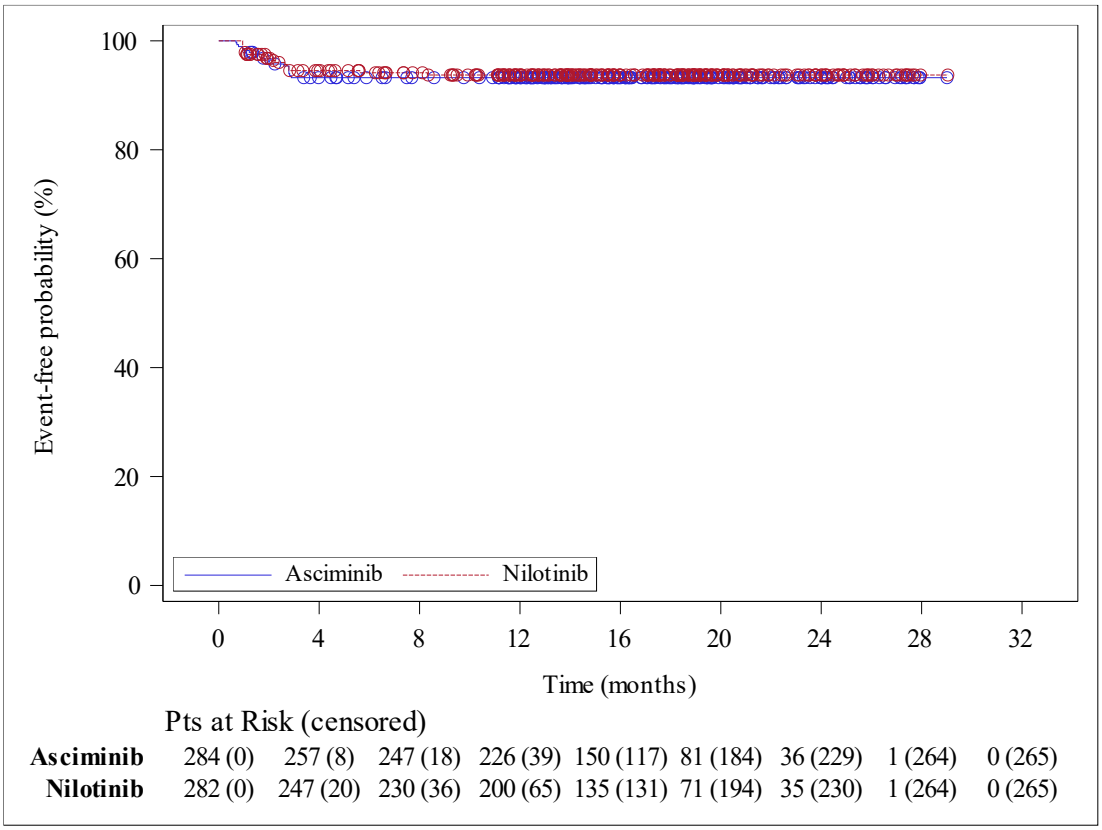
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-577: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Anämie)“ – ASC4START



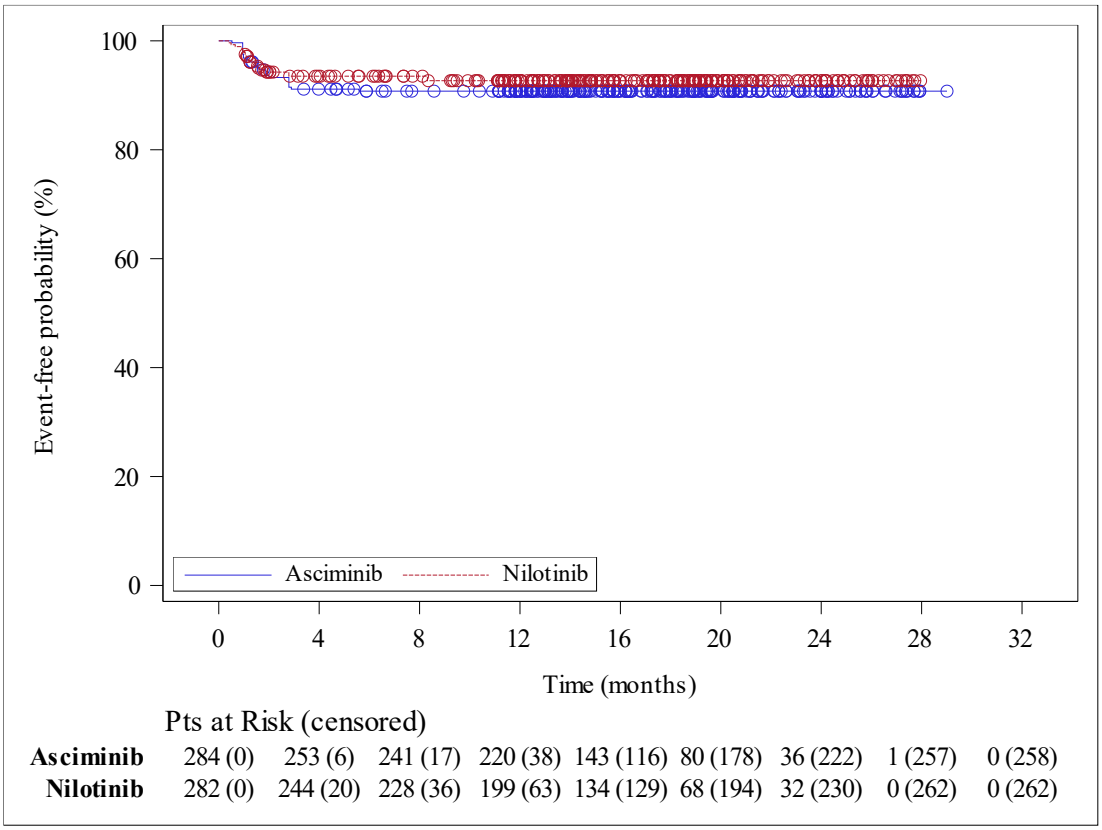
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-578: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Hypertonie)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-579: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutropenie)“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-580: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytopenie)“ – ASC4START

In der Studie ASC4START sind nicht genügend SUE nach PT aufgetreten, so dass sie gemäß den G-BA-Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1 nicht dargestellt werden müssen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien

Studie ASC4FIRST

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT*** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI für die folgenden Ereignisse:

- Alopezie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,09; 0,85]; 0,017
- Anämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,28; 0,73]; < 0,001
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,09; 0,87]; 0,019
- Neutropenie:
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,17; 0,83]; 0,012
- Aspartataminotransferase erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,27 [0,11; 0,67]; 0,003
- Rückenschmerzen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,21; 0,91]; 0,024
- Diarrhö:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,40; 0,97]; 0,034
- Gesichtsödem:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,05 [0,00; 0,92]; 0,001
- Hypophosphatämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,07 [0,01; 0,58]; 0,001
- Muskelspasmen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,22 [0,09; 0,55]; < 0,001
- Übelkeit:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,27; 0,85]; 0,010
- Ödem peripher:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,25 [0,07; 0,89]; 0,020
- Periorbitalödem:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,16 [0,04; 0,71]; 0,006

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT*** zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI für das folgenden Ereignis:

- Hypertriglyzeridämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,44 [0,96; 12,32]; 0,044

Für die verbleibenden UE nach PT zeigten sich in der Studie ASC4FIRST keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Abschnitt 4.4.2.1 werden die statistisch signifikanten und für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vor- und Nachteile von Asciminib bei den Ergebnissen zu UE übergreifend eingeordnet.

Studie ASC4START

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT*** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber Nilotinib für die folgenden Ereignisse:

- Alaninaminotransferase erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,18; 0,58]; < 0,001
- Alopezie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,15; 0,64]; < 0,001
- Aspartataminotransferase erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,23; 0,87]; 0,015
- Bilirubin im Blut erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [0,06; 0,33]; < 0,001
- Obstipation:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,21; 0,96]; 0,034
- Hyperbilirubinämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,04; 0,85]; 0,015
- Hypercholesterinämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,25 [0,08; 0,75]; 0,008
- Ausschlag:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,40; 0,96]; 0,032

- Ausschlag makulo-papulös:
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,24 [0,07; 0,83]; 0,015

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT*** zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von Asciminib gegenüber Nilotinib für die folgenden Ereignisse:

- Knochenschmerzen:
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 5,46 [1,21; 24,61]; 0,013

- Hypertonie:
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,58 [1,25; 5,34]; 0,008

Für die verbleibenden UE nach PT zeigten sich in der Studie ASC4START keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Abschnitt 4.4.2.1 werden die statistisch signifikanten und für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vor- und Nachteile von Asciminib bei den Ergebnissen zu UE übergreifend eingeordnet.

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.

Meta-Analyse

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet.

Der Test auf Heterogenität war beim Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT*** für vereinzelte Ereignisse statistisch signifikant (grau gekennzeichnet). Für diese Ereignisse sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Für die verbleibenden Ereignisse waren die Tests auf Heterogenität statistisch nicht signifikant und somit sind für diese Ereignisse die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

In der Meta-Analyse zeigten sich für die folgenden Ereignisse statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich des Endpunkts ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT***:

- Bauch aufgetrieben:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,08 [0,01; 0,59]; 0,001
- Alaninaminotransferase erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,28; 0,67]; < 0,001
- Alopezie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,30 [0,17; 0,55]; < 0,001
- Anämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,44; 0,91]; 0,013; p_H = 0,026
- Aspartataminotransferase erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,22; 0,63]; < 0,001
- Bilirubin im Blut erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,24 [0,13; 0,44]; < 0,001; p_H = 0,033
- Kreatinin im Blut erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,17; 1,02]; 0,048
- Gesichtsödem:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,05 [0,00; 0,92]; 0,001
- Hyperbilirubinämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,10; 0,96]; 0,032
- Hypercholesterinämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,25; 0,98]; 0,040
- Hypokaliämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,25 [0,07; 0,93]; 0,026
- Hyophosphatämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,17 [0,05; 0,59]; 0,002

- Muskelspasmen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,22; 0,70]; 0,001
- Ödem peripher:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,16; 0,84]; 0,014
- Periorbitalödem:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,16 [0,04; 0,71]; 0,006
- Pleuraerguss:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,03 [0,00; 0,55]; < 0,001
- Ausschlag:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,50; 0,98]; 0,038
- Ausschlag makulo-papulös:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,14; 0,95]; 0,031

Bei den Auswertungen zum Endpunkt ***Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT*** zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI für die folgenden Ereignisse:

- Knochenschmerzen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,14 [1,15; 8,58]; 0,018
- Hypertonie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,13 [1,26; 3,61]; 0,004

Für die verbleibenden UE nach PT zeigten sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Abschnitt 4.4.2.1 werden die statistisch signifikanten und für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vor- und Nachteile von Asciminib bei den Ergebnissen zu UE übergreifend eingeordnet.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Bauch aufgetrieben				
N*	480	472	0,08	0,994
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,2)	12 (2,5)	[0,01; 0,59]	
			0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Abdominalschmerz				
N*	480	472	1,15	0,289
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (8,3)	32 (6,8)	[0,72; 1,83]	
			0,554	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Schmerzen Oberbauch				
N*	480	472	1,38	0,770
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (4,8)	16 (3,4)	[0,73; 2,61]	
			0,319	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Alaninaminotransferase erhöht				
N*	480	472	0,44	0,129
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (6,7)	65 (13,8)	[0,28; 0,67]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Alopezie				
N*	480	472	0,30	0,855
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (2,9)	43 (9,1)	[0,17; 0,55]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Amylase erhöht				
N*	480	472	0,73	0,257
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (4,2)	26 (5,5)	[0,40; 1,30]	
			0,279	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Anämie				
N*	480	472	0,63	0,026
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (10,2)	71 (15,0)	[0,44; 0,91]	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
			0,013	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Angst				
N*	480	472	1,50	0,663
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (2,7)	8 (1,7)	[0,62; 3,63]	
			0,364	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Arthralgie				
N*	480	472	0,88	0,115
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	48 (10,0)	51 (10,8)	[0,59; 1,30]	
			0,519	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Aspartataminotransferase erhöht				
N*	480	472	0,37	0,366
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (4,0)	46 (9,7)	[0,22; 0,63]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Asthenie				
N*	480	472	0,88	0,558
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (6,0)	32 (6,8)	[0,53; 1,46]	
			0,626	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Rückenschmerzen				
N*	480	472	0,96	0,004
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (7,3)	34 (7,2)	[0,60; 1,53]	
			0,855	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,4; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht				
N*	480	472	0,63	0,939
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (3,5)	26 (5,5)	[0,34; 1,17]	
			0,138	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Bilirubin im Blut erhöht				
N*	480	472	0,24	0,033

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (2,9)	52 (11,0)	[0,13; 0,44]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Cholesterin im Blut erhöht				
N*	480	472	0,76	0,111
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (2,7)	16 (3,4)	[0,36; 1,58]	
			0,460	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht				
N*	480	472	0,70	0,506
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (3,3)	21 (4,4)	[0,37; 1,35]	
			0,288	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Kreatinin im Blut erhöht				
N*	480	472	0,42	0,933
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (1,5)	15 (3,2)	[0,17; 1,02]	
			0,048	

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich**	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Knochenschmerzen				
N*	480	472	3,14	0,249
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (3,3)	5 (1,1)	[1,15; 8,58]	
			0,018	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Bronchitis				
N*	480	472	0,67	0,166
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (2,5)	16 (3,4)	[0,32; 1,43]	
			0,299	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Brustkorbschmerz				
N*	480	472	0,51	0,151
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (1,5)	13 (2,8)	[0,20; 1,28]	
			0,145	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Obstipation				
N*	480	472	0,75	0,075
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (6,3)	37 (7,8)	[0,46; 1,21]	
			0,234	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Husten				
N*	480	472	0,88	0,066
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (6,5)	32 (6,8)	[0,54; 1,45]	
			0,623	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
COVID-19				
N*	480	472	0,96	0,429
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	60 (12,5)	56 (11,9)	[0,66; 1,38]	
			0,816	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,3; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Appetit vermindert				
N*	480	472	0,81	0,420

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (2,5)	14 (3,0)	[0,37; 1,74]	
			0,583	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Depression				
N*	480	472	1,43	0,606
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	7 (1,5)	[0,55; 3,69]	
			0,458	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Diarrhö				
N*	480	472	0,83	0,046
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	65 (13,5)	72 (15,3)	[0,59; 1,16]	
			0,272	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [29,4; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Schwindelgefühl				
N*	480	472	0,70	0,428
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (3,8)	24 (5,1)	[0,38; 1,30]	
			0,260	
Perzentile (Monate) [95% KI]				

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Trockenes Auge				
N*	480	472	1,05	0,216
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	21 (4,4)	19 (4,0)	[0,56; 1,95]	
			0,888	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Trockene Haut				
N*	480	472	0,86	0,290
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (4,6)	24 (5,1)	[0,48; 1,53]	
			0,607	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Dyspepsie				
N*	480	472	0,64	0,746
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (2,7)	18 (3,8)	[0,31; 1,32]	
			0,223	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Dyspnoe				

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	1,12	0,019
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (2,9)	12 (2,5)	[0,52; 2,44]	
			0,765	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ekzem				
N*	480	472	0,52	0,857
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (1,5)	12 (2,5)	[0,20; 1,32]	
			0,161	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gesichtsödem				
N*	480	472	0,05	n. b.
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	10 (2,1)	[0,00; 0,92]	
			0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ermüdung				
N*	480	472	0,84	0,891
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	62 (12,9)	68 (14,4)	[0,59; 1,19]	
			0,320	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [29,4; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Follikulitis				
N*	480	472	0,58	0,240
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (1,3)	10 (2,1)	[0,21; 1,58]	
			0,278	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gamma-Glutamyltransferase erhöht				
N*	480	472	0,75	0,112
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (5,6)	33 (7,0)	[0,45; 1,25]	
			0,274	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gastroenteritis				
N*	480	472	0,72	0,302
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	14 (3,0)	[0,33; 1,59]	
			0,415	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gastroösophageale Refluxerkrankung				
N*	480	472	1,08	0,671
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (2,7)	11 (2,3)	[0,48; 2,41]	
			0,854	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Kopfschmerzen				
N*	480	472	0,91	0,728
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	71 (14,8)	71 (15,0)	[0,66; 1,27]	
			0,606	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hyperbilirubinämie				
N*	480	472	0,31	0,203
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,8)	12 (2,5)	[0,10; 0,96]	
			0,032	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hypercholesterinämie				
N*	480	472	0,49	0,078

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (2,7)	23 (4,9)	[0,25; 0,98]	
			0,040	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hyperlipidämie				
N*	480	472	1,01	0,335
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (2,9)	12 (2,5)	[0,46; 2,19]	
			0,986	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hypertonie				
N*	480	472	2,13	0,428
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (9,6)	20 (4,2)	[1,26; 3,61]	
			0,004	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hypertriglyzeridämie				
N*	480	472	2,00	0,244
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (4,0)	9 (1,9)	[0,91; 4,43]	
			0,079	
Perzentile (Monate) [95% KI]				

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hyperurikämie				
N*	480	472	1,36	0,487
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (3,1)	10 (2,1)	[0,61; 3,02]	
			0,456	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hypokalzämie				
N*	480	472	0,65	0,990
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (1,5)	10 (2,1)	[0,25; 1,72]	
			0,387	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hypokaliämie				
N*	480	472	0,25	0,211
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	10 (2,1)	[0,07; 0,93]	
			0,026	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hypophosphatämie				

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
N*	480	472	0,17	0,168
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,6)	16 (3,4)	[0,05; 0,59]	
			0,002	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Grippe				
N*	480	472	1,00	0,852
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (2,9)	13 (2,8)	[0,47; 2,13]	
			0,996	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Grippeähnliche Erkrankung				
N*	480	472	0,88	0,045
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (3,1)	15 (3,2)	[0,43; 1,81]	
			0,732	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Schlaflosigkeit				
N*	480	472	1,26	0,620
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (3,3)	12 (2,5)	[0,59; 2,66]	
			0,546	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Leukopenie				
N*	480	472	0,96	0,267
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (4,8)	23 (4,9)	[0,54; 1,72]	
			0,898	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Lipase erhöht				
N*	480	472	0,94	0,608
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	57 (11,9)	57 (12,1)	[0,65; 1,35]	
			0,722	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,4; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Low density Lipoprotein erhöht				
N*	480	472	0,76	0,042
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (1,9)	11 (2,3)	[0,32; 1,84]	
			0,544	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Lymphozytenzahl erniedrigt				
N*	480	472	0,68	0,780
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	16 (3,4)	[0,31; 1,46]	
			0,314	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Muskelspasmen				
N*	480	472	0,39	0,066
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (3,3)	37 (7,8)	[0,22; 0,70]	
			0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Myalgie				
N*	480	472	1,05	0,197
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	66 (13,8)	59 (12,5)	[0,73; 1,49]	
			0,800	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Nasopharyngitis				
N*	480	472	1,21	0,557

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (6,0)	23 (4,9)	[0,70; 2,09]	
			0,495	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Übelkeit				
N*	480	472	0,86	0,004
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (10,6)	55 (11,7)	[0,59; 1,26]	
			0,449	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Neutropenie				
N*	480	472	0,82	0,098
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (10,2)	57 (12,1)	[0,56; 1,21]	
			0,314	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Neutrophilenzahl erniedrigt				
N*	480	472	0,82	0,705
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (7,9)	44 (9,3)	[0,53; 1,27]	
			0,382	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Nächtliche Schweißausbrüche				
N*	480	472	2,06	0,073
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	5 (1,1)	[0,71; 5,92]	
			0,172	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ödem peripher				
N*	480	472	0,37	0,380
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (1,7)	20 (4,2)	[0,16; 0,84]	
			0,014	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Schmerz in einer Extremität				
N*	480	472	0,94	0,545
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (4,2)	19 (4,0)	[0,50; 1,77]	
			0,853	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Parästhesie				
N*	480	472	1,74	0,450
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (2,3)	6 (1,3)	[0,64; 4,71]	
			0,269	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Periorbitalödem				
N*	480	472	0,16	n. b.
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,4)	12 (2,5)	[0,04; 0,71]	
			0,006	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Thrombozytenzahl vermindert				
N*	480	472	1,08	0,058
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (8,8)	37 (7,8)	[0,69; 1,68]	
			0,739	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Pleuraerguss				
N*	480	472	0,03	1,000

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0	13 (2,8)	[0,00; 0,55]	
			<0,001	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Pneumonie				
N*	480	472	0,63	0,434
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (1,7)	10 (2,1)	[0,25; 1,64]	
			0,343	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Juckreiz				
N*	480	472	1,00	0,027
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (8,5)	38 (8,1)	[0,64; 1,55]	
			0,992	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [32,6; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Fieber				
N*	480	472	0,74	0,533
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (3,8)	22 (4,7)	[0,40; 1,38]	
			0,342	
Perzentile (Monate) [95% KI]				

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [31,0; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ausschlag				
N*	480	472	0,70	0,372
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	62 (12,9)	79 (16,7)	[0,50; 0,98]	
			0,038	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Ausschlag makulo-papulös				
N*	480	472	0,37	0,211
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (1,3)	15 (3,2)	[0,14; 0,95]	
			0,031	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Atemwegsinfektion				
N*	480	472	1,89	0,680
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (2,1)	5 (1,1)	[0,64; 5,52]	
			0,239	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

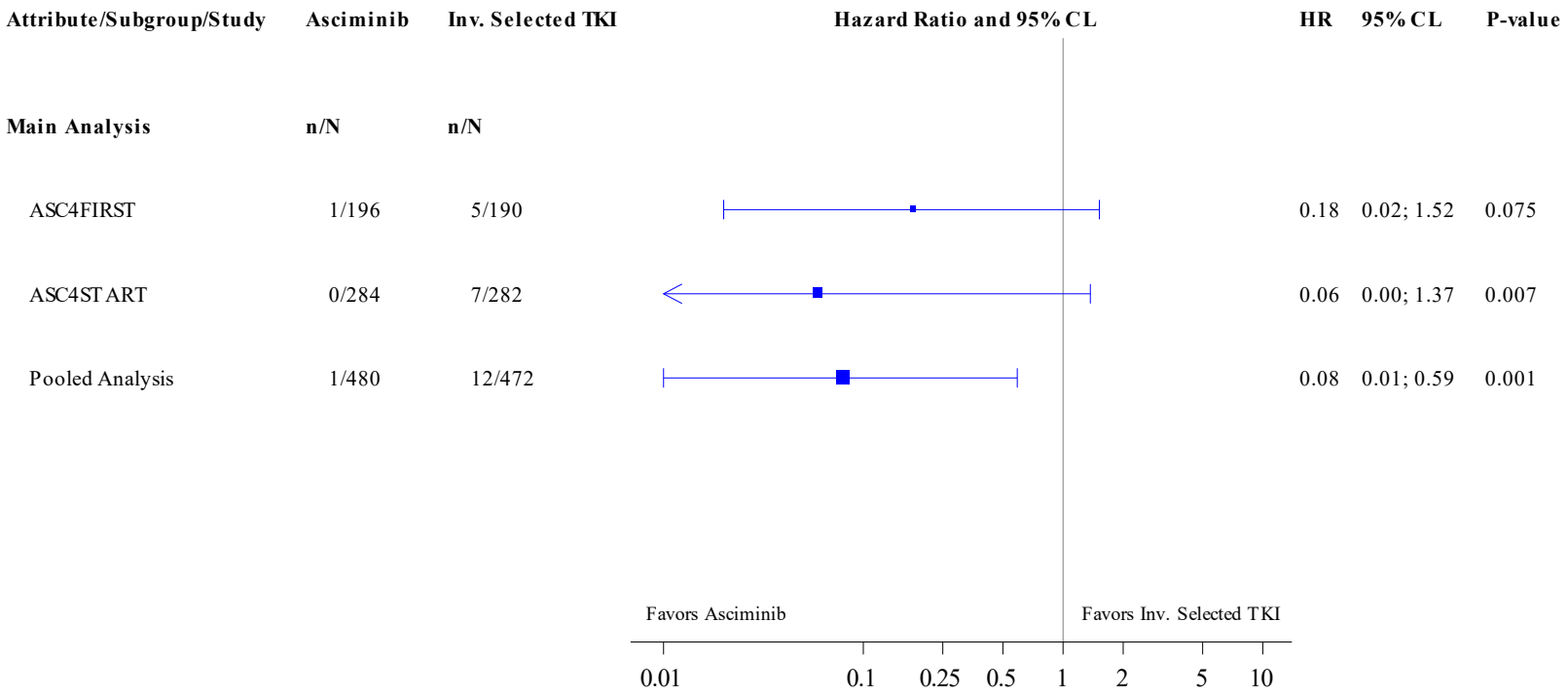
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
Rhinorrhoe				
N*	480	472	0,70	0,204
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (2,1)	13 (2,8)	[0,31; 1,59]	
			0,390	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Thrombozytopenie				
N*	480	472	0,99	0,322
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	72 (15,0)	71 (15,0)	[0,71; 1,37]	
			0,944	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Infektion der oberen Atemwege				
N*	480	472	0,82	0,234
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (6,3)	33 (7,0)	[0,50; 1,34]	
			0,430	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [30,4; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Harnwegsinfektion				
N*	480	472	0,88	0,261
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (2,1)	10 (2,1)	[0,36; 2,12]	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)	HR [95%-KI] p-Wert	Test auf Heterogenität p_H-Wert
			0,775	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Vertigo				
N*	480	472	0,68	0,020
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (1,7)	11 (2,3)	[0,28; 1,70]	
			0,414	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Vitamin D-Mangel				
N*	480	472	2,24	0,100
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (2,5)	5 (1,1)	[0,79; 6,36]	
			0,120	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Erbrechen				
N*	480	472	0,78	0,450
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (5,8)	34 (7,2)	[0,47; 1,29]	
			0,332	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Gewicht erhöht				
N*	480	472	1,40	0,253
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (4,0)	12 (2,5)	[0,68; 2,90]	
			0,359	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Leukozytenzahl erniedrigt				
N*	480	472	0,80	0,290
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (5,8)	34 (7,2)	[0,48; 1,32]	
			0,378	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

COVID: Coronaviurs-Erkrankung (Corona Virus Disease), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

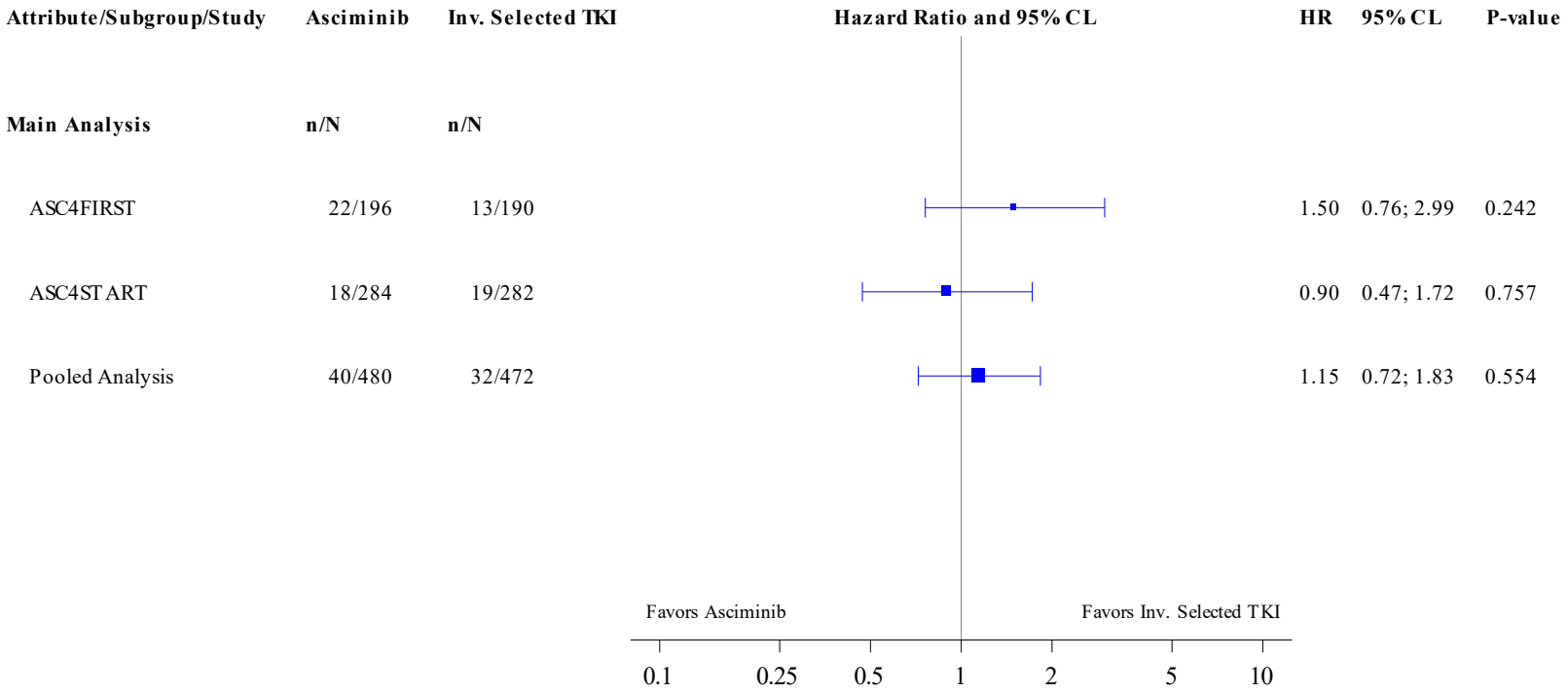
Abdominal distension



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-581: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bauch aufgetrieben)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Abdominal pain

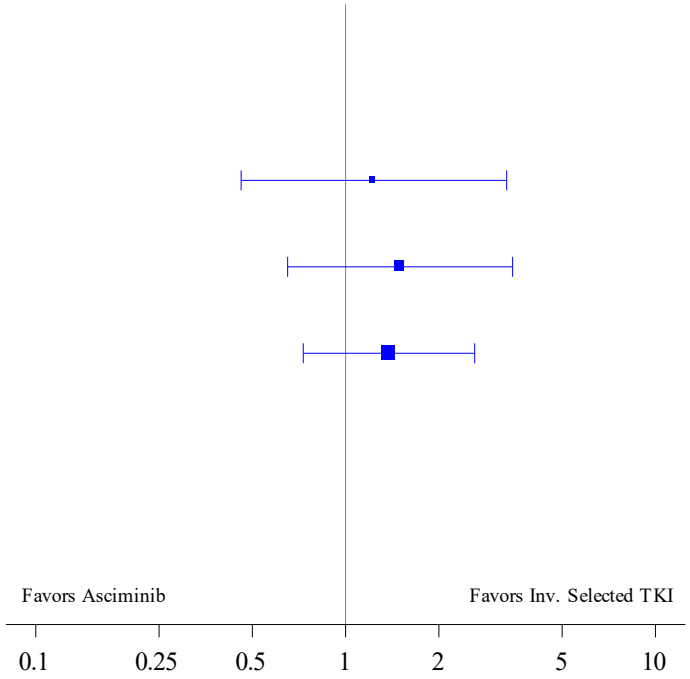


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-582: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Abdominalschmerz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Abdominal pain upper

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	9/196	7/190	1.23	0.46; 3.31	0.677
ASC4START	14/284	9/282	1.50	0.65; 3.46	0.342
Pooled Analysis	23/480	16/472	1.38	0.73; 2.61	0.319

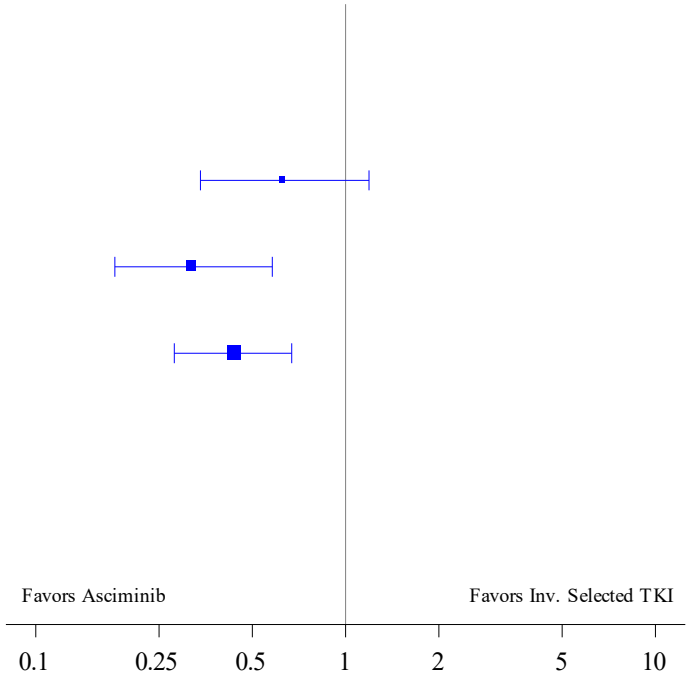


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-583: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerzen Oberbauch)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Alanine aminotransferase increased

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	17/196	23/190	0.63	0.34; 1.19	0.149
ASC4START	15/284	42/282	0.32	0.18; 0.58	<0.001
Pooled Analysis	32/480	65/472	0.44	0.28; 0.67	<0.001

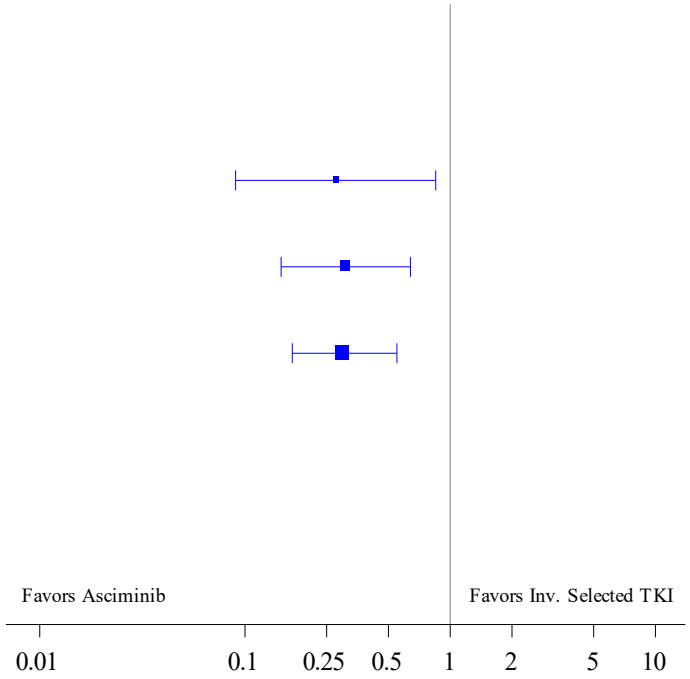


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-584: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alaninaminotransferase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Alopecia

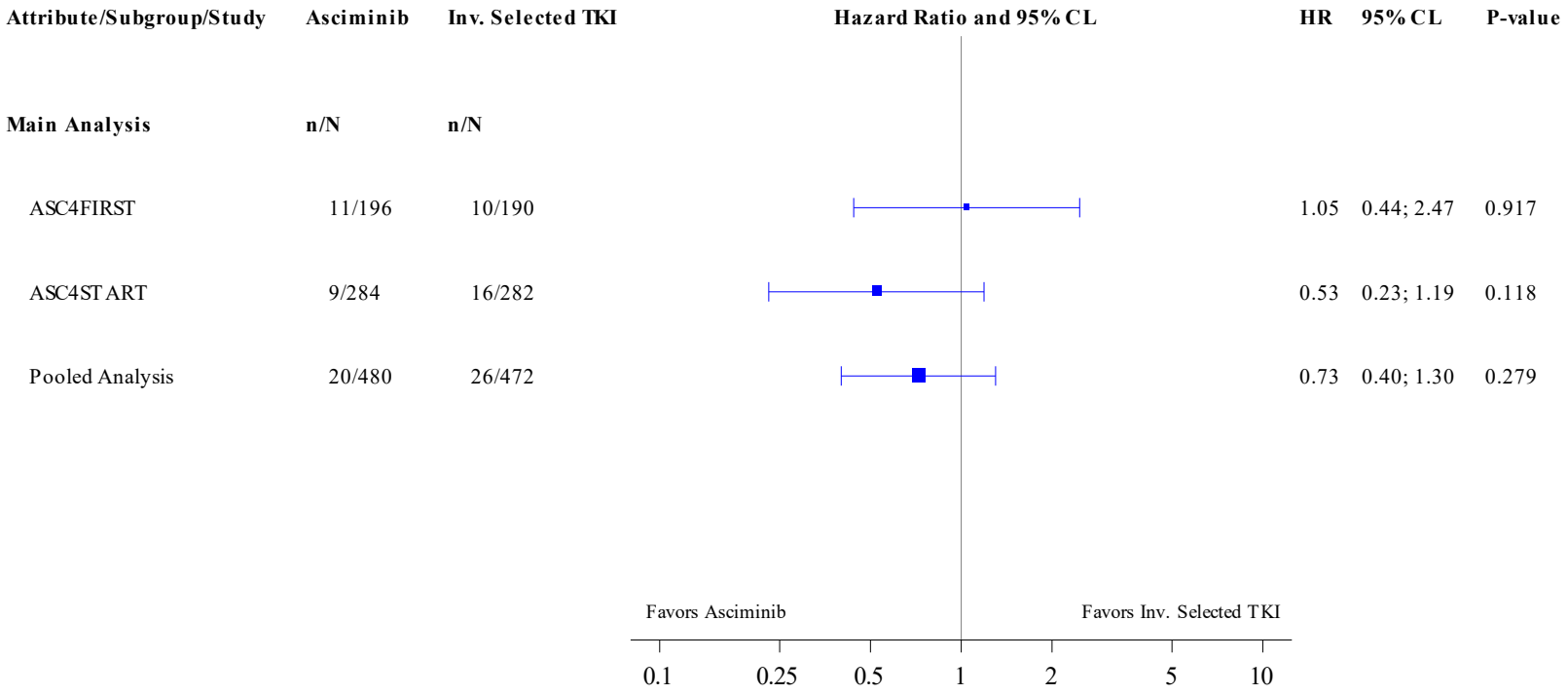
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	4/196	13/190	0.28	0.09; 0.85	0.017
ASC4START	10/284	30/282	0.31	0.15; 0.64	<0.001
Pooled Analysis	14/480	43/472	0.30	0.17; 0.55	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-585: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alopezie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

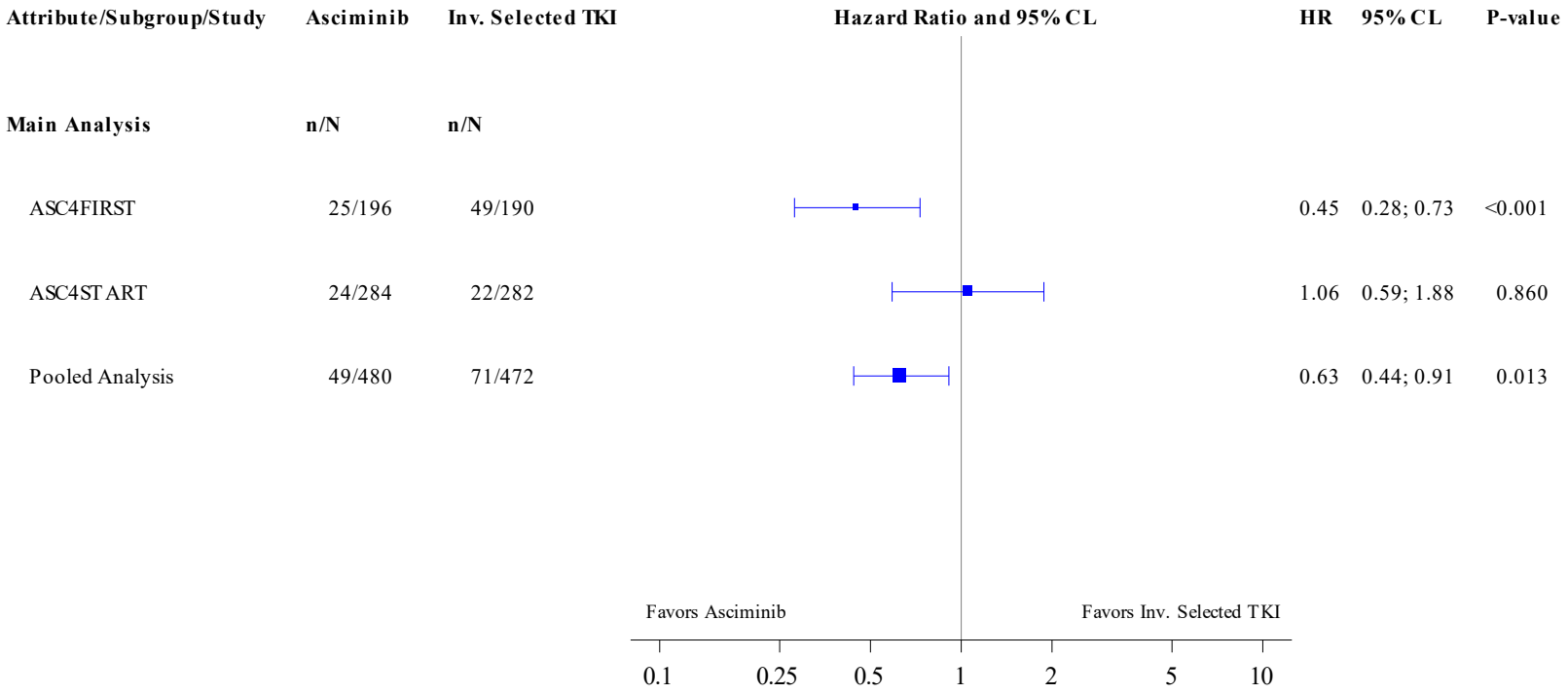
Amylase increased



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-586: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Amylase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Anaemia

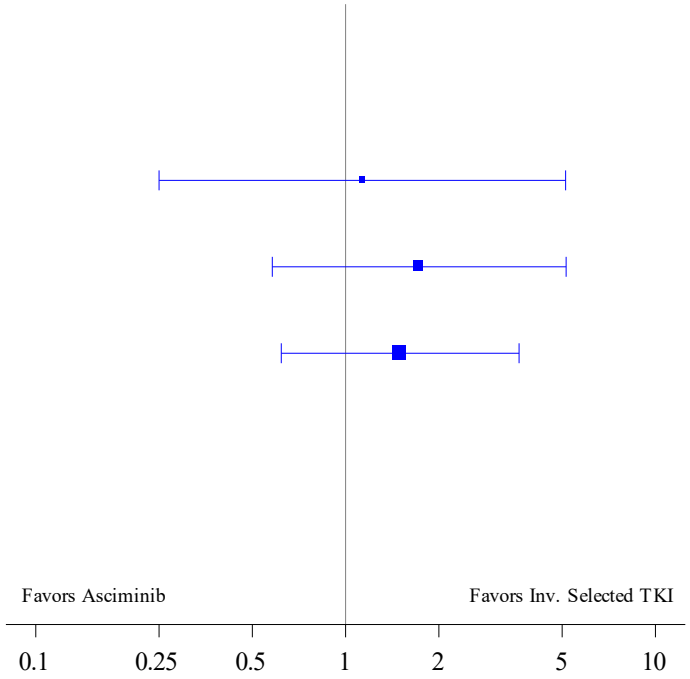


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-587: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Anxiety

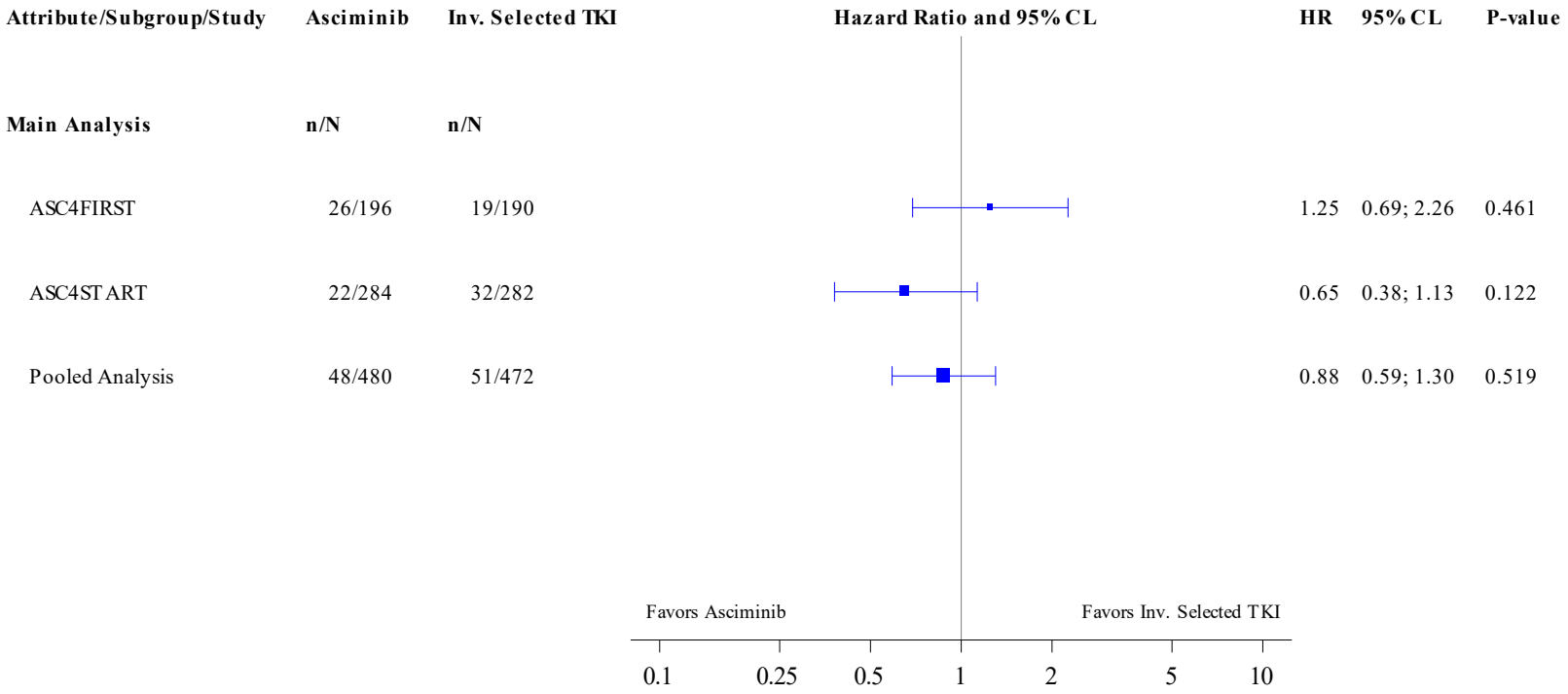
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	4/196	3/190	1.14	0.25; 5.13	0.863
ASC4START	9/284	5/282	1.72	0.58; 5.15	0.323
Pooled Analysis	13/480	8/472	1.50	0.62; 3.63	0.364



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-588: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Angst)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Arthralgia

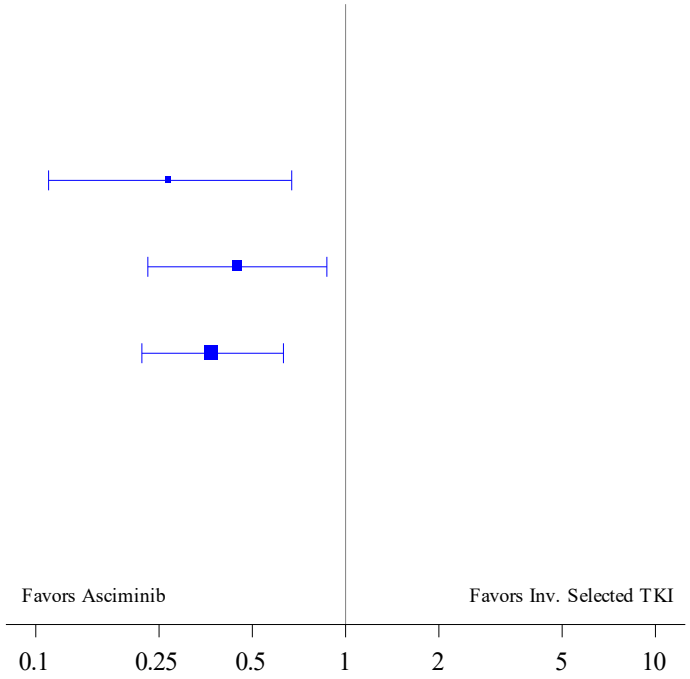


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-589: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Arthralgie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Aspartate aminotransferase increased

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	19/190	0.27	0.11; 0.67	0.003
ASC4START	13/284	27/282	0.45	0.23; 0.87	0.015
Pooled Analysis	19/480	46/472	0.37	0.22; 0.63	<0.001

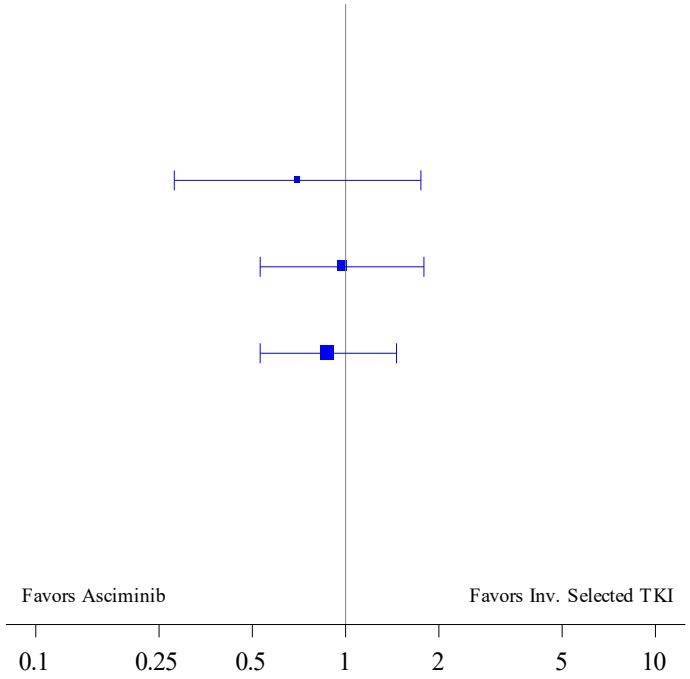


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-590: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Aspartataminotransferase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Asthenia

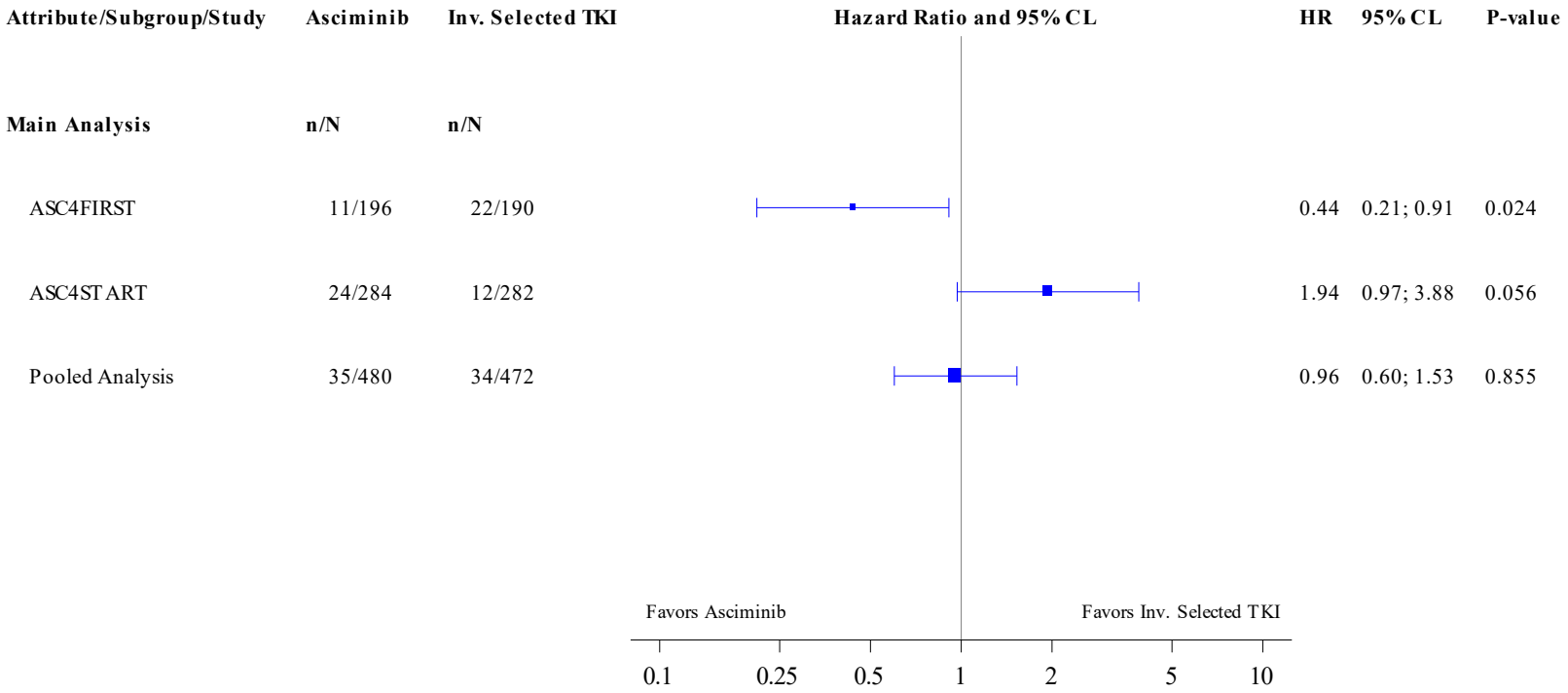
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	8/196	11/190	0.70	0.28; 1.75	0.448
ASC4START	21/284	21/282	0.98	0.53; 1.79	0.939
Pooled Analysis	29/480	32/472	0.88	0.53; 1.46	0.626



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-591: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Asthenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Back pain

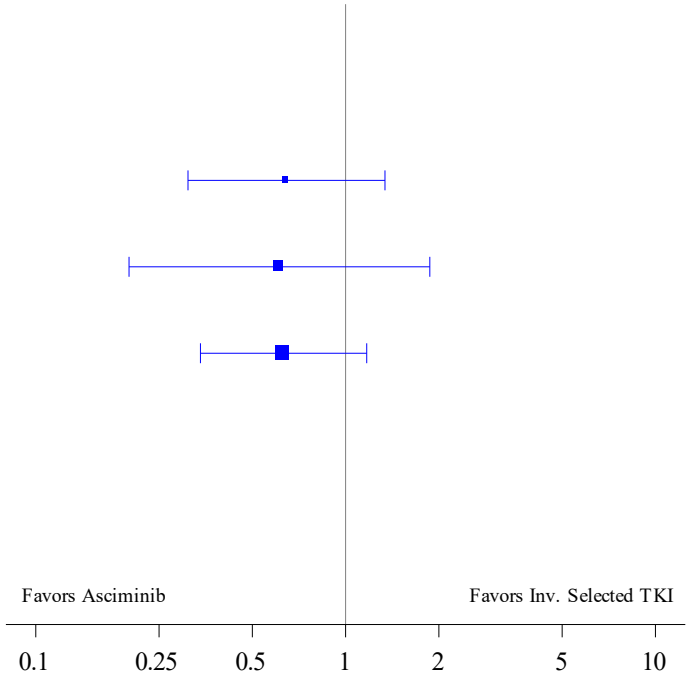


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-592: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Rückenschmerzen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Blood alkaline phosphatase increased

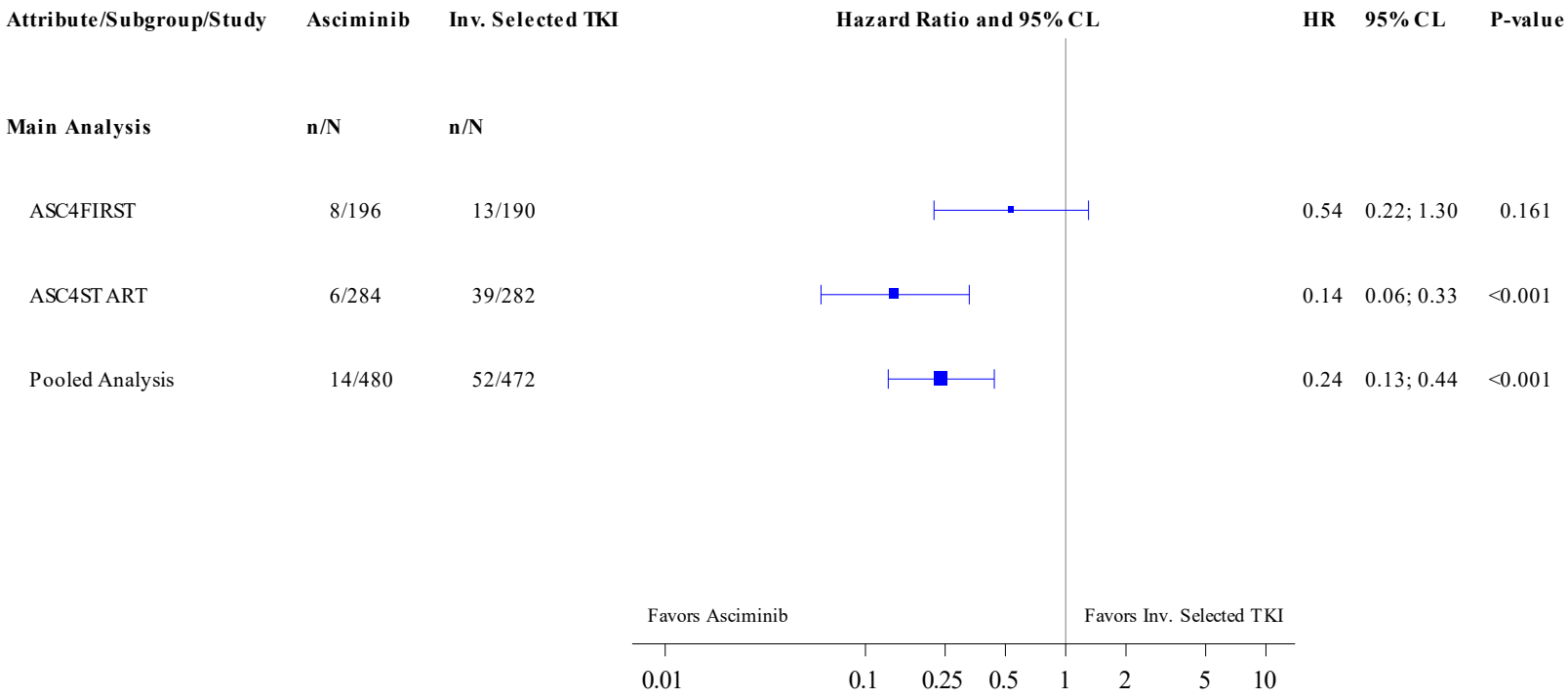
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	12/196	18/190	0.64	0.31; 1.34	0.231
ASC4START	5/284	8/282	0.61	0.20; 1.87	0.381
Pooled Analysis	17/480	26/472	0.63	0.34; 1.17	0.138



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-593: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (alkalische Phosphatase im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Blood bilirubin increased

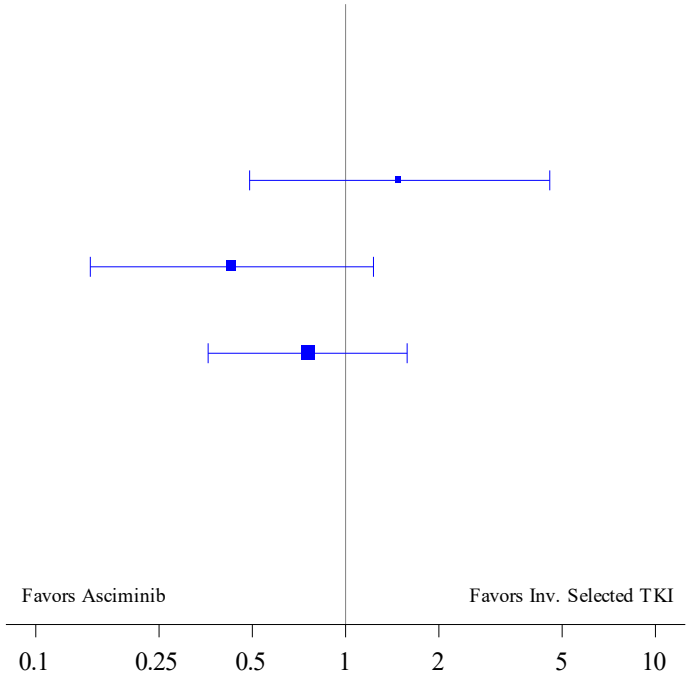


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-594: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bilirubin im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Blood cholesterol increased

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	8/196	5/190	1.49	0.49; 4.56	0.482
ASC4START	5/284	11/282	0.43	0.15; 1.23	0.104
Pooled Analysis	13/480	16/472	0.76	0.36; 1.58	0.460

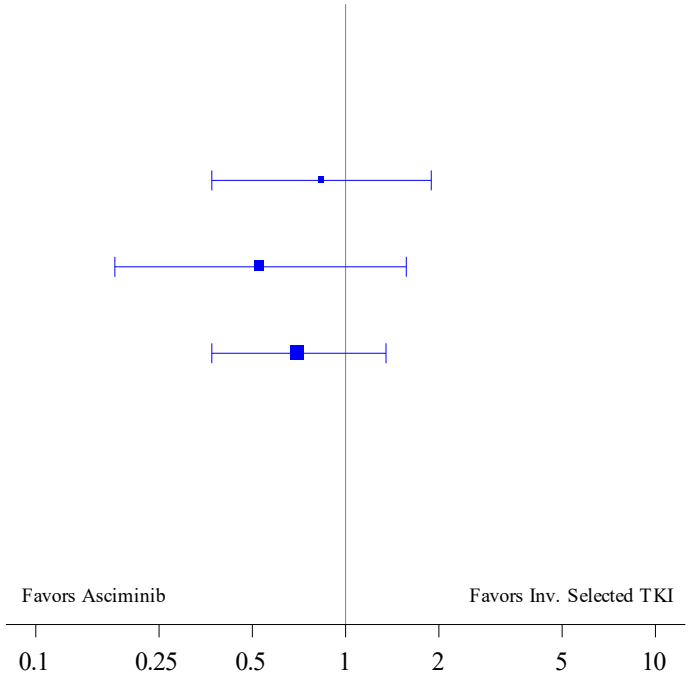


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-595: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Cholesterin im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Blood creatine phosphokinase increased

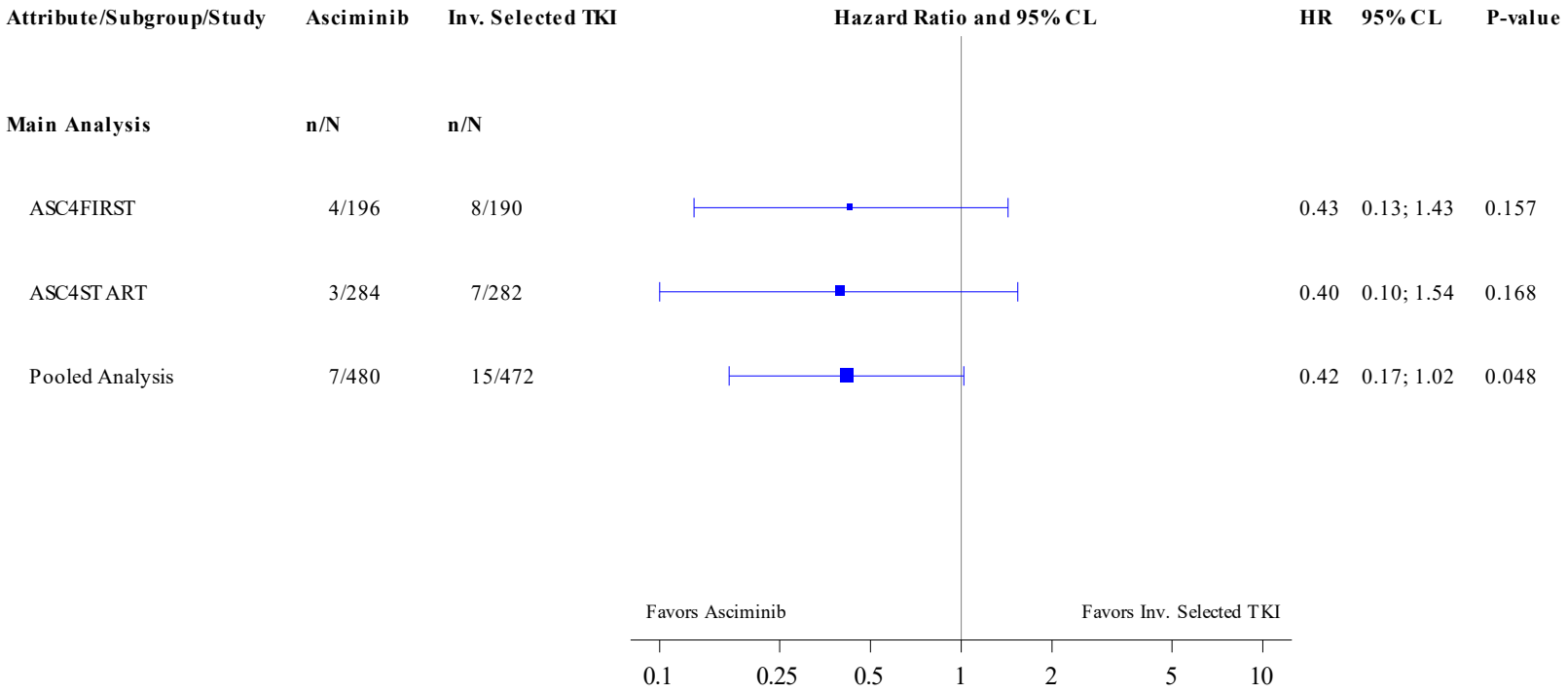
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	11/196	12/190	0.84	0.37; 1.89	0.666
ASC4START	5/284	9/282	0.53	0.18; 1.57	0.241
Pooled Analysis	16/480	21/472	0.70	0.37; 1.35	0.288



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-596: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kreatinphosphokinase im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Blood creatinine increased

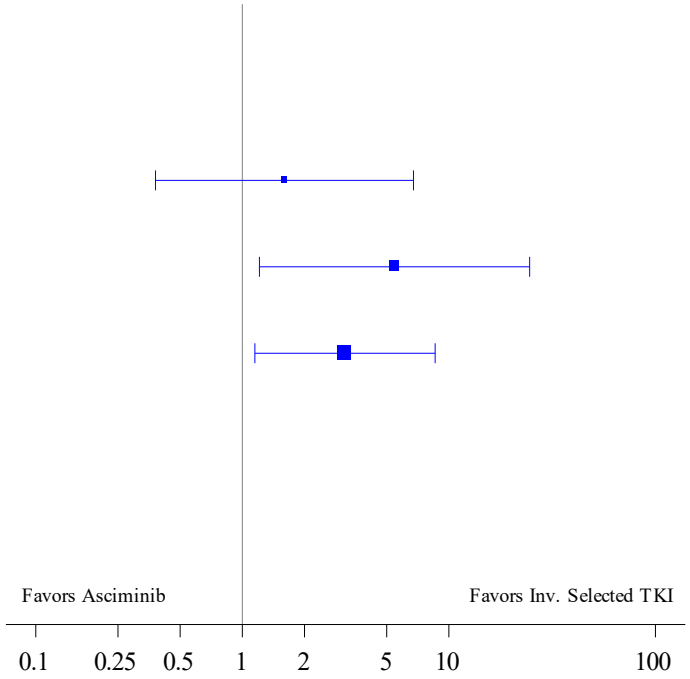


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-597: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kreatinin im Blut erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Bone pain

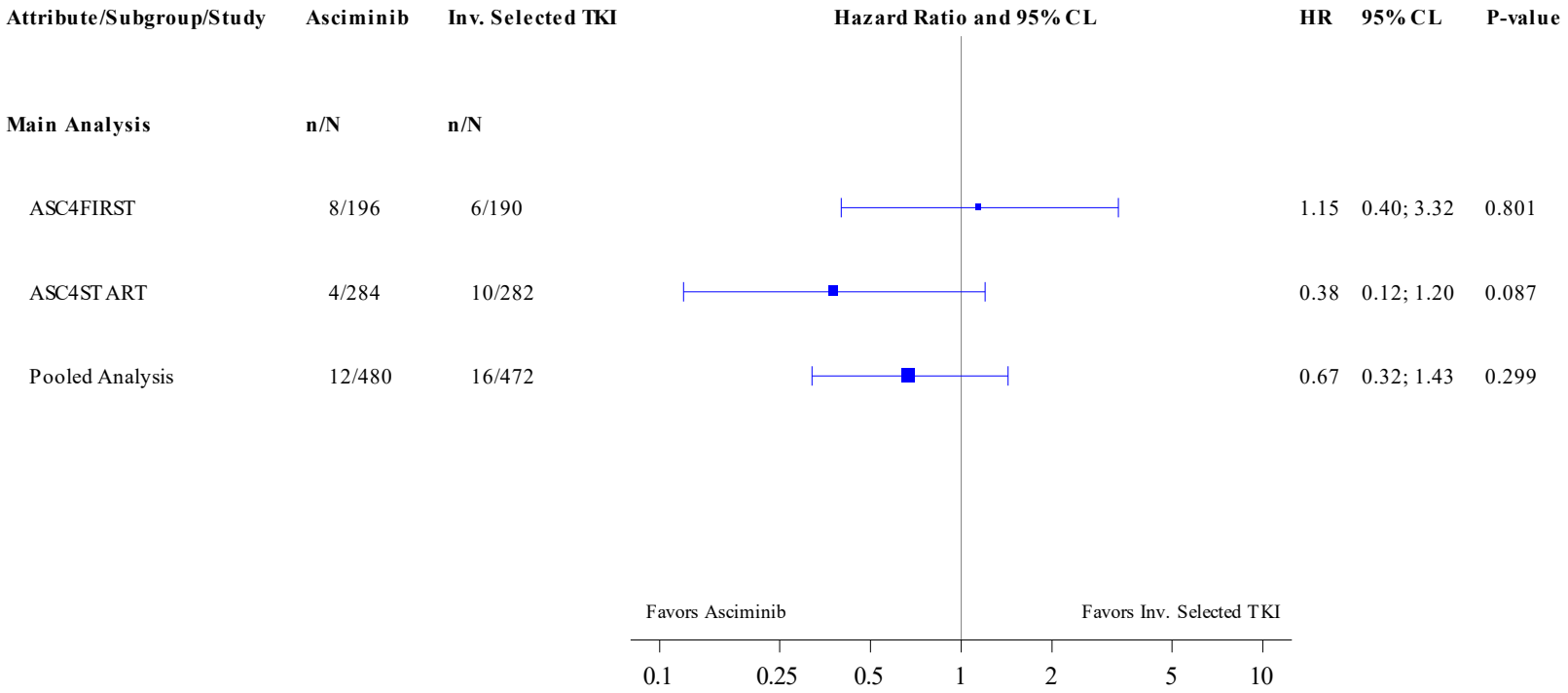
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	5/196	3/190	1.61	0.38; 6.74	0.511
ASC4START	11/284	2/282	5.46	1.21; 24.61	0.013
Pooled Analysis	16/480	5/472	3.14	1.15; 8.58	0.018



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-598: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Knochenschmerzen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

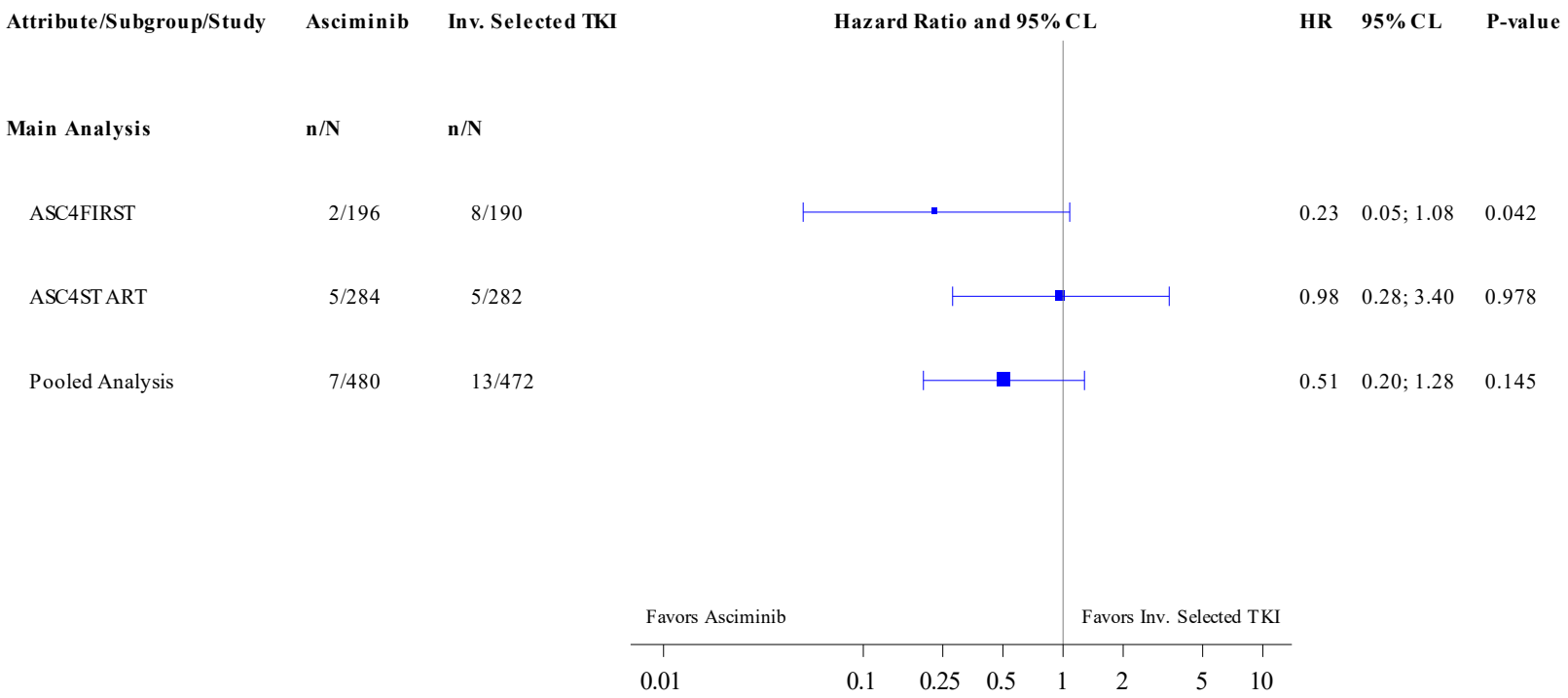
Bronchitis



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-599: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bronchitis)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Chest pain

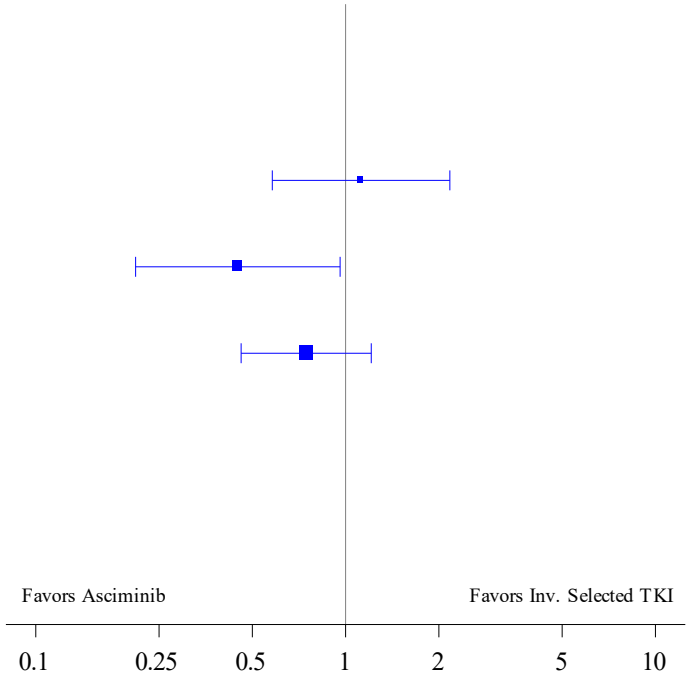


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-600: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Brustkorbschmerzen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Constipation

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	20/196	16/190	1.12	0.58; 2.17	0.731
ASC4START	10/284	21/282	0.45	0.21; 0.96	0.034
Pooled Analysis	30/480	37/472	0.75	0.46; 1.21	0.234

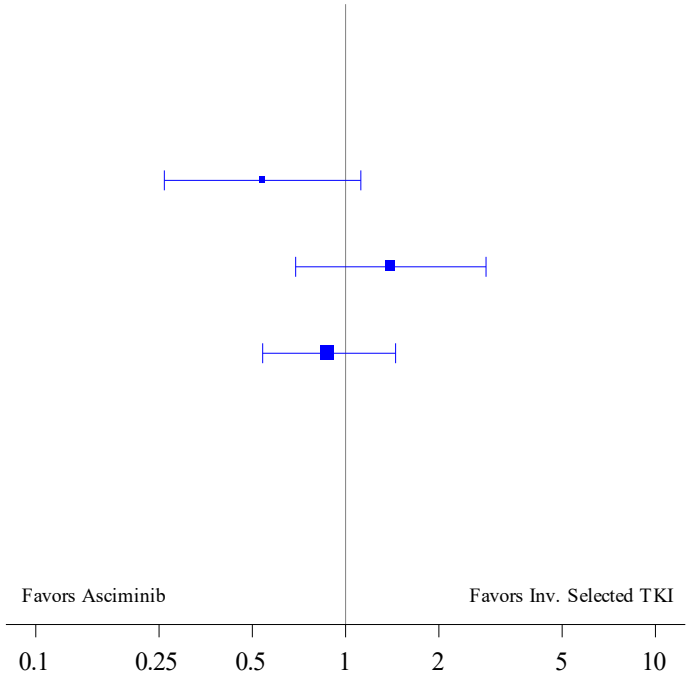


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-601: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Obstipation)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Cough

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	12/196	19/190	0.54	0.26; 1.12	0.095
ASC4START	19/284	13/282	1.40	0.69; 2.84	0.344
Pooled Analysis	31/480	32/472	0.88	0.54; 1.45	0.623

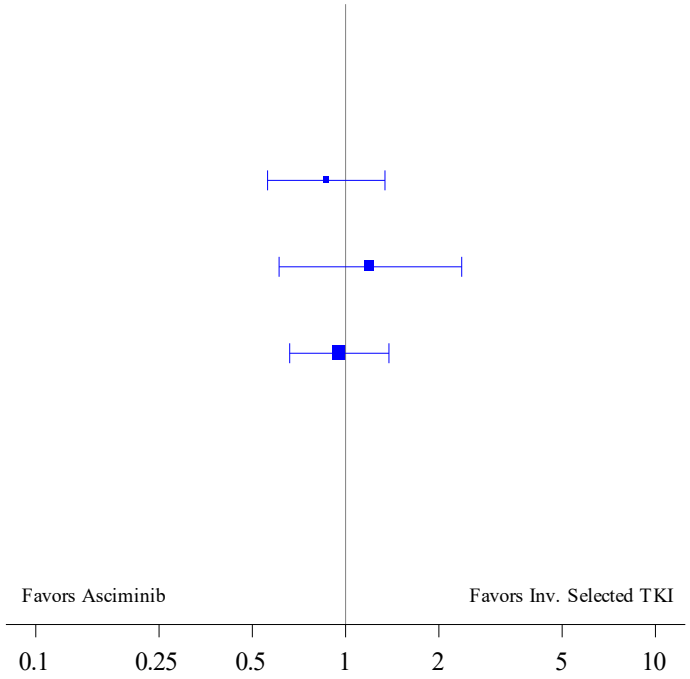


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-602: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Husten)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

COVID-19

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	41/196	41/190	0.87	0.56; 1.34	0.532
ASC4START	19/284	15/282	1.20	0.61; 2.37	0.591
Pooled Analysis	60/480	56/472	0.96	0.66; 1.38	0.816

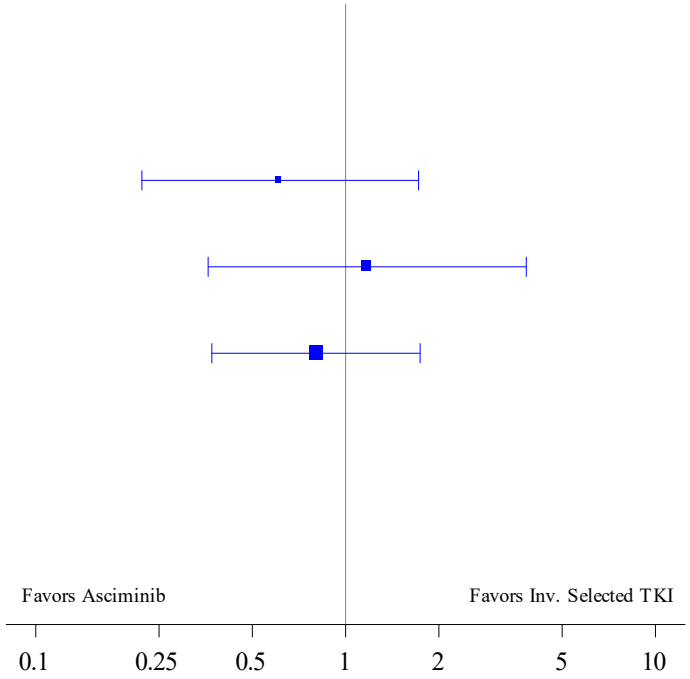


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-603: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (COVID-19)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Decreased appetite

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	9/190	0.61	0.22; 1.72	0.345
ASC4START	6/284	5/282	1.17	0.36; 3.83	0.798
Pooled Analysis	12/480	14/472	0.81	0.37; 1.74	0.583

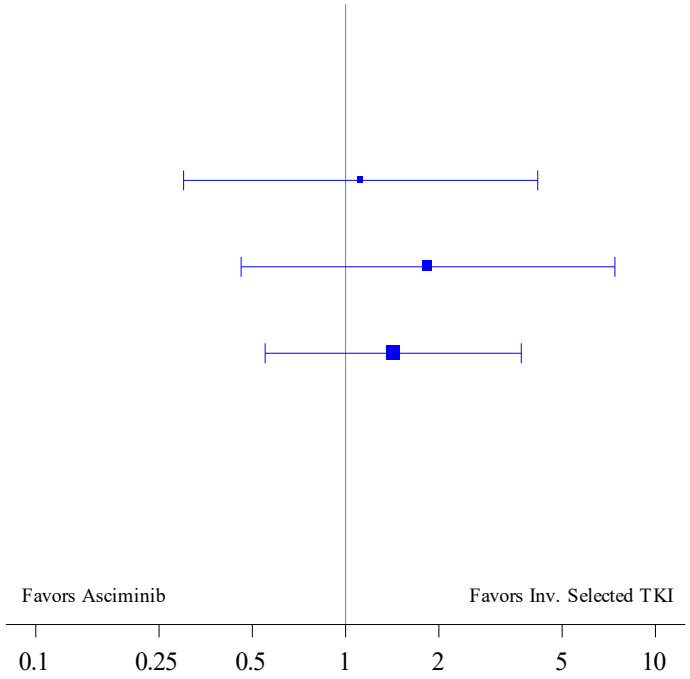


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-604: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Appetit vermindert)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Depression

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	5/196	4/190	1.12	0.30; 4.17	0.867
ASC4START	6/284	3/282	1.85	0.46; 7.40	0.377
Pooled Analysis	11/480	7/472	1.43	0.55; 3.69	0.458

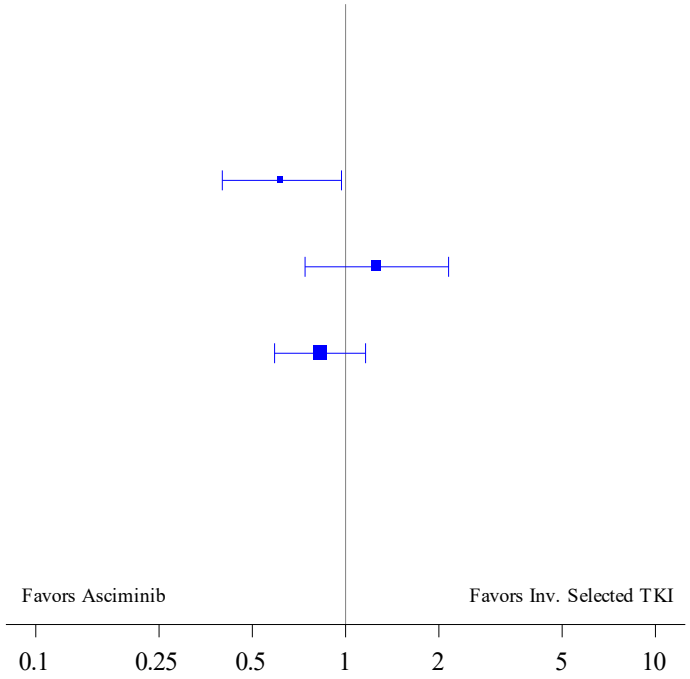


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-605: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Depression)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Diarrhoea

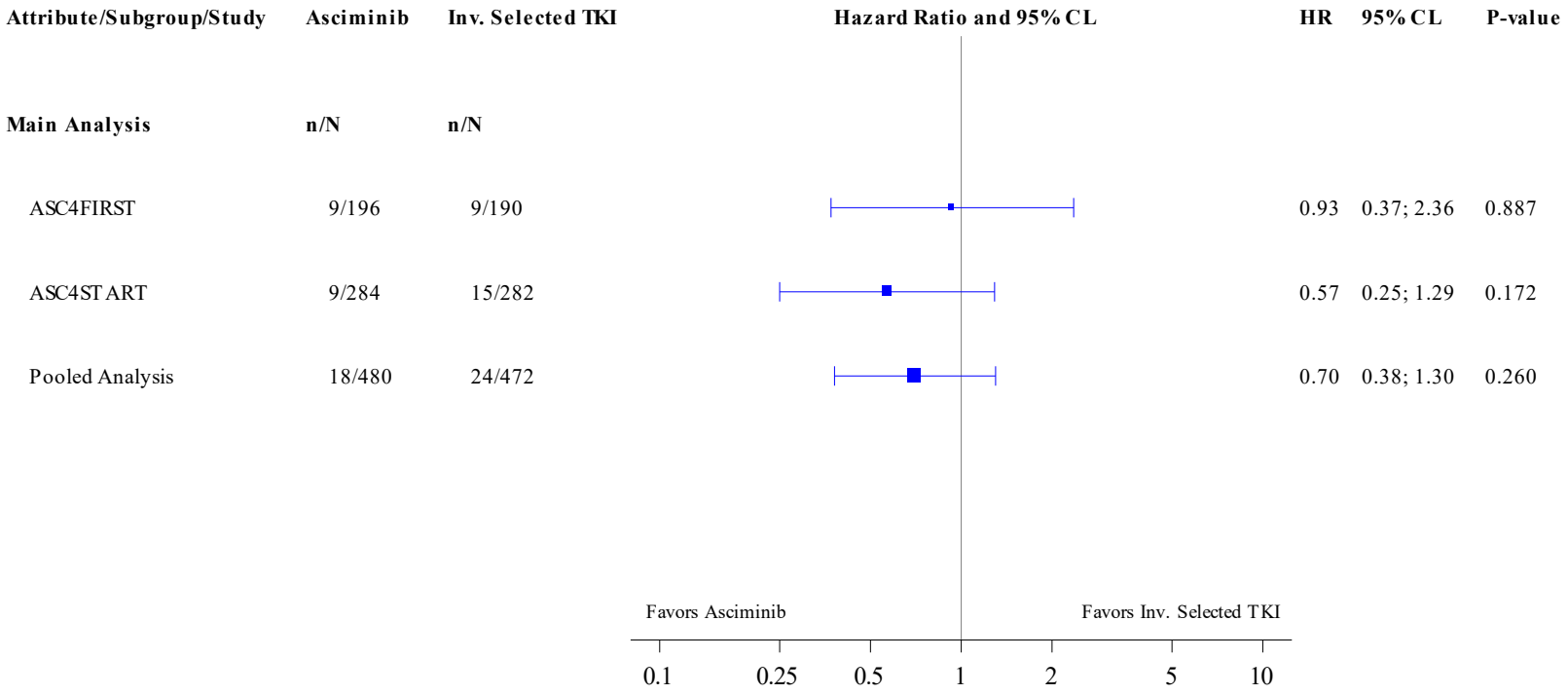
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	34/196	48/190	0.62	0.40; 0.97	0.034
ASC4START	31/284	24/282	1.26	0.74; 2.15	0.396
Pooled Analysis	65/480	72/472	0.83	0.59; 1.16	0.272



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-606: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Diarrhö)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Dizziness

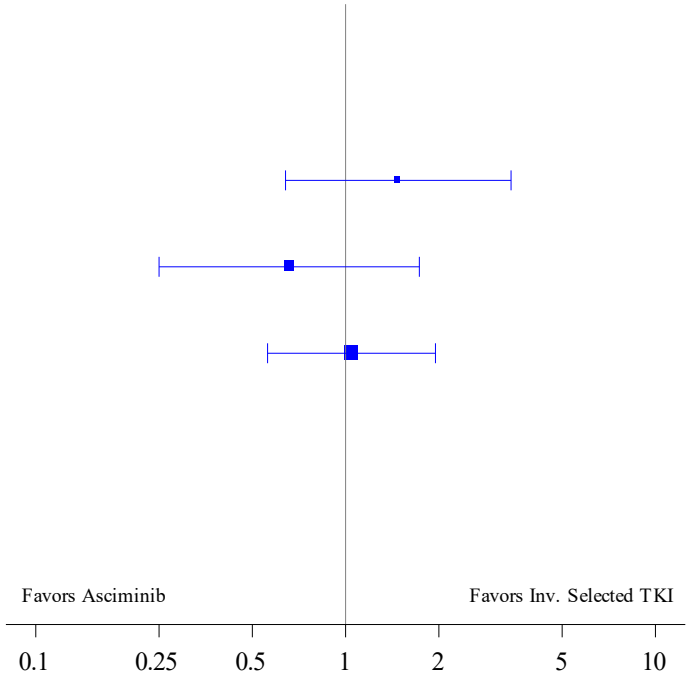


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-607: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schwindelgefühl)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Dry eye

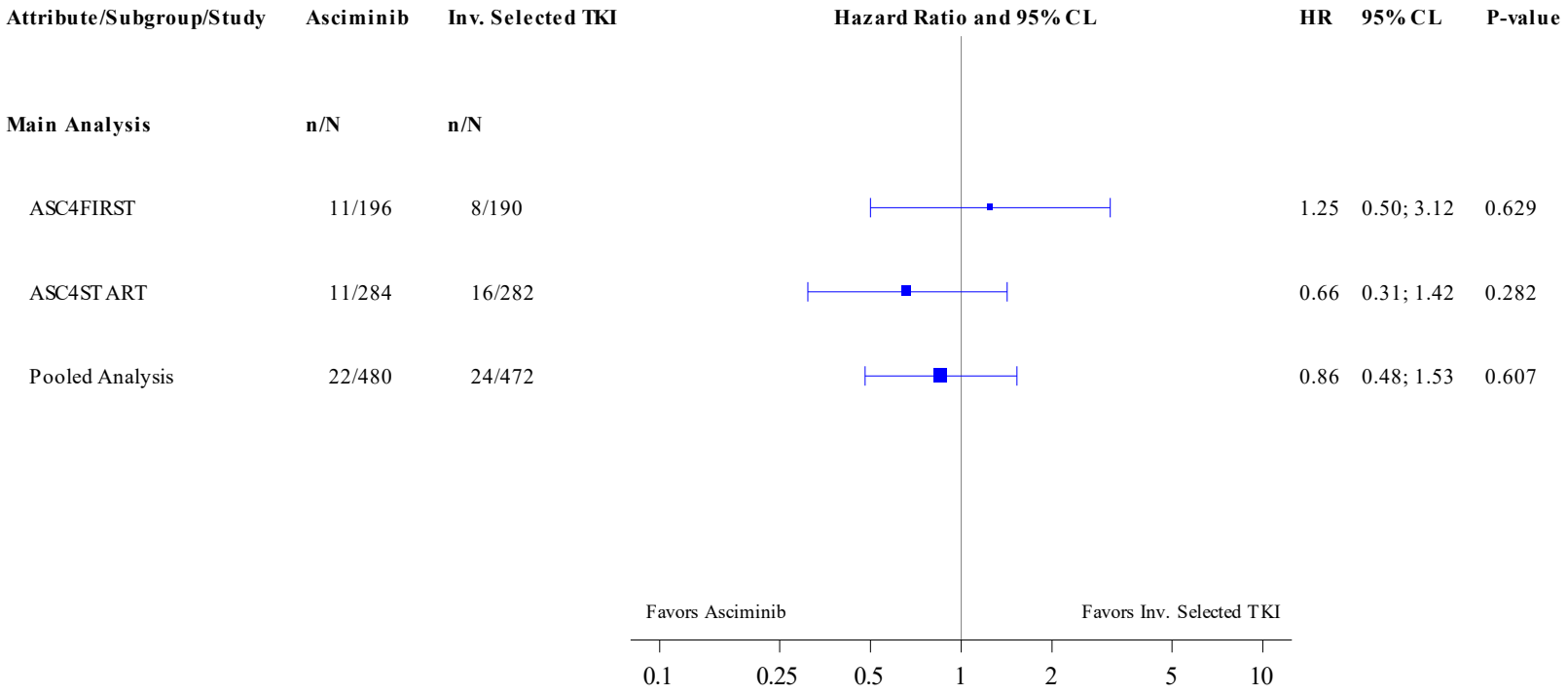
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	14/196	9/190	1.48	0.64; 3.42	0.358
ASC4START	7/284	10/282	0.66	0.25; 1.73	0.394
Pooled Analysis	21/480	19/472	1.05	0.56; 1.95	0.888



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-608: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockenes Auge)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Dry skin

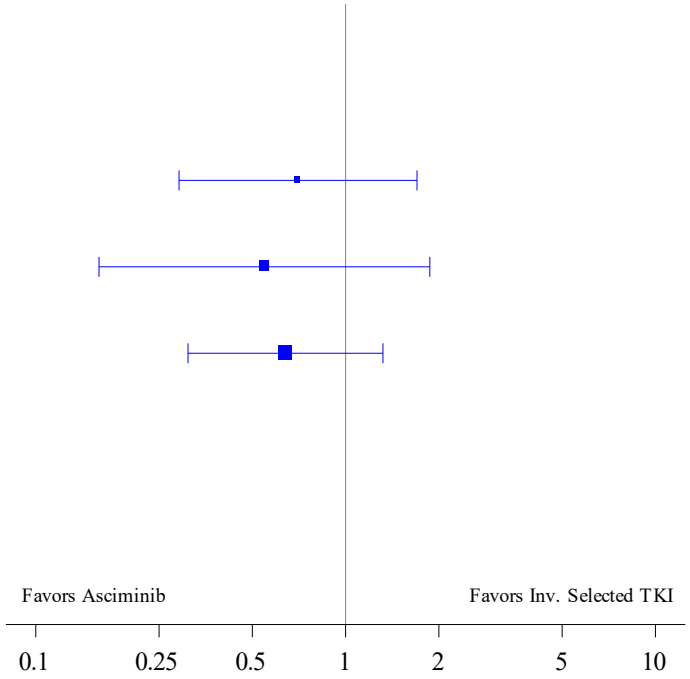


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-609: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (trockene Haut)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Dyspepsia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	9/196	11/190	0.70	0.29; 1.70	0.430
ASC4START	4/284	7/282	0.55	0.16; 1.87	0.327
Pooled Analysis	13/480	18/472	0.64	0.31; 1.32	0.223

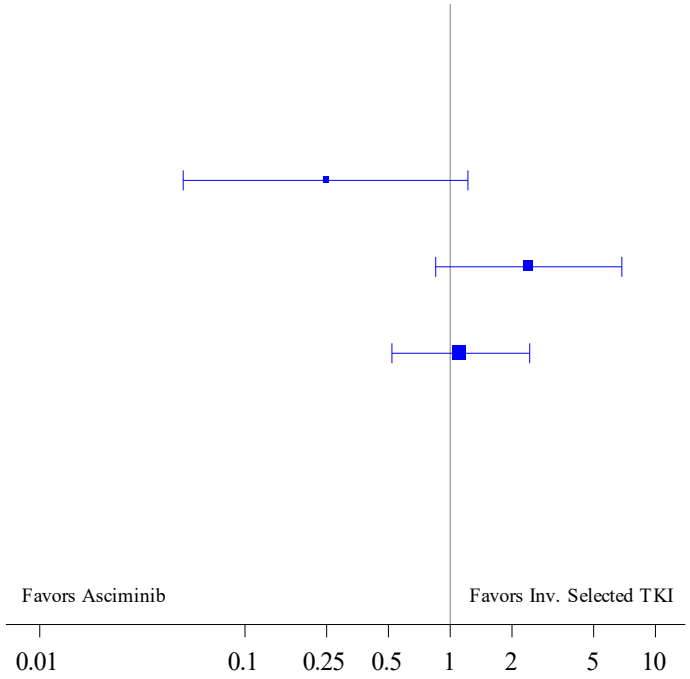


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-610: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Dyspepsie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Dyspnoea

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	2/196	7/190	0.25	0.05; 1.22	0.065
ASC4START	12/284	5/282	2.42	0.85; 6.86	0.087
Pooled Analysis	14/480	12/472	1.12	0.52; 2.44	0.765

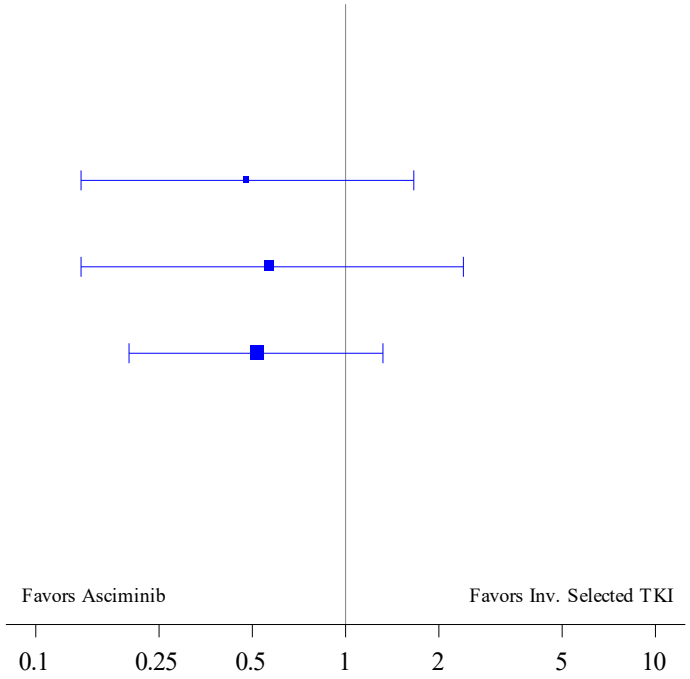


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-611: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Dyspnoe)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Eczema

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	4/196	7/190	0.48	0.14; 1.66	0.237
ASC4START	3/284	5/282	0.57	0.14; 2.40	0.440
Pooled Analysis	7/480	12/472	0.52	0.20; 1.32	0.161

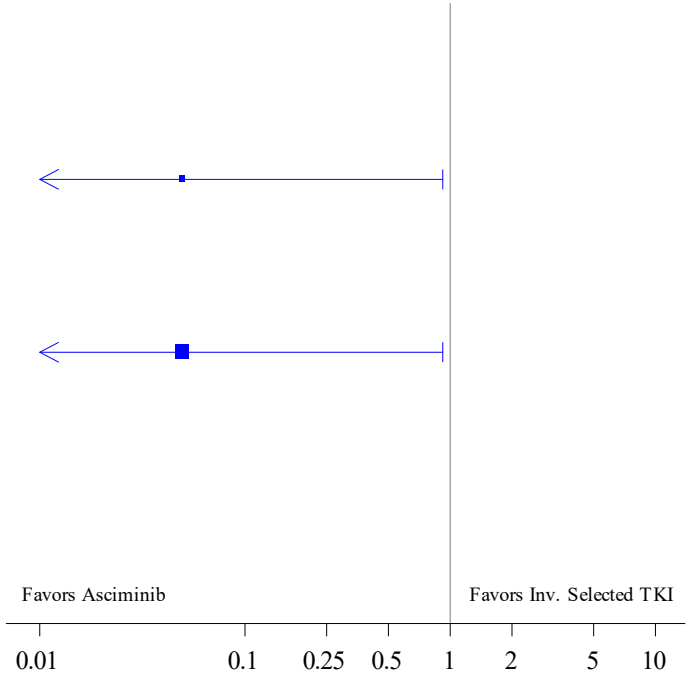


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-612: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ekzem)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Face oedema

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	0/196	10/190	0.05	0.00; 0.92	0.001
ASC4START	0/284	0/282	N.E.	N.E.; N.E.	N.E.
Pooled Analysis	0/480	10/472	0.05	0.00; 0.92	0.001

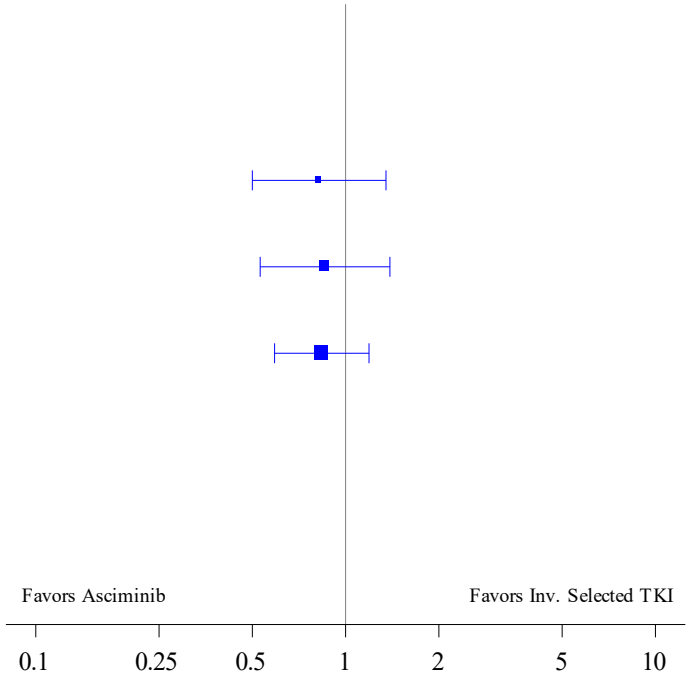


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-613: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gesichtsödem)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Fatigue

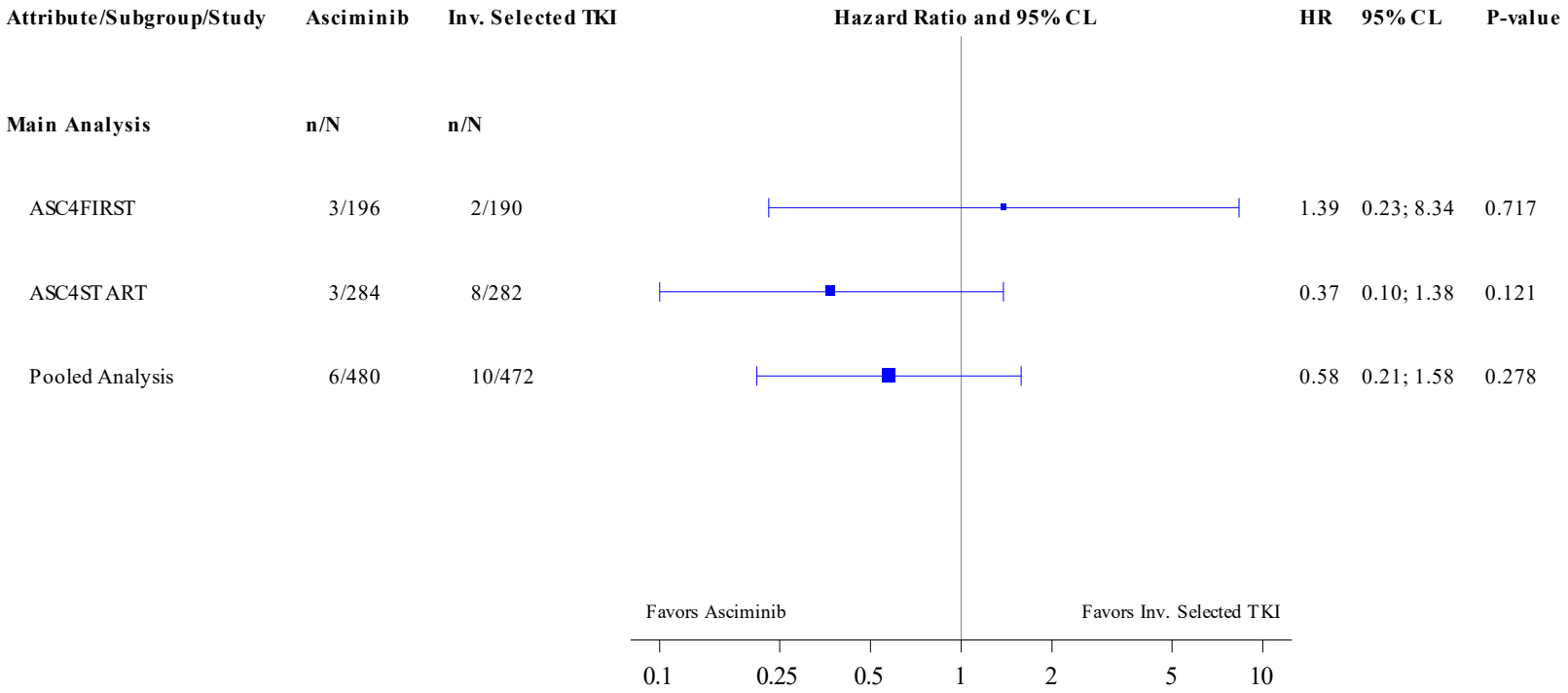
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	30/196	33/190	0.82	0.50; 1.35	0.430
ASC4START	32/284	35/282	0.86	0.53; 1.39	0.535
Pooled Analysis	62/480	68/472	0.84	0.59; 1.19	0.320



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-614: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ermüdung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Folliculitis

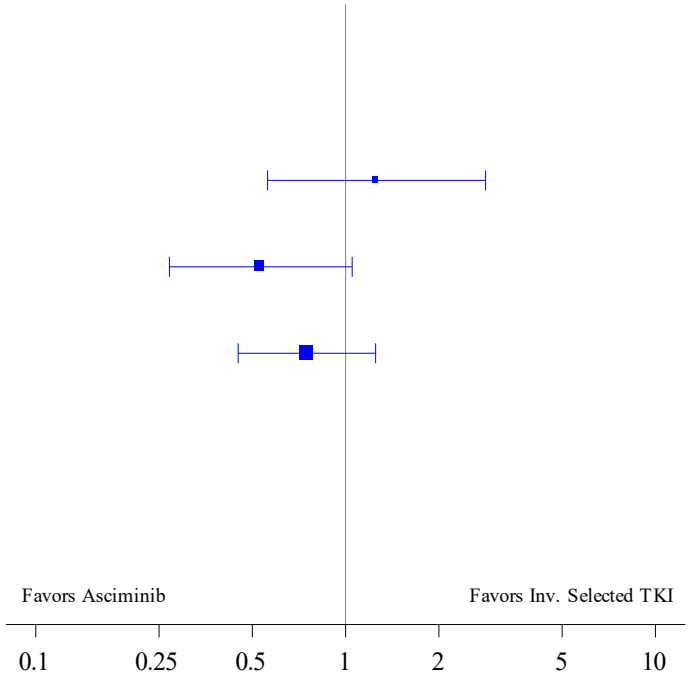


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-615: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Folliculitis)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gamma-glutamyltransferase increased

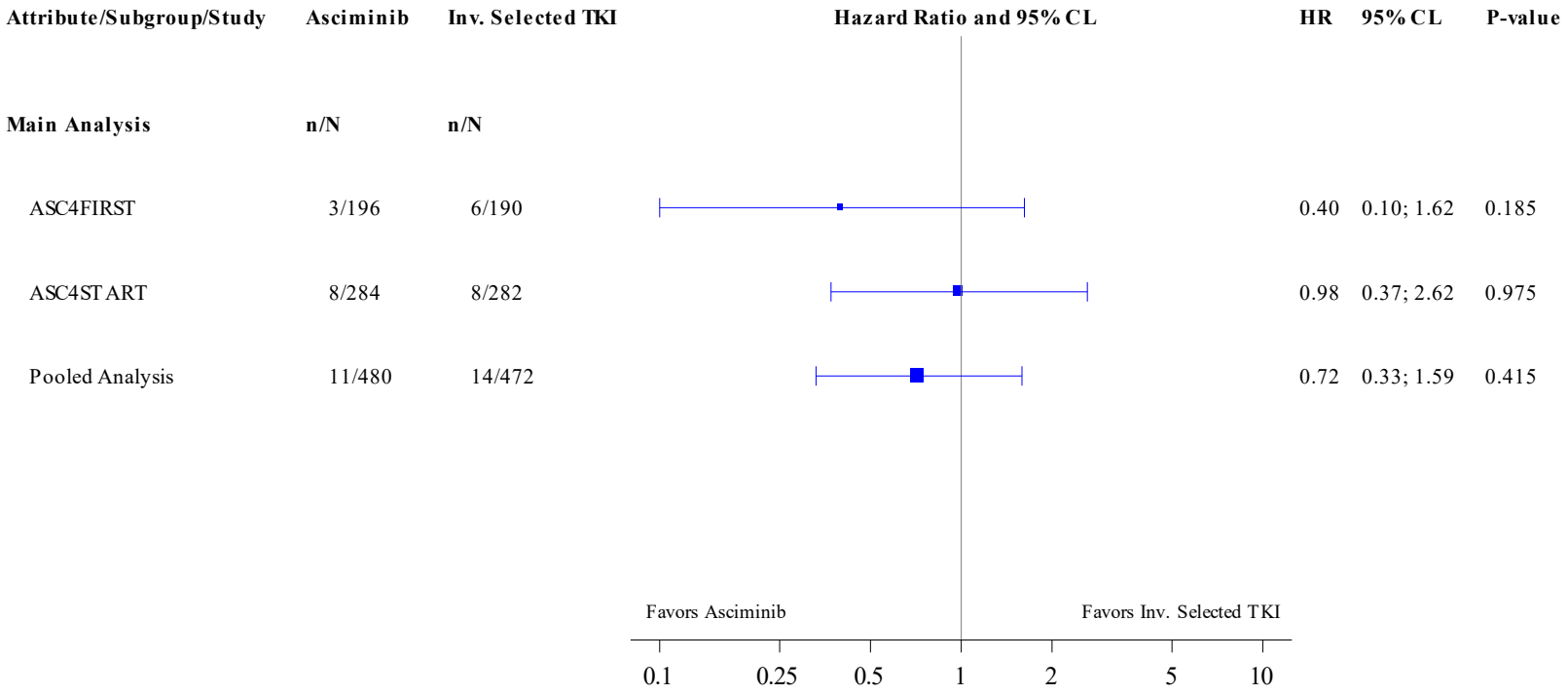
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	14/196	10/190	1.25	0.56; 2.83	0.584
ASC4START	13/284	23/282	0.53	0.27; 1.05	0.064
Pooled Analysis	27/480	33/472	0.75	0.45; 1.25	0.274



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-616: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gamma-Glutamyltransferase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastroenteritis

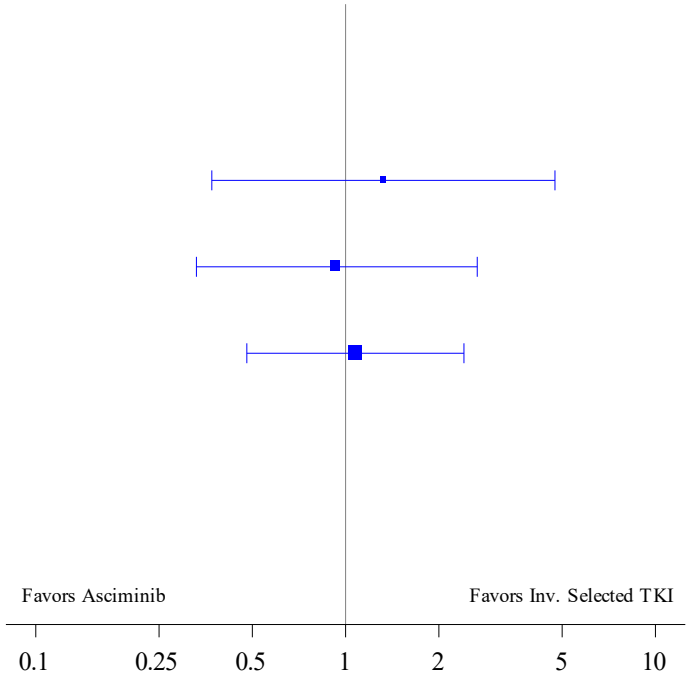


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-617: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gastroenteritis)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Gastrooesophageal reflux disease

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	4/190	1.33	0.37; 4.74	0.658
ASC4START	7/284	7/282	0.93	0.33; 2.66	0.895
Pooled Analysis	13/480	11/472	1.08	0.48; 2.41	0.854

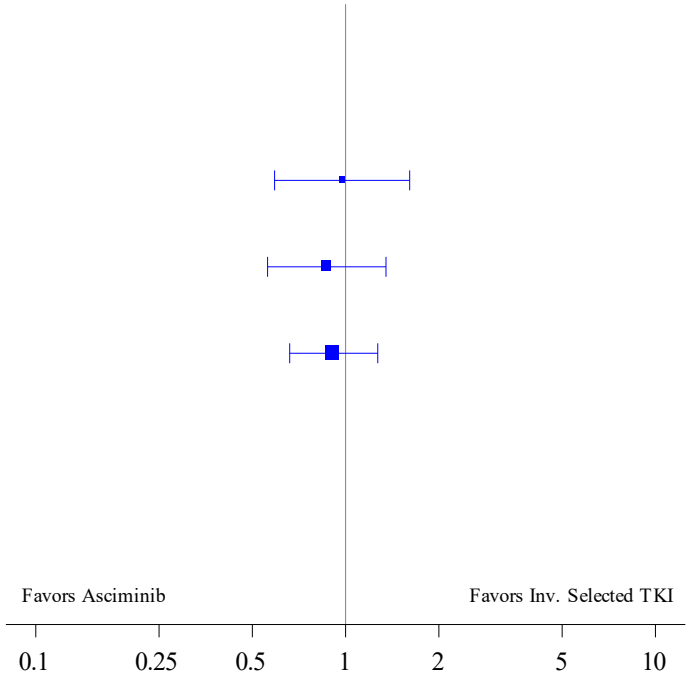


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-618: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gastroösophageale Refluxerkrankung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Headache

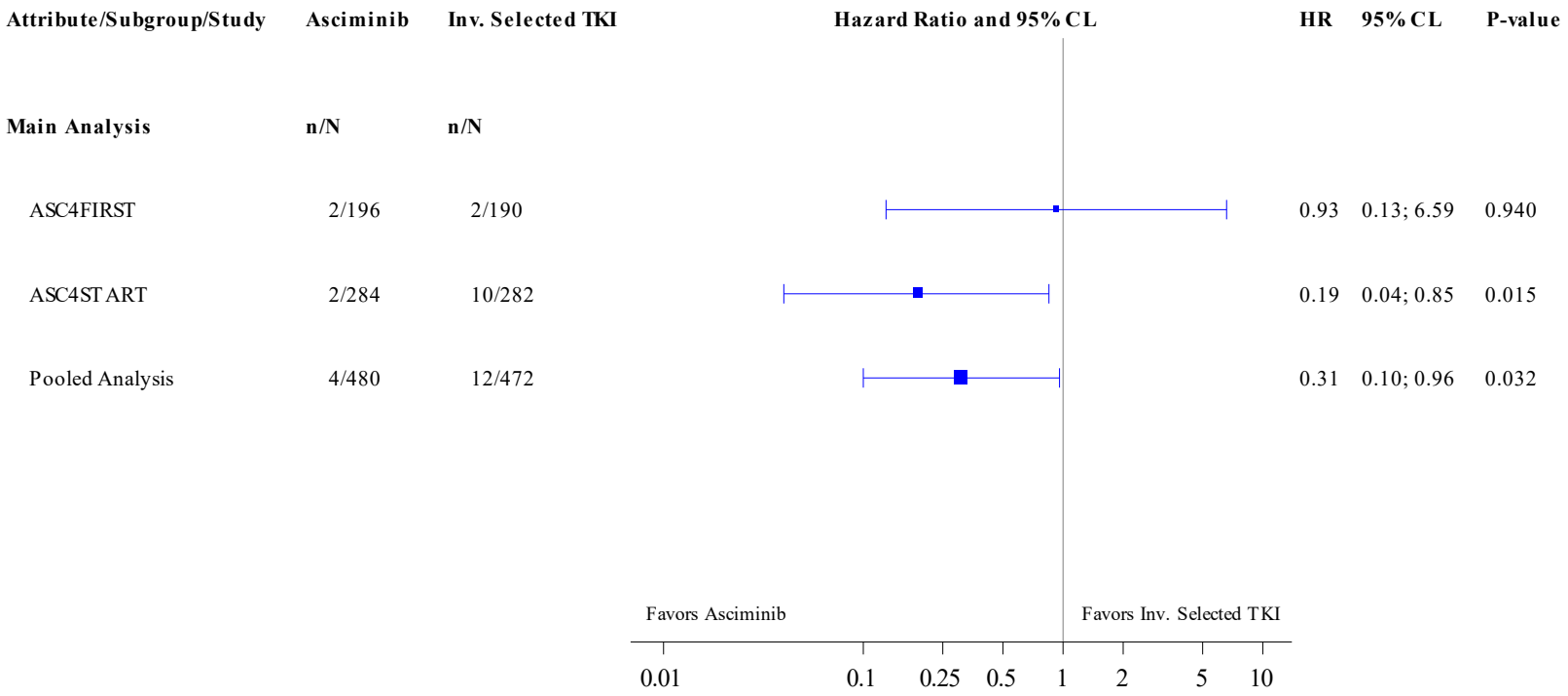
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	33/196	30/190	0.98	0.59; 1.61	0.939
ASC4START	38/284	41/282	0.87	0.56; 1.35	0.533
Pooled Analysis	71/480	71/472	0.91	0.66; 1.27	0.606



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-619: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kopfschmerzen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hyperbilirubinaemia

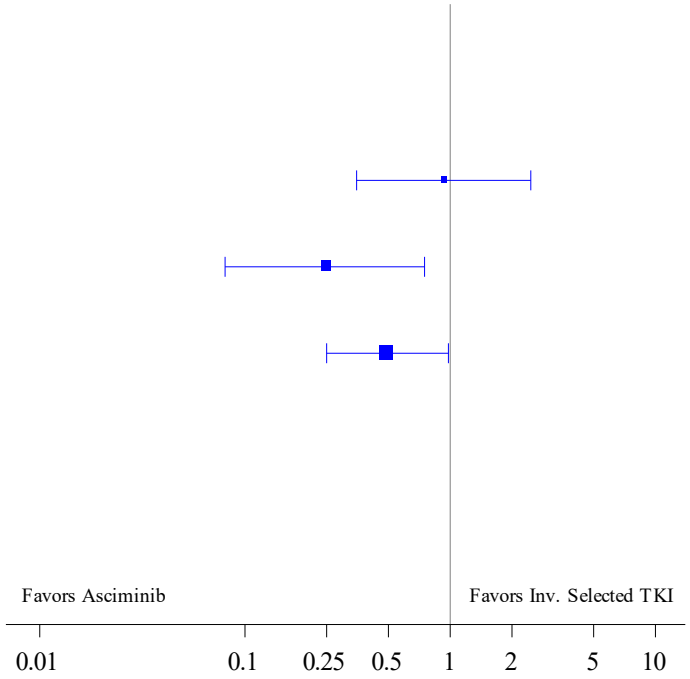


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-620: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperbilirubinämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypercholesterolaemia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	9/196	8/190	0.94	0.35; 2.47	0.892
ASC4START	4/284	15/282	0.25	0.08; 0.75	0.008
Pooled Analysis	13/480	23/472	0.49	0.25; 0.98	0.040

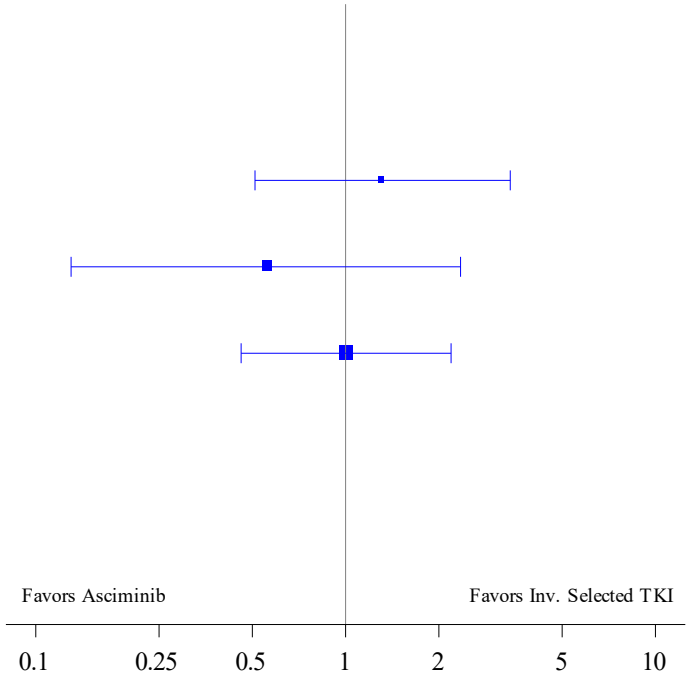


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-621: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypercholesterinämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hyperlipidaemia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	11/196	7/190	1.31	0.51; 3.40	0.576
ASC4START	3/284	5/282	0.56	0.13; 2.35	0.424
Pooled Analysis	14/480	12/472	1.01	0.46; 2.19	0.986

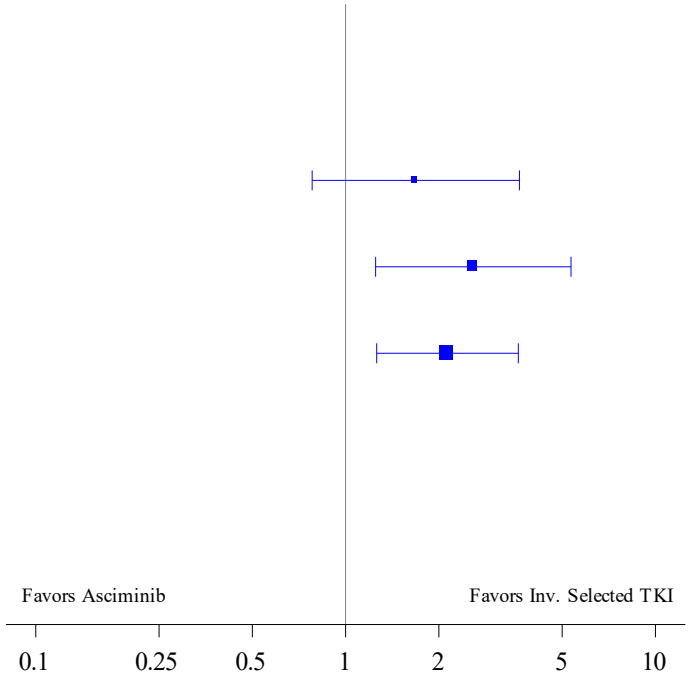


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-622: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperlipidämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypertension

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	19/196	10/190	1.68	0.78; 3.64	0.181
ASC4START	27/284	10/282	2.58	1.25; 5.34	0.008
Pooled Analysis	46/480	20/472	2.13	1.26; 3.61	0.004

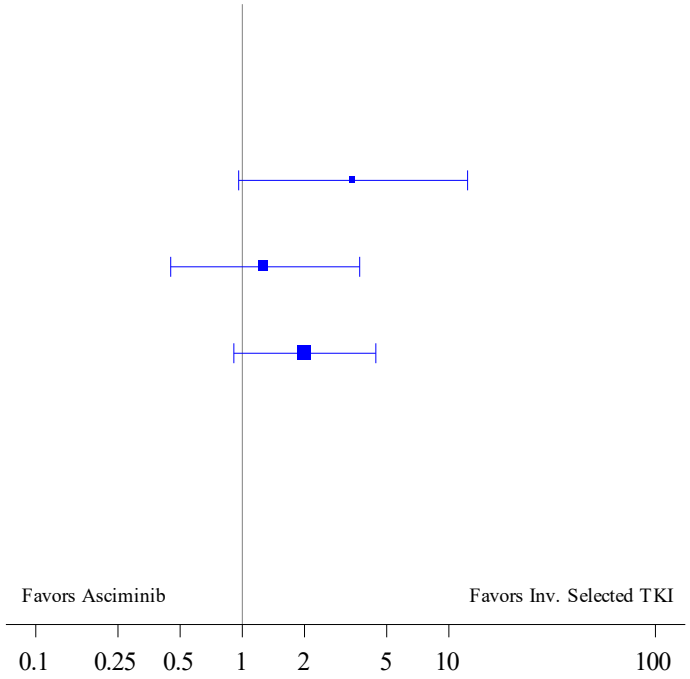


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-623: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertonie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypertriglyceridaemia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	11/196	3/190	3.44	0.96; 12.32	0.044
ASC4START	8/284	6/282	1.28	0.45; 3.70	0.644
Pooled Analysis	19/480	9/472	2.00	0.91; 4.43	0.079

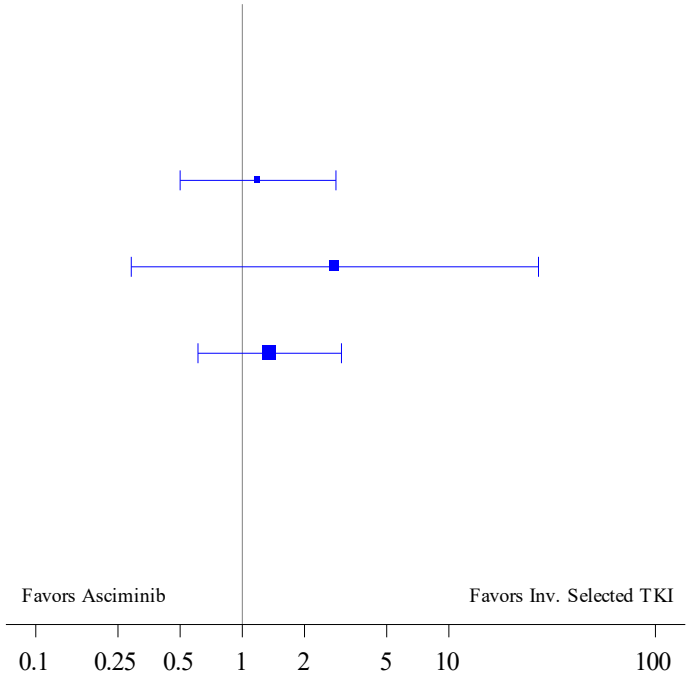


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-624: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertriglyzeridämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hyperuricaemia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	12/196	9/190	1.19	0.50; 2.84	0.687
ASC4START	3/284	1/282	2.82	0.29; 27.16	0.347
Pooled Analysis	15/480	10/472	1.36	0.61; 3.02	0.456

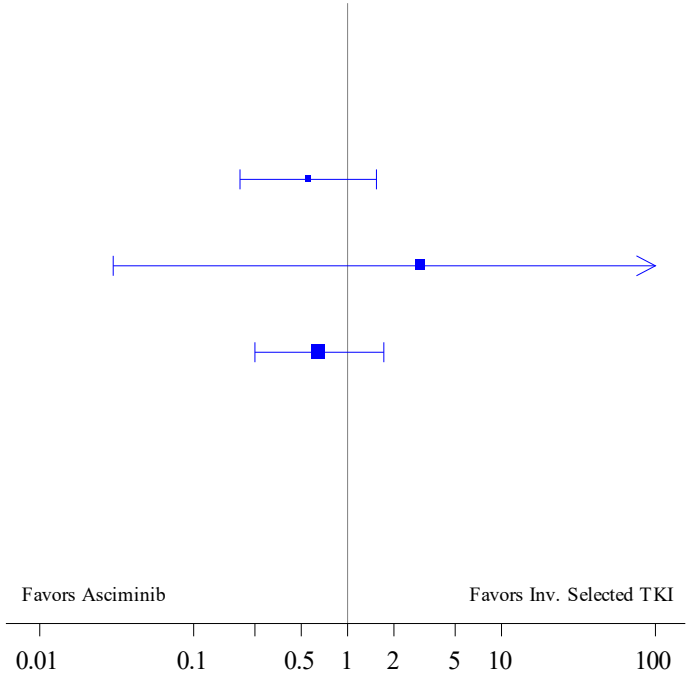


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-625: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperurikämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypocalcaemia

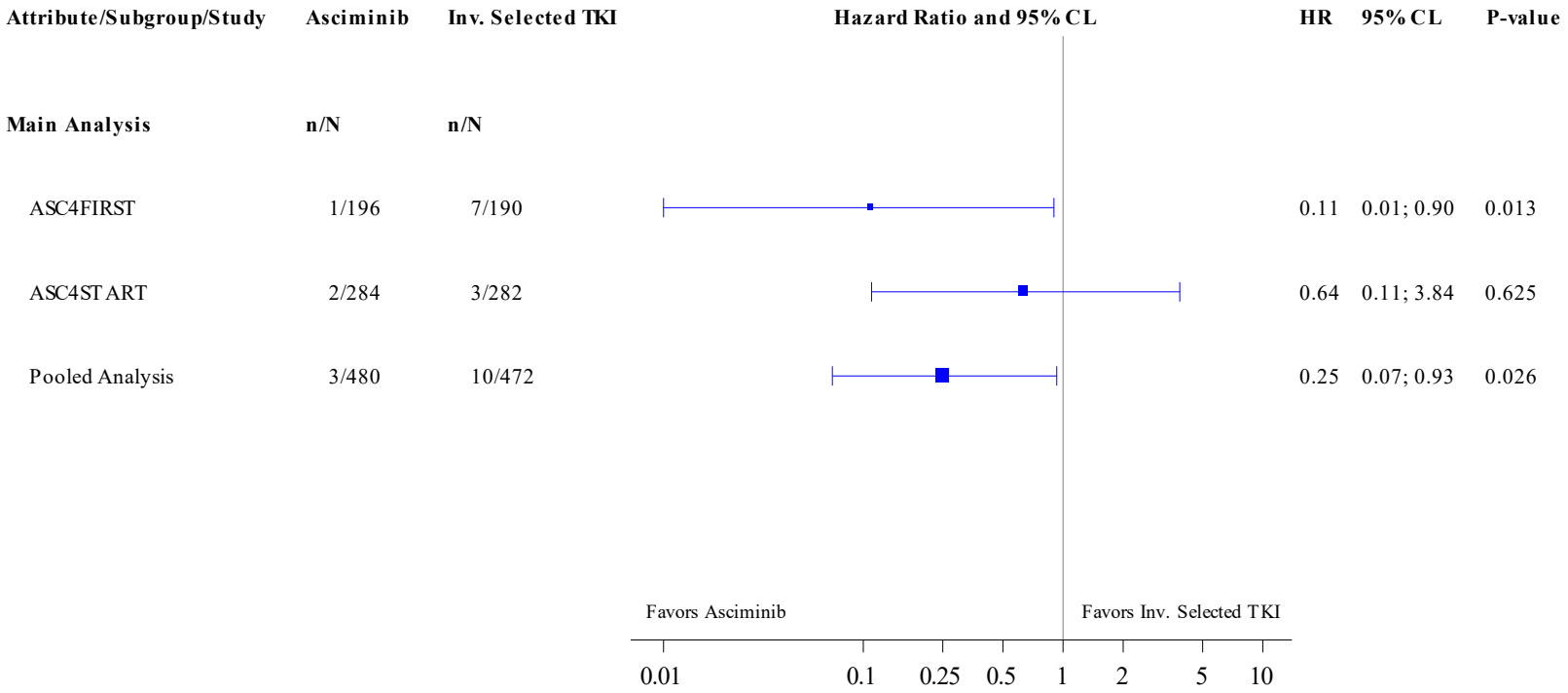
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	10/190	0.56	0.20; 1.54	0.252
ASC4START	1/284	0/282	3.01	0.03; 276.93	0.316
Pooled Analysis	7/480	10/472	0.65	0.25; 1.72	0.387



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-626: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypokalzämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypokalaemia

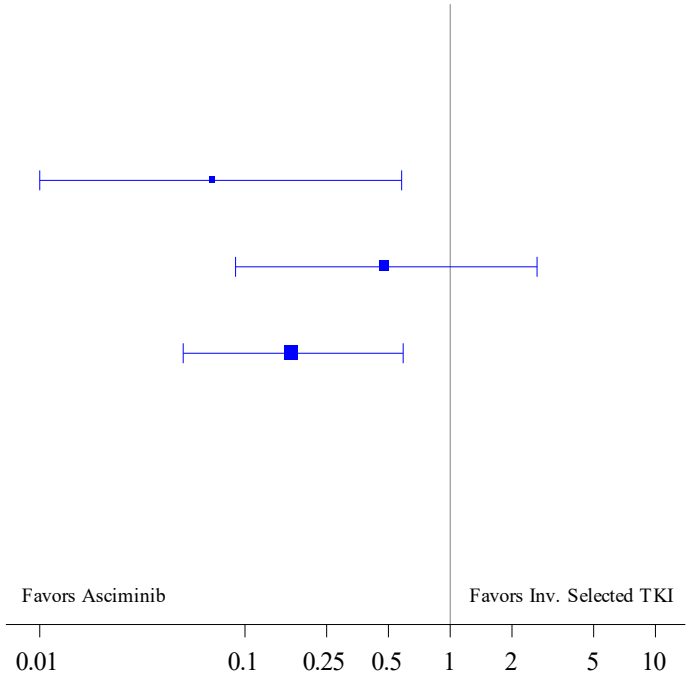


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-627: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypokaliämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Hypophosphataemia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	1/196	12/190	0.07	0.01; 0.58	0.001
ASC4START	2/284	4/282	0.48	0.09; 2.65	0.392
Pooled Analysis	3/480	16/472	0.17	0.05; 0.59	0.002

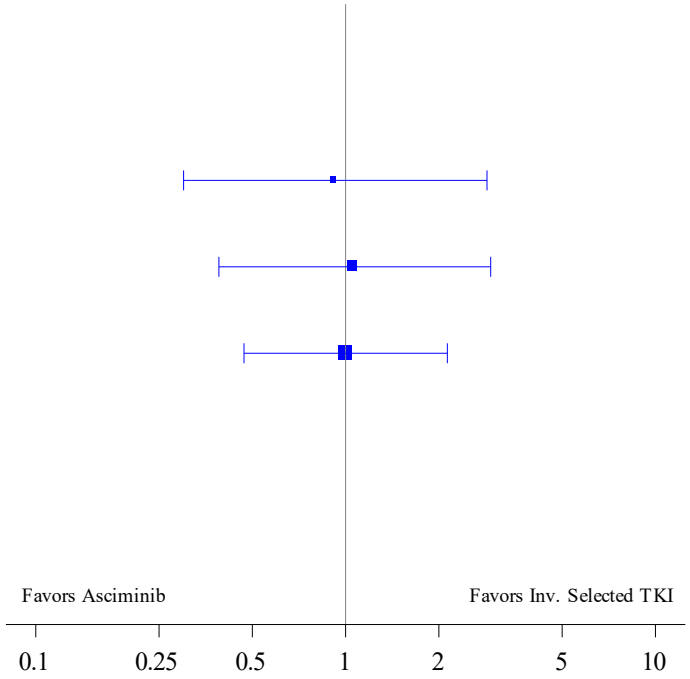


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-628: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypophosphatämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Influenza

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	6/190	0.92	0.30; 2.86	0.887
ASC4START	8/284	7/282	1.06	0.39; 2.94	0.904
Pooled Analysis	14/480	13/472	1.00	0.47; 2.13	0.996

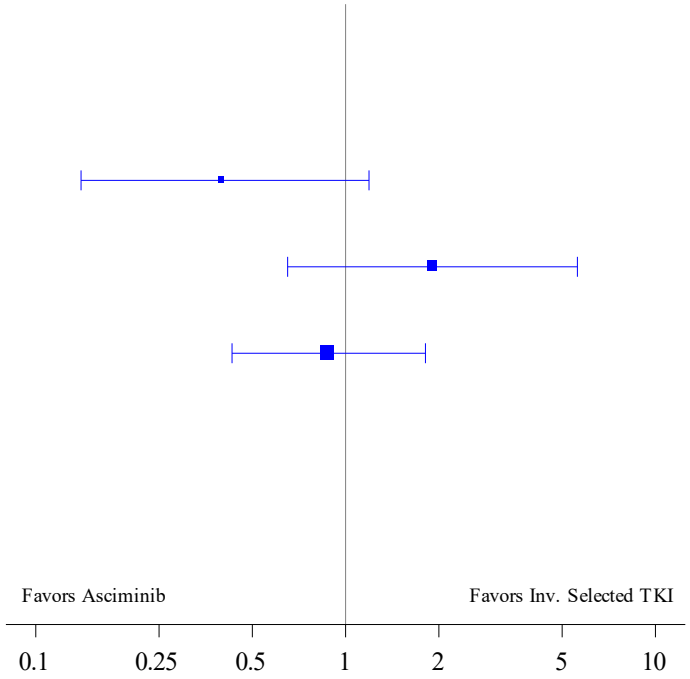


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-629: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Grippe)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Influenza like illness

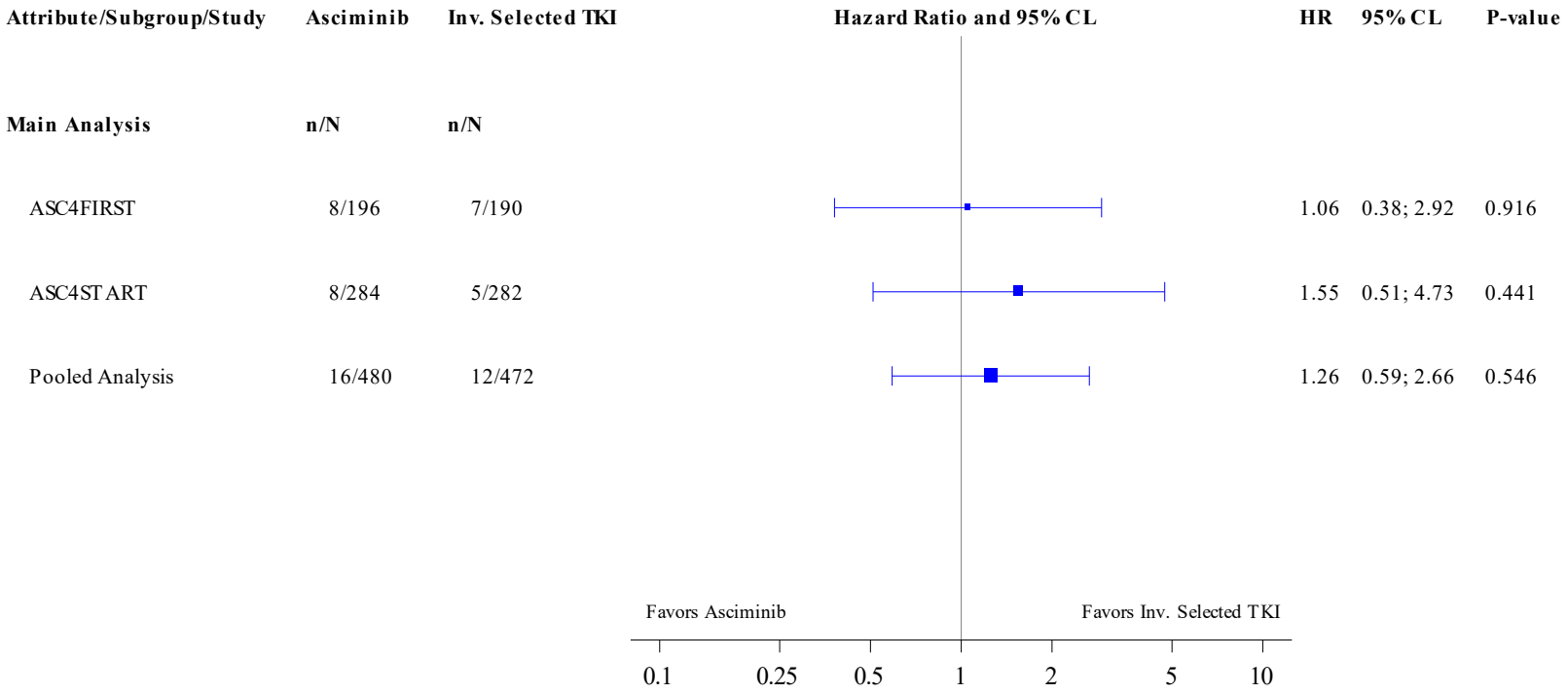
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	5/196	10/190	0.40	0.14; 1.19	0.088
ASC4START	10/284	5/282	1.91	0.65; 5.60	0.227
Pooled Analysis	15/480	15/472	0.88	0.43; 1.81	0.732



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-630: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (grippeähnliche Erkrankung)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Insomnia

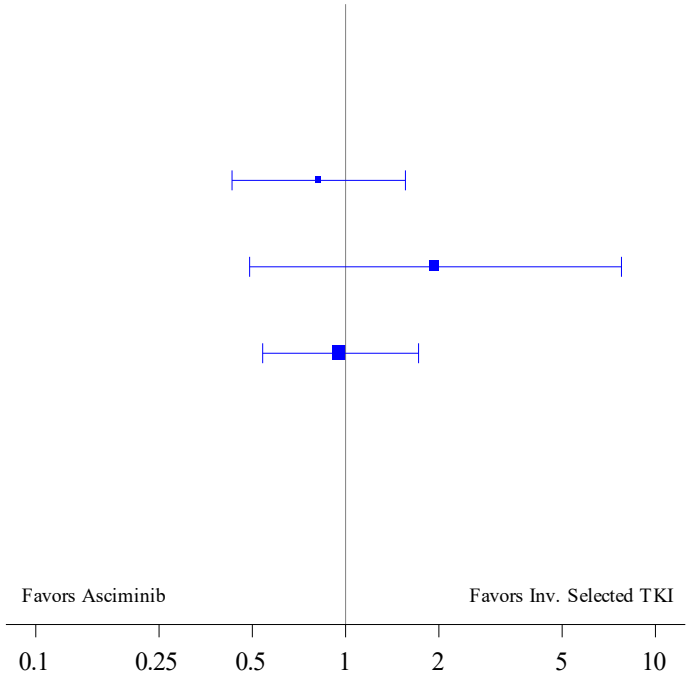


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-631: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schlaflosigkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Leukopenia

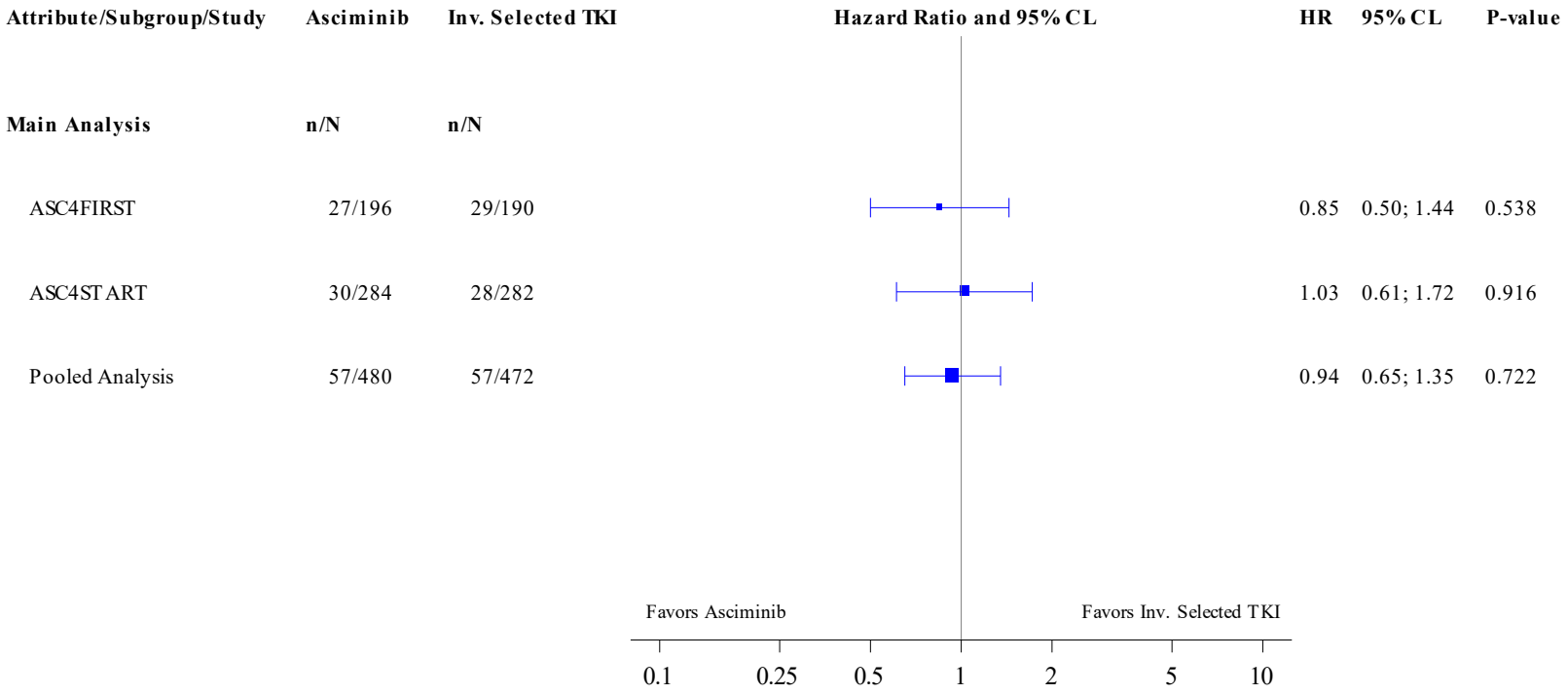
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	17/196	20/190	0.82	0.43; 1.56	0.537
ASC4START	6/284	3/282	1.94	0.49; 7.77	0.338
Pooled Analysis	23/480	23/472	0.96	0.54; 1.72	0.898



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-632: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Leukopenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

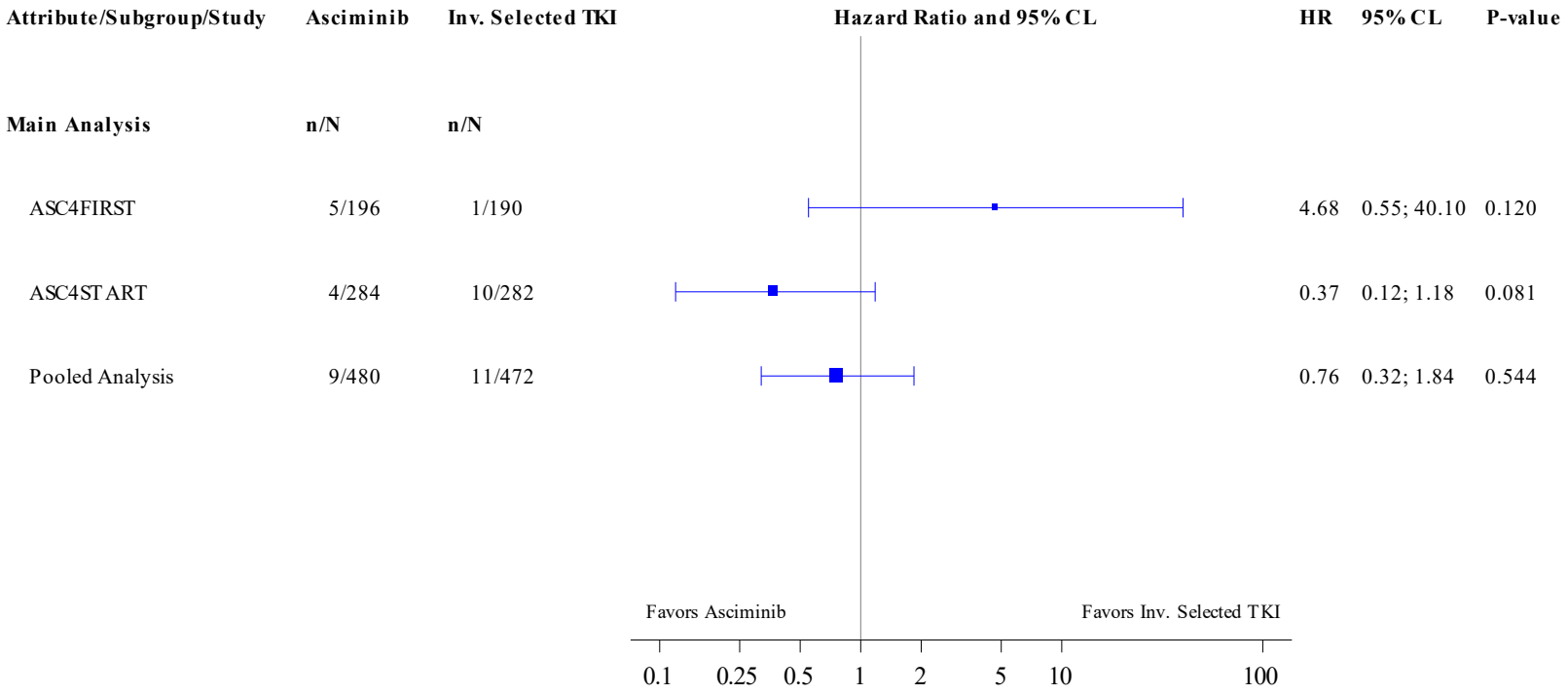
Lipase increased



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-633: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lipase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Low density lipoprotein increased

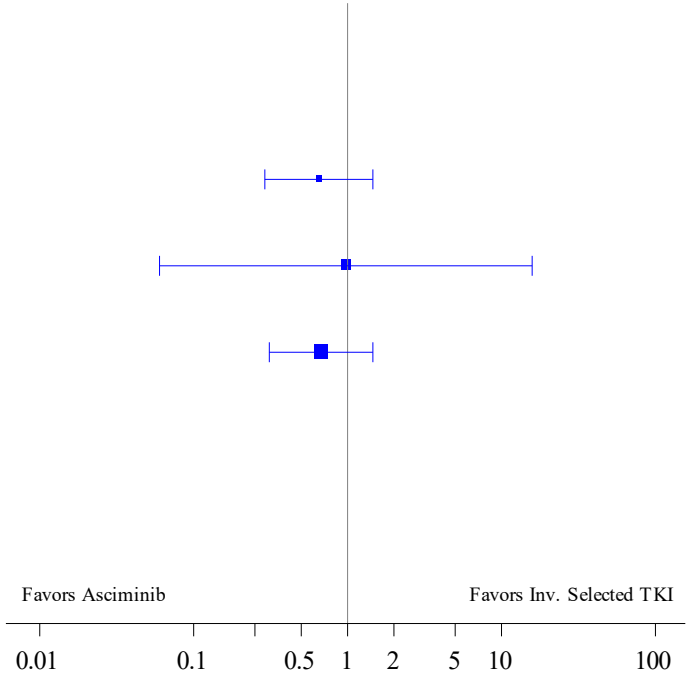


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-634: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Low-density Lipoprotein erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Lymphocyte count decreased

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	10/196	15/190	0.66	0.29; 1.46	0.297
ASC4START	1/284	1/282	0.99	0.06; 15.82	0.994
Pooled Analysis	11/480	16/472	0.68	0.31; 1.46	0.314

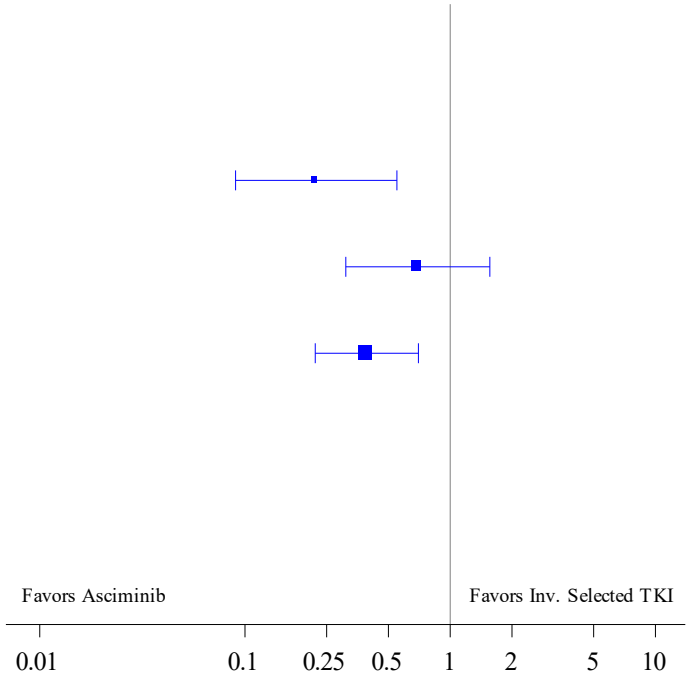


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-635: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Lymphozytenzahl erniedrigt)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Muscle spasms

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	6/196	23/190	0.22	0.09; 0.55	<0.001
ASC4START	10/284	14/282	0.69	0.31; 1.56	0.370
Pooled Analysis	16/480	37/472	0.39	0.22; 0.70	0.001

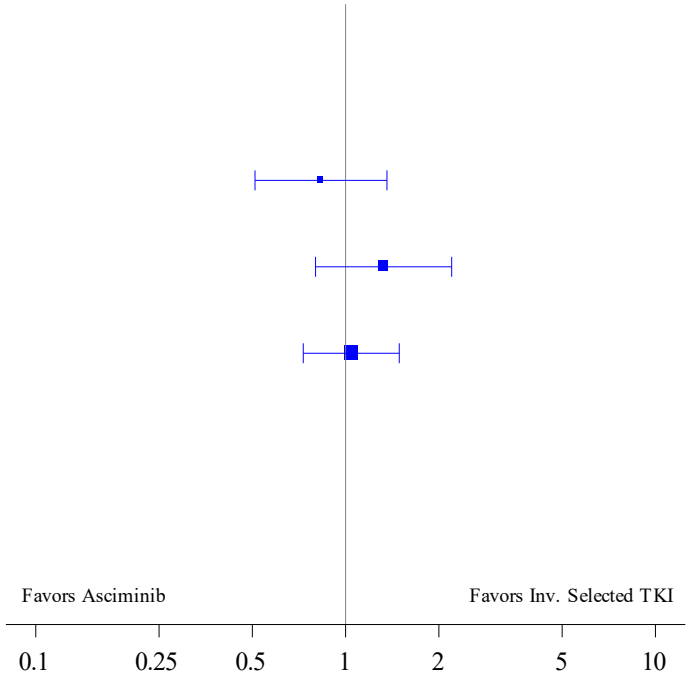


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-636: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Muskelspasmen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Myalgia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	31/196	33/190	0.83	0.51; 1.36	0.470
ASC4START	35/284	26/282	1.33	0.80; 2.20	0.273
Pooled Analysis	66/480	59/472	1.05	0.73; 1.49	0.800

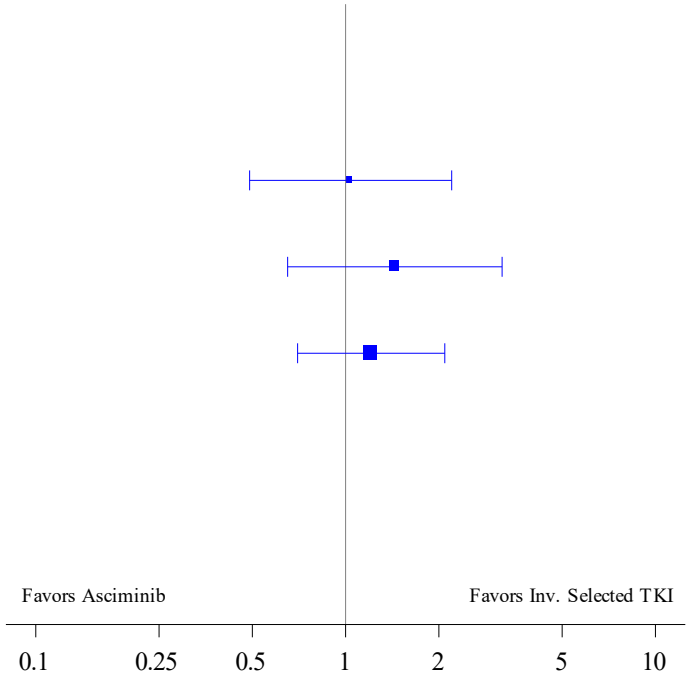


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-637: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Myalgie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Nasopharyngitis

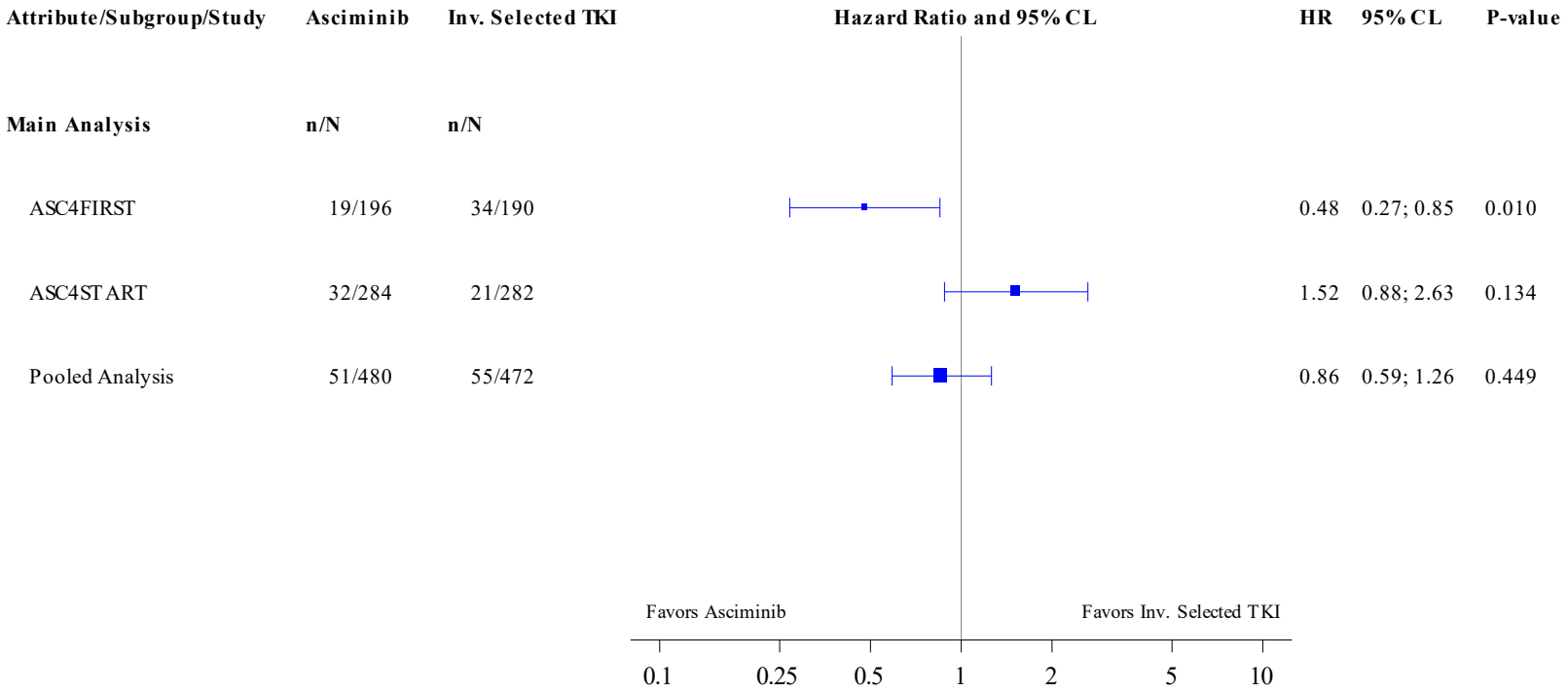
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	14/196	13/190	1.03	0.49; 2.20	0.932
ASC4START	15/284	10/282	1.44	0.65; 3.20	0.371
Pooled Analysis	29/480	23/472	1.21	0.70; 2.09	0.495



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-638: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Nasopharyngitis)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Nausea

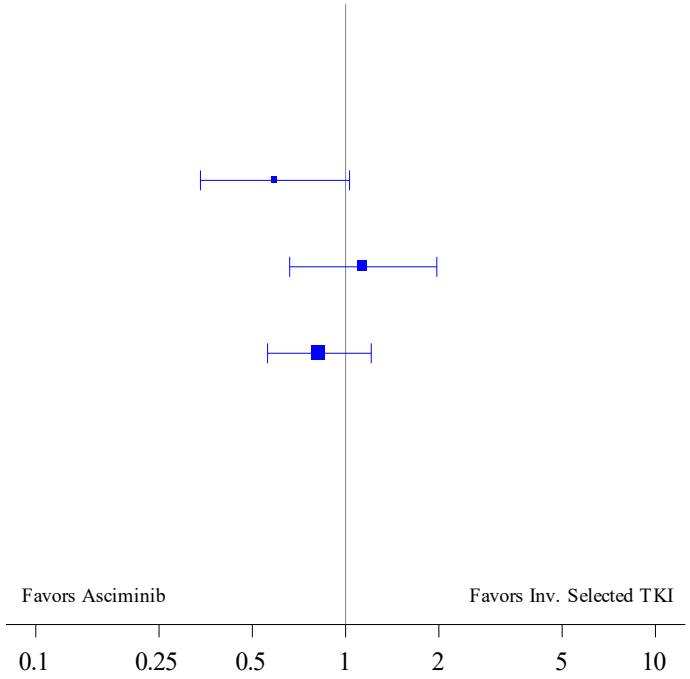


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-639: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Übelkeit)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Neutropenia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	21/196	33/190	0.59	0.34; 1.03	0.060
ASC4START	28/284	24/282	1.14	0.66; 1.97	0.632
Pooled Analysis	49/480	57/472	0.82	0.56; 1.21	0.314

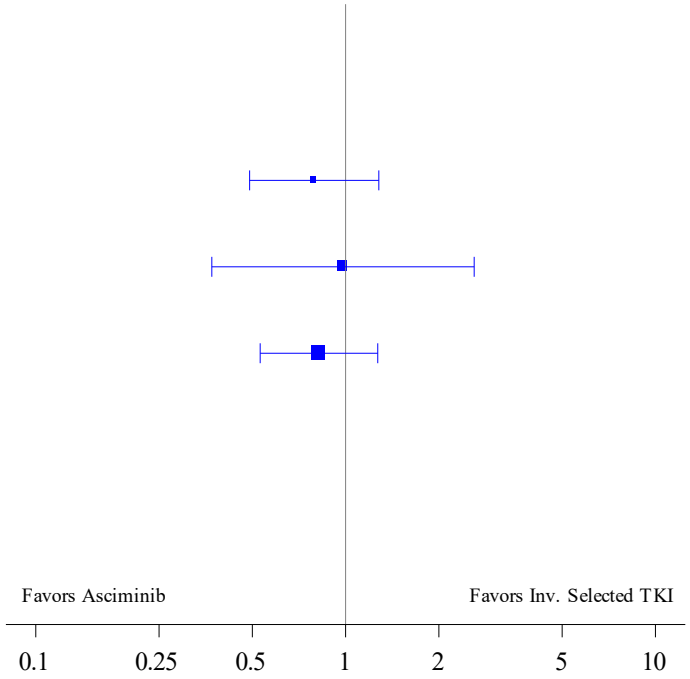


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-640: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutropenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Neutrophil count decreased

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	30/196	36/190	0.79	0.49; 1.28	0.341
ASC4START	8/284	8/282	0.98	0.37; 2.60	0.964
Pooled Analysis	38/480	44/472	0.82	0.53; 1.27	0.382

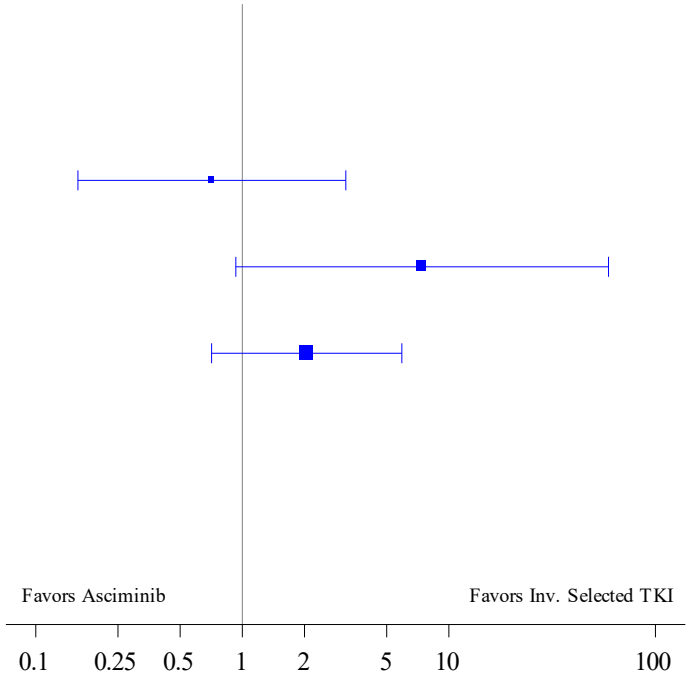


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-641: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Neutrophilenzahl erniedrigt)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Night sweats

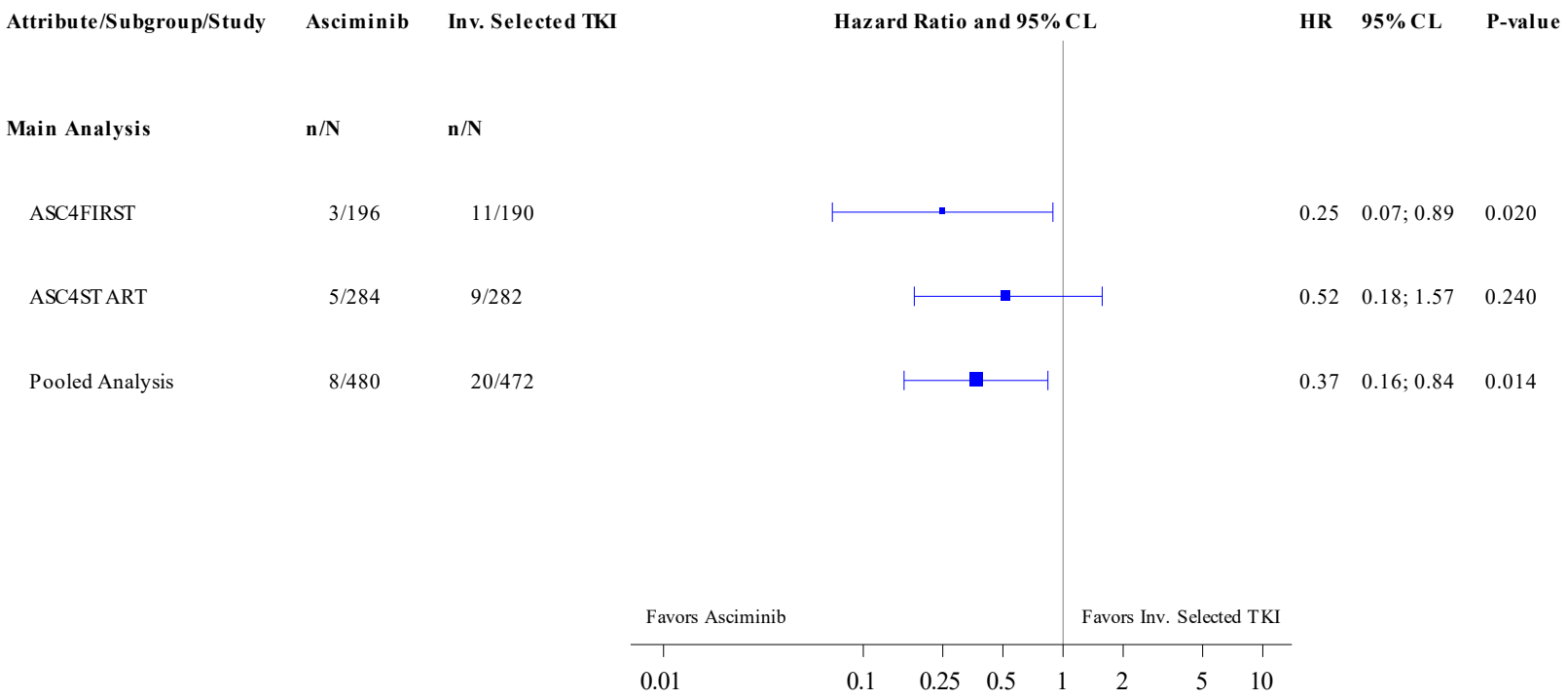
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	3/196	4/190	0.71	0.16; 3.17	0.653
ASC4START	8/284	1/282	7.41	0.93; 59.28	0.027
Pooled Analysis	11/480	5/472	2.06	0.71; 5.92	0.172



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-642: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (nächtliche Schweißausbrüche)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Oedema peripheral

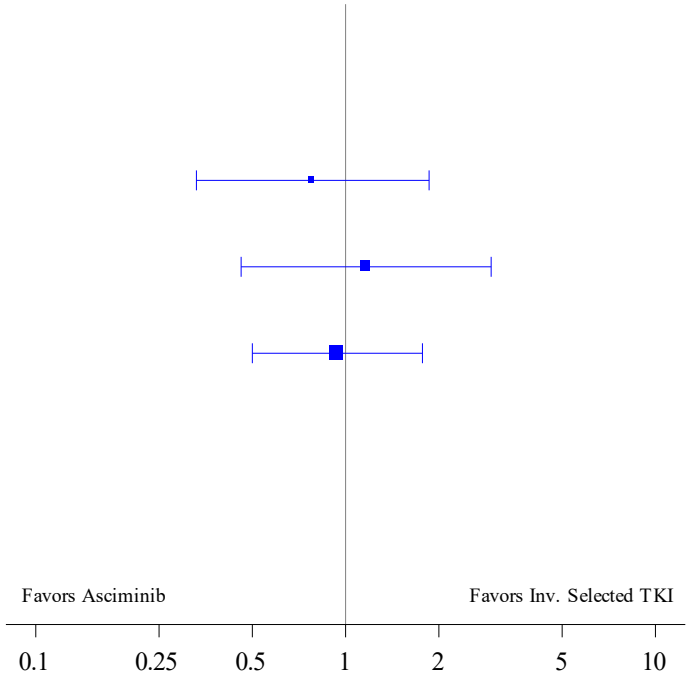


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-643: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ödem peripher)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Pain in extremity

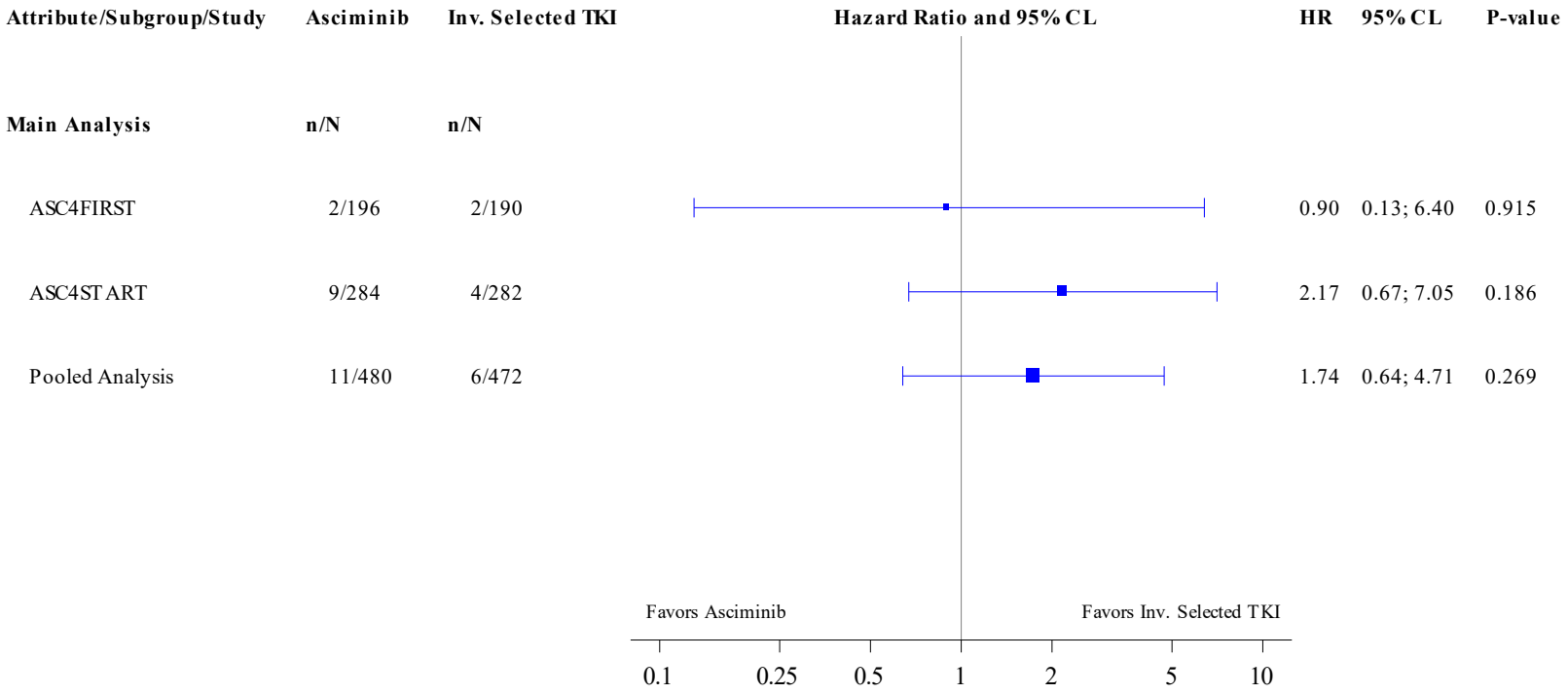
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	10/196	11/190	0.78	0.33; 1.86	0.583
ASC4START	10/284	8/282	1.16	0.46; 2.95	0.752
Pooled Analysis	20/480	19/472	0.94	0.50; 1.77	0.853



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-644: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Schmerz in einer Extremität)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Paraesthesia

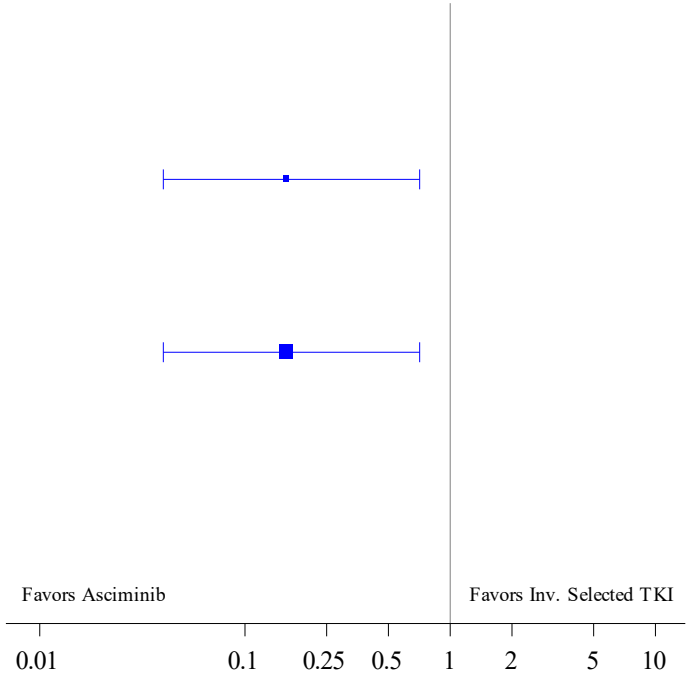


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-645: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Parästhesie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Periorbital oedema

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	2/196	12/190	0.16	0.04; 0.71	0.006
ASC4START	0/284	0/282	N.E.	N.E.; N.E.	N.E.
Pooled Analysis	2/480	12/472	0.16	0.04; 0.71	0.006

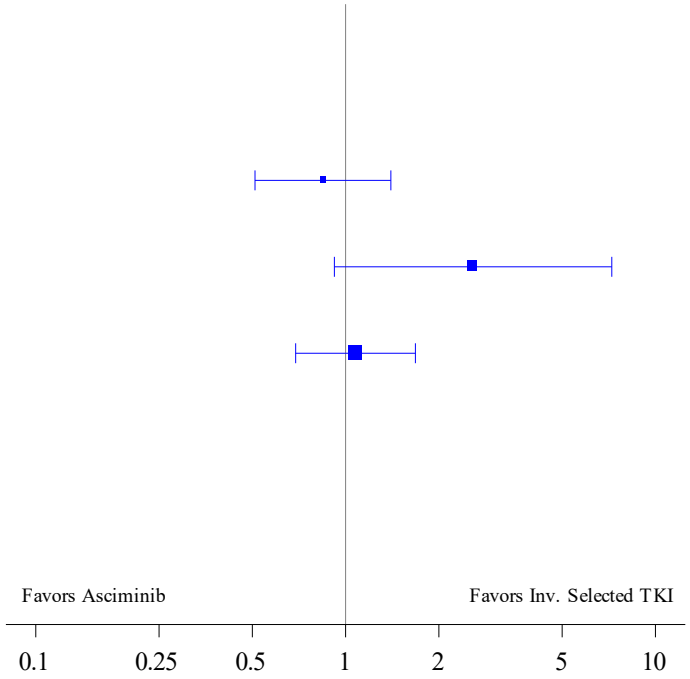


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-646: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Periorbitalödem)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Platelet count decreased

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	29/196	32/190	0.85	0.51; 1.40	0.515
ASC4START	13/284	5/282	2.58	0.92; 7.23	0.062
Pooled Analysis	42/480	37/472	1.08	0.69; 1.68	0.739

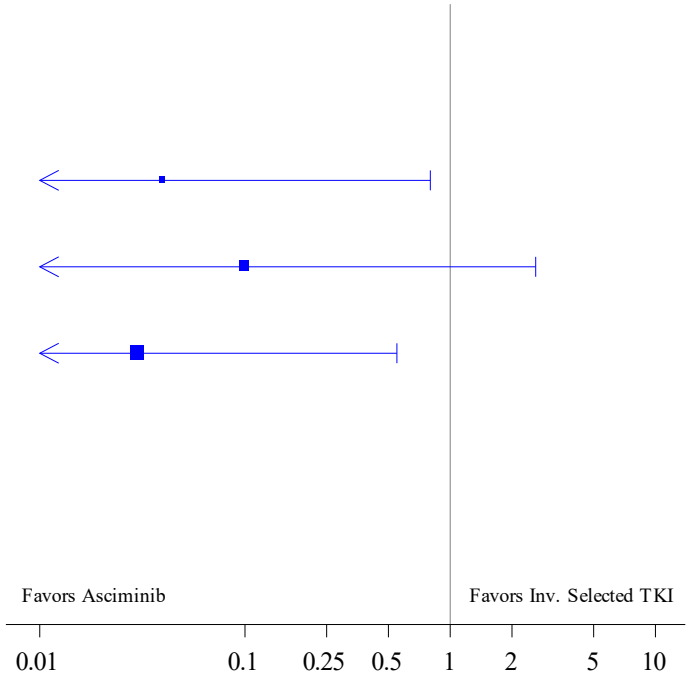


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-647: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytenzahl vermindert)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Pleural effusion

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	0/196	9/190	0.04	0.00; 0.80	<0.001
ASC4START	0/284	4/282	0.10	0.00; 2.61	0.035
Pooled Analysis	0/480	13/472	0.03	0.00; 0.55	<0.001

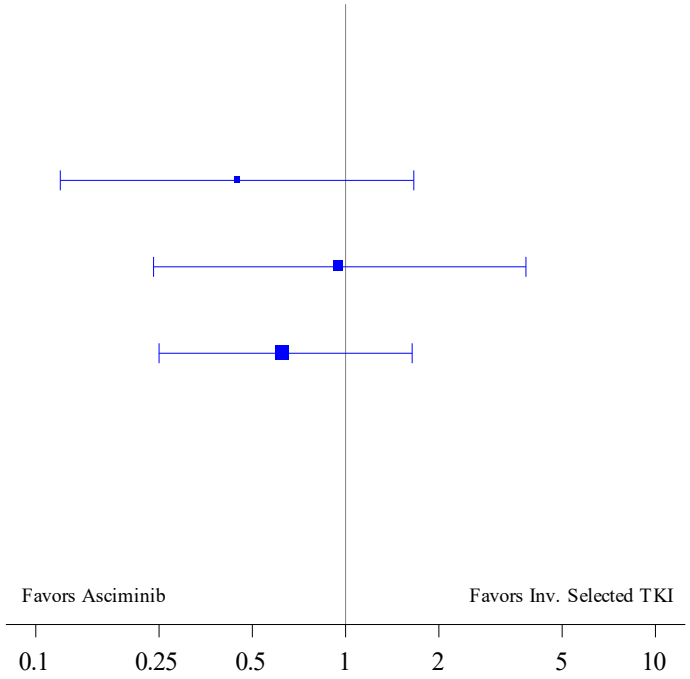


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-648: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Pleuraerguss)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Pneumonia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	4/196	6/190	0.45	0.12; 1.66	0.217
ASC4START	4/284	4/282	0.95	0.24; 3.82	0.948
Pooled Analysis	8/480	10/472	0.63	0.25; 1.64	0.343

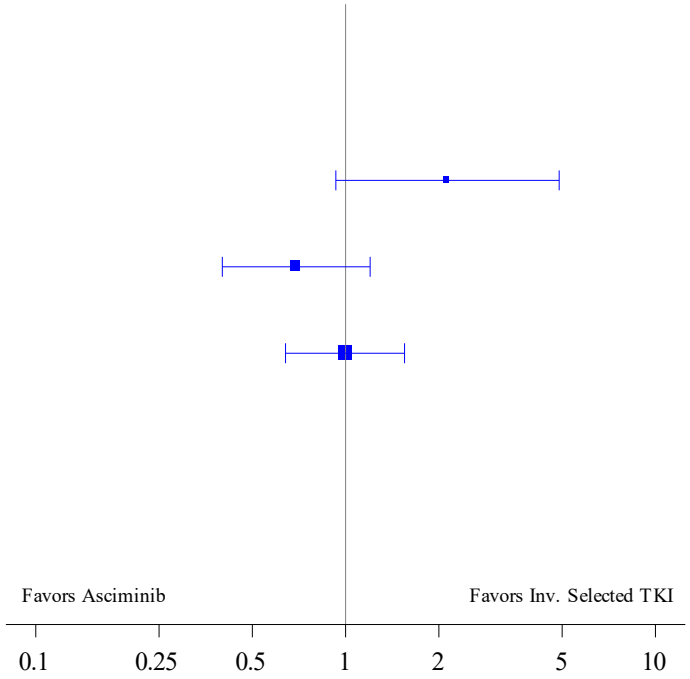


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-649: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Pneumonie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Pruritus

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	19/196	8/190	2.13	0.93; 4.89	0.067
ASC4START	22/284	30/282	0.69	0.40; 1.20	0.187
Pooled Analysis	41/480	38/472	1.00	0.64; 1.55	0.992

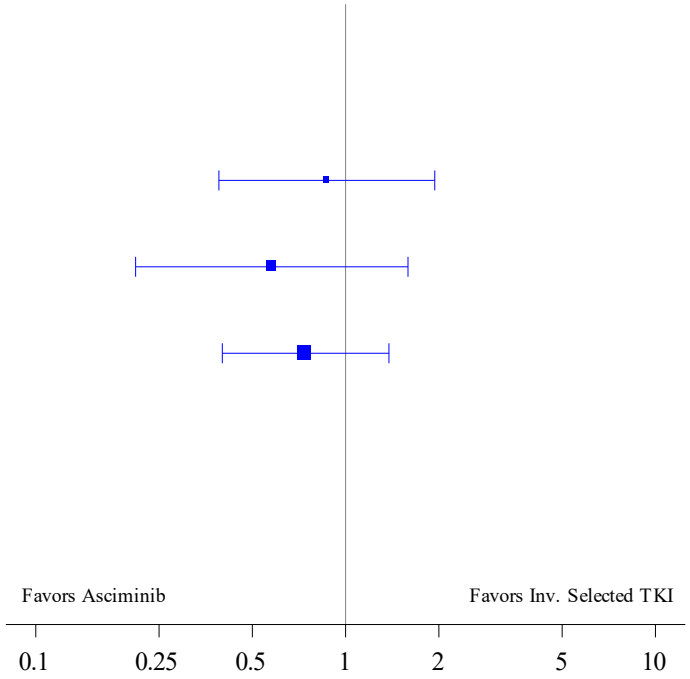


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-650: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Juckreiz)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Pyrexia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	12/196	12/190	0.87	0.39; 1.94	0.734
ASC4START	6/284	10/282	0.58	0.21; 1.59	0.280
Pooled Analysis	18/480	22/472	0.74	0.40; 1.38	0.342

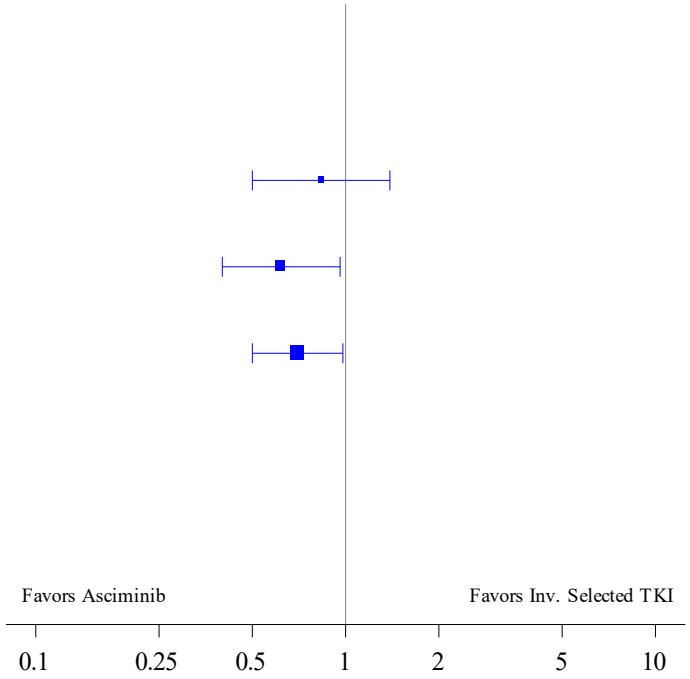


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-651: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Fieber)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Rash

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	29/196	31/190	0.84	0.50; 1.39	0.498
ASC4START	33/284	48/282	0.62	0.40; 0.96	0.032
Pooled Analysis	62/480	79/472	0.70	0.50; 0.98	0.038

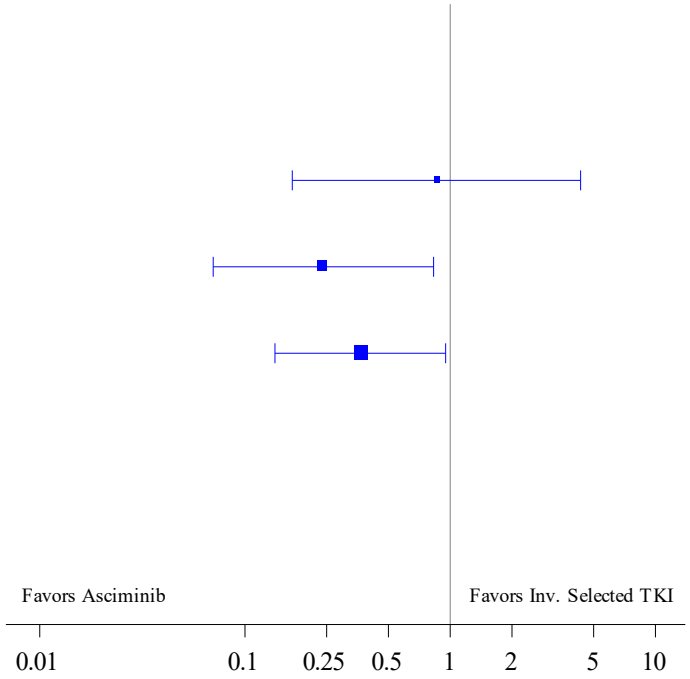


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-652: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Rash maculo-papular

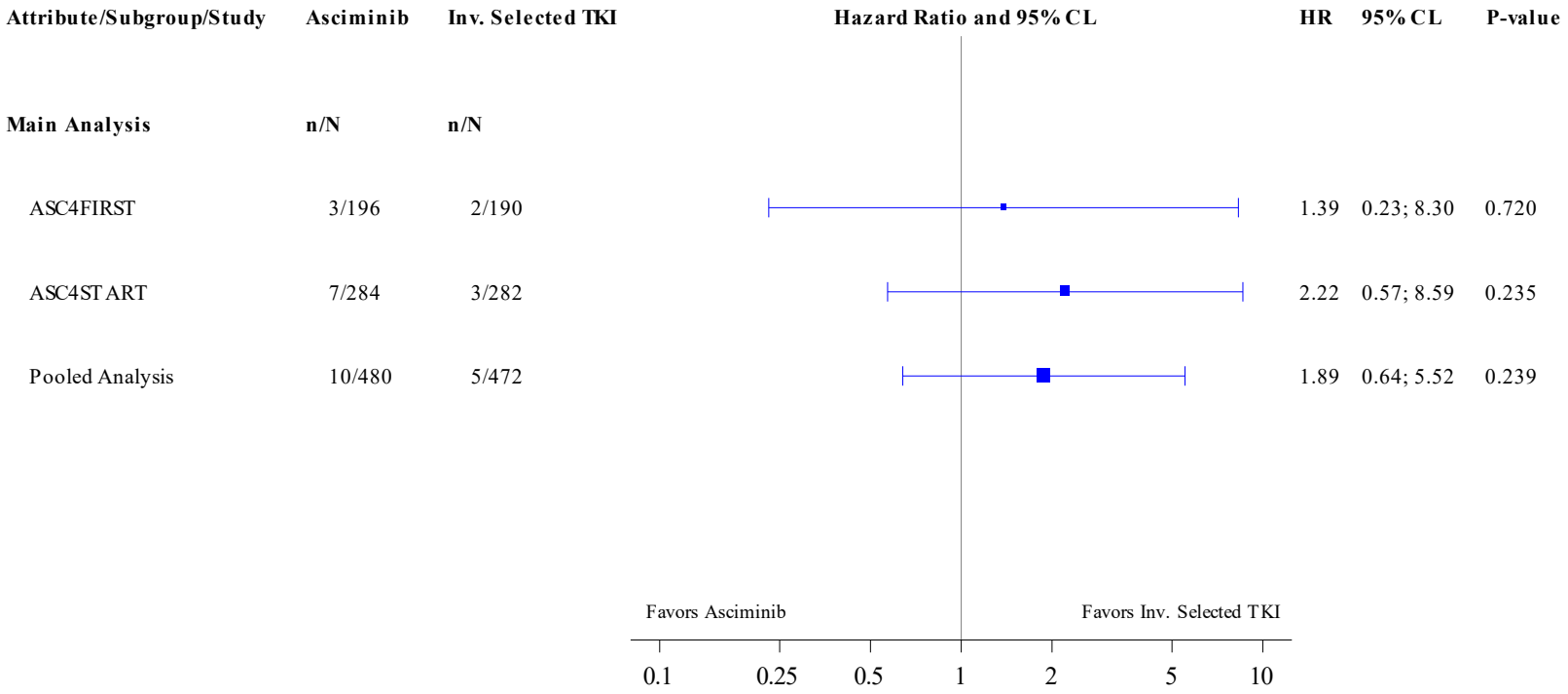
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	3/196	3/190	0.87	0.17; 4.32	0.863
ASC4START	3/284	12/282	0.24	0.07; 0.83	0.015
Pooled Analysis	6/480	15/472	0.37	0.14; 0.95	0.031



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-653: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag makulo-papulös)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

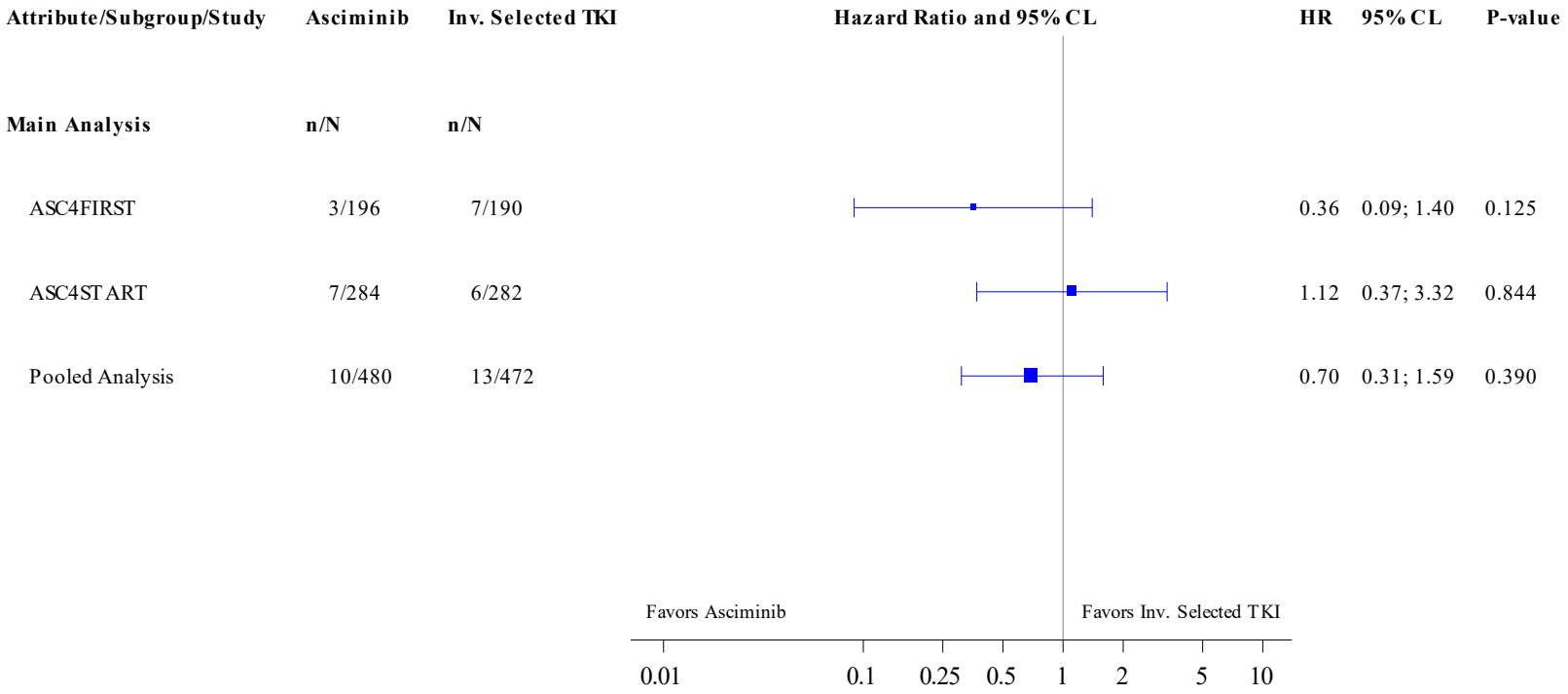
Respiratory tract infection



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-654: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Atemwegsinfektion)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Rhinorrhoea

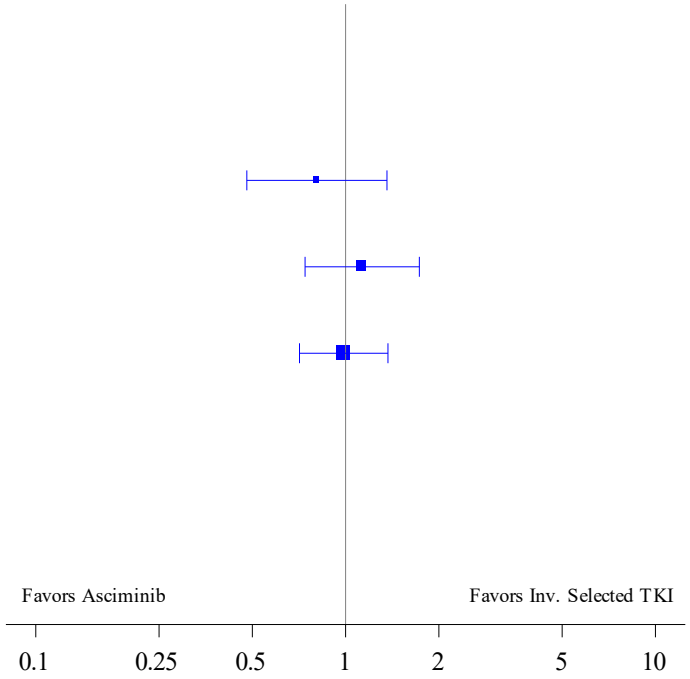


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-655: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Rhinorrhö)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Thrombocytopenia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	26/196	31/190	0.81	0.48; 1.36	0.418
ASC4START	46/284	40/282	1.13	0.74; 1.73	0.569
Pooled Analysis	72/480	71/472	0.99	0.71; 1.37	0.944

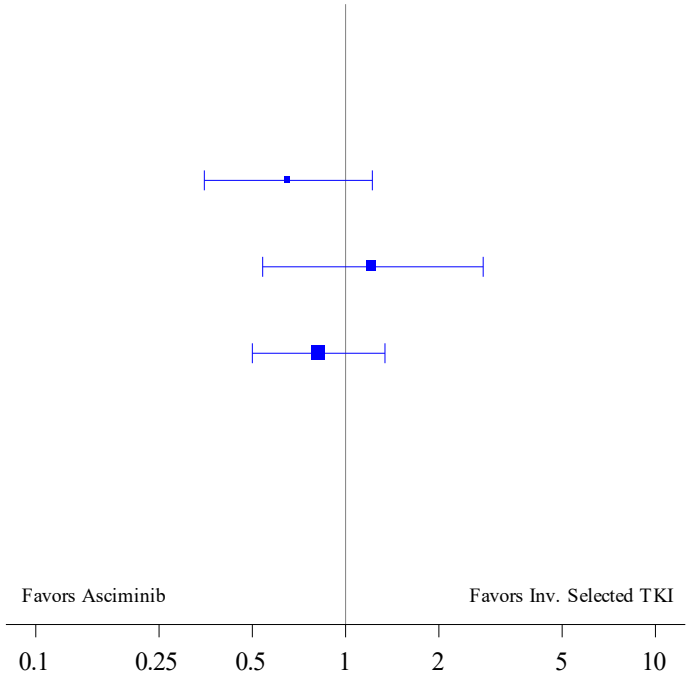


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-656: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Thrombozytopenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Upper respiratory tract infection

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	17/196	23/190	0.65	0.35; 1.22	0.176
ASC4START	13/284	10/282	1.22	0.54; 2.78	0.635
Pooled Analysis	30/480	33/472	0.82	0.50; 1.34	0.430

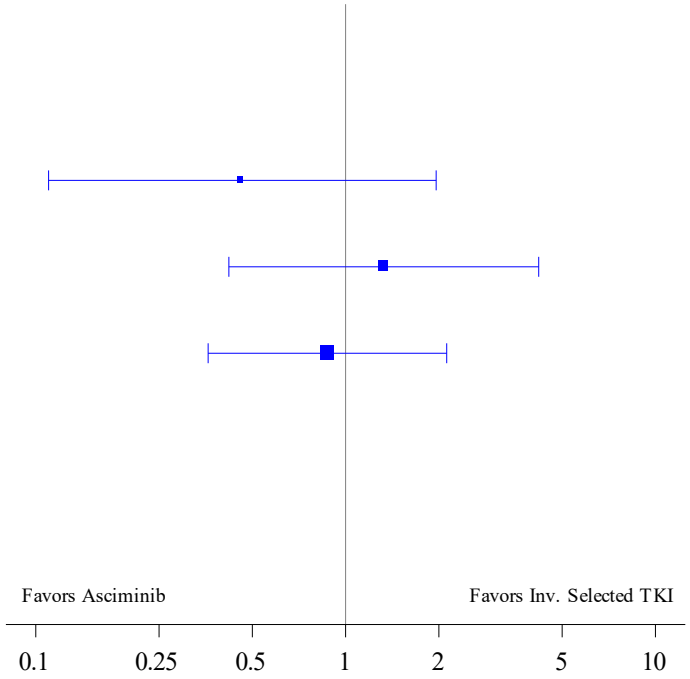


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-657: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Infektion der oberen Atemwege)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Urinary tract infection

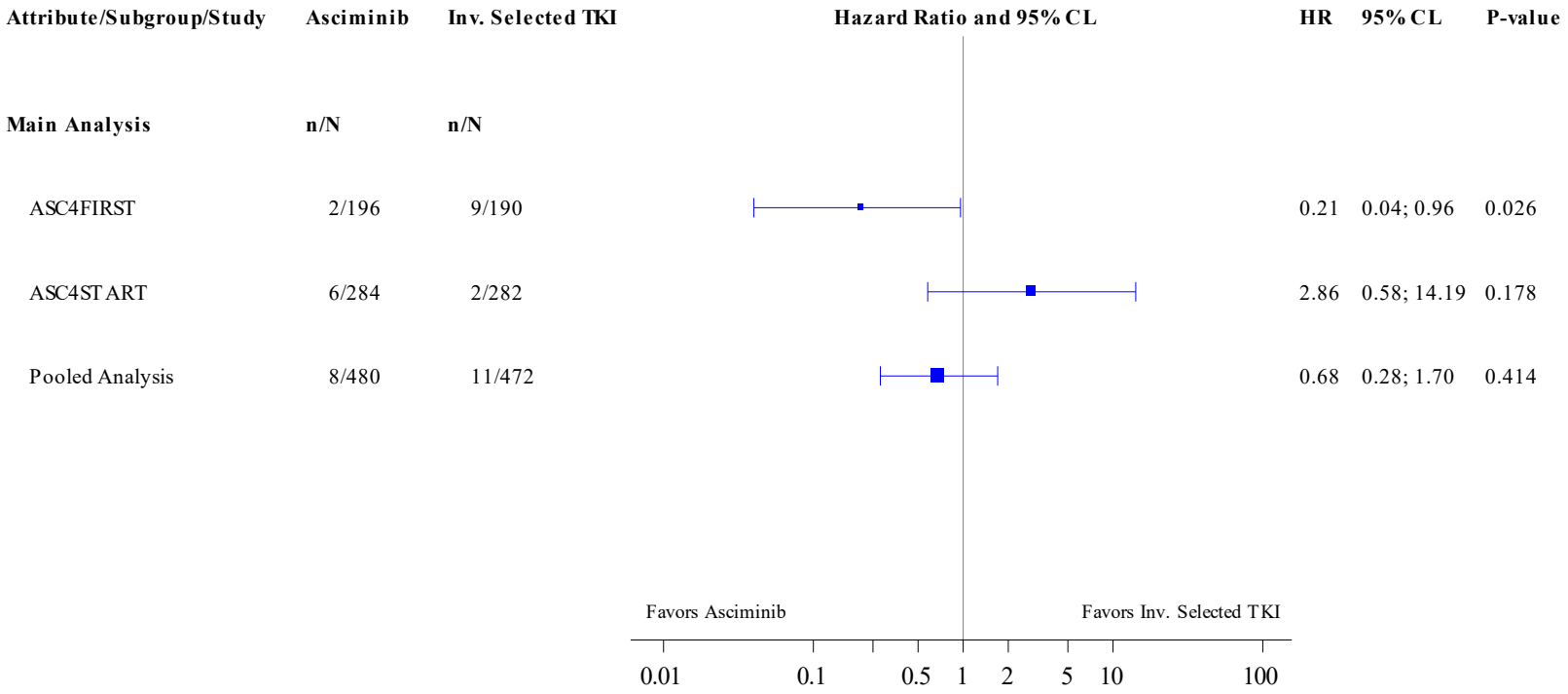
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	3/196	5/190	0.46	0.11; 1.96	0.285
ASC4START	7/284	5/282	1.33	0.42; 4.20	0.622
Pooled Analysis	10/480	10/472	0.88	0.36; 2.12	0.775



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-658: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Harnwegsinfektion)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

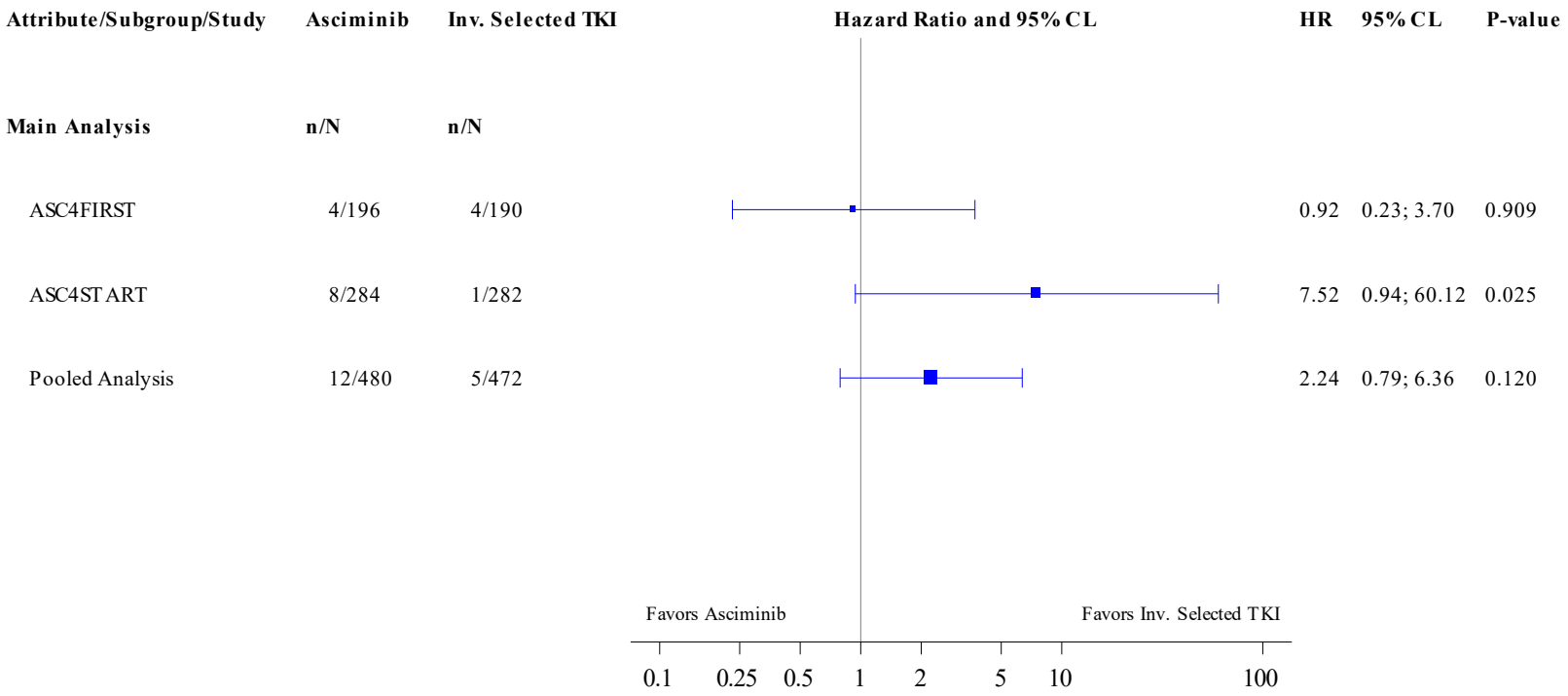
Vertigo



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-659: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Vertigo)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Vitamin D deficiency

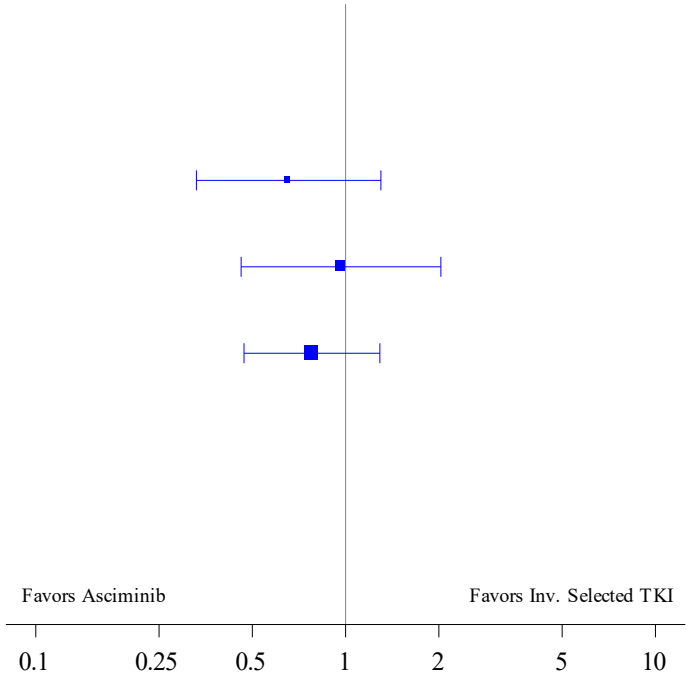


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-660: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Vitamin-D-Mangel)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Vomiting

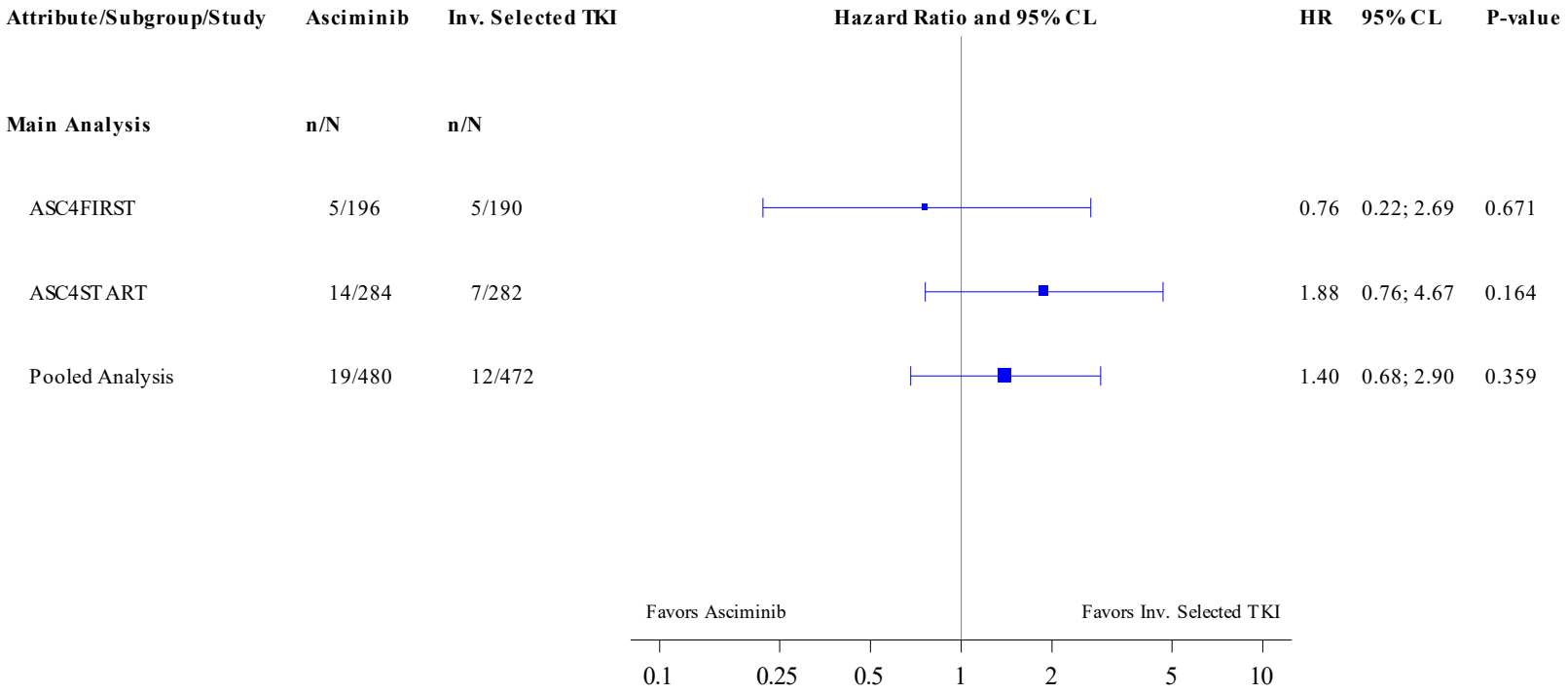
Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	14/196	20/190	0.65	0.33; 1.30	0.220
ASC4START	14/284	14/282	0.97	0.46; 2.03	0.926
Pooled Analysis	28/480	34/472	0.78	0.47; 1.29	0.332



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-661: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Erbrechen)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

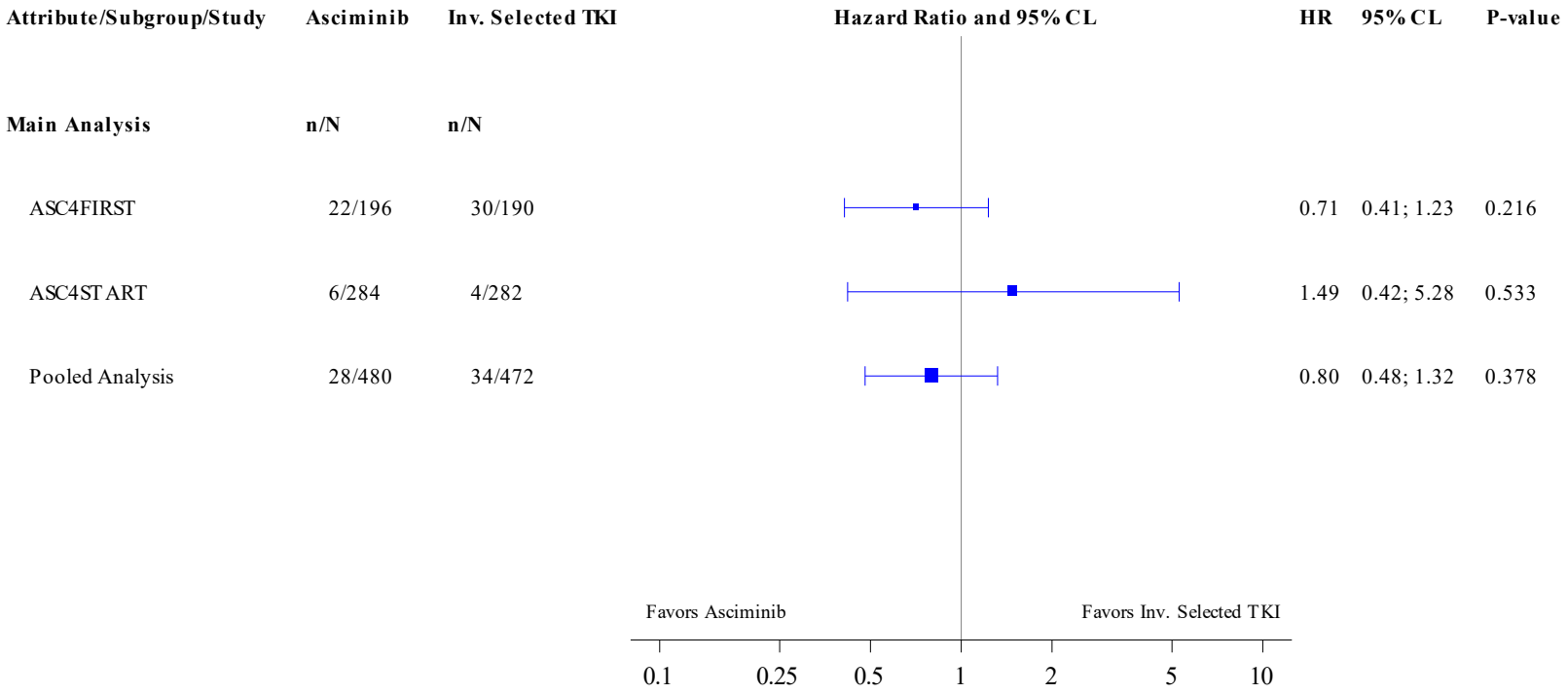
Weight increased



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-662: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Gewicht erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

White blood cell count decreased



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-663: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Leukozytenzahl erniedrigt)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

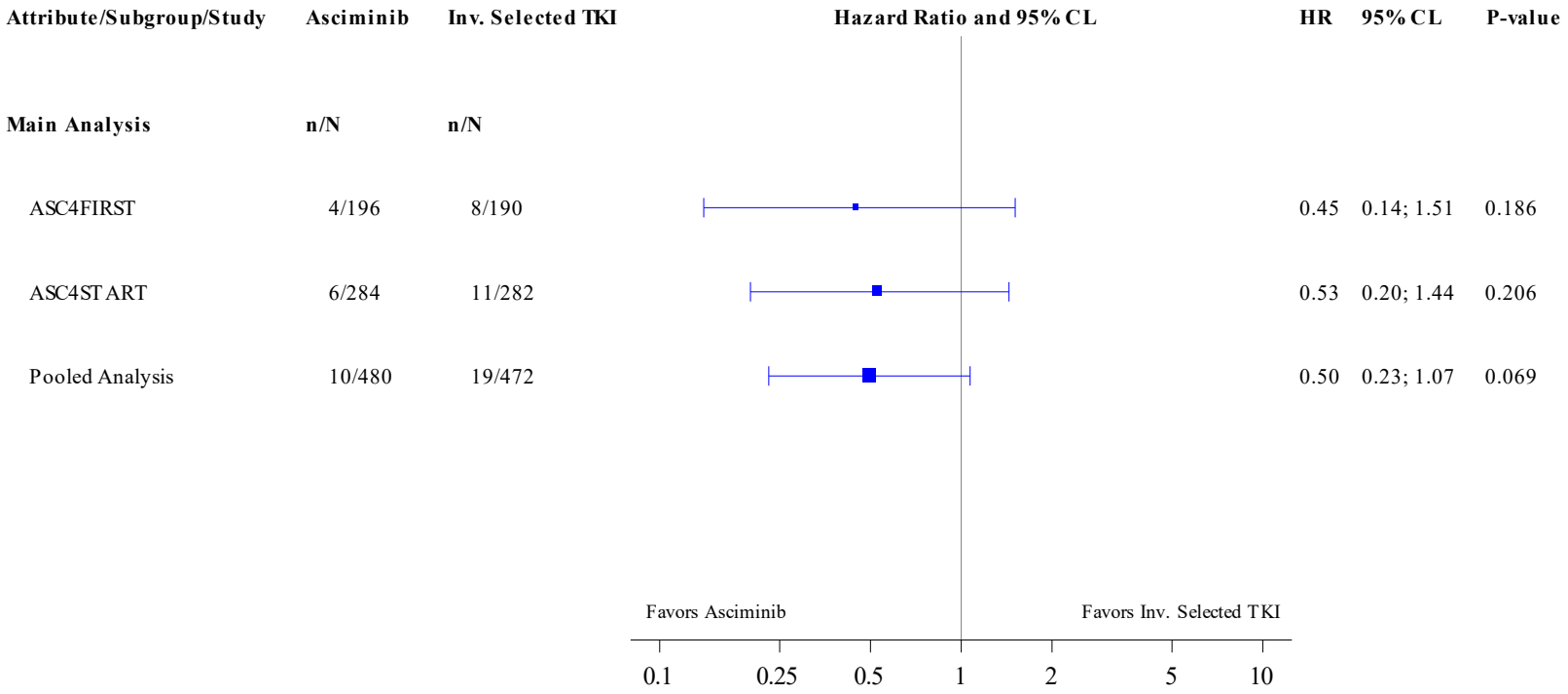
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Alaninaminotransferase erhöht				
N*	480	472	0,50	0,842
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (2,1)	19 (4,0)	[0,23; 1,07]	
			0,069	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Anämie				
N*	480	472	0,85	0,006
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (3,1)	16 (3,4)	[0,42; 1,72]	
			0,644	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Hypertonie				
N*	480	472	1,79	0,281
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (5,0)	12 (2,5)	[0,89; 3,59]	
			0,097	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
Lipase erhöht				
N*	480	472	0,55	0,368
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (1,9)	15 (3,2)	[0,24; 1,26]	
			0,154	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Neutropenie				
N*	480	472	0,70	0,039
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (5,8)	38 (8,1)	[0,43; 1,14]	
			0,148	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Neutrophilenzahl erniedrigt				
N*	480	472	0,80	0,770
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (3,1)	18 (3,8)	[0,40; 1,58]	
			0,513	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Thrombozytenzahl vermindert				
N*	480	472	1,19	0,392
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (2,7)	10 (2,1)	[0,52; 2,73]	

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Asciminib (N = 480)	**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
			0,674	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Thrombozytopenie				
N*	480	472	1,28	0,952
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (8,5)	31 (6,6)	[0,80; 2,04]	
			0,305	
Perzentile (Monate) [95% KI]				
25.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Median	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		
75.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]		

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

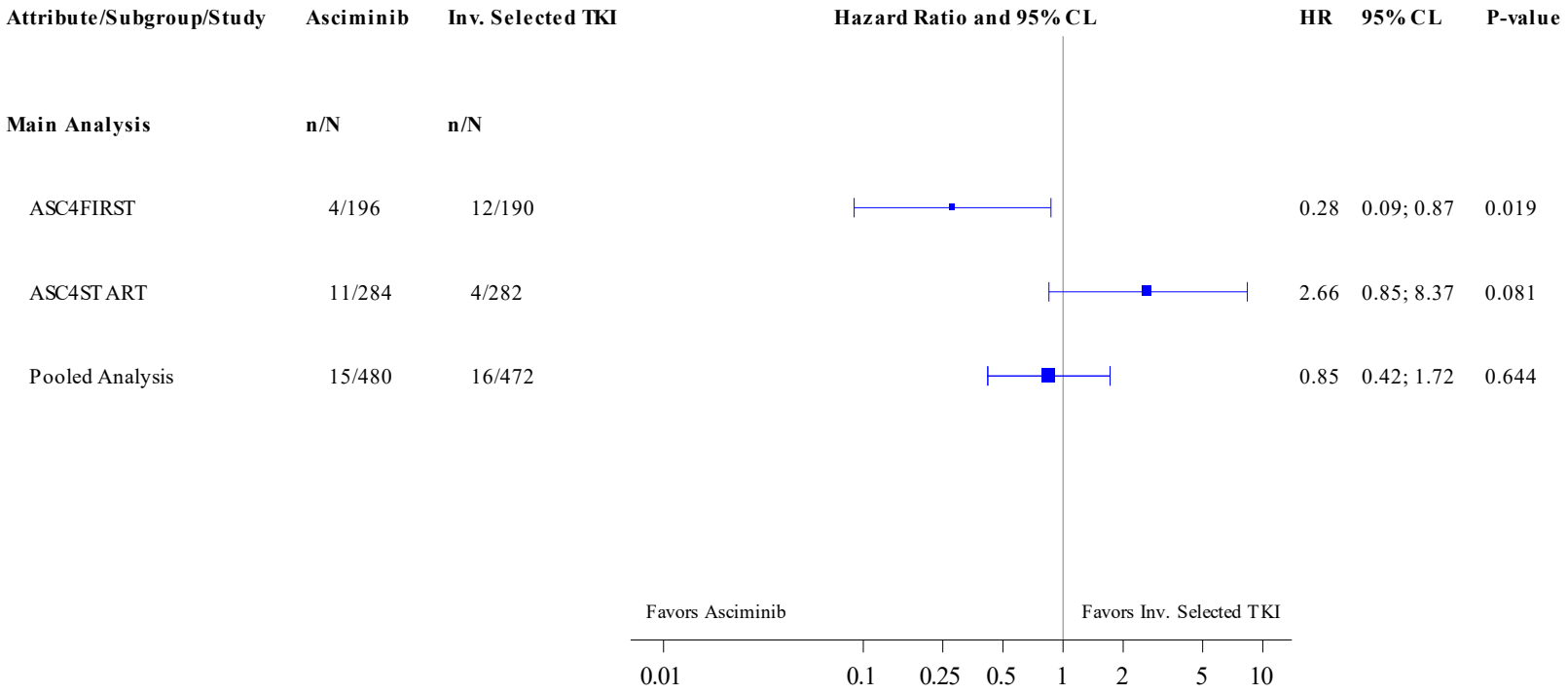
Alanine aminotransferase increased



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-664: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Alaninaminotransferase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

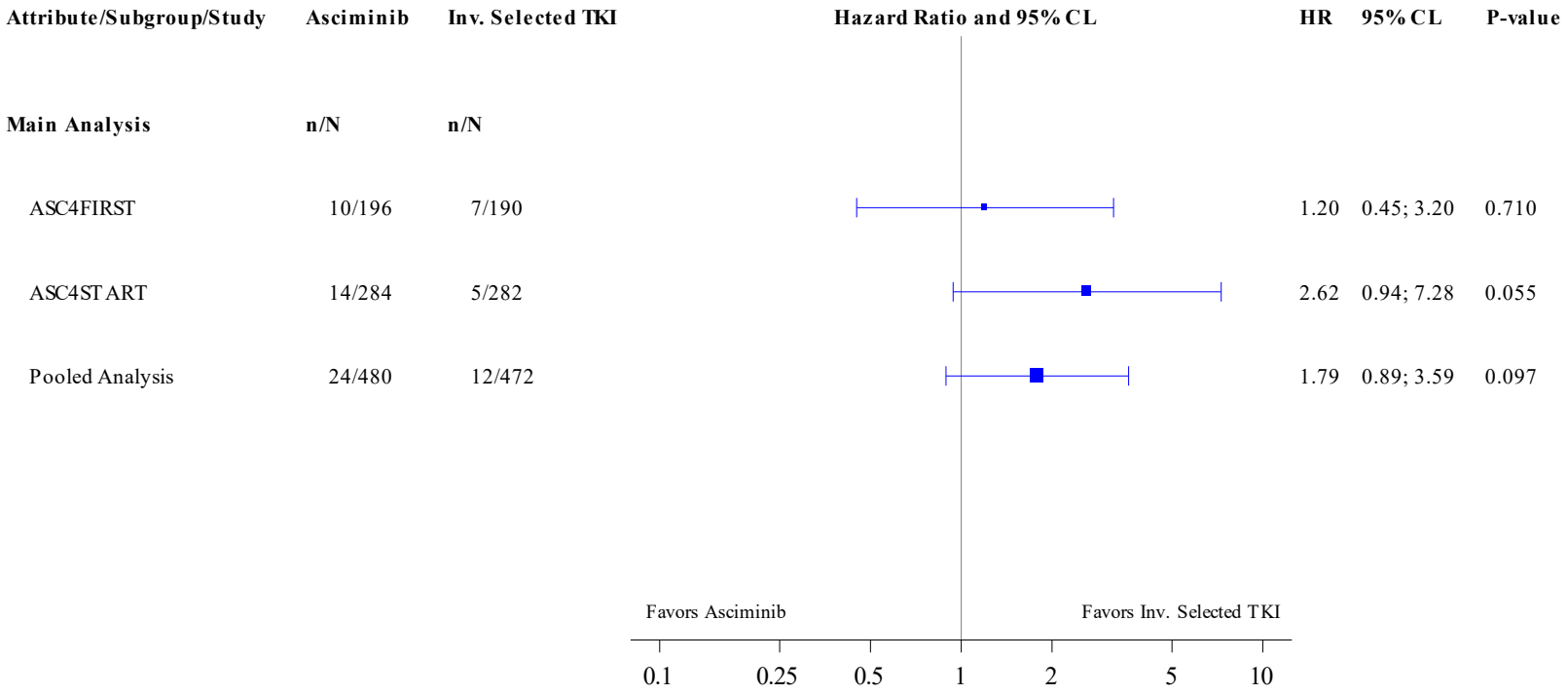
Anaemia



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-665: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Anämie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

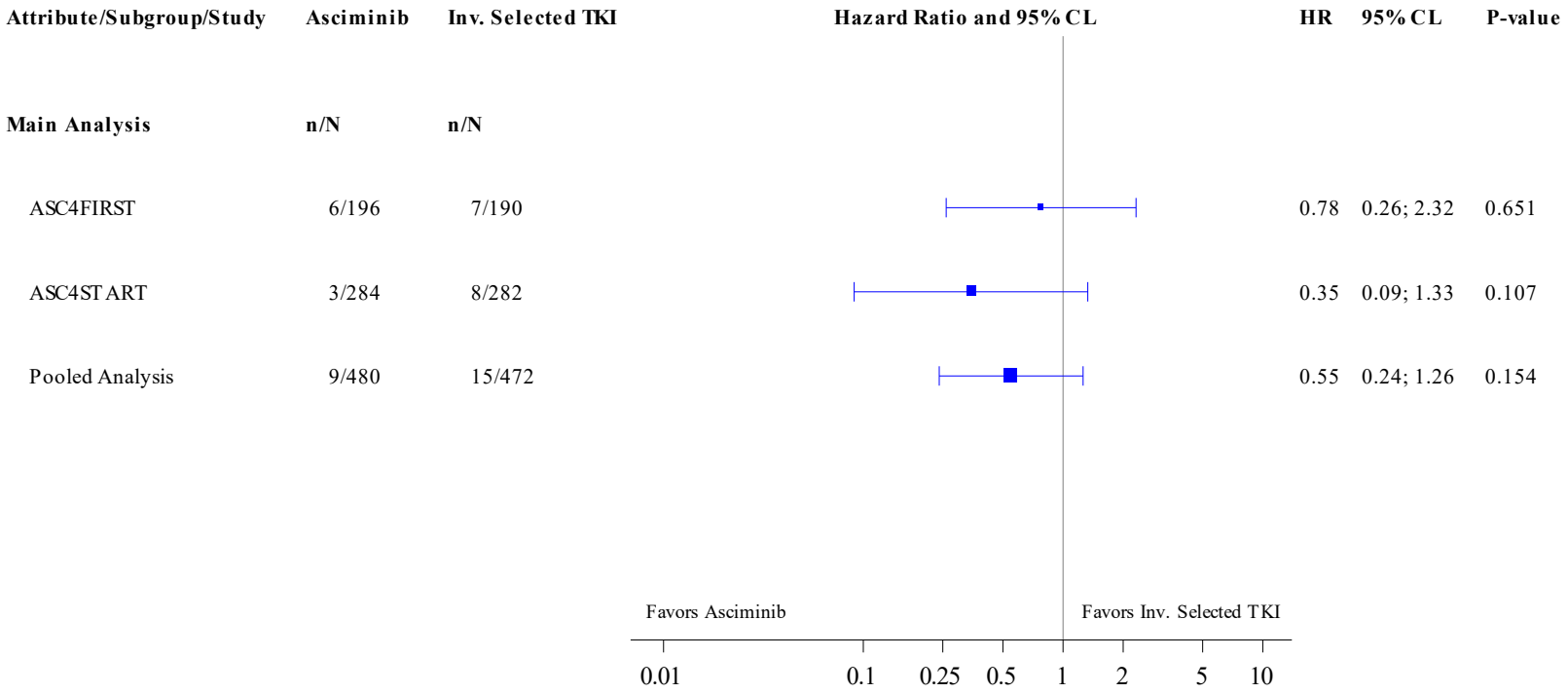
Hypertension



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-666: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Hypertonie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

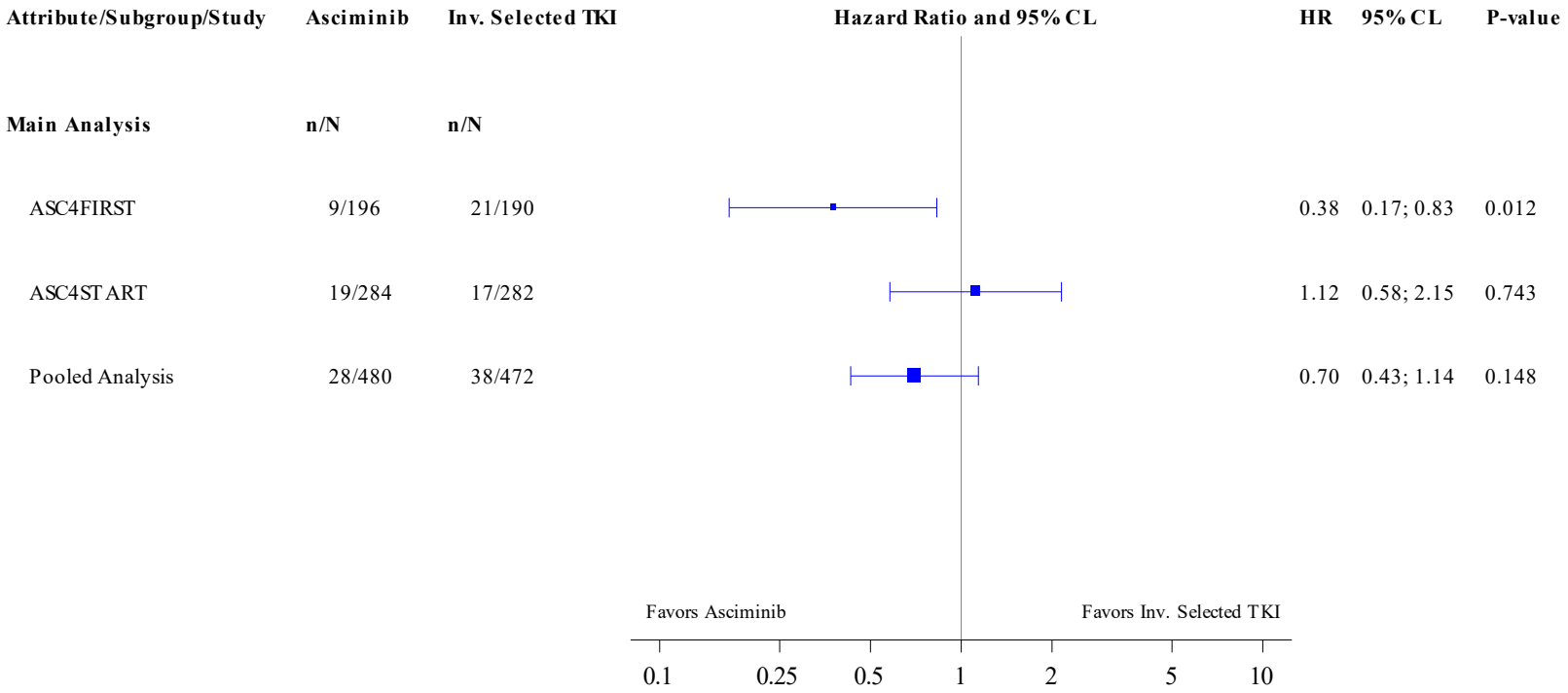
Lipase increased



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-667: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Lipase erhöht)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

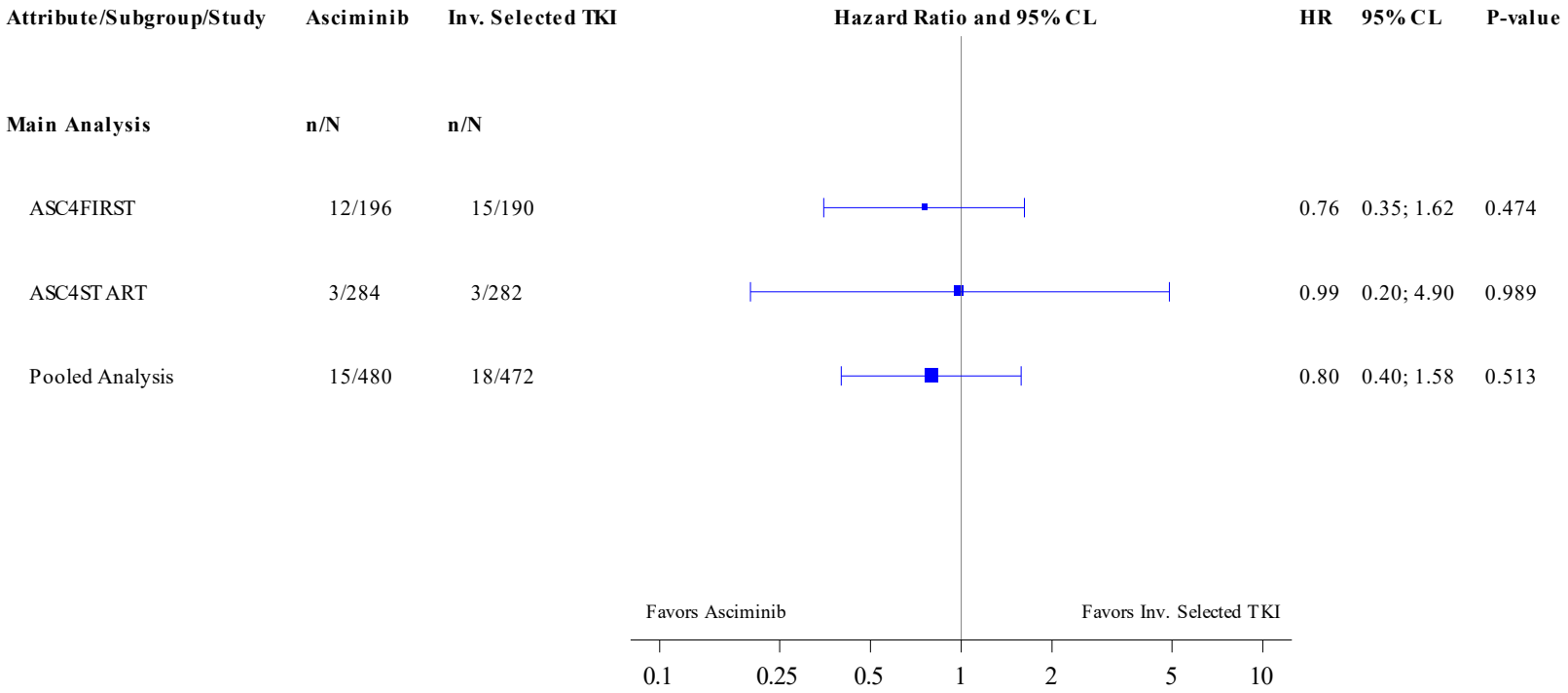
Neutropenia



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-668: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutropenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

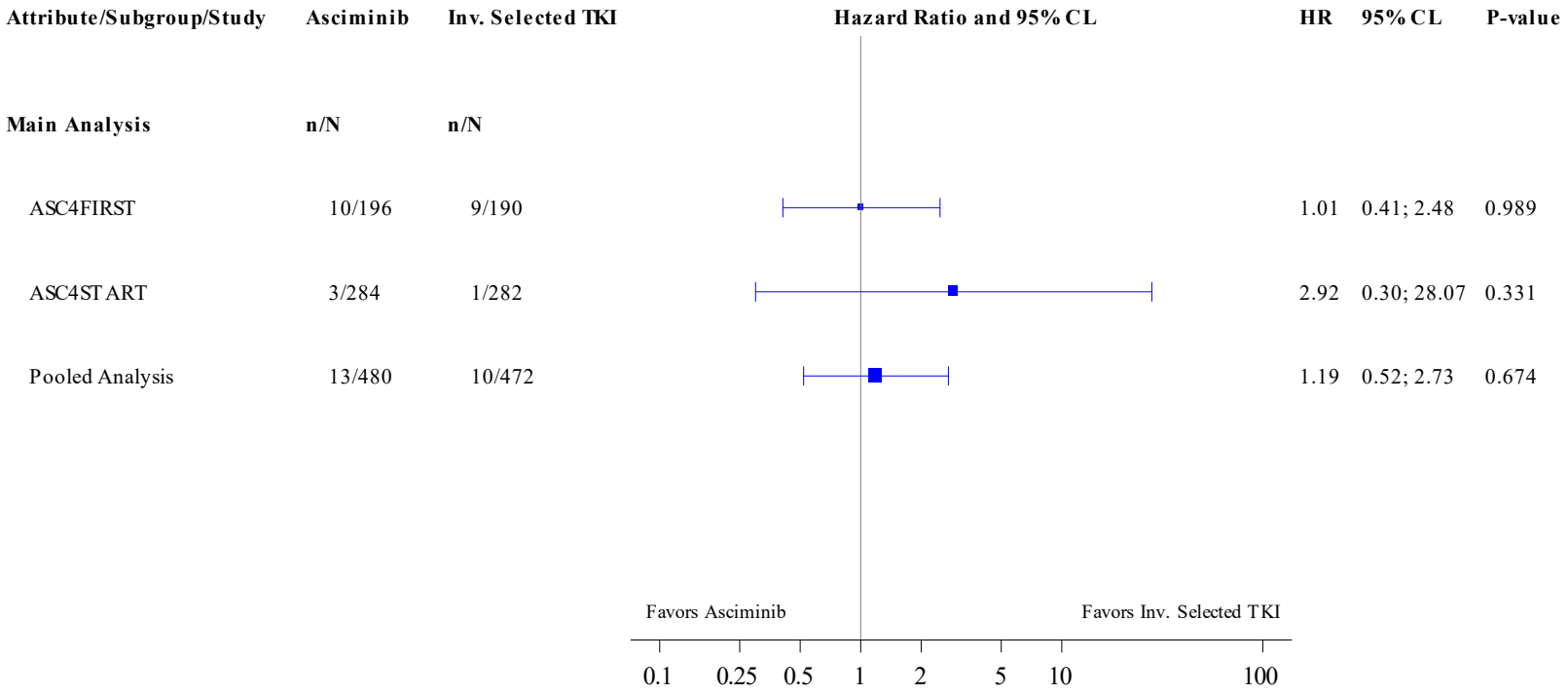
Neutrophil count decreased



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-669: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Neutrophilenzahl erniedrigt)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Platelet count decreased

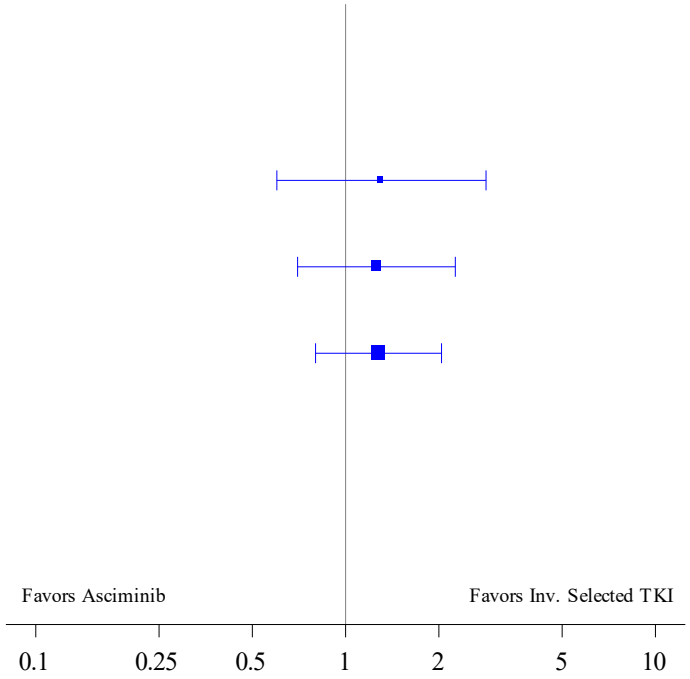


n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-670: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytenzahl vermindert)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Thrombocytopenia

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Main Analysis	**n/N**	**n/N**			
ASC4FIRST	15/196	11/190	1.30	0.60; 2.84	0.505
ASC4START	26/284	20/282	1.26	0.70; 2.26	0.434
Pooled Analysis	41/480	31/472	1.28	0.80; 2.04	0.305



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervalle (Confidence limits).
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-671: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT des Schweregrads ≥ 3 (Thrombozytopenie)“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

4.3.1.3.15.6 Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – RCT

Die Darstellung der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT erfolgt rein deskriptiv pro Studie. Somit wurde für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt.

ASC4FIRST

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Asciminib (N = 196) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190) n (%)	Gesamt (N = 386) n (%)
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Behandlung führte	10 (5,1)	25 (13,2)	35 (9,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,0)	3 (1,6)	5 (1,3)
Lymphadenopathie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Lymphopenie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Neutropenie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	2 (1,0)	0	2 (0,5)
Herzerkrankungen	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Herzinsuffizienz	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Perikarderguss	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	5 (2,6)	6 (1,6)
Kolitis	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Diarrhö	0	3 (1,6)	3 (0,8)
Übelkeit	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Pankreatitis	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Pankreatitis akut	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	4 (2,1)	4 (1,0)
Asthenie	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Gesichtsödem	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Fieber	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Lebertoxizität	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Überempfindlichkeit	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Untersuchungen	4 (2,0)	4 (2,1)	8 (2,1)
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	0	1 (0,5)	1 (0,3)

ASC4FIRST	Asciminib (N = 196) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190) n (%)	Gesamt (N = 386) n (%)
Elektrokardiogramm QT verlängert	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Lipase erhöht	3 (1,5)	0	3 (0,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Thrombozytenzahl vermindert	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Appetit vermindert	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Muskuläre Schwäche	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Myalgie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Metastasierendes Magenkarzinom	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Prostatakarzinom	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	0	2 (0,5)
Apoplektischer Insult	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Neuralgie	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Delirium	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	3 (1,6)	3 (0,8)
Pleuraerguss	0	3 (1,6)	3 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Ausschlag	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papulös	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Periphere Gefäßerkrankung	1 (0,5)	0	1 (0,3)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, UE: Unerwünschtes Ereignis
Datenschnitt: 22.10.2024

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von schweren UE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Asciminib (N = 196) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190) n (%)	Gesamt (N = 386) n (%)
Patienten mit einem schweren UE, das zum Abbruch der Behandlung führte	6 (3,1)	11 (5,8)	17 (4,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	2 (1,1)	3 (0,8)
Lymphopenie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Neutropenie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Herzerkrankungen	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Herzinsuffizienz	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Kolitis	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Pankreatitis akut	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Asthenie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Gesichtsödem	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Lebertoxizität	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Untersuchungen	2 (1,0)	3 (1,6)	5 (1,3)
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Lipase erhöht	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Thrombozytenzahl vermindert	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Muskuläre Schwäche	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Metastasierendes Magenkarzinom	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	0	2 (0,5)
Apoplektischer Insult	1 (0,5)	0	1 (0,3)

ASC4FIRST	Asciminib (N = 196) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190) n (%)	Gesamt (N = 386) n (%)
Neuralgie	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Pleuraerguss	0	1 (0,5)	1 (0,3)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, UE: Unerwünschtes Ereignis
Datenschnitt: 22.10.2024

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von SUE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4FIRST	Asciminib (N = 196) n (%)	Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190) n (%)	Gesamt (N = 386) n (%)
Patienten mit einem SUE, das zum Abbruch der Behandlung führte	5 (2,6)	5 (2,6)	10 (2,6)
Herzerkrankungen	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Herzinsuffizienz	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Pankreatitis	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Pankreatitis akut	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Lebertoxizität	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Untersuchungen	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Lipase erhöht	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Metastasierendes Magenkarzinom	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Prostatakarzinom	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	0	2 (0,5)
Apoplektischer Insult	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Neuralgie	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Delirium	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Pleuraerguss	0	1 (0,5)	1 (0,3)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Datenschnitt: 22.10.2024

ASC4START

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 282) n (%)	Gesamt (N = 566) n (%)
Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte	23 (8,1)	44 (15,6)	67 (11,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,8)	2 (0,7)	7 (1,2)
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Neutropenie	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Thrombozytopenie	5 (1,8)	2 (0,7)	7 (1,2)
Herzerkrankungen	2 (0,7)	7 (2,5)	9 (1,6)
Angina pectoris instabil	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Koronararterienspasmus	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Vorhofflimmern	0	2 (0,7)	2 (0,4)
Herzstillstand	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Koronare Herzerkrankung	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Myokarditis	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Prinzmetal - Angina	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Gilbert Syndrom	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Ischämische Neuropathie des Nervus opticus	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	6 (2,1)	7 (1,2)
Diarrhö	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Übelkeit	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Pankreatitis	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Pankreatitis akut	0	3 (1,1)	3 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (0,7)	2 (0,4)
Asthenie	0	2 (0,7)	2 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,7)	4 (1,4)	6 (1,1)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0	3 (1,1)	3 (0,5)
Erkrankung der Leber und Gallenblase	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Hyperbilirubinämie	0	1 (0,4)	1 (0,2)

ASC4START	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 282) n (%)	Gesamt (N = 566) n (%)
Verdacht auf arzneimittelbedingten Leberschaden	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Untersuchungen	3 (1,1)	18 (6,4)	21 (3,7)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	3 (1,1)	4 (0,7)
Amylase erhöht	0	3 (1,1)	3 (0,5)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Bilirubin im Blut erhöht	0	3 (1,1)	3 (0,5)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Kreatinin im Blut erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Auswurffraktion verkleinert	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Lipase erhöht	2 (0,7)	6 (2,1)	8 (1,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	2 (0,7)	2 (0,4)
Appetit vermindert	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Hypercholesterinämie	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Muskelspasmen	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Tendonitis	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Blastenkrise	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,7)	1 (0,4)	3 (0,5)
Entzündung des Zentralnervensystems	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Apoplektischer Insult	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Vollendeter Suizid	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Husten	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Ausschlag	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)

ASC4START	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 282) n (%)	Gesamt (N = 566) n (%)
Gefäßerkrankungen	4 (1,4)	3 (1,1)	7 (1,2)
Arteriosklerose der Aorta	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Hypertonie	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Hypertensive Krise	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Claudicatio intermittens	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Stenose einer peripheren Arterie	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Thrombose einer peripheren Arterie	1 (0,4)	0	1 (0,2)

N: Anzahl der Patienten, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis
Datenschnitt: 15.05.2025

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von schweren UE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 282) n (%)	Gesamt (N = 566) n (%)
Patienten mit einem schweren UE, das zum Therapieabbruch führte	18 (6,3)	30 (10,6)	48 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,8)	2 (0,7)	7 (1,2)
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Neutropenie	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Thrombozytopenie	5 (1,8)	2 (0,7)	7 (1,2)
Herzerkrankungen	2 (0,7)	5 (1,8)	7 (1,2)
Angina pectoris instabil	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Koronararterienspasmus	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Herzstillstand	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Koronare Herzerkrankung	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Myokarditis	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Prinzmetal - Angina	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	4 (1,4)	5 (0,9)
Pankreatitis	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Pankreatitis akut	0	3 (1,1)	3 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,7)	3 (1,1)	5 (0,9)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0	2 (0,7)	2 (0,4)
Erkrankung der Leber und Gallenblase	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Hyperbilirubinämie	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Verdacht auf arzneimittelbedingten Leberschaden	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Untersuchungen	1 (0,4)	12 (4,3)	13 (2,3)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	2 (0,7)	3 (0,5)
Amylase erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Bilirubin im Blut erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Kreatinin im Blut erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Auswurffraktion verkleinert	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Lipase erhöht	0	4 (1,4)	4 (0,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	1 (0,4)	1 (0,2)

ASC4START	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 282) n (%)	Gesamt (N = 566) n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Hypercholesterinämie	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,7)	1 (0,4)	3 (0,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Tendonitis	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Blastenkrise	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Entzündung des Zentralnervensystems	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Vollendeter Suizid	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Ausschlag	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Gefäßerkrankungen	3 (1,1)	1 (0,4)	4 (0,7)
Hypertonie	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Hypertensive Krise	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Thrombose einer peripheren Arterie	1 (0,4)	0	1 (0,2)

N (%): Anzahl (Anteil) der Patienten, UE: Unerwünschtes Ereignis
Datenschnitt: 15.05.2025

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von SUE nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASC4START	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 282) n (%)	Gesamt (N = 566) n (%)
Patienten mit einem SUE, das zum Therapieabbruch führte	12 (4,2)	17 (6,0)	29 (5,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Herzerkrankungen	2 (0,7)	6 (2,1)	8 (1,4)
Angina pectoris instabil	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Koronararterienspasmus	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Vorhofflimmern	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Herzstillstand	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Koronare Herzerkrankung	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Myokarditis	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Prinzmetal - Angina	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Ischämische Neuropathie des Nervus opticus	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	4 (1,4)	5 (0,9)
Pankreatitis	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Pankreatitis akut	0	3 (1,1)	3 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,7)	3 (1,1)	5 (0,9)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0	3 (1,1)	3 (0,5)
Erkrankung der Leber und Gallenblase	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Verdacht auf arzneimittelbedingten Leberschaden	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Untersuchungen	0	4 (1,4)	4 (0,7)
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Amylase erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Bilirubin im Blut erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Lipase erhöht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Blastenkrise	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,7)	1 (0,4)	3 (0,5)
Entzündung des Zentralnervensystems	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Apoplektischer Insult	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,4)	0	1 (0,2)

ASC4START	Asciminib (N = 284) n (%)	Nilotinib (N = 282) n (%)	Gesamt (N = 566) n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Vollendeter Suizid	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Gefäßerkrankungen	2 (0,7)	0	2 (0,4)
Hypertensive Krise	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Thrombose einer peripheren Arterie	1 (0,4)	0	1 (0,2)

N: Anzahl der Patienten gesamt, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Datenschnitt: 15.05.2025

Zusammenfassung

Insgesamt brachen 10 (5,1 %) Patienten aus dem Asciminib- und 25 (13,2 %) Patienten aus dem Vergleichsarm in der ASC4FIRST-Studie die Studienmedikation aufgrund von UE jeglichen Schweregrads ab. In der ASC4START-Studie brachen 23 (8,1 %) der Patienten aus dem Asciminib-Arm und 44 (15,6 %) der Patienten aus dem Nilotinib-Arm die Studienmedikation aufgrund von UE jeglichen Schweregrads ab.

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE jeglichen Schweregrads fielen in der Studie ASC4FIRST im Asciminib-Arm unter die SOC „Untersuchungen“ (4 Patienten [2,0 %]). Im Vergleichsarm fielen die meisten Gründe unter die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (5 Patienten [2,6 %]).

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE jeglichen Schweregrads fielen in der Studie ASC4START im Asciminib-Arm unter die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (5 Patienten [1,8 %]). Im Vergleichsarm fielen die meisten Gründe unter die SOC „Untersuchungen“ (18 Patienten [6,4 %]) und die SOC „Herzerkrankungen“ (7 Patienten [2,5 %]).

Alle Gründe für die Abbrüche der Studienmedikation auf SOC und PT-Ebene sind detailliert in den Tabellen Tabelle 4-207 bis Tabelle 4-212 aufgelistet.

4.3.1.3.16 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [17]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

[16] unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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 4-213 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt[a]	ELTS-Score gemäß IRT	ELTS-Score gemäß eCRF	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
Meta-Analyse							
Gesamtüberleben	○	n.d.	○	○	○	○	○
MMR[b]	●/○	n.d.	○	●/○	●/○	●/○	○
Progressionsfreies Überleben	○	n.d.	○	○	○	○	○
Progression in die Blastenkrise	○	n.d.	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30	○	n.d.	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-CML24	○	n.d.	○	○	○	○	○
FACT-GP5 Item	○	n.d.	○	○	○	○	○
PRO-CTCAE	○	n.d.	○	○	○	○	○
UE[c]	●/○	n.d.	○	●/○	●/○	●/○	●/○
ASC4FIRST							
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○
MMR[b]	●/○	●/○	○	●/○	●/○	●/○	○
Progressionsfreies Überleben	○	○	○	○	○	○	○
Progression in die Blastenkrise	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-CML24	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt[a]	ELTS-Score gemäß IRT	ELTS-Score gemäß eCRF	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
FACT-GP5 Item	○	○	○	○	○	○	○
PRO-CTCAE	○	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	○	○	○	○
ASC4START							
Gesamtüberleben	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
MMR	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
Progression in die Blastenkrise	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
EORTC QLQ-CML24	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
FACT-GP5 Item	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
PRO-CTCAE	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
UE[c]	●/○	n.d.	n.d.	●/○	●/○	●/○	●/○

EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, IRT: Interactive Response Technology, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, UE: unerwünschtes Ereignis

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: nicht durchgeführt

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 den darauffolgenden Tabellen mit den p-Werten zu den Interaktionstests ersichtlich (siehe Tabelle 4-214 und Tabelle 4-215).

b: Subgruppenanalysen waren gemäß statistischem Analyseplan der Studie ASC4FIRST nur für den primären (MMR zu Woche 48) und sekundären Hauptendpunkt (MMR zu Woche 96) präspezifiziert.

c: Subgruppenanalysen waren gemäß statistischem Analyseplan der Studie ASC4START nur für den primären Endpunkt (Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE) präspezifiziert.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-214 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.

In den zwei folgenden Tabellen sind nur diejenigen Operationalisierungen von Endpunkten dargestellt, für welche mindestens eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden musste (laut den Anforderungen aus den Abschnitten 4.3.1.3.16 und 4.3.1.3.1).

Tabelle 4-214: p-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse bei einem p_H-Wert des Heterogenitätstest ≥ 0,05 in der Hauptanalyse

Endpunkte (Meta-Analyse)	ELTS-Score gemäß IRT	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)					
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben	0,436	0,624	0,867	0,966	1,000	0,548
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)	0,443	0,691	0,253	**0,021**	0,251	0,238
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)	0,852	0,075	0,462	0,396	0,072	**0,044**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Diarrhö)	0,495	0,123	0,564	0,768	0,539	0,395
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Dyspnoe)	0,361	0,676	0,967	0,925	0,355	0,838
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung)	0,409	0,912	0,677	0,902	0,541	0,993
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (finanzielle Schwierigkeiten)	0,131	0,940	0,949	0,422	0,169	0,401
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schlaflosigkeit)	0,462	0,200	0,179	0,466	0,138	0,847

Endpunkte (Meta-Analyse)	ELTS-Score gemäß IRT	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)					
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)	0,087	**0,048**	0,654	0,918	0,878	0,683
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 10 Punkte (Symptomlast)	0,535	0,587	0,113	0,956	0,965	0,911
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (kognitive Funktionsfähigkeit)	0,260	0,176	0,128	0,795	0,544	0,955
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale Funktionsfähigkeit)	0,711	0,284	0,981	0,395	0,870	0,894
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)	0,138	0,780	0,943	0,922	0,232	0,953
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (körperliche Funktionsfähigkeit)	**0,049**	0,315	0,605	0,511	**0,045**	0,415
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit)	0,389	0,753	0,829	0,262	0,915	0,106
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 10 Punkte (Probleme mit dem Körperbild)	0,401	0,473	0,744	0,977	0,916	0,785
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 10 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben)	0,567	0,353	0,338	0,284	0,916	0,245
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 10 Punkte (Auswirkungen auf Sorgen/Stimmung)	0,391	0,361	0,263	0,386	0,994	0,289
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 10 Punkte (Zufriedenheit mit der Versorgung und Information)	0,794	0,275	0,818	0,637	0,195	0,481
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 10 Punkte (Zufriedenheit mit dem sozialen Leben)	0,557	0,816	0,931	0,978	0,929	0,249

Endpunkte (Meta-Analyse)	ELTS-Score gemäß IRT	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)					
Nebenwirkungen						
Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Häufigkeit)	0,303	0,168	0,824	0,279	0,302	0,240
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Häufigkeit)	0,794	0,248	0,769	0,084	0,501	0,432
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit)	0,294	**0,024**	0,980	0,857	0,400	0,952
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag; Präsenz/Abwesenheit)	0,377	0,447	0,705	0,763	0,611	0,686
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Häufigkeit)	0,942	0,266	0,558	0,933	0,751	0,962
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Beeinträchtigung)	0,897	0,538	0,627	0,470	0,245	0,192
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Beeinträchtigung)	0,150	0,213	0,230	0,140	0,998	0,450
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Schweregrad)	0,844	0,359	0,362	0,337	0,302	0,626
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen; Schweregrad)	0,795	0,381	0,264	0,180	0,078	0,600
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen; Schweregrad)	0,593	0,121	0,623	0,225	0,418	0,513
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad)	0,344	**0,014**	0,674	0,862	0,151	0,849
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen; Schweregrad)	0,964	0,397	0,987	0,930	0,654	0,912

Endpunkte (Meta-Analyse)	ELTS-Score gemäß IRT	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)					
UE						
UE-Gesamtraten						
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads	0,479	0,499	0,639	**0,022**	0,982	0,218
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE	0,291	0,575	0,928	0,479	0,860	0,354
Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE	0,897	0,387	0,106	**0,020**	0,346	0,331
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten	0,245	0,918	0,577	0,615	0,964	0,272
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten	0,414	0,851	0,829	0,556	0,656	0,411
Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch führten	0,099	0,938	0,782	0,747	0,333	0,863
UE von besonderem Interesse						
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])	n. d.	n. d.	n. d.	1,000	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])	0,769	0,281	0,736	0,890	0,349	0,852
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (arterielle Gefäßverschlüsse)	0,769	0,921	0,206	0,995	0,830	0,901
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)	0,219	0,197	0,343	0,154	0,404	**0,045**
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (gastrointestinale Toxizität)	0,380	0,163	0,434	0,524	0,518	0,132
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)	0,653	0,315	**0,026**	0,272	0,512	0,348
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])	1,000	0,384	0,080	0,892	0,980	0,840
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)	0,296	0,584	**0,007**	0,562	**0,028**	0,532

Endpunkte (Meta-Analyse)	ELTS-Score gemäß IRT	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)					
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)	0,272	0,881	0,175	0,678	0,815	0,271
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Leukopenie])	0,579	0,084	0,921	0,741	0,311	0,319
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Thrombozytopenie])	0,890	0,300	0,127	0,978	0,469	0,157
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (QTc-Verlängerung)	n. d.	0,771	0,856	0,980	0,898	0,586
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])	0,819	0,380	0,591	0,930	0,768	0,558
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (arterielle Gefäßverschlüsse)	n. d.	0,920	0,993	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Ödeme und Flüssigkeitsretention)	0,260	0,207	0,278	0,173	0,394	0,050
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (gastrointestinale Toxizität)	0,461	0,171	0,463	0,378	0,513	0,127
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Blutung)	0,495	0,356	**0,017**	0,270	0,631	0,491
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [klinische Ereignisse])	1,000	0,290	0,057	0,999	0,829	0,999
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit)	0,343	0,634	**0,011**	0,533	**0,036**	0,604
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)	0,382	0,891	0,054	0,996	0,833	0,205
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myleosuppression [Erythropenie])	0,120	**0,015**	0,373	0,672	0,676	0,249
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Leukopenie])	0,169	0,063	0,674	0,775	0,536	0,299

Endpunkte (Meta-Analyse)	ELTS-Score gemäß IRT	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)					
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Thrombozytopenie])	0,677	0,167	0,218	0,892	0,379	0,338
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (QTc-Verlängerung)	n. d.	1,000	n. d.	0,999	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])	0,417	**0,036**	0,559	0,563	0,807	0,531
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (arterielle Gefäßverschlüsse)	n. d.	1,000	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Hepatotoxizität [einschl. Laborwerte])	0,688	0,234	0,761	0,998	0,898	0,222
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (ischämische Herz- und ZNS-Erkrankungen)	0,821	0,970	0,780	0,971	0,720	0,867
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])	0,954	**0,039**	0,801	0,982	0,172	0,357
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Thrombozytopenie])	0,993	0,396	0,166	0,850	0,971	0,066
Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])	n. d.	n. d.	n. d.	1,000	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (arterielle Gefäßverschlüsse)	n. d.	1,000	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Thrombozytopenie])	n. d.	1,000	n. d.	n. d.	1,000	n. d.
UE nach SOC						
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)	0,610	**0,002**	0,366	0,408	0,088	0,153
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)	0,128	0,125	0,166	0,372	0,556	0,316
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Untersuchungen)	0,304	0,331	0,164	0,800	0,211	0,603

Endpunkte (Meta-Analyse)	ELTS-Score gemäß IRT	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)					
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	0,445	**0,007**	0,391	0,847	0,626	0,310
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Herzerkrankungen)	n. d.	1,000	n. d.	1,000	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC des Schweregrads ≥ 3 (Gefäßerkrankungen)	0,995	0,340	0,681	0,829	0,126	0,194
UE nach PT						
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Bauch aufgetrieben)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1,000	1,000
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alanin-aminotransferase erhöht)	0,615	0,077	0,991	0,532	0,951	0,874
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Alopezie)	0,572	0,624	0,124	0,781	0,854	0,056
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Aspartat-aminotransferase erhöht)	0,341	0,828	0,412	0,530	0,950	0,506
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Kreatinin im Blut erhöht)	0,582	0,811	0,272	1,000	0,496	0,123
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Knochenschmerzen)	1,000	0,829	0,242	0,456	1,000	0,947
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hyperbilirubinämie)	0,834	1,000	n. d.	n. d.	1,000	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypercholesterinämie)	0,723	0,151	0,729	0,969	0,930	0,975
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypertonie)	0,757	0,676	0,901	0,785	0,535	0,779
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypokaliämie)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1,000	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Hypophosphatämie)	0,894	0,712	0,204	1,000	1,000	1,000
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Muskelspasmen)	0,914	0,160	0,914	0,800	0,377	0,726
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ödem peripher)	0,583	0,459	0,314	0,403	0,563	0,281

Endpunkte (Meta-Analyse)	ELTS-Score gemäß IRT	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)					
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)	0,298	0,611	**0,007**	0,955	0,092	0,953
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag makulo-papulös)	0,993	1,000	0,269	0,666	0,499	0,970

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, IRT: Interactive Response Technology, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, UE: unerwünschtes Ereignis

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.

Tabelle 4-215: P-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Einzelstudien bei einem p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) < 0,05 in der Hauptanalyse und bei Endpunkten/Operationalisierungen, die nur in je einer der Studien erhoben wurden

Endpunkte (ASC4FIRST/ASC4START)	Studie	ELTS-Score gemäß IRT	ELTS-Score gemäß eCRF	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
		Interaktionstest: p-Werte[a] (Einzelstudien)						
Morbidität								
Zeit bis zum MMR	ASC4FIRST	0,354	0,512	0,076	0,242	0,874	0,323	0,622
	ASC4START	0,893	n. d.	n. d.	0,737	0,991	0,471	0,633
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen)	ASC4FIRST	0,874	0,859	0,739	0,272	0,117	0,472	0,079
	ASC4START	0,224	n. d.	n. d.	0,115	0,720	0,521	0,221
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte	ASC4FIRST	0,637	0,692	0,515	0,100	0,869	0,468	0,828
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Rollenfunktion)	ASC4FIRST	0,785	0,927	0,149	0,853	0,900	0,571	0,346
	ASC4START	0,964	n. d.	n. d.	0,711	0,868	0,157	0,230
Nebenwirkungen								
Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt	ASC4FIRST	0,942	0,979	**0,031**	0,785	0,729	0,912	0,865
	ASC4START	0,843	n. d.	n. d.	0,659	0,339	0,531	**0,005**

Endpunkte (ASC4FIRST/ASC4START)	Studie	ELTS-Score gemäß IRT	ELTS-Score gemäß eCRF	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
		Interaktionstest: p-Werte[a] (Einzelstudien)						
Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit)	ASC4FIRST	0,616	0,696	0,289	0,787	0,165	0,132	0,391
	ASC4START	0,736	n. d.	n. d.	0,766	0,748	0,773	**0,009**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Häufigkeit)	ASC4FIRST	0,345	0,256	0,618	0,301	0,623	0,088	0,999
	ASC4START	0,731	n. d.	n. d.	0,946	0,385	0,835	0,921
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (erhöhtes Schwitzen; Häufigkeit)	ASC4START	0,643	n. d.	n. d.	0,898	0,274	0,320	0,567
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung)	ASC4START	0,548	n. d.	n. d.	0,206	0,431	**0,043**	0,181
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Beeinträchtigung)	ASC4FIRST	0,966	0,989	0,154	0,164	0,057	0,213	0,141
	ASC4START	0,394	n. d.	n. d.	0,630	0,265	0,866	0,698
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung; Beeinträchtigung)	ASC4FIRST	0,382	0,403	0,197	0,284	0,635	0,752	0,573
	ASC4START	0,719	n. d.	n. d.	0,628	0,790	0,673	0,604
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad)	ASC4START	0,579	n. d.	n. d.	0,254	0,666	0,100	**0,036**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad)	ASC4FIRST	0,391	0,289	0,213	**0,039**	0,570	**0,013**	0,410
	ASC4START	0,945	n. d.	n. d.	0,953	0,379	0,902	0,873

Endpunkte (ASC4FIRST/ASC4START)	Studie	ELTS-Score gemäß IRT	ELTS-Score gemäß eCRF	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
		Interaktionstest: p-Werte[a] (Einzelstudien)						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (erhöhtes Schwitzen; Schweregrad)	ASC4START	0,834	n. d.	n. d.	0,280	0,113	0,716	0,896
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad)	ASC4FIRST	0,632	0,662	**0,045**	0,597	0,318	0,178	0,288
	ASC4START	0,192	n. d.	n. d.	0,878	0,436	0,269	0,357
UE								
UE von besonderem Interesse								
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Hepatotoxizität [einschl. Laborwerte])	ASC4FIRST	0,559	0,614	0,262	0,837	0,423	0,961	0,361
	ASC4START	0,539	n. d.	n. d.	0,475	0,561	0,821	0,368
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (ischämischen Herzerkrankungen)	ASC4START	0,967	n. d.	n. d.	0,991	0,889	0,812	0,385
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression)	ASC4START	0,946	n. d.	n. d.	0,827	0,246	0,632	0,380
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])	ASC4FIRST	0,107	0,120	**0,012**	0,072	0,083	0,779	0,108
	ASC4START	0,851	n. d.	n.d.	0,242	0,936	0,994	0,515
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Hepatotoxizität [einschl. Laborwerte]	ASC4FIRST	0,566	0,598	0,216	0,848	0,247	0,998	0,402
	ASC4START	0,698	n. d.	n.d.	0,397	0,692	0,944	0,355
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (ischämische Herzerkrankungen)	ASC4START	0,739	n. d.	n. d.	0,989	0,989	1,000	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression)	ASC4START	0,930	n. d.	n. d.	0,534	0,383	0,880	0,512
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression)	ASC4START	0,969	n. d.	n. d.	0,614	0,693	0,286	0,216
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Erythropenie])	ASC4FIRST	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,082	0,733	0,838
	ASC4START	n. d.	n. d.	n. d.	0,074	n. d.	1,000	n. d.

Endpunkte (ASC4FIRST/ASC4START)	Studie	ELTS-Score gemäß IRT	ELTS-Score gemäß eCRF	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
		Interaktionstest: p-Werte[a] (Einzelstudien)						
Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE von besonderem Interesse des Schweregrads (Myelosuppression)	ASC4START	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1,000	n. d.
UE nach SOC								
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths)	ASC4FIRST	0,999	0,999	0,808	0,218	0,992	0,404	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Leber- und Gallenerkrankungen)	ASC4START	0,701	n. d.	n. d.	0,531	0,622	0,880	0,225
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)	ASC4FIRST	0,552	0,263	0,703	0,726	**0,017**	0,347	0,106
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE nach SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)	ASC4FIRST	0,359	0,406	0,070	0,498	0,997	0,818	0,193
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE nach SOC (Untersuchungen)	ASC4START	0,903	n. d.	n. d.	0,069	0,516	0,663	0,117
Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	ASC4FIRST	0,741	0,772	n. d.	0,648	0,148	0,304	0,718
UE nach PT								
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Anämie)	ASC4FIRST	0,107	0,120	**0,012**	0,072	0,083	0,779	0,108
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Rückenschmerzen)	ASC4FIRST	0,918	0,867	0,509	0,544	0,195	0,866	1,000
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bilirubin im Blut erhöht)	ASC4START	0,968	n. d.	n. d.	0,515	1,000	0,517	0,235
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Diarrhö)	ASC4FIRST	0,640	0,569	0,151	0,811	0,109	0,246	0,146
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Gesichtsödem)	ASC4FIRST	n. d.	n. d.	1,000	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Übelkeit)	ASC4FIRST	0,199	0,351	0,310	0,674	0,568	0,916	0,459
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Periorbitalödem)	ASC4FIRST	0,780	0,758	1,000	n. d.	0,994	n. d.	n. d.
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE nach PT (Anämie)	ASC4FIRST	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,082	0,733	0,838

Endpunkte (ASC4FIRST/ASC4START)	Studie	ELTS-Score gemäß IRT	ELTS-Score gemäß eCRF	Vor Randomisierung ausgewählter TKI	Geschlecht	Abstammung	Altersgruppe	Geografische Region
		Interaktionstest: p-Werte[a] (Einzelstudien)						
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE nach PT (Neutropenie)	ASC4FIRST	0,834	0,844	0,599	0,585	0,194	0,737	0,980

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, IRT: Interactive Response Technology, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, UE: unerwünschtes Ereignis

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.

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. Des Weiteren werden die Subgruppenanalysen zu den Sensitivitätsanalysen nur im Anhang 4-G zu Modul 4 dargestellt. Darüber hinaus wurden keine Subgruppenanalysen für ergänzend dargestellte Endpunkte durchgeführt. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G zu Modul 4 zu entnehmen.

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.

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu den Subgruppenanalysen sind jeweils nur die Ergebnisse aus den relevanten Analysen dargestellt. Die nicht relevanten Ergebnisse können dem Anhang 4-G zu Modul 4 entnommen werden.

Die Subgruppenanalysen erfolgten analog zu den Auswertungen der Hauptanalyse. Wurde in der Hauptanalyse die Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, werden nun die Subgruppenanalysen der Meta-Analyse betrachtet. Wurden in der Hauptanalyse die Einzelstudien zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, werden nun die Subgruppenanalysen der Einzelstudien betrachtet. Wurden in der Hauptanalyse sowohl die Einzelstudien als auch die Meta-Analyse betrachtet (aufgrund von nicht berechenbaren Heterogenitätstests), werden nun die Subgruppenanalysen der Einzelstudien und der Meta-Analyse betrachtet.

Die Subgruppenanalyse aus der Meta-Analyse ist für einen Endpunkt relevant, wenn die beiden folgenden Kriterien zutreffen:

- p-Wert des Heterogenitätstests der Hauptanalyse (p_H) für den Endpunkt ist ≥ 0,05 und
- p-Wert des Interaktionstests der Subgruppenanalyse in der Meta-Analyse ist < 0,05.

Die Subgruppenanalyse aus den Einzelstudien ist für einen Endpunkt relevant, wenn die beiden folgenden Kriterien zutreffen:

- p-Wert des Heterogenitätstests der Hauptanalyse (p_H) für den Endpunkt ist < 0,05 und
- mindestens ein p-Wert der Interaktionstests der Subgruppenanalysen aus der Analyse der Einzelstudien ist < 0,05.

Die Subgruppenanalyse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse ist für einen Endpunkt relevant, wenn die beiden folgenden Kriterien zutreffen:

- p-Wert des Heterogenitätstests der Hauptanalyse (p_H) für den Endpunkt ist nicht berechenbar und
- mindestens ein p-Wert der Interaktionstests aus der Subgruppenanalyse der Einzelstudien oder der Meta-Analyse ist < 0,05.

4.3.1.3.16.1 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

Meta-Analyse

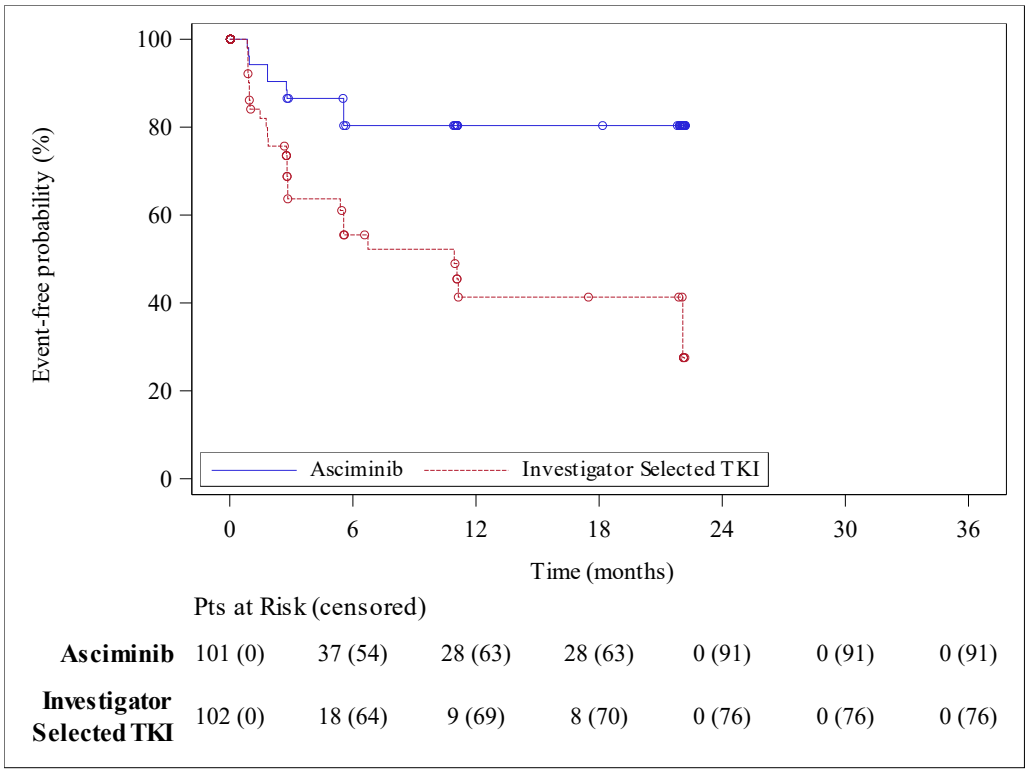
Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 481)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Übelkeit und Erbrechen (MID=10)								
Vor Randomisierung ausgewählter TKI								
(Interaktionstest: p = 0,048)								
Imatinib	10/101 (9,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/102 (25,5)	10,9 [2,8; 22,1]	0,26	[0,12; 0,56]	<0,001	n. b.
Nilotinib	47/339 (13,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	57/333 (17,1)	n.b. [22,1; n.b.]	0,79	[0,53; 1,16]	0,213	0,688
Dasatinib	5/41 (12,2)	n.b. [6,0; n.b.]	6/42 (14,3)	n.b. [1,8; n.b.]	0,41	[0,10; 1,75]	0,237	n. b.

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 481)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Appetitverlust (MID=10)								
Abstammung								
(Interaktionstest: p = 0,021)								
Asiatisch	16/128 (12,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	38/132 (28,8)	n.b. [22,1; n.b.]	0,32	[0,18; 0,59]	<0,001	0,630
Weiß	30/333 (9,0)	22,2 [22,1; n.b.]	32/320 (10,0)	n.b. [22,2; n.b.]	0,88	[0,53; 1,46]	0,557	0,756
Sonstige	4/20 (20,0)	7,6 [2,0; n.b.]	2/25 (8,0)	11,1 [2,8; n.b.]	2,16	[0,18; 25,80]	0,588	n. b.
Obstipation (MID=10)								
Geografische Region								
(Interaktionstest: p = 0,044)								
Europa ohne Deutschland	34/202 (16,8)	n.b. [21,4; n.b.]	31/203 (15,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,89	[0,54; 1,47]	0,740	0,544
Deutschland	2/91 (2,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/68 (10,3)	2,8 [0,9; n.b.]	0,15	[0,03; 0,77]	0,005	n. b.
Sonstige	44/188 (23,4)	n.b. [18,2; n.b.]	57/206 (27,7)	n.b. [11,1; n.b.]	0,70	[0,47; 1,05]	0,161	0,654

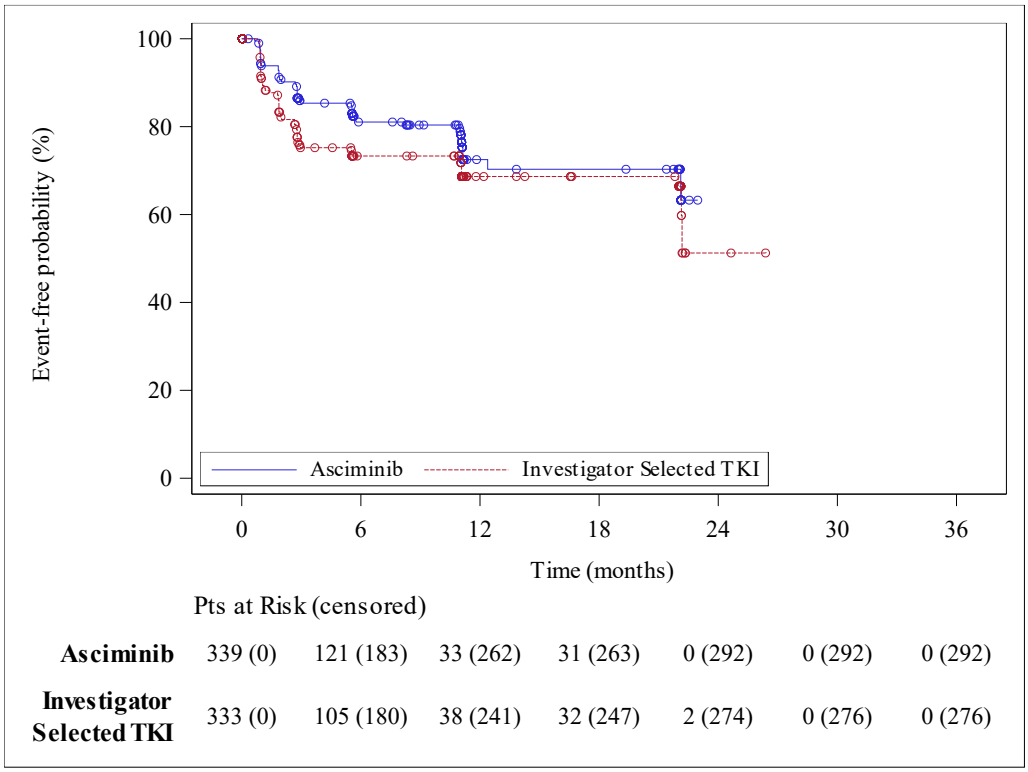
Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 481)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p_H-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT).
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors vor Randomisierung ausgewählter TKI wurden nur die Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählte TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)



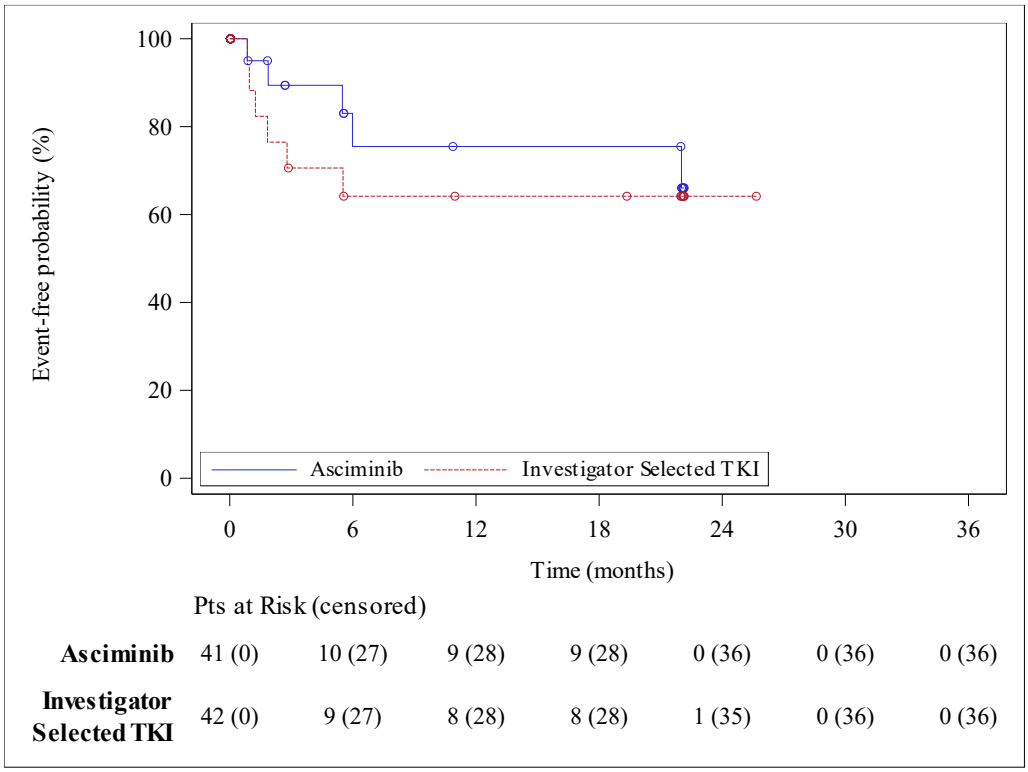
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-672: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-673: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse

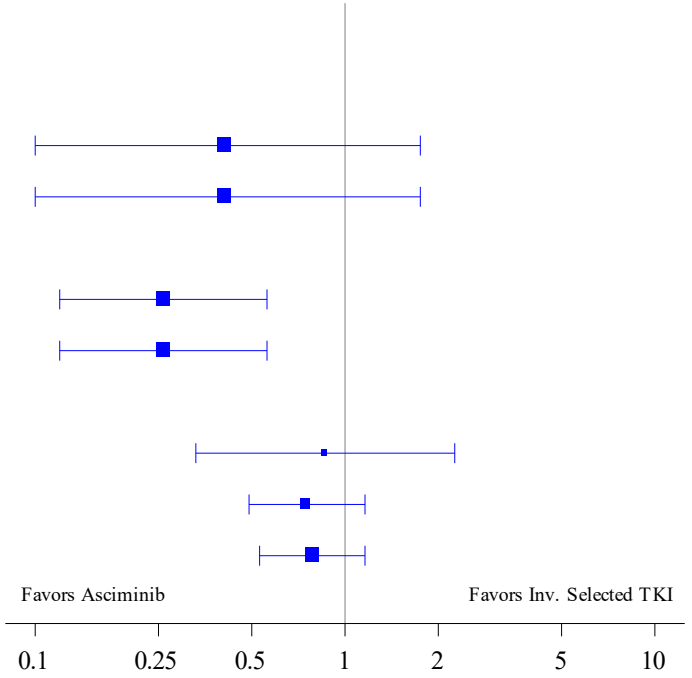


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-674: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse

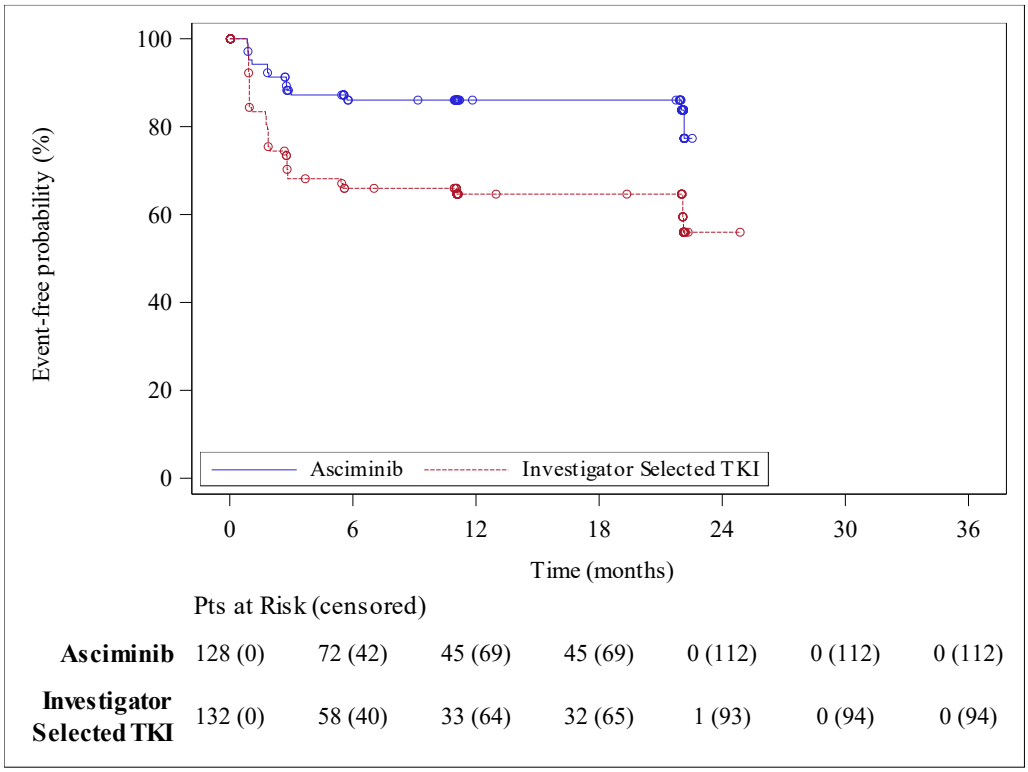
Nausea and vomiting (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Pre-randomization selection of TKI	**n/N**	**n/N**			
Dasatinib					
ASC4FIRST	5/41	6/42	0.41	0.10; 1.75	0.237
Pooled Analysis	5/41	6/42	0.41	0.10; 1.75	0.237
Imatinib					
ASC4FIRST	10/101	26/102	0.26	0.12; 0.56	<0.001
Pooled Analysis	10/101	26/102	0.26	0.12; 0.56	<0.001
Nilotinib					
ASC4FIRST	8/55	10/49	0.86	0.33; 2.26	0.975
ASC4START	39/284	47/284	0.75	0.49; 1.16	0.176
Pooled Analysis	47/339	57/333	0.79	0.53; 1.16	0.213



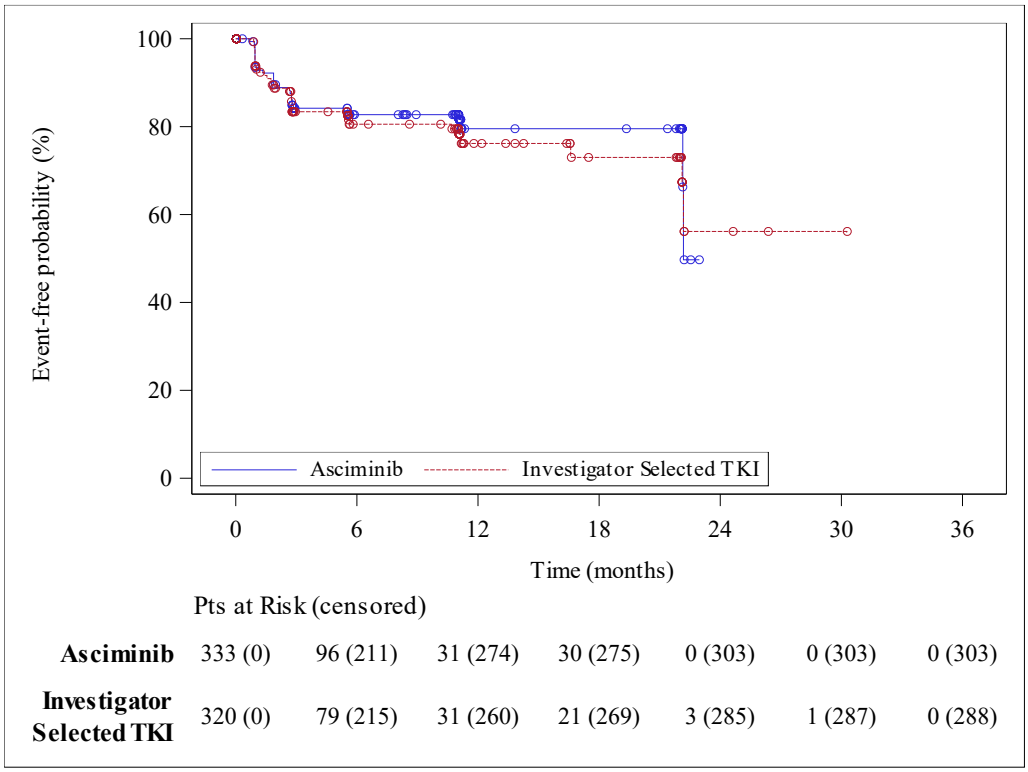
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-675: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



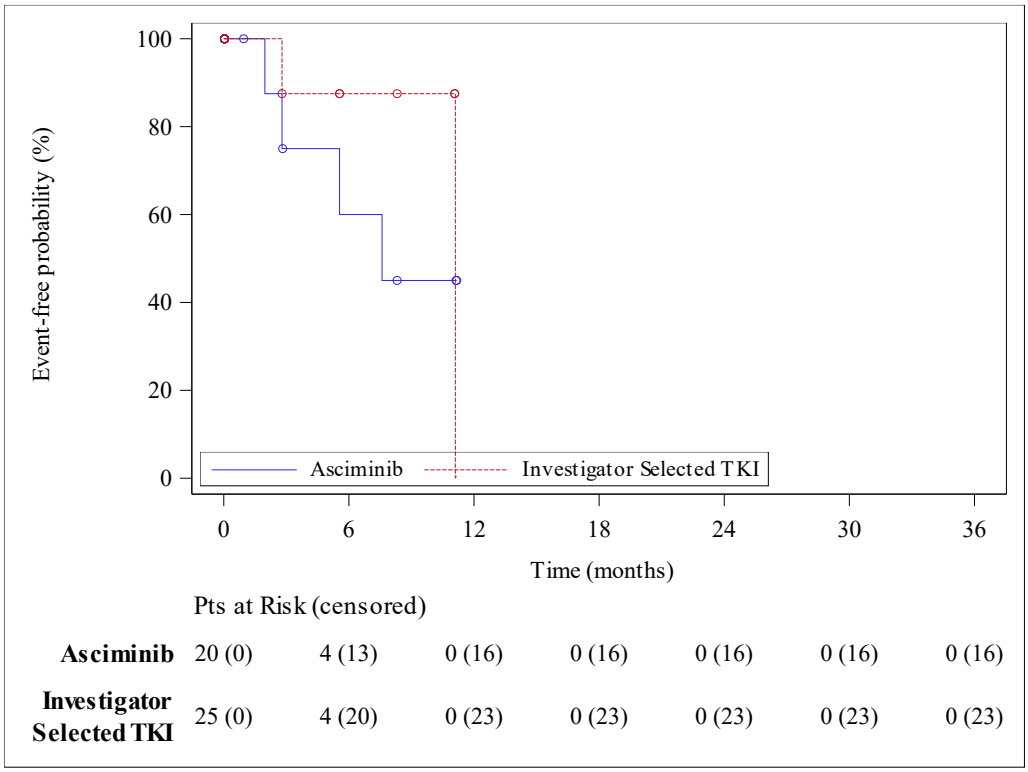
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-676: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ nach Subgruppe „Abstammung: Asiatisch“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

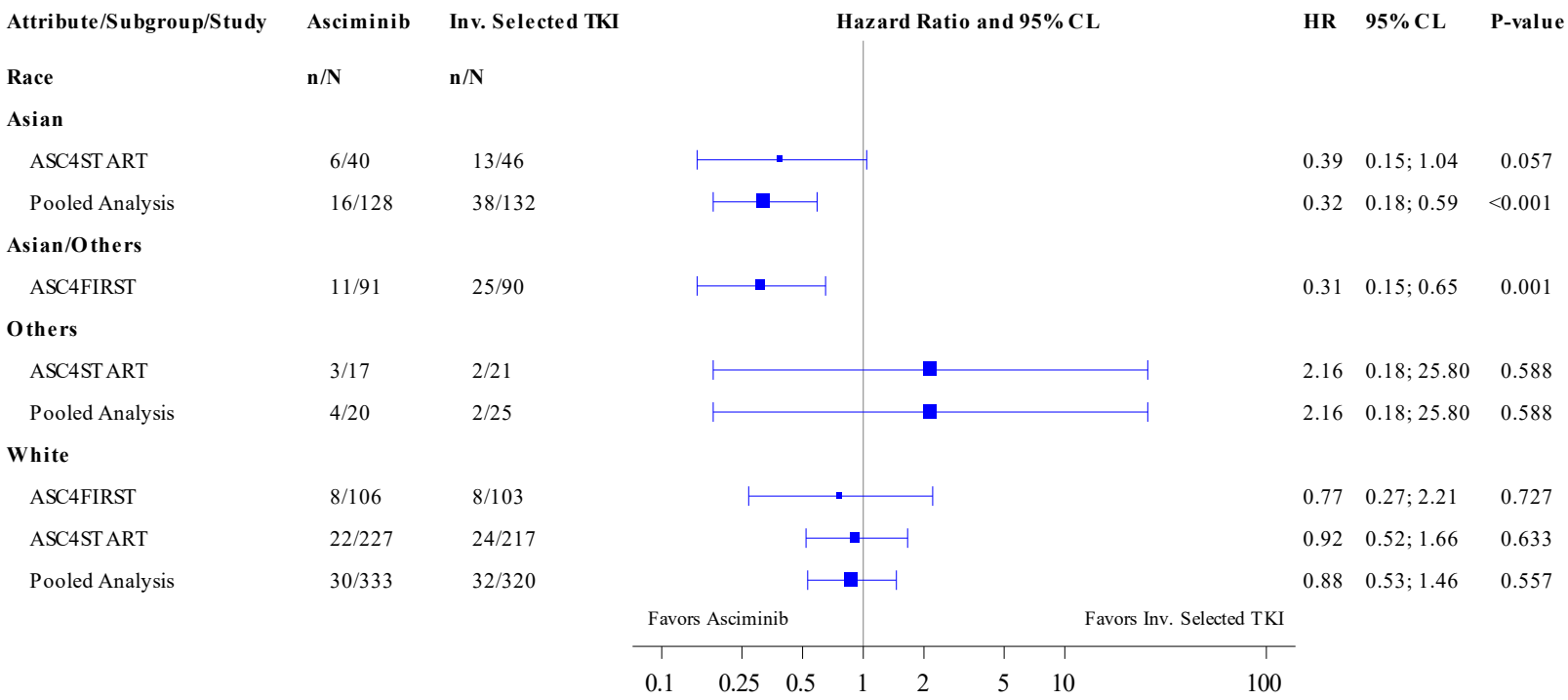
Abbildung 4-677: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ nach Subgruppe „Abstammung: Weiß“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

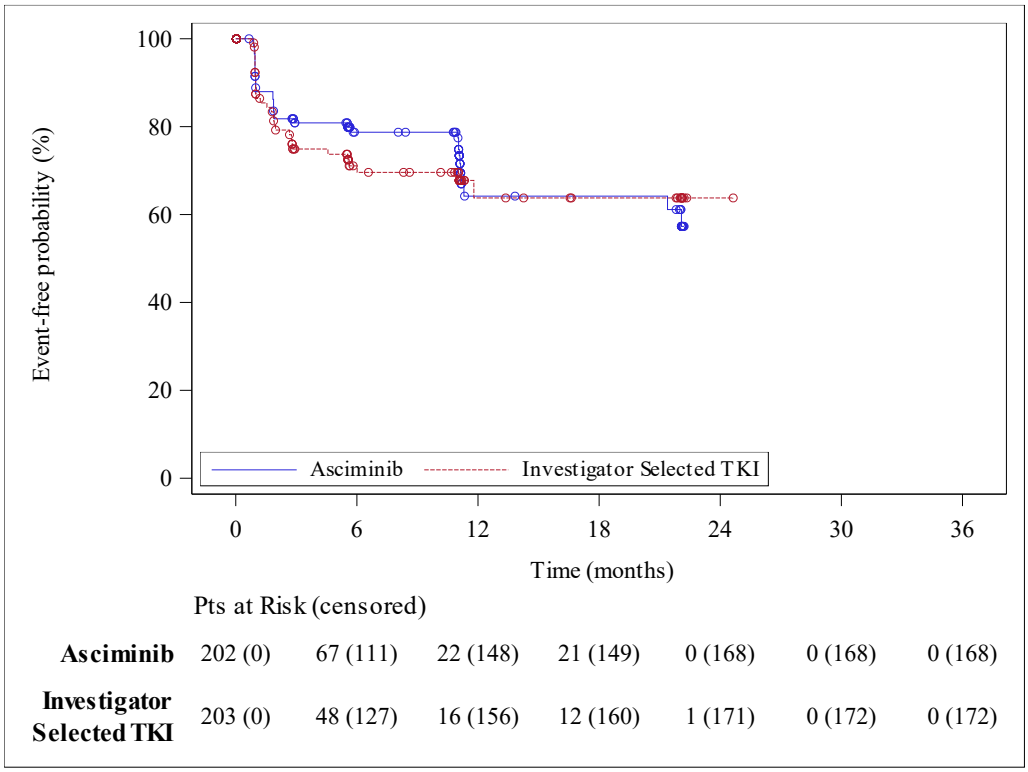
Abbildung 4-678: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ nach Subgruppe „Abstammung: Andere“ – Meta-Analyse

Appetite loss (MID=10)



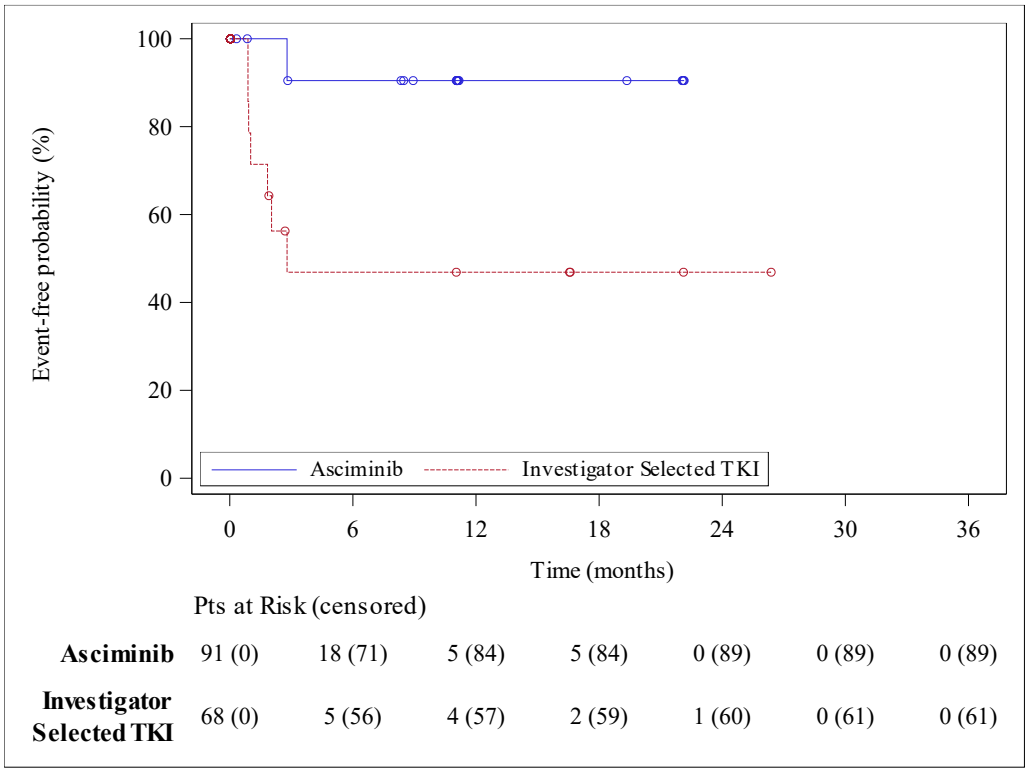
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-679: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ nach Subgruppe „Abstammung“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



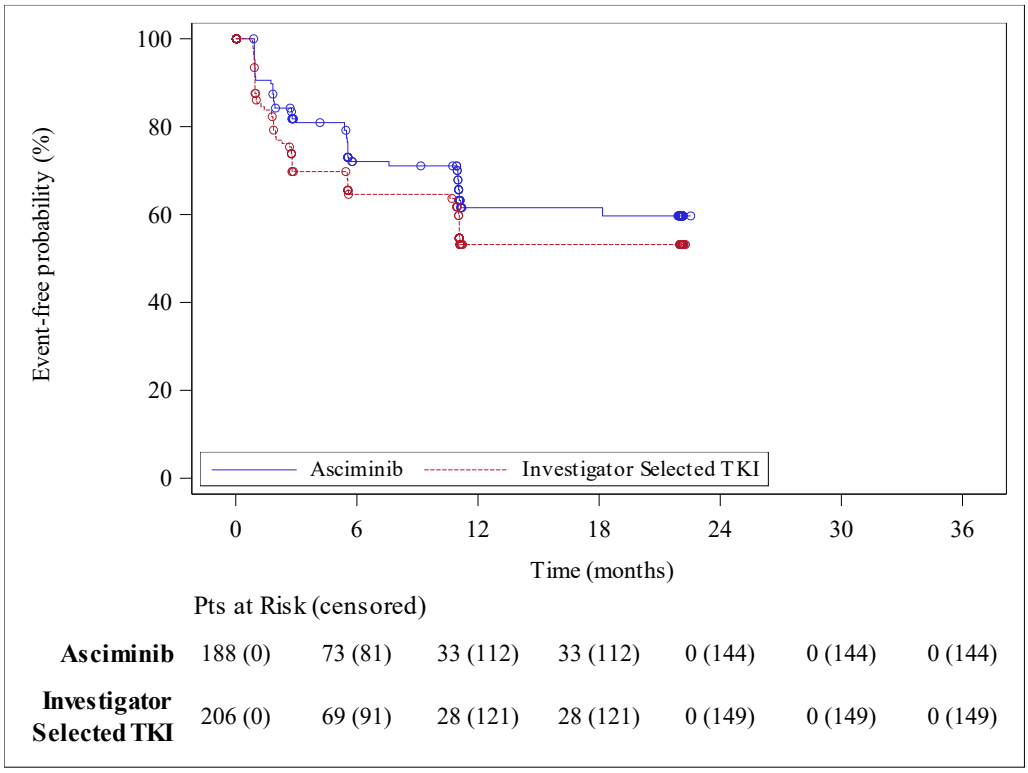
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-680: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-681: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – Meta-Analyse

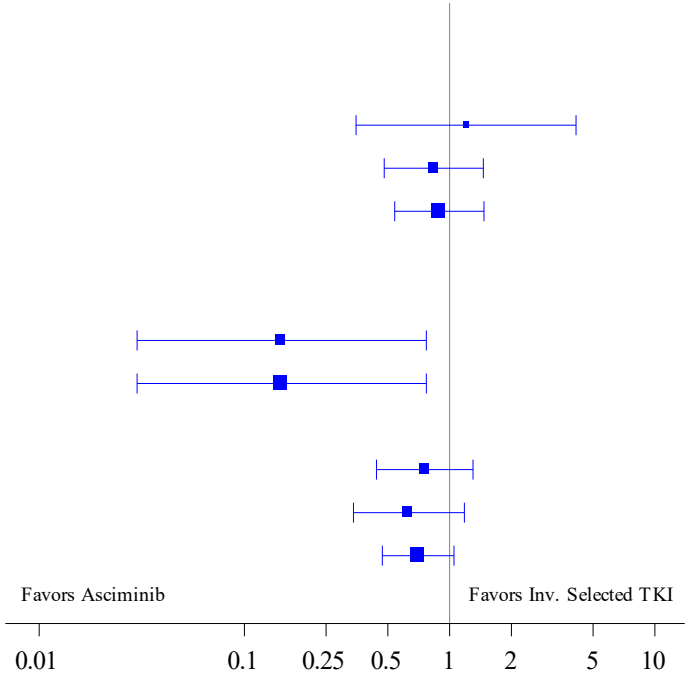


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-682: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – Meta-Analyse

Constipation (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Geographic region	**n/N**	**n/N**			
Europe excluding Germany					
ASC4FIRST	9/64	4/62	1.21	0.35; 4.13	0.713
ASC4START	25/138	27/141	0.84	0.48; 1.46	0.589
Pooled Analysis	34/202	31/203	0.89	0.54; 1.47	0.740
Germany					
ASC4FIRST	0/19	0/15	N.E.	N.E.; N.E.	N.E.
ASC4START	2/72	7/53	0.15	0.03; 0.77	0.005
Pooled Analysis	2/91	7/68	0.15	0.03; 0.77	0.005
Others					
ASC4FIRST	27/114	31/116	0.76	0.44; 1.30	0.434
ASC4START	17/74	26/90	0.63	0.34; 1.18	0.216
Pooled Analysis	44/188	57/206	0.70	0.47; 1.05	0.161



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-683: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ nach Subgruppe „Geografische Region“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten, für die Imatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Nilotinib oder Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Appetitverlust)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei asiatischen Patienten. Bei Patienten mit weißer Hautfarbe oder bei Patienten anderer Abstammung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Obstipation)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten aus Deutschland. Bei Patienten aus Europa ohne Deutschland oder aus sonstigen geografischen Regionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden für die beschriebenen Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da die p-Werte der Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 sind.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.16.2 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

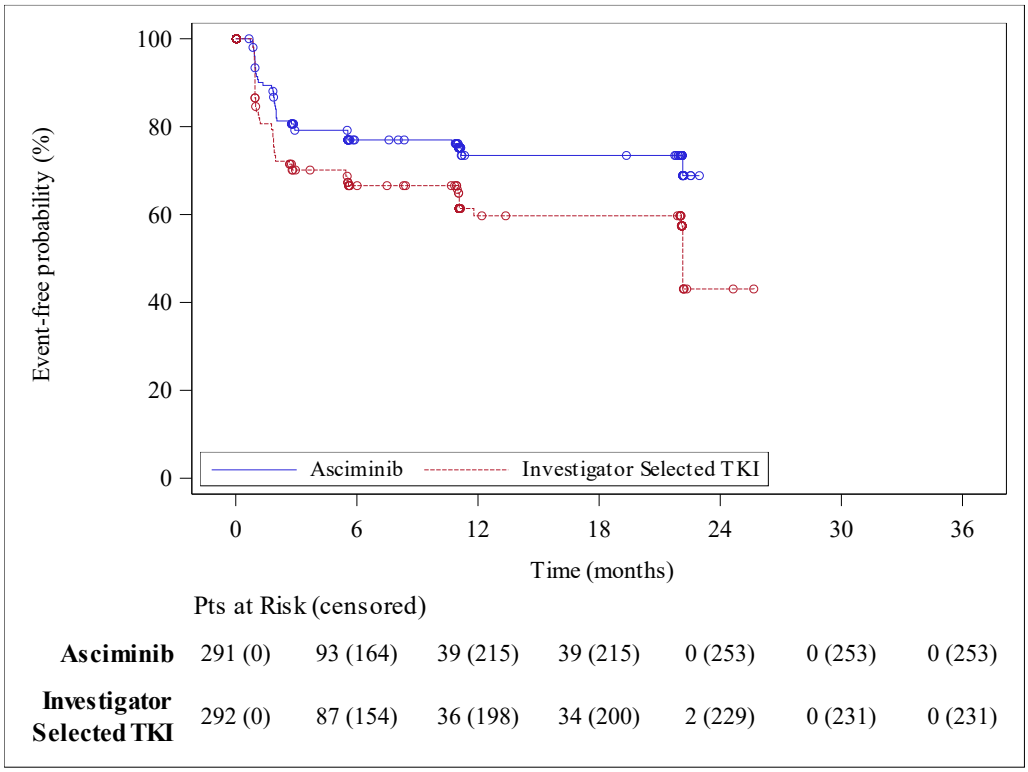
Meta-Analyse

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 481)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Körperliche Funktionsfähigkeit (MID=10)								
Stratifizierungsfaktor: ELTS-Score gemäß IRT								
(Interaktionstest: p = 0,049)								
Niedrig	38/291 (13,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	61/292 (20,9)	22,1 [22,1; n.b.]	0,58	[0,38; 0,87]	0,008	0,513
Mittel	27/129 (20,9)	n.b. [11,1; n.b.]	23/128 (18,0)	n.b. [11,1; n.b.]	0,94	[0,54; 1,66]	0,810	0,083
Hoch	9/61 (14,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/57 (5,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,34	[0,62; 8,75]	0,147	0,994
Altersgruppen								
(Interaktionstest: p = 0,045)								
18 – < 65 Jahre	62/390	n.b. [n.b.; n.b.]	74/397	22,1 [22,1; n.b.]	0,77	[0,55; 1,08]	0,142	0,080

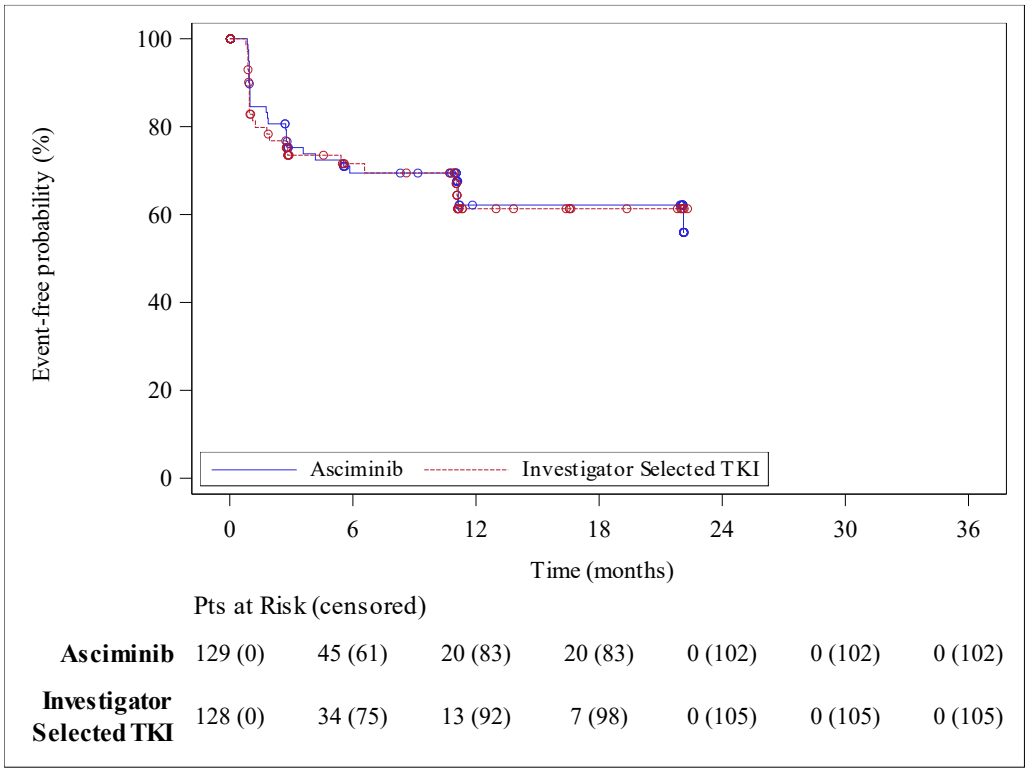
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen				Vergleich			
	Asciminib (N = 481)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)		HR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]				
	(15,9)		(18,6)					
65 – < 75 Jahre	6/72	n.b. [n.b.; n.b.]	11/53	n.b. [1,9; n.b.]	0,35	[0,12; 0,98]	0,036	0,629
	(8,3)		(20,8)					
>= 75 Jahre	6/19	11,1 [0,9; n.b.]	2/27	n.b. [5,4; n.b.]	6,86	[0,78; 60,13]	0,050	0,998
	(31,6)		(7,4)					

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Falls nicht mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe oder nicht mehr als 10 Ereignisse pro Subgruppe pro Behandlungsarm vorhanden waren, wurden keine Subgruppenanalysen für das entsprechende Attribut durchgeführt.
Falls pro Behandlungsarm nicht mehr als 10 Ereignisse pro Subgruppe auftraten, wurde keine Cox-PH-Hazard-Analyse durchgeführt.
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT).
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors ELTS-Score gemäß IRT wurden nur die Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählte TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)



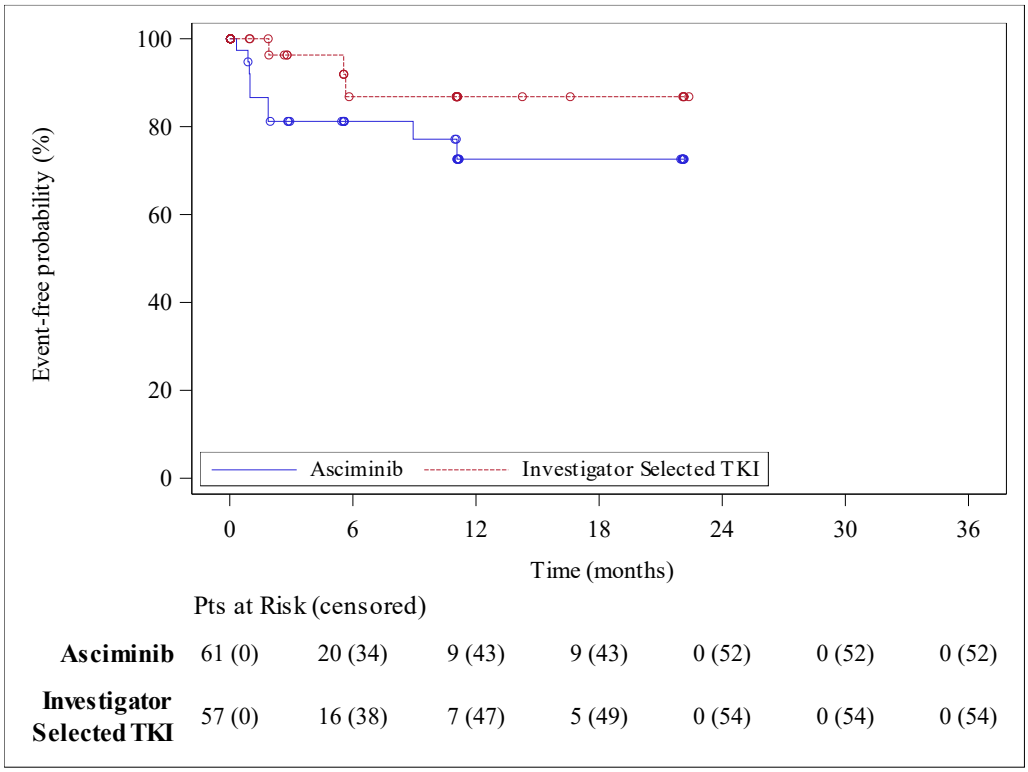
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-684: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT: Niedrig“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

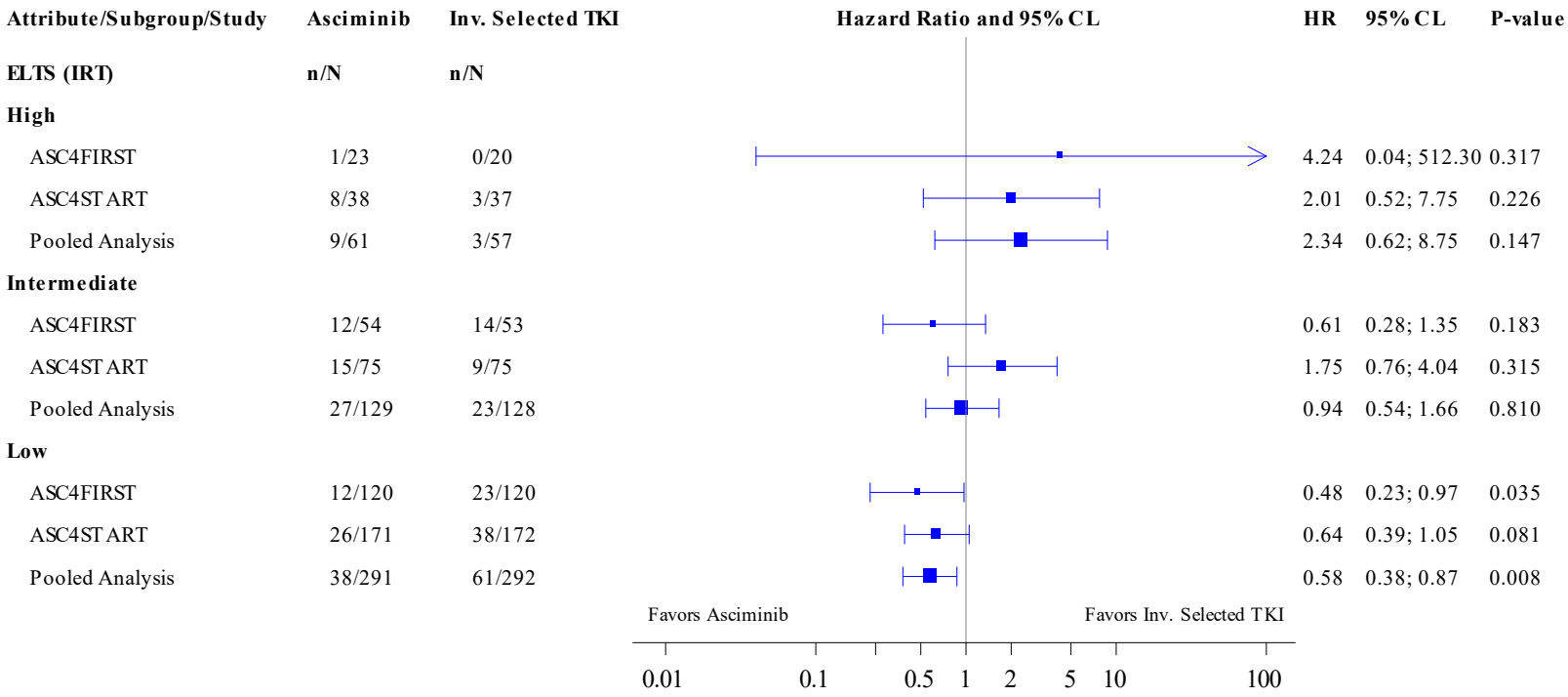
Abbildung 4-685: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT: Mittel“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

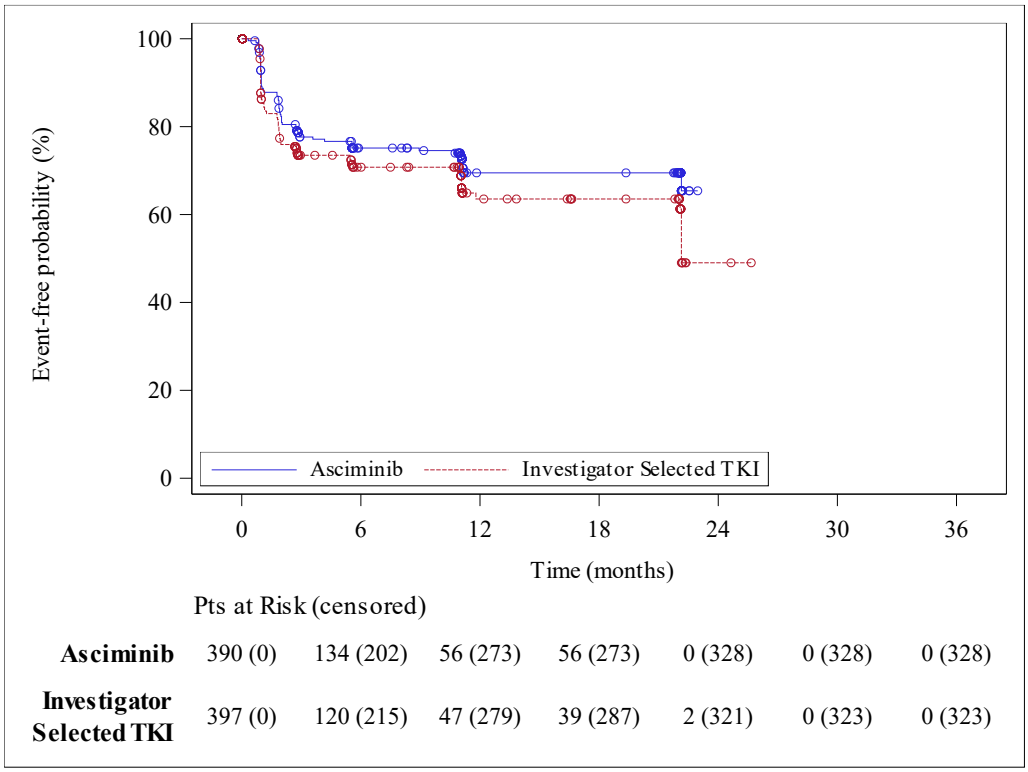
Abbildung 4-686: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT: Hoch“ – Meta-Analyse

Physical functioning (MID=10)



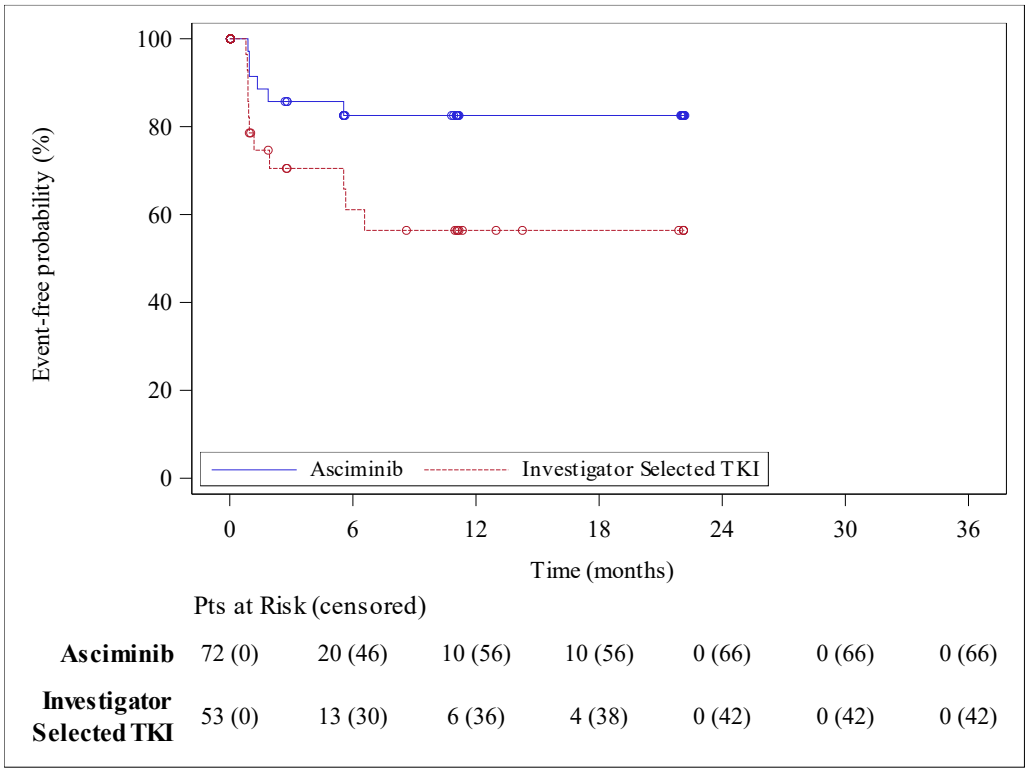
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-687: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



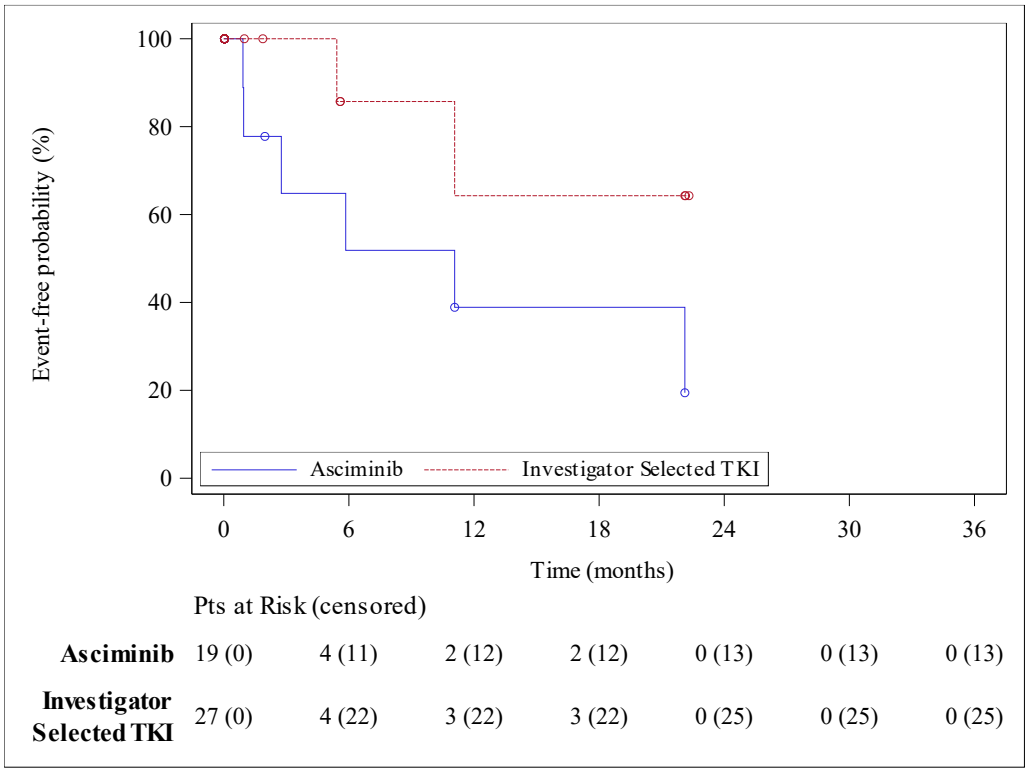
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-688: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen: 18 - < 65 Jahre“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-689: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen: 65 - < 75 Jahre“ – Meta-Analyse

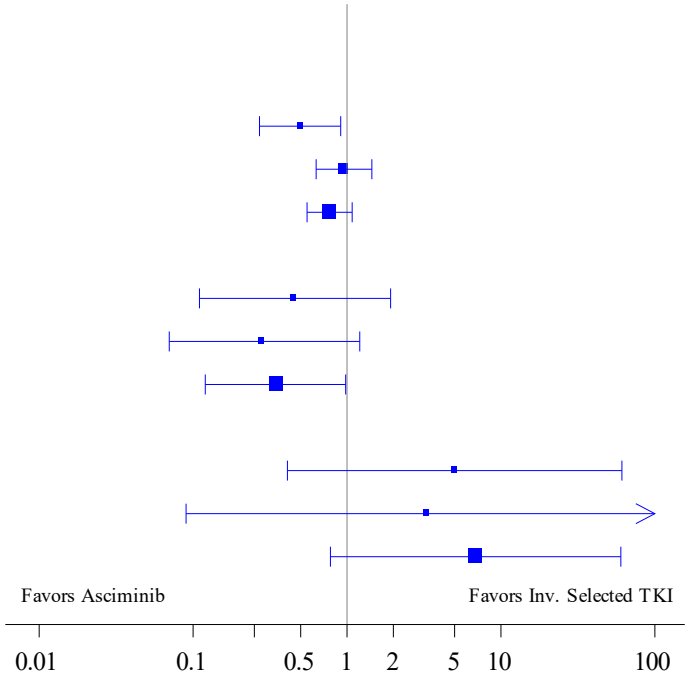


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-690: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen: ≥ 75 Jahre“ – Meta-Analyse

Physical functioning (MID=10)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Age groups	**n/N**	**n/N**			
18 - < 65 years					
ASC4FIRST	18/153	29/150	0.50	0.27; 0.91	0.023
ASC4START	44/237	45/247	0.95	0.63; 1.45	0.853
Pooled Analysis	62/390	74/397	0.77	0.55; 1.08	0.142
65 - < 75 years					
ASC4FIRST	3/34	6/29	0.45	0.11; 1.92	0.232
ASC4START	3/38	5/24	0.28	0.07; 1.21	0.071
Pooled Analysis	6/72	11/53	0.35	0.12; 0.98	0.036
>= 75 years					
ASC4FIRST	4/10	2/14	5.00	0.41; 61.09	0.132
ASC4START	2/9	0/13	3.29	0.09; 121.85	0.199
Pooled Analysis	6/19	2/27	6.86	0.78; 60.13	0.050



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-691: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Körperliche Funktionsfähigkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (körperliche Funktionsfähigkeit)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Stratifizierungsfaktor ELTS-Score gemäß IRT. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten mit einem niedrigen ELTS-Score. Bei Patienten mit einem mittleren oder hohen ELTS-Score zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (körperliche Funktionsfähigkeit)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten im Alter von 65 – < 75 Jahren. Bei Patienten im Alter von 18 – < 65 Jahren oder im Alter von ≥ 75 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da die p-Werte der Heterogenitätstests für die beschriebenen Subgruppenanalysen in der Hauptanalyse ≥ 0,05 sind.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

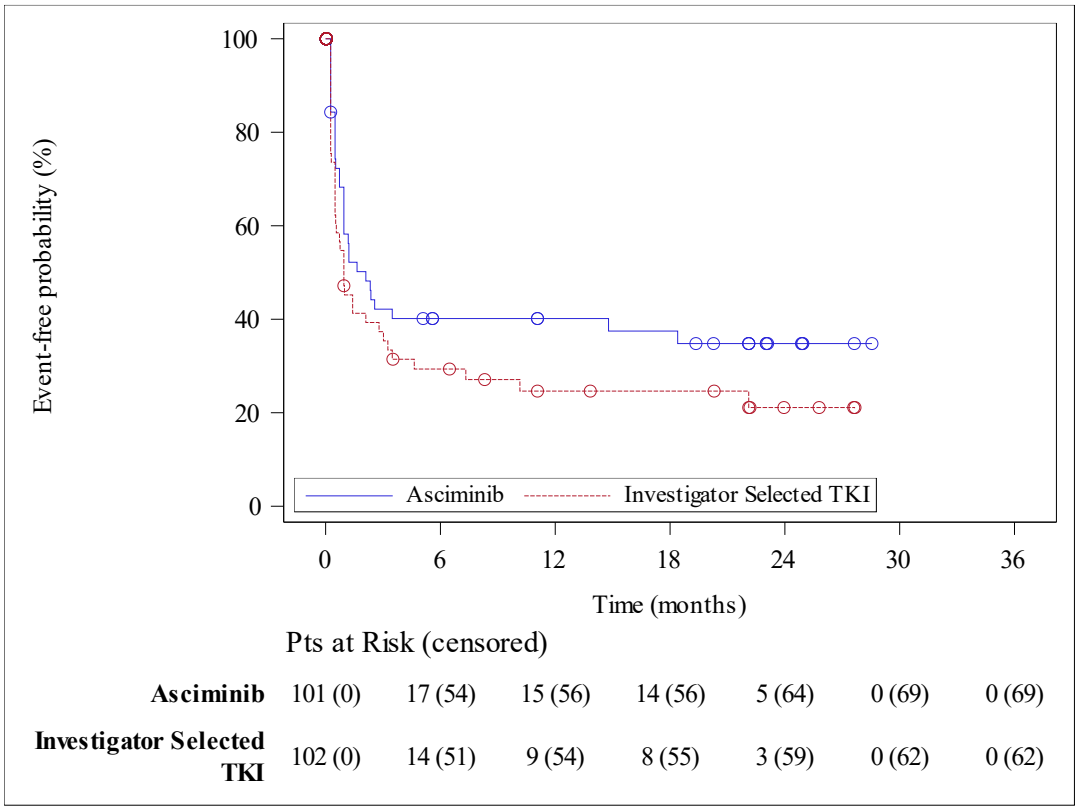
4.3.1.3.16.3 Patientenberichtete Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 – RCT

ASC4FIRST

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen				Vergleich		
	Asciminib (N = 197)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)		HR	[95%-KI]	p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]			
Vor Randomisierung ausgewählter TKI							
(Interaktionstest: p = 0,031)							
Imatinib	32/101 (31,7)	2,1 [1,0; 18,4]	40/102 (39,2)	1,0 [0,5; 3,0]	0,65	[0,40; 1,04]	0,105
Nilotinib	9/55 (16,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/49 (46,9)	0,7 [0,3; 1,9]	0,23	[0,10; 0,52]	<0,001
Dasatinib	12/41 (29,3)	3,3 [0,5; n.b.]	14/42 (33,3)	0,7 [0,3; 6,5]	0,57	[0,25; 1,29]	0,223

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasst zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und den Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgwählter TKI (IRT).
Für die Subgruppen ELTS gemäß IRT und ELTS gemäß eCRF wurde nur der Stratifizierungsfaktor vor Randomisierung ausgewählter TKI im Modell verwendet. Für die Subgruppe vor Randomisierung ausgewählter TKI wurde nur der Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) im Modell verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024

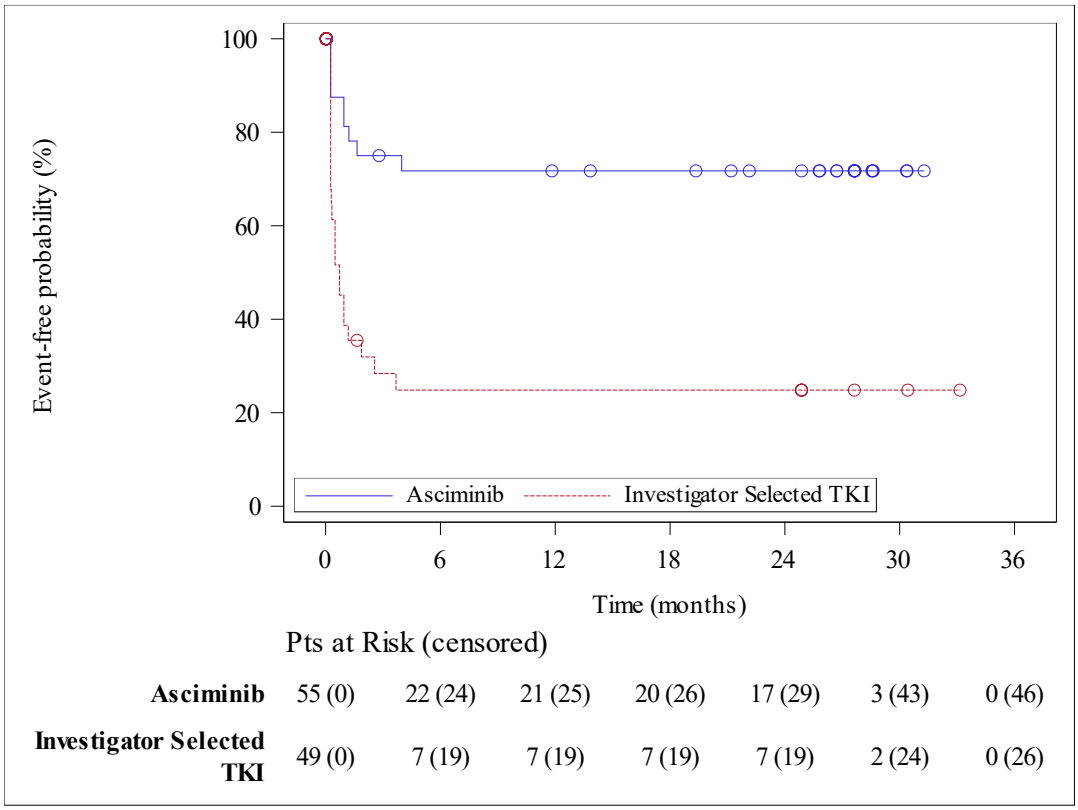


Pts at Risk (censored)

Asciminib	101 (0)	17 (54)	15 (56)	14 (56)	5 (64)	0 (69)	0 (69)
Investigator Selected TKI	102 (0)	14 (51)	9 (54)	8 (55)	3 (59)	0 (62)	0 (62)

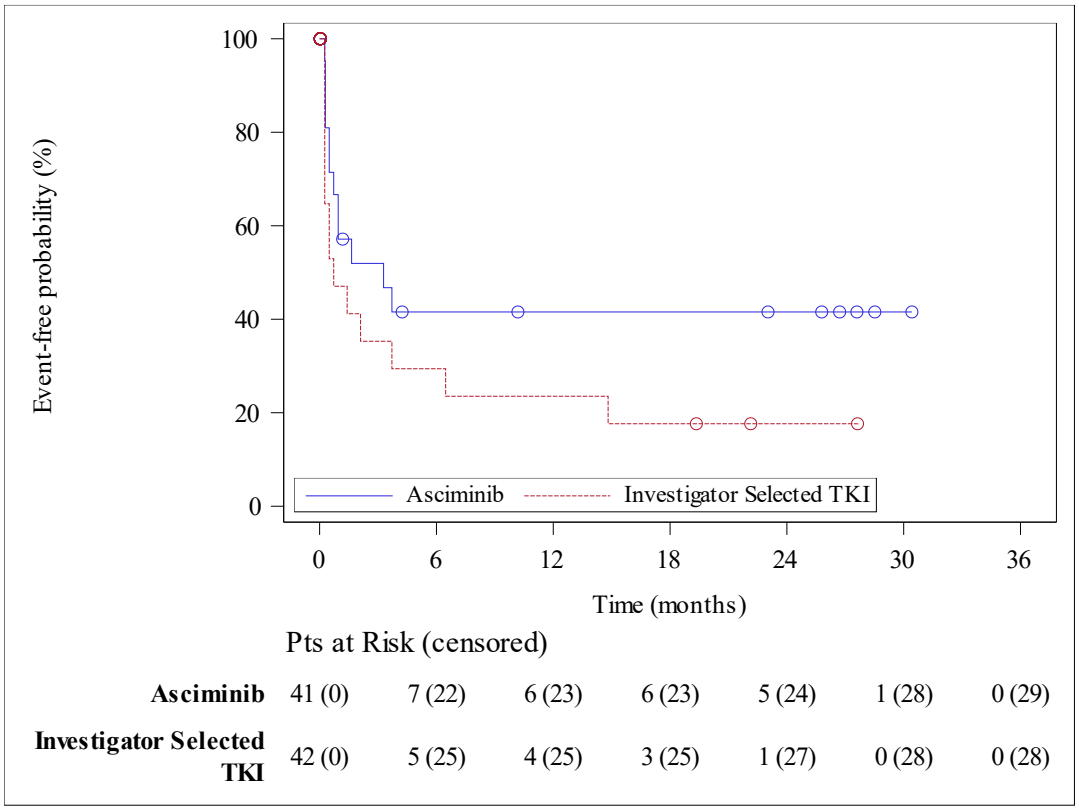
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-692: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-693: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

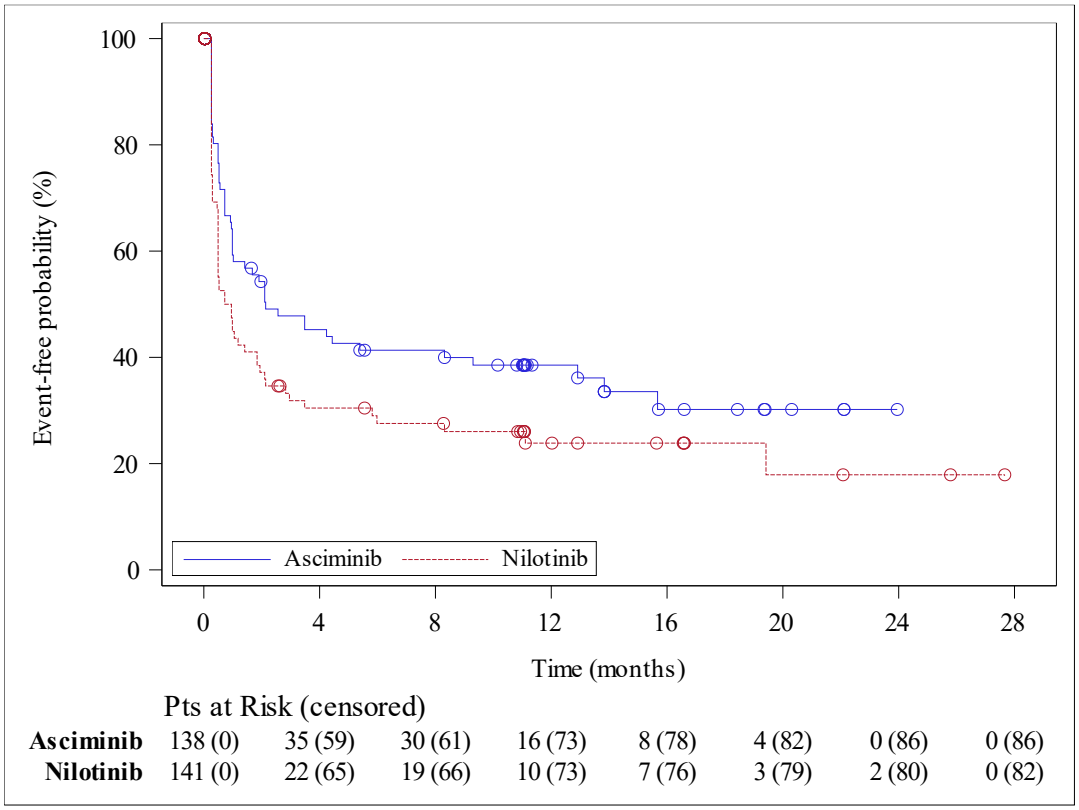
Abbildung 4-694: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4START)

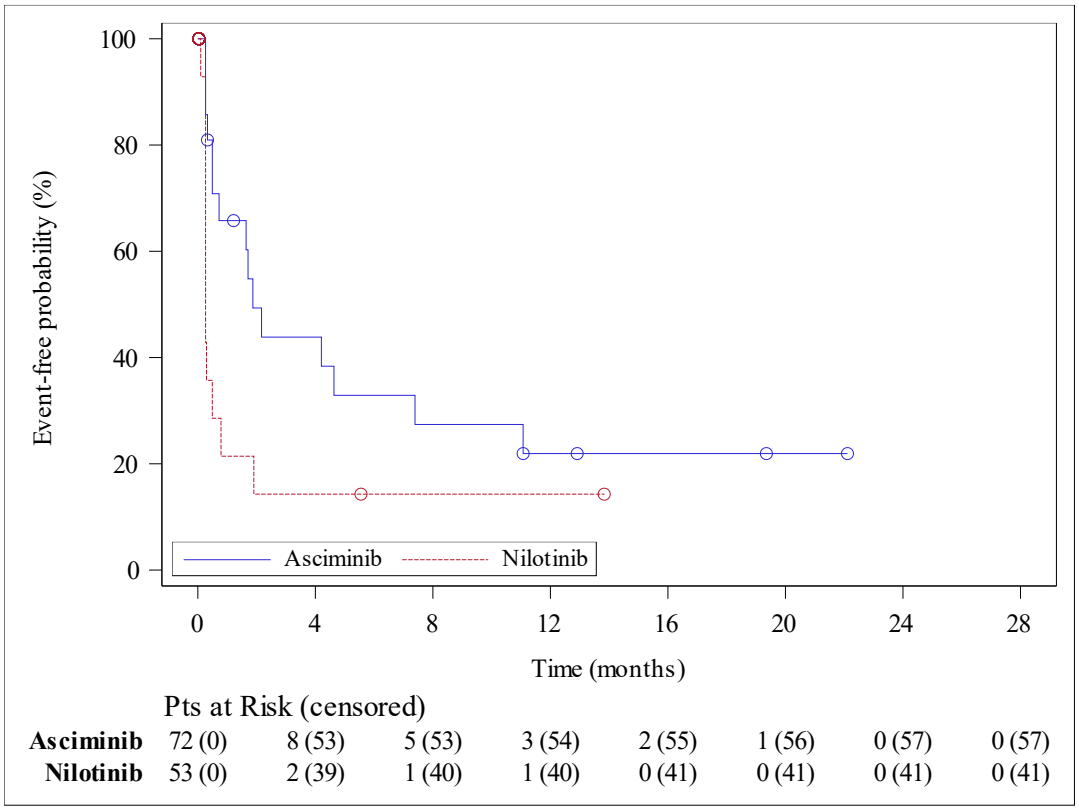
ASC4START	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**		
	Asciminib (N = 284)		**Nilotinib (N = 284)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**			
FACT-GP5 (MID=1)							
Geografische Region							
(Interaktionstest: p = 0,005)							
Europa ohne Deutschland	52/138 (37,7)	2,1 [1,0; 9,3]	59/141 (41,8)	0,8 [0,5; 1,8]	0,66	[0,45; 0,97]	0,047
Deutschland	15/72 (20,8)	1,9 [0,5; 7,4]	12/53 (22,6)	0,3 [0,3; 0,8]	0,36	[0,15; 0,87]	0,035
Sonstige	36/74 (48,6)	1,9 [1,0; 11,0]	29/90 (32,2)	11,1 [2,8; n.b.]	1,50	[0,91; 2,48]	0,065

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Für die Subgruppe des Stratifizierungsfaktor (ELTS auf Basis auf IRT) wurde kein Stratifizierungsfaktor in das Cox-PH-Modell aufgenommen und es wurde ein nicht stratitifizierter Log-Rank-Test durchgeführt.
Die Referenzgruppe im (stratifizierten) Cox-Proportional-Hazard-Modell ist Nilotinib.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

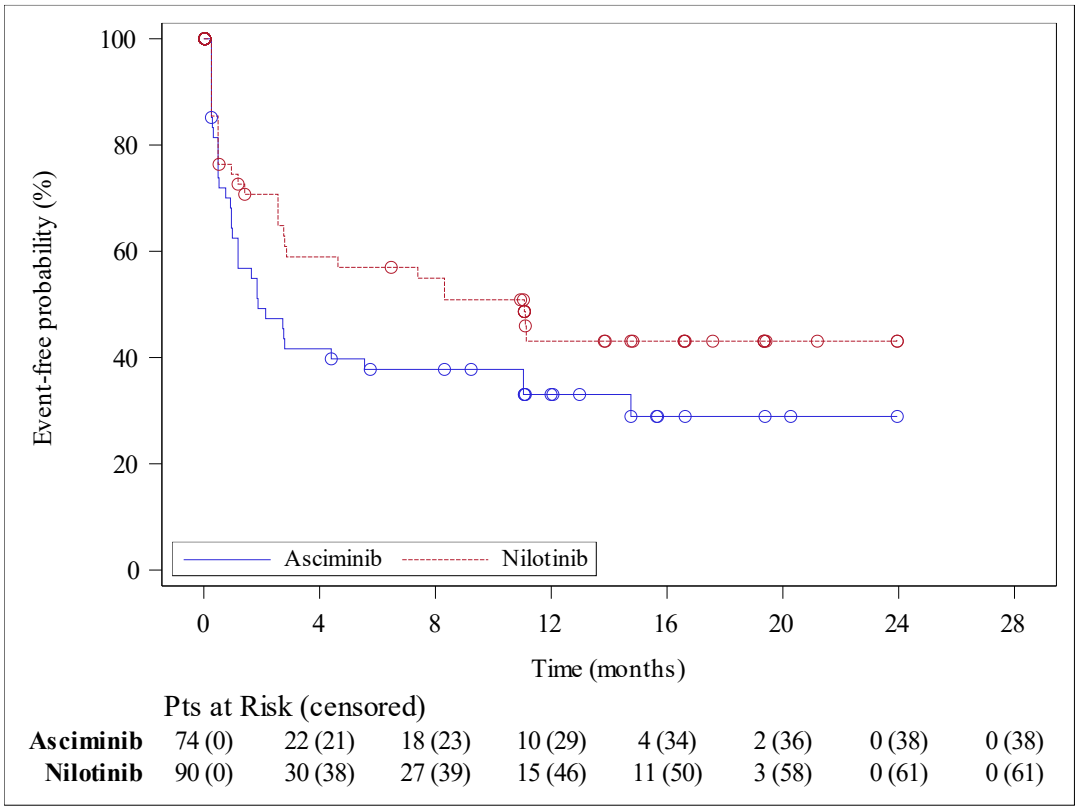
Abbildung 4-695: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – ASC4START



Pts at Risk (censored)								
Asciminib	72 (0)	8 (53)	5 (53)	3 (54)	2 (55)	1 (56)	0 (57)	0 (57)
Nilotinib	53 (0)	2 (39)	1 (40)	1 (40)	0 (41)	0 (41)	0 (41)	0 (41)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-696: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-697: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – ASC4START

Zusammenfassung der Ergebnisse

ASC4FIRST

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ aus der ASC4FIRST-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten, für die Nilotinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Imatinib oder Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da Nilotinib der einzige Komparator in der Studie ASC4START ist, konnte in der Studie ASC4START für dieses Subgruppenmerkmal keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

ASC4START

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt“ aus der ASC4START-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Nilotinib sowohl bei Patienten aus Deutschland als auch bei Patienten aus Europa ohne Deutschland. Bei Patienten aus anderen geografischen Regionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest aus der ASC4FIRST-Studie ergab hingegen keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.16.4 Patientenberichtete, symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE – RCT

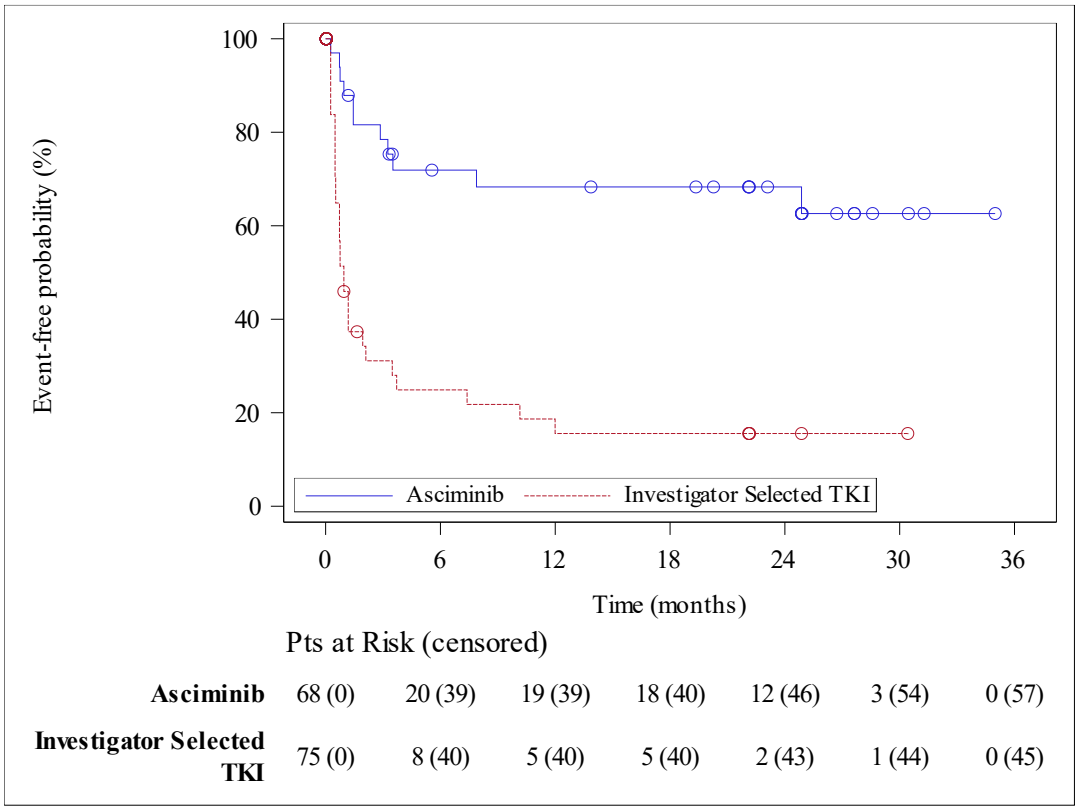
ASC4FIRST

Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen				Vergleich		
	Asciminib (N = 197)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)		HR	[95%-KI]	p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]			
Ödeme – Schweregrad (MID=1)							
Geschlecht							
(Interaktionstest: p = 0,039)							
Weiblich	11/68 (16,2)	n.b. [7,9; n.b.]	30/75 (40,0)	1,0 [0,5; 1,9]	0,21	[0,10; 0,45]	<0,001
Männlich	23/129 (17,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/118 (29,7)	4,9 [1,4; n.b.]	0,52	[0,30; 0,89]	0,016
Altersgruppen							
(Interaktionstest: p = 0,013)							
18 – < 65 Jahre	27/153 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	47/150 (31,3)	2,1 [1,2; 13,8]	0,37	[0,22; 0,60]	<0,001
65 – < 75 Jahre	3/34 (8,8)	n.b. [1,9; n.b.]	14/29 (48,3)	1,0 [0,5; 3,9]	0,12	[0,03; 0,56]	0,001
>= 75 Jahre	4/10 (40,0)	1,7 [0,3; n.b.]	4/14 (28,6)	2,9 [1,0; n.b.]	1,33	[0,21; 8,37]	0,933
Juckreiz – Schweregrad (MID=1)							
Vor Randomisierung ausgewählter TKI							
(Interaktionstest: p = 0,045)							
Imatinib	32/101 (31,7)	2,8 [1,2; 10,2]	31/102 (30,4)	5,6 [2,8; 24,0]	1,47	[0,88; 2,46]	0,439
Nilotinib	16/55 (29,1)	n.b. [1,2; n.b.]	23/49 (46,9)	2,3 [0,5; 7,3]	0,49	[0,25; 0,96]	0,052
Dasatinib	12/41 (29,3)	3,7 [0,5; n.b.]	11/42 (26,2)	1,4 [0,3; n.b.]	0,78	[0,32; 1,90]	0,636

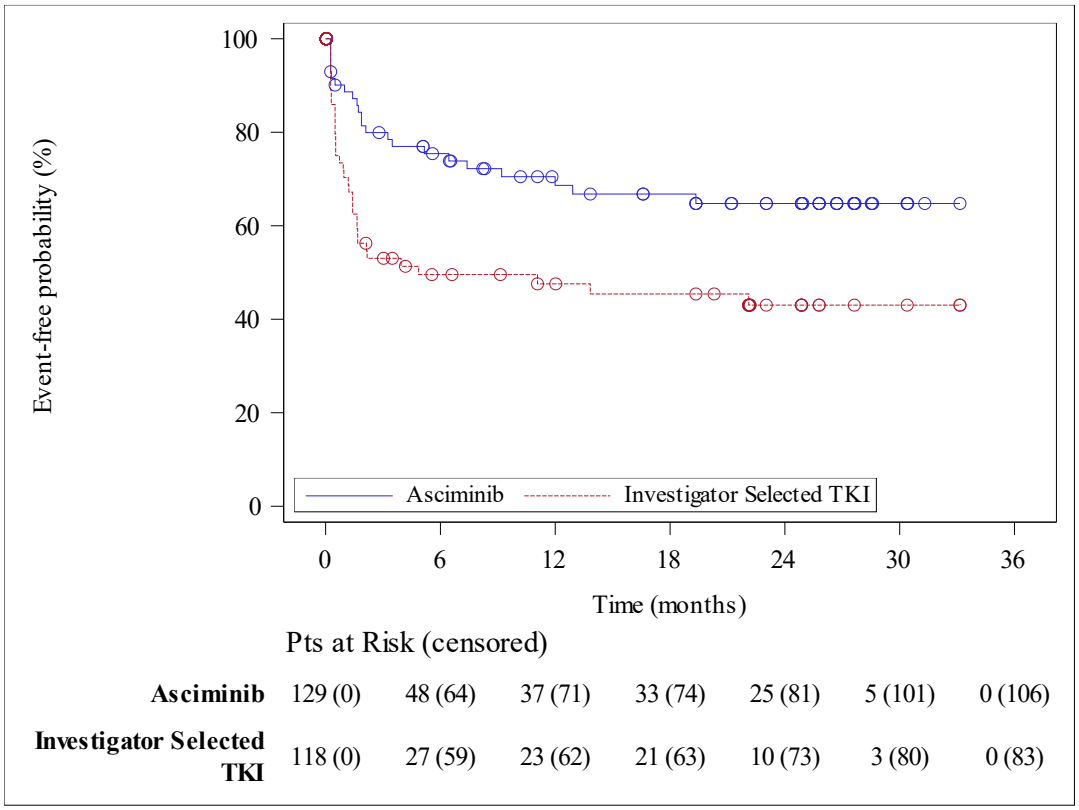
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen				Vergleich		
	Asciminib (N = 197)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 193)		HR	[95%-KI]	p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]			

eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Falls nicht mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe vorhanden waren oder nicht mehr als 10 Ereignisse pro Subgruppe pro Behandlungsarm aufgetreten sind, wurden keine Subgruppenanalysen für das entsprechende Attribut durchgeführt.
Wenn pro Behandlungsarm nicht mehr als 10 Ereignisse pro Subgruppe aufgetreten sind, wird kein Cox-PH-Hazard-Analyse durchgeführt.
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasst zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und den Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgwähltem TKI (IRT).
Für die Subgruppen ELTS gemäß IRT und ELTS gemäß eCRF wurde nur der Stratifizierungsfaktor vor Randomisierung ausgewählter TKI im Modell verwendet. Für die Subgruppe vor Randomisierung ausgewählter TKI wurde nur der Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) im Modell verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählte TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



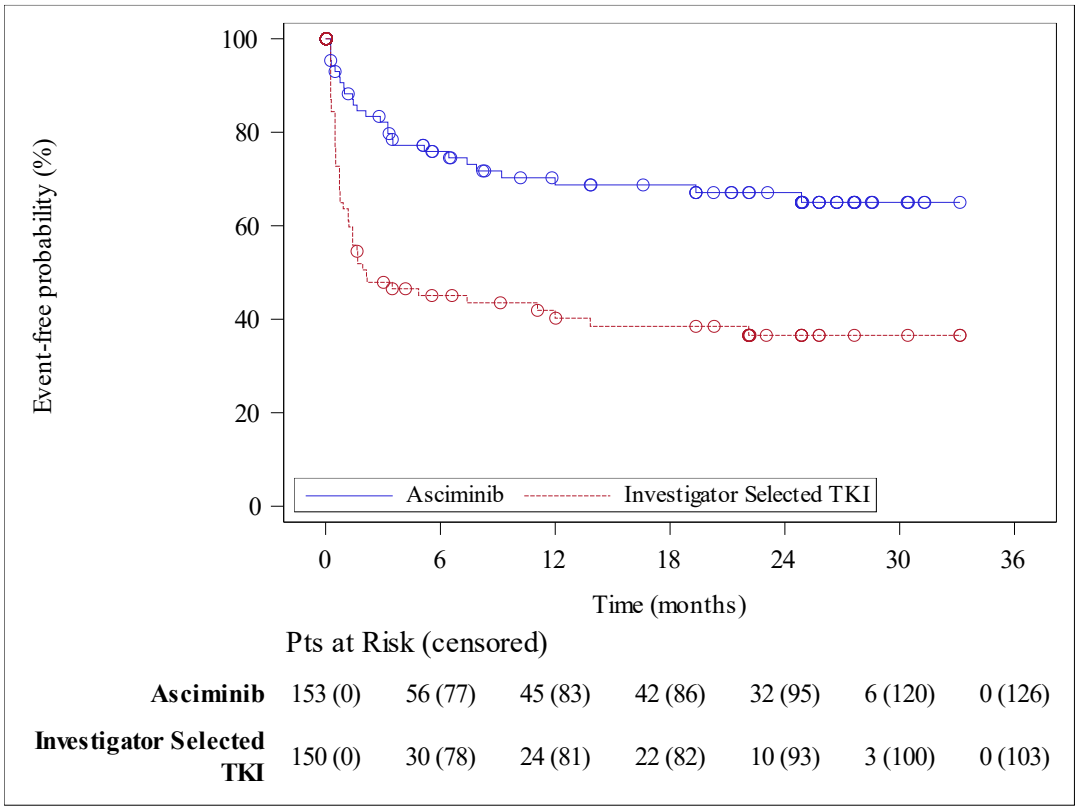
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-698: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – ASC4FIRST



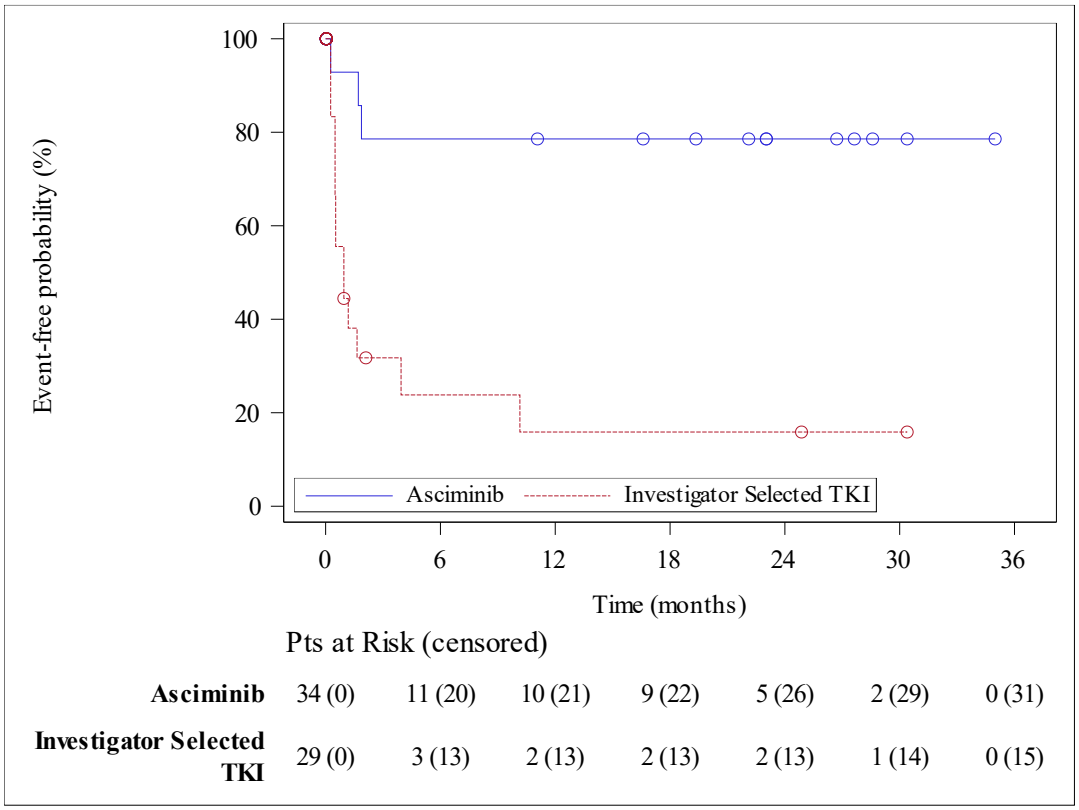
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-699: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – ASC4FIRST



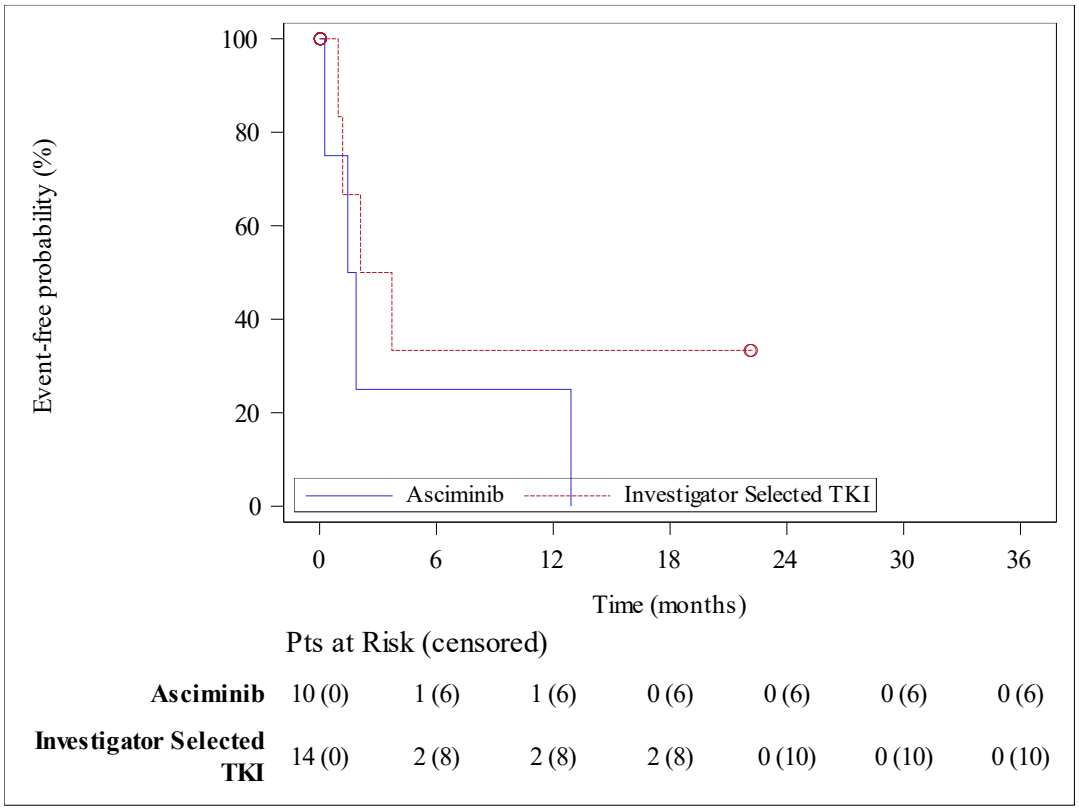
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-700: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Altersgruppen: 18 – < 65 Jahre“ – ASC4FIRST



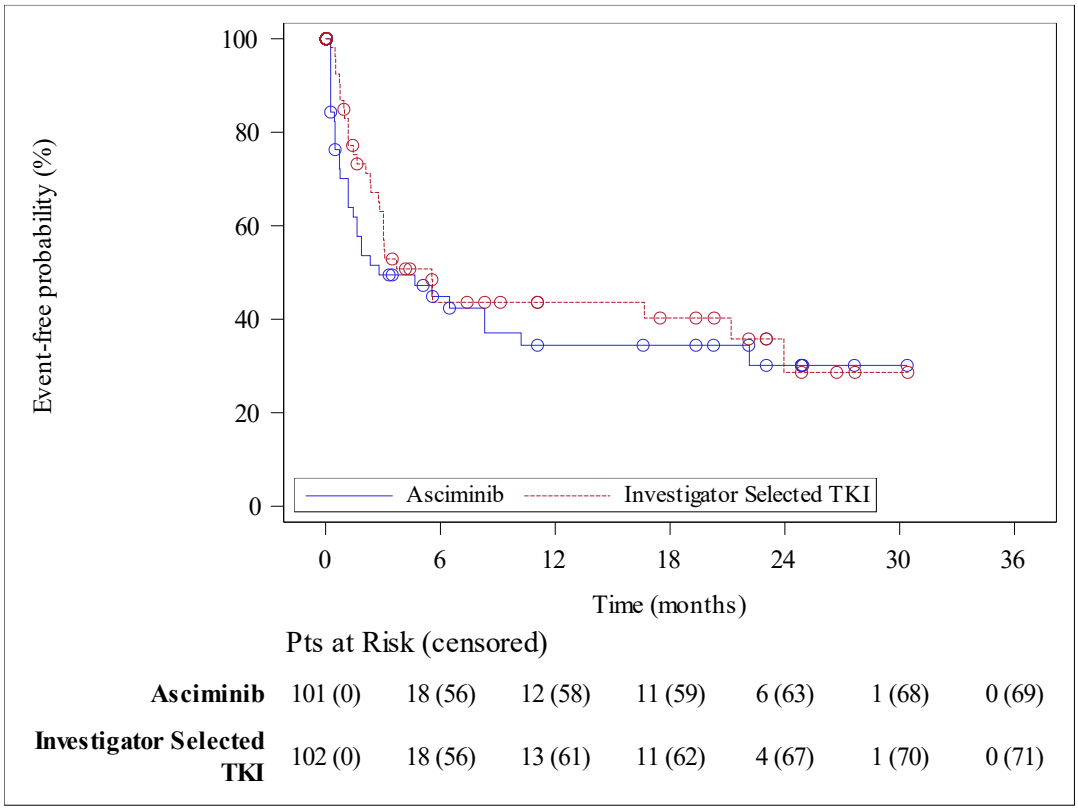
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-701: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Altersgruppen: 65 – < 75 Jahre“ – ASC4FIRST



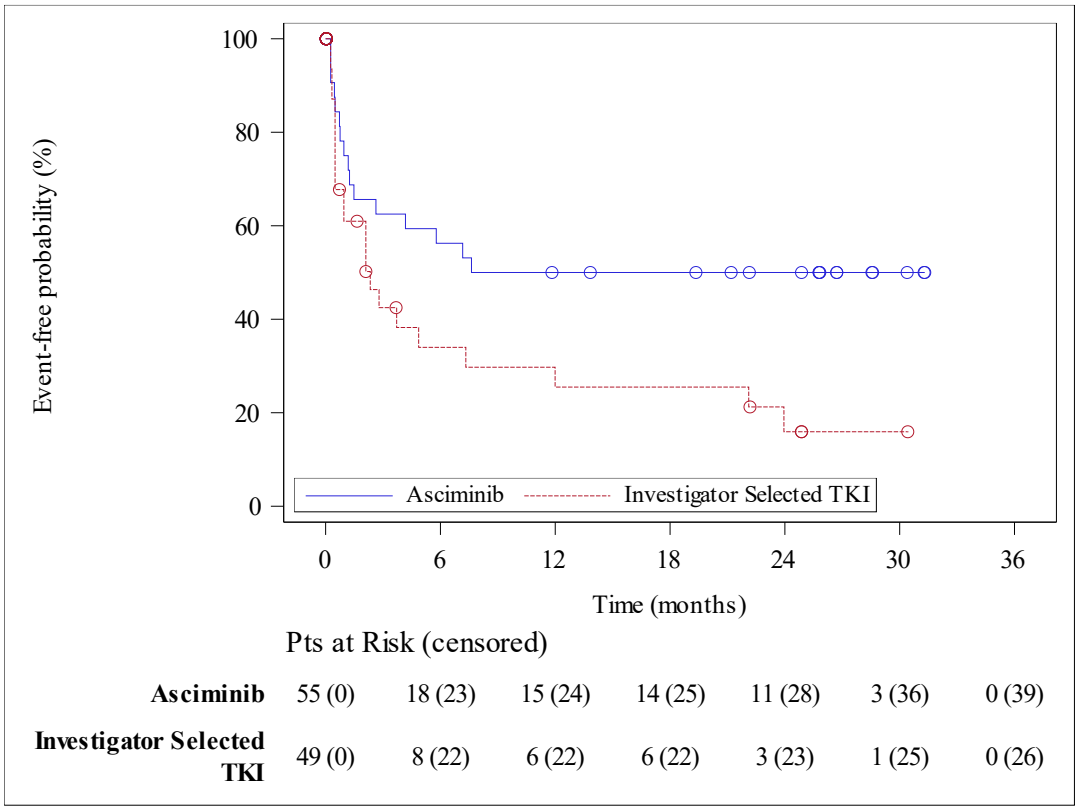
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-702: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad“ nach Subgruppe „Altersgruppen: ≥ 75 Jahre“ – ASC4FIRST



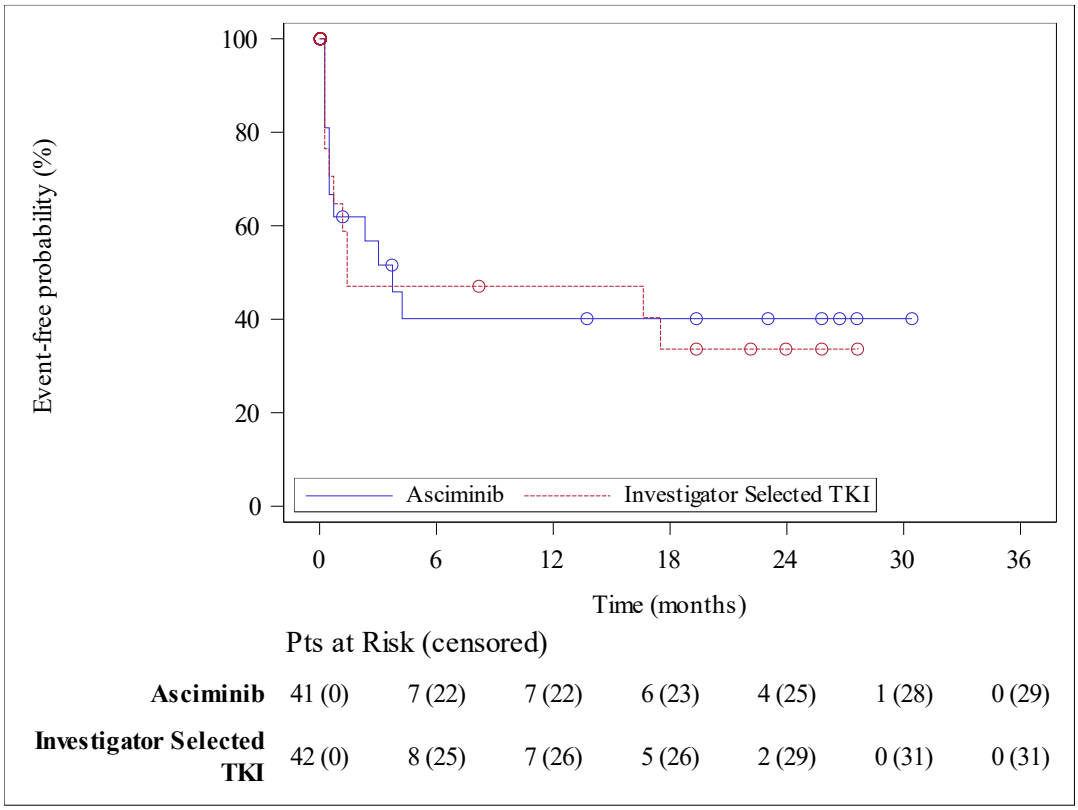
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-703: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-704: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

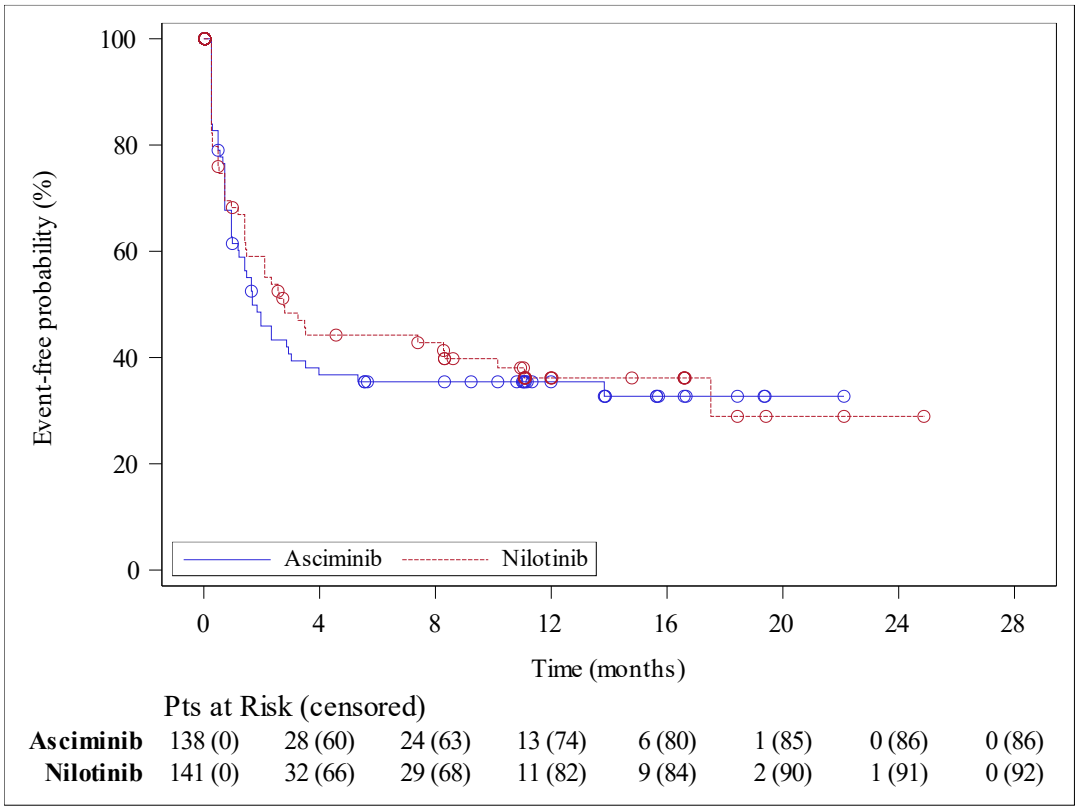
Abbildung 4-705: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – ASC4FIRST

ASC4START

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4START)

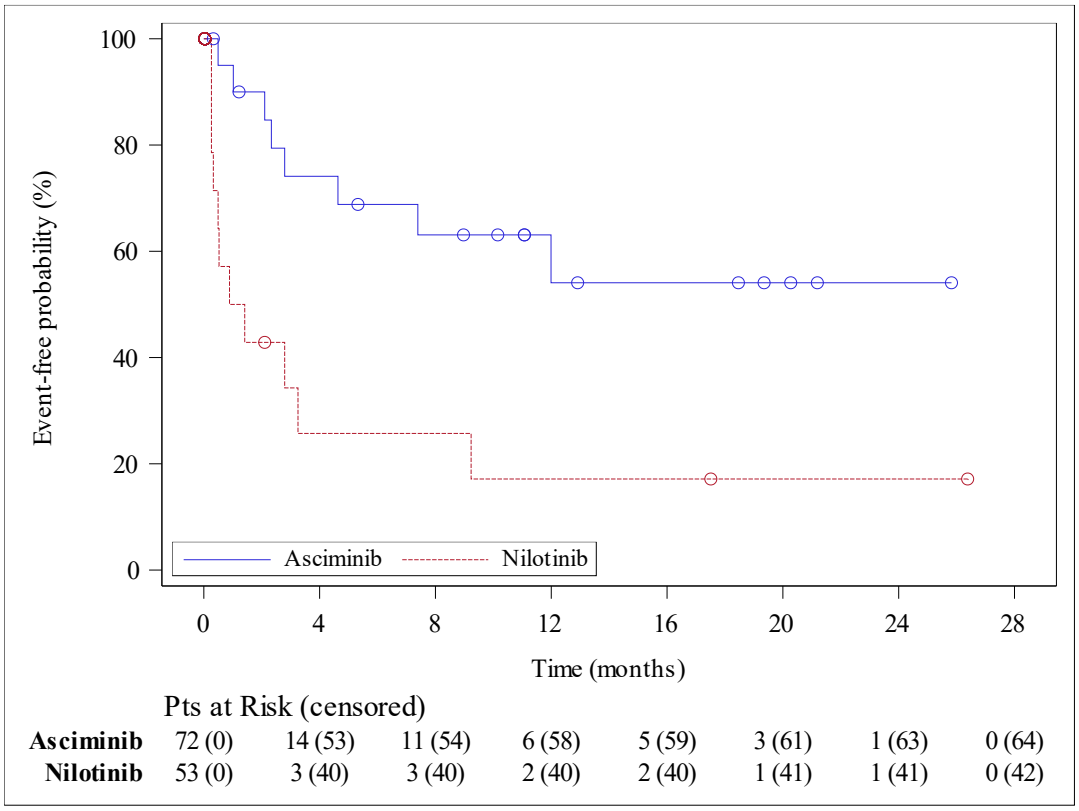
ASC4START	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**		
	Asciminib (N = 284)		**Nilotinib (N = 284)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**			
Diarrhö – Häufigkeit (MID=1)							
Geografische Region							
(Interaktionstest: p = 0,009)							
Europa ohne Deutschland	52/138 (37,7)	1,7 [1,0; 3,0]	49/141 (34,8)	2,8 [1,4; 10,2]	1,23	[0,83; 1,82]	0,334
Deutschland	8/72 (11,1)	n.b. [2,8; n.b.]	11/53 (20,8)	1,1 [0,3; 9,2]	0,20	[0,06; 0,63]	0,006
Sonstige	36/74 (48,6)	2,4 [1,2; 11,1]	32/90 (35,6)	3,5 [1,9; n.b.]	1,29	[0,79; 2,10]	0,324

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Für die Subgruppe des Stratifizierungsfaktor (ELTS auf Basis auf IRT) wurde kein Stratifizierungsfaktor in das Cox-PH-Modell aufgenommen und es wurde ein nicht stratitifizierter Log-Rank-Test durchgeführt.
Die Referenzgruppe im (stratifizierten) Cox-Proportional-Hazard-Modell ist Nilotinib.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



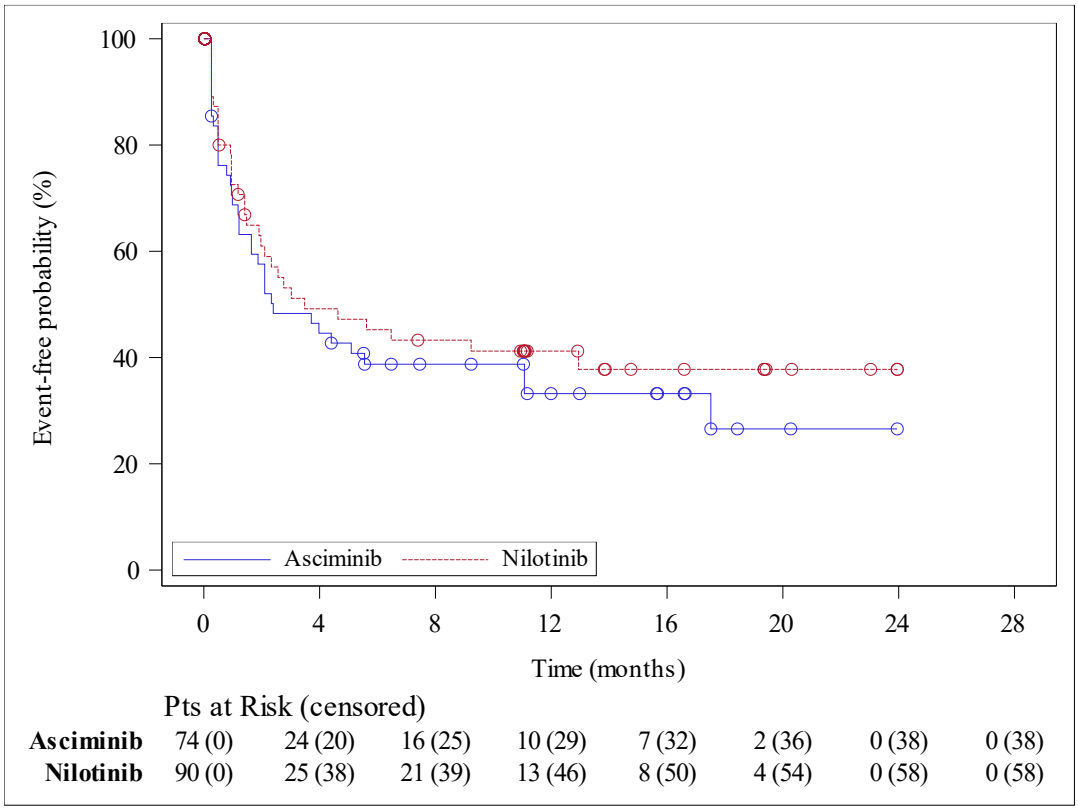
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-706: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-707: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – ASC4START



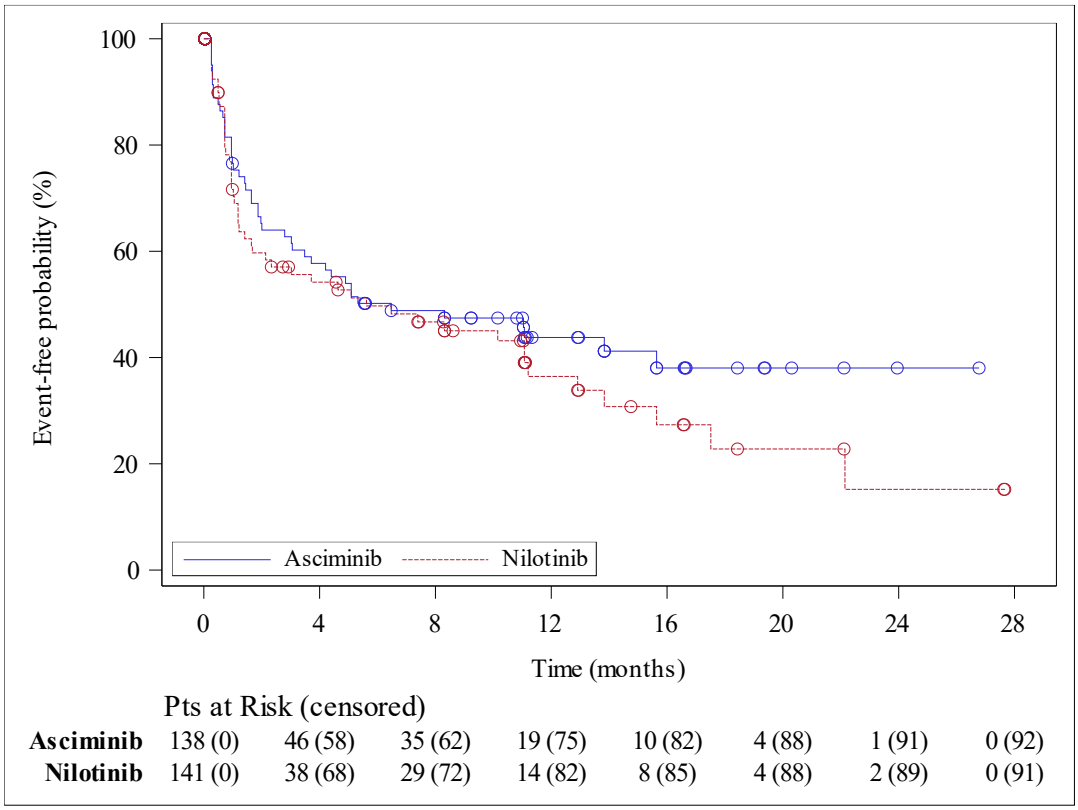
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-708: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – ASC4START

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4START)

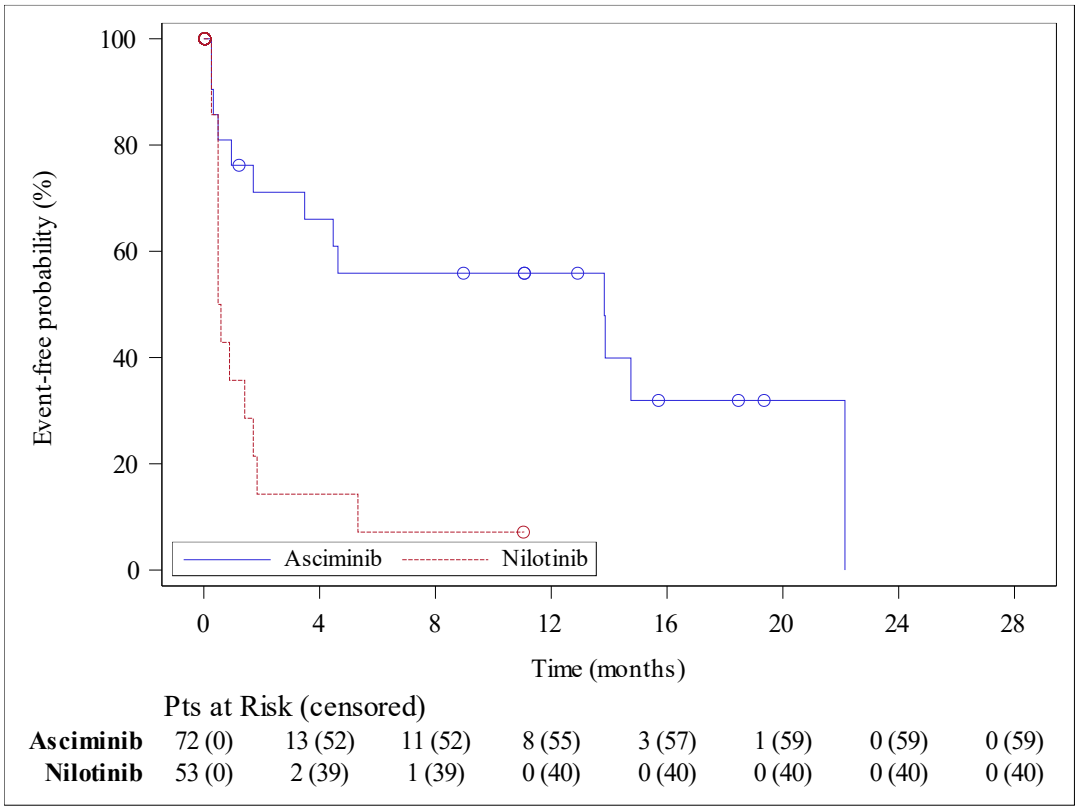
ASC4START	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**		
	Asciminib (N = 284)		**Nilotinib (N = 284)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**			
Husten – Schweregrad (MID=1)							
Geografische Region							
(Interaktionstest: p = 0,036)							
Europa ohne Deutschland	46/138 (33,3)	6,5 [3,0; n.b.]	50/141 (35,5)	5,6 [1,6; 11,2]	0,81	[0,54; 1,21]	0,315
Deutschland	13/72 (18,1)	13,8 [1,7; n.b.]	13/53 (24,5)	0,5 [0,5; 1,7]	0,34	[0,14; 0,83]	0,005
Sonstige	32/74 (43,2)	9,2 [4,0; 17,5]	33/90 (36,7)	5,4 [2,8; 19,4]	1,07	[0,65; 1,79]	0,801

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Für die Subgruppe des Stratifizierungsfaktor (ELTS auf Basis auf IRT) wurde kein Stratifizierungsfaktor in das Cox-PH-Modell aufgenommen und es wurde ein nicht stratitifizierter Log-Rank-Test durchgeführt.
Die Referenzgruppe im (stratifizierten) Cox-Proportional-Hazard-Modell ist Nilotinib.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-709: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – ASC4START

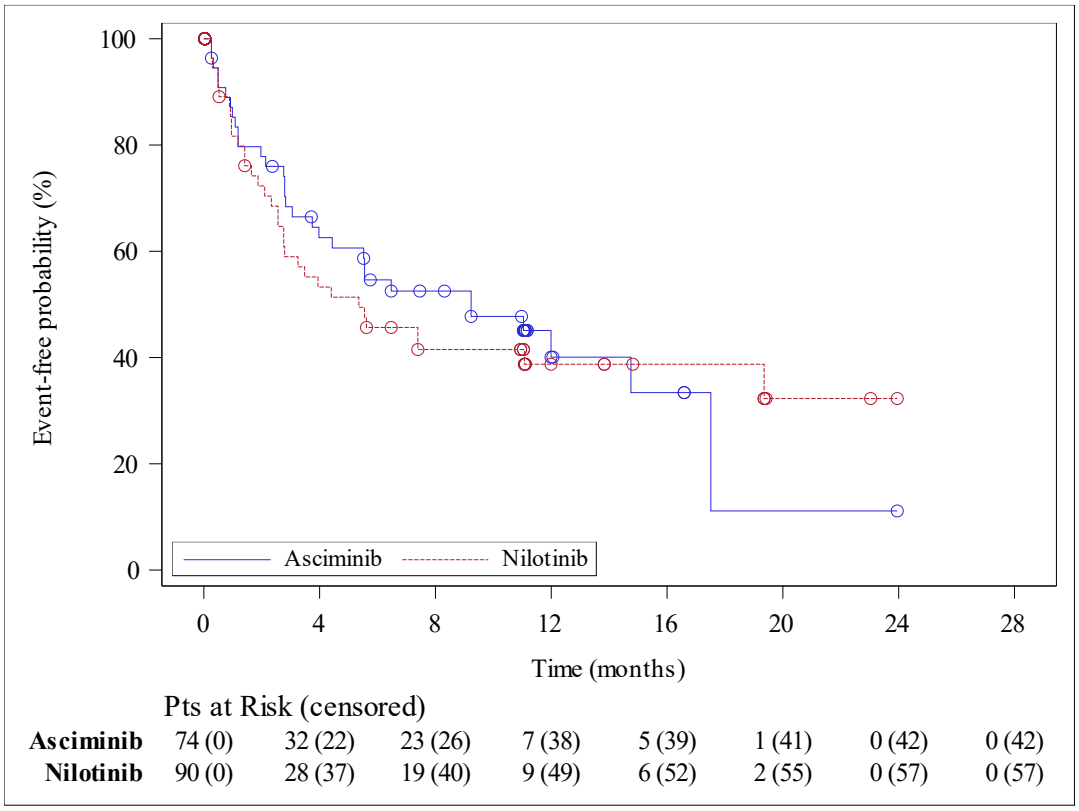


Pts at Risk (censored)

Asciminib	72 (0)	13 (52)	11 (52)	8 (55)	3 (57)	1 (59)	0 (59)	0 (59)
Nilotinib	53 (0)	2 (39)	1 (39)	0 (40)	0 (40)	0 (40)	0 (40)	0 (40)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-710: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – ASC4START



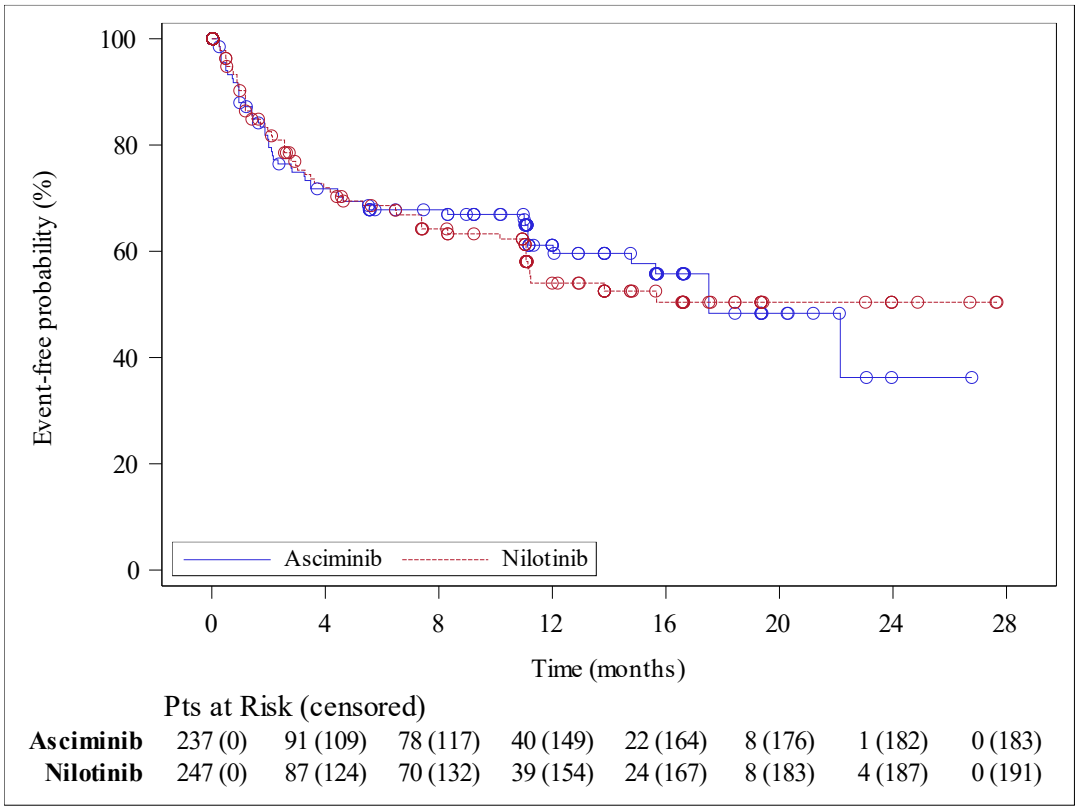
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-711: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – ASC4START

Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4START)

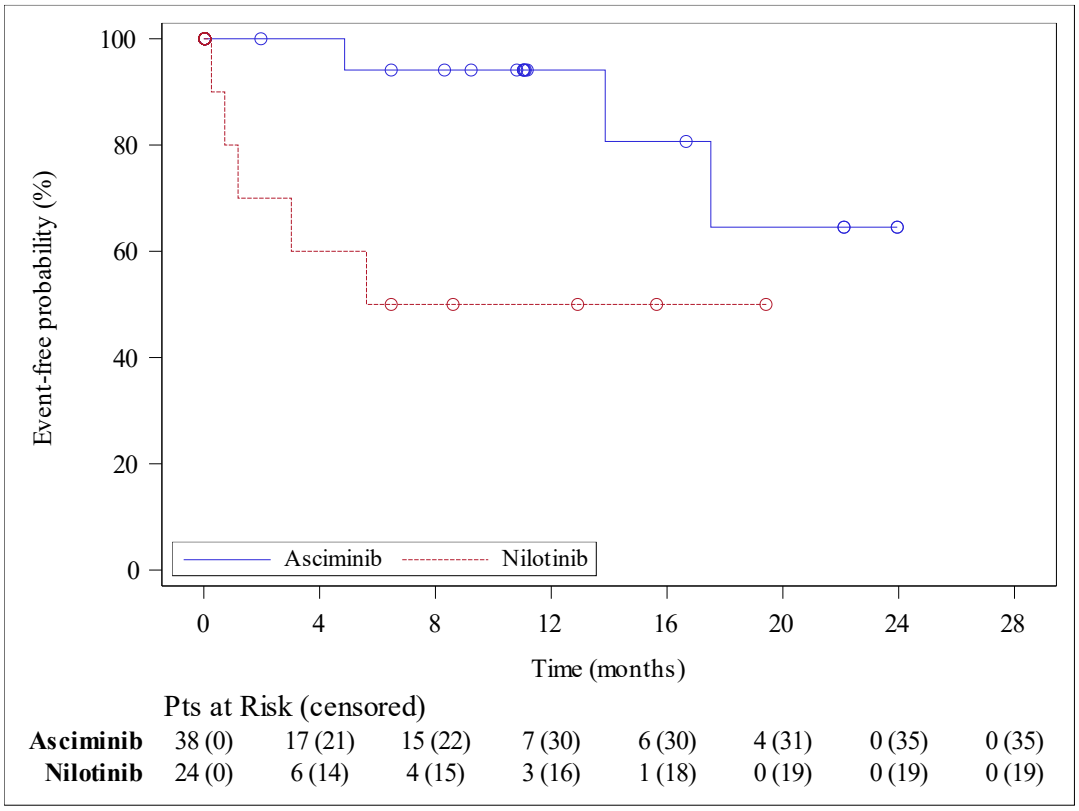
ASC4START	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**		
	Asciminib (N = 284)		**Nilotinib (N = 284)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**			
Husten – Beeinträchtigung (MID=1)							
Altersgruppen							
(Interaktionstest: p = 0,043)							
18 – < 65 Jahre	54/237 (22,8)	17,5 [12,0; n.b.]	56/247 (22,7)	n.b. [11,1; n.b.]	0,90	[0,62; 1,31]	0,688
65 – < 75 Jahre	3/38 (7,9)	n.b. [13,9; n.b.]	5/24 (20,8)	n.b. [0,3; n.b.]	0,17	[0,03; 0,88]	0,036
>= 75 Jahre	4/9 (44,4)	6,5 [1,0; n.b.]	3/13 (23,1)	0,8 [0,5; n.b.]	0,18	[0,02; 1,84]	0,071

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, MID: minimale Relevanzschwelle (Minimal Importatn Difference), n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit dem Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT).
Für die Subgruppe des Stratifizierungsfaktor (ELTS auf Basis auf IRT) wurde kein Stratifizierungsfaktor in das Cox-PH-Modell aufgenommen und es wurde ein nicht stratitifizierter Log-Rank-Test durchgeführt.
Die Referenzgruppe im (stratifizierten) Cox-Proportional-Hazard-Modell ist Nilotinib.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 15.05.2025



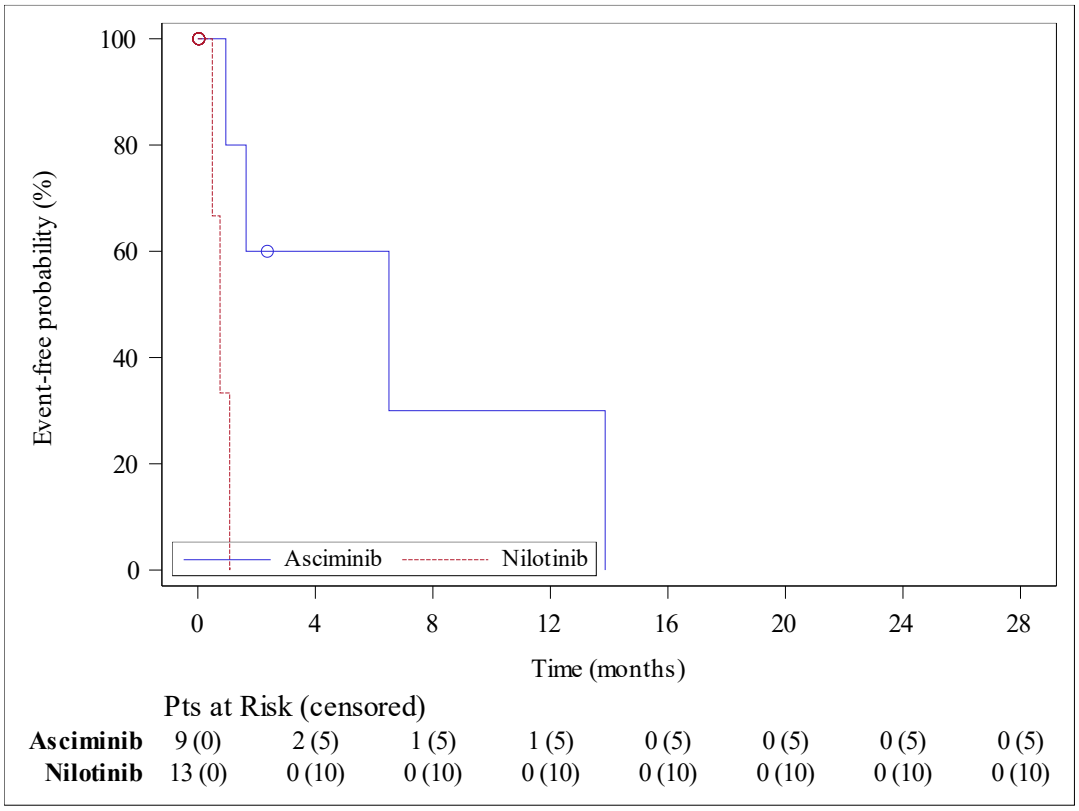
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-712: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 18 – 65 Jahre“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

Abbildung 4-713: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 65 – < 75 Jahre“ – ASC4START



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 15.05.2025

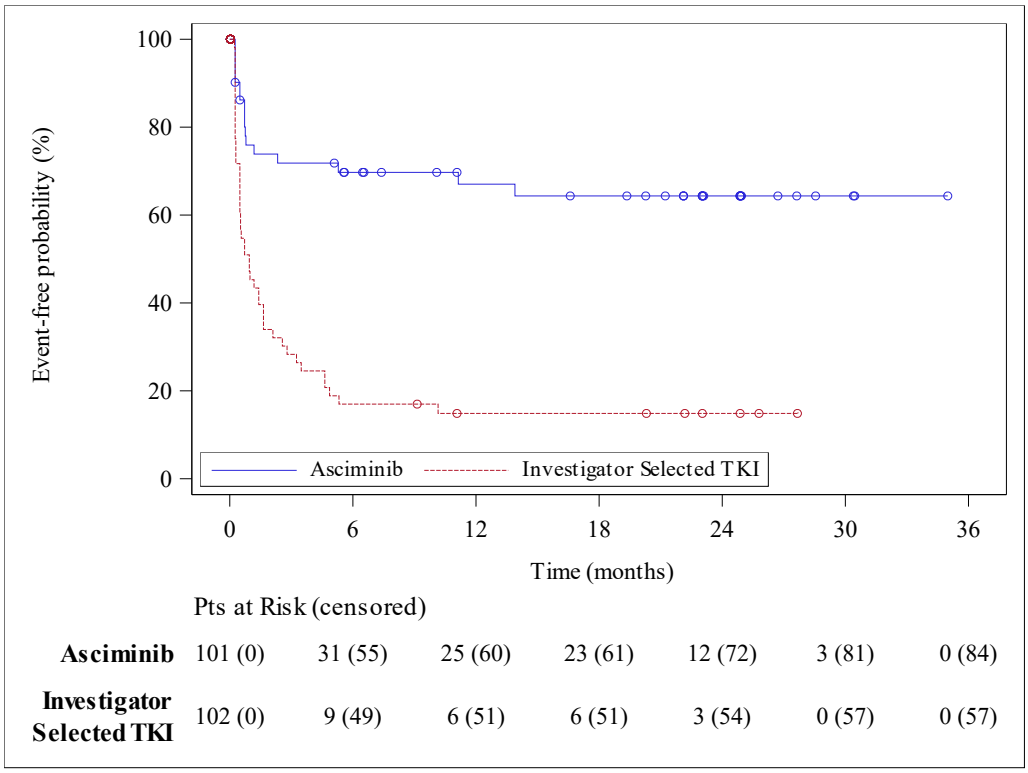
Abbildung 4-714: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung“ nach Subgruppe „Altersgruppe: ≥ 75 Jahre“ – ASC4START

Meta-Analyse

Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

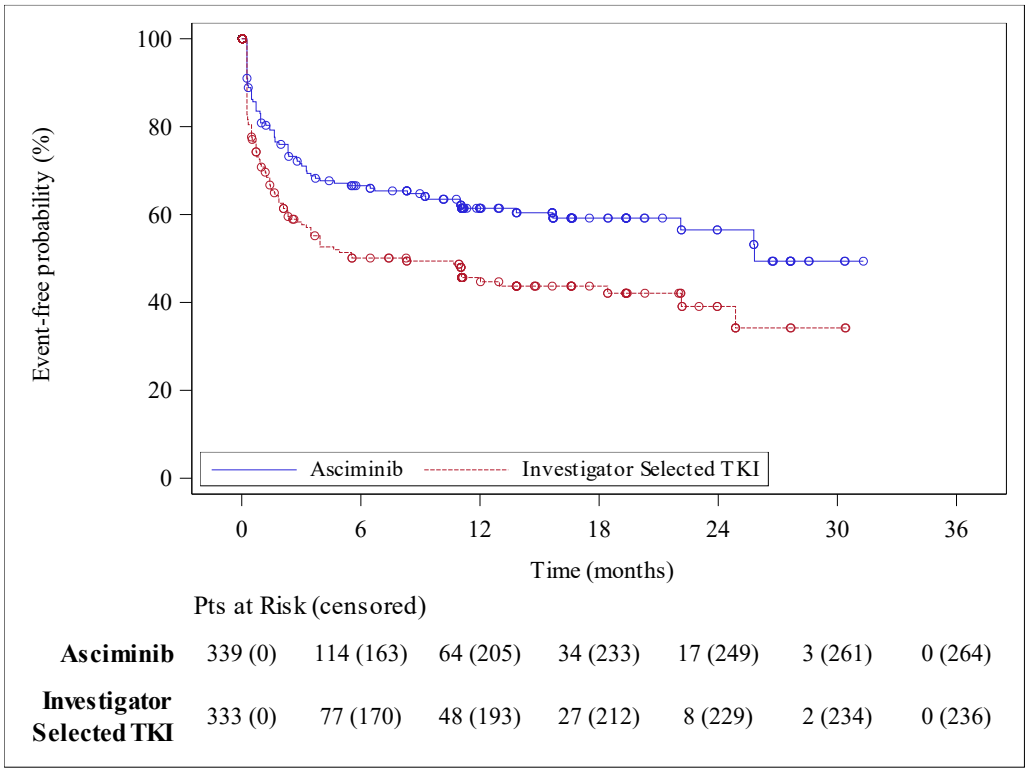
Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 481)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Übelkeit – Häufigkeit (MID=1)								
Vor Randomisierung ausgewählter TKI								
(Interaktionstest: p = 0,024)								
Imatinib	17/101	n.b. [13,9; n.b.]	45/102	1,0 [0,5; 1,6]	0,25	[0,14; 0,44]	<0,001	n. b.
	(16,8)		(44,1)					
Nilotinib	75/339	25,8 [22,1; n.b.]	97/333	8,3 [3,0; 22,1]	0,62	[0,46; 0,84]	0,003	0,617
	(22,1)		(29,1)					
Dasatinib	9/41	n.b. [0,7; n.b.]	13/42	1,9 [0,5; 28,6]	0,49	[0,20; 1,20]	0,156	n. b.
	(22,0)		(31,0)					

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT).
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors ELTS-Score gemäß IRT wurden nur die Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet. Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors vor Randomisierung ausgewählter TKI wurden nur die Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählte TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)



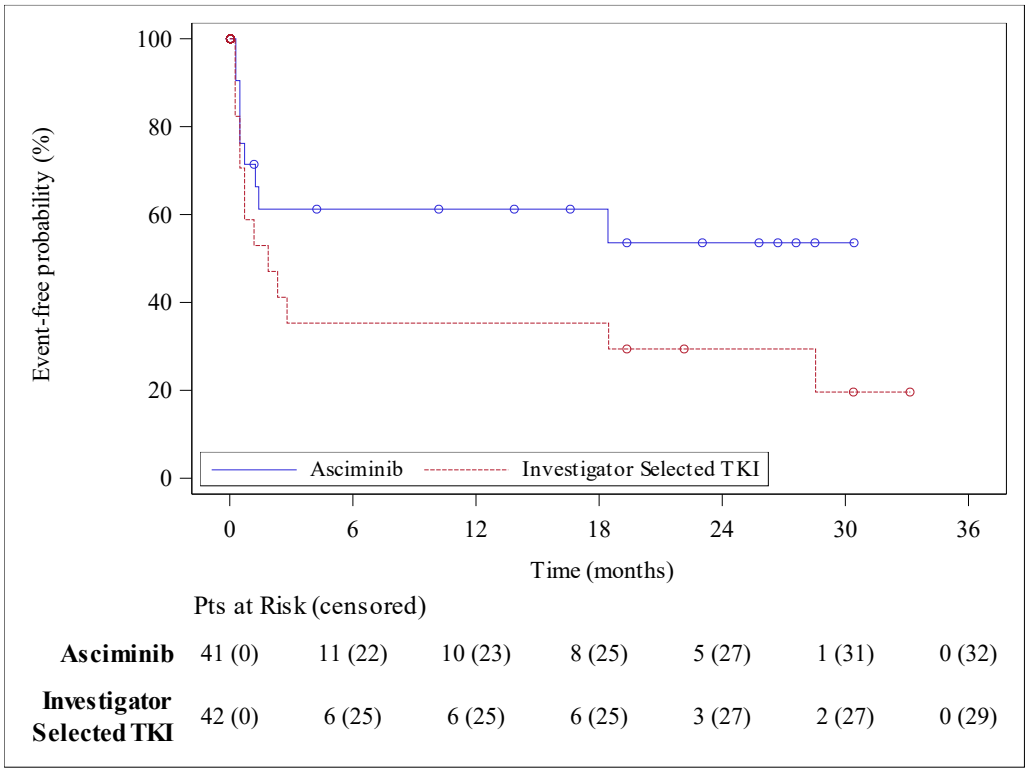
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-715: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-716: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse

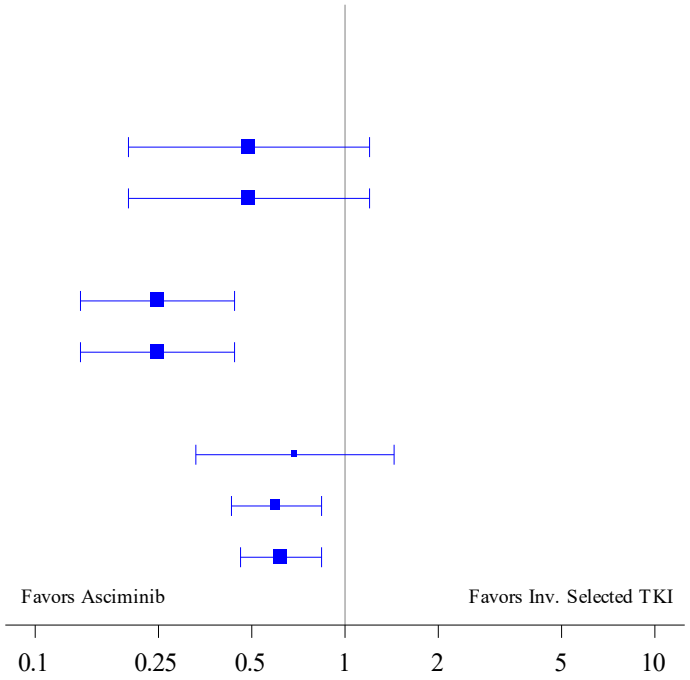


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-717: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse

Nausea - Frequency (MID=1)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Pre-randomization selection of TKI	**n/N**	**n/N**			
Dasatinib					
ASC4FIRST	9/41	13/42	0.49	0.20; 1.20	0.156
Pooled Analysis	9/41	13/42	0.49	0.20; 1.20	0.156
Imatinib					
ASC4FIRST	17/101	45/102	0.25	0.14; 0.44	<0.001
Pooled Analysis	17/101	45/102	0.25	0.14; 0.44	<0.001
Nilotinib					
ASC4FIRST	14/55	17/49	0.69	0.33; 1.44	0.475
ASC4START	61/284	80/284	0.60	0.43; 0.84	0.003
Pooled Analysis	75/339	97/333	0.62	0.46; 0.84	0.003



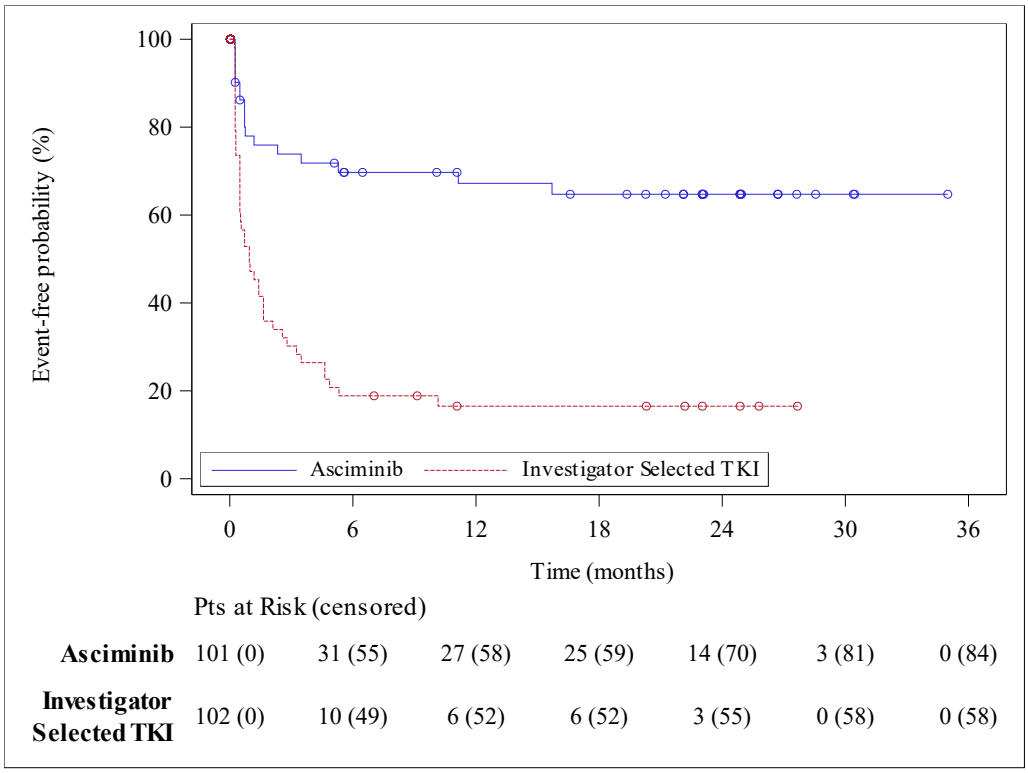
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-718: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-225: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

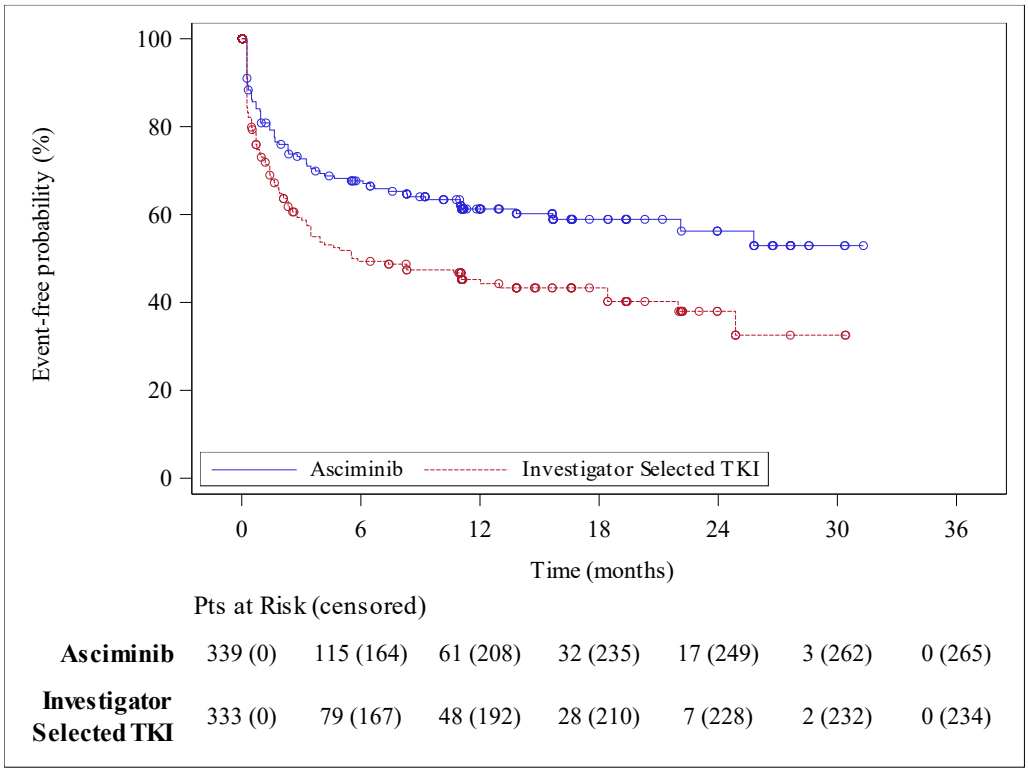
Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 481)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 477)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Übelkeit – Schweregrad (MID=1)								
Vor Randomisierung ausgewählter TKI								
(Interaktionstest: p = 0,014)								
Imatinib	17/101 (16,8)	n.b. [15,7; n.b.]	44/102 (43,1)	1,0 [0,5; 1,6]	0,26	[0,14; 0,46]	<0,001	n. b.
Nilotinib	74/339 (21,8)	n.b.[22,1; n.b.]	99/333 (29,7)	5,6 [3,3; 18,4]	0,63	[0,46; 0,85]	0,002	0,352
Dasatinib	7/41 (17,1)	n.b. [1,4; n.b.]	13/42 (31,0)	1,9 [0,5; 28,6]	0,34	[0,13; 0,91]	0,035	n. b.

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie den Kovariaten Behandlungsarm und Baseline-PRO-Score.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT).
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors ELTS-Score gemäß IRT wurden nur die Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors vor Randomisierung ausgewählter TKI wurden nur die Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählte TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-719: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse

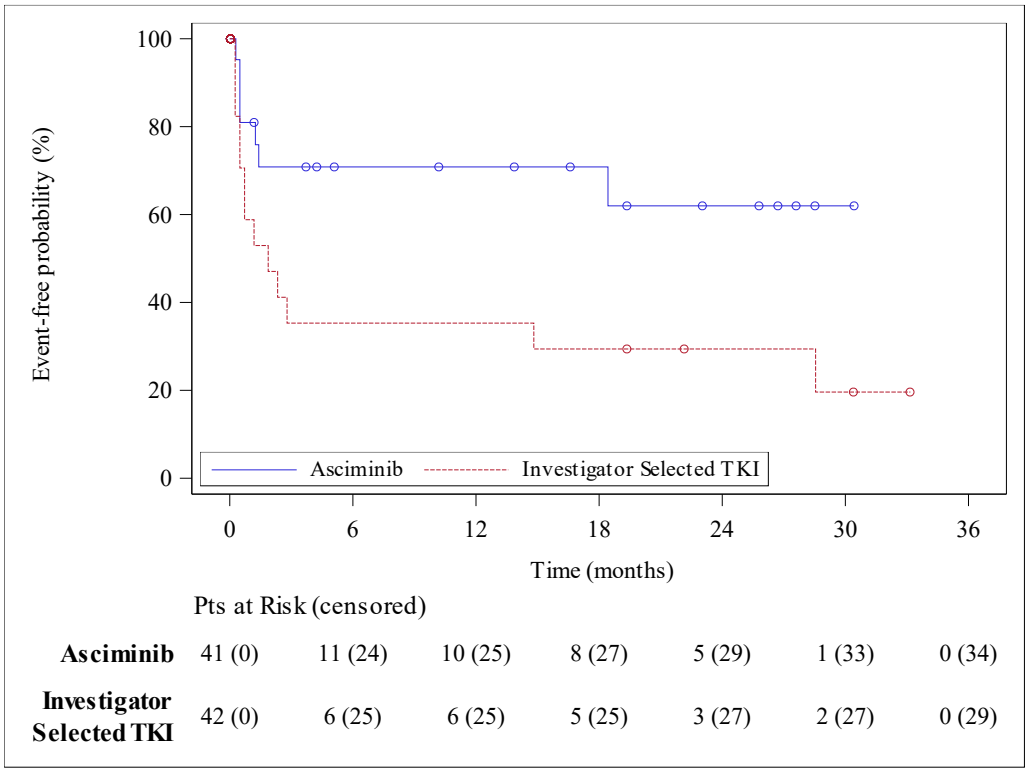


Pts at Risk (censored)

Asciminib	339 (0)	115 (164)	61 (208)	32 (235)	17 (249)	3 (262)	0 (265)
Investigator Selected TKI	333 (0)	79 (167)	48 (192)	28 (210)	7 (228)	2 (232)	0 (234)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

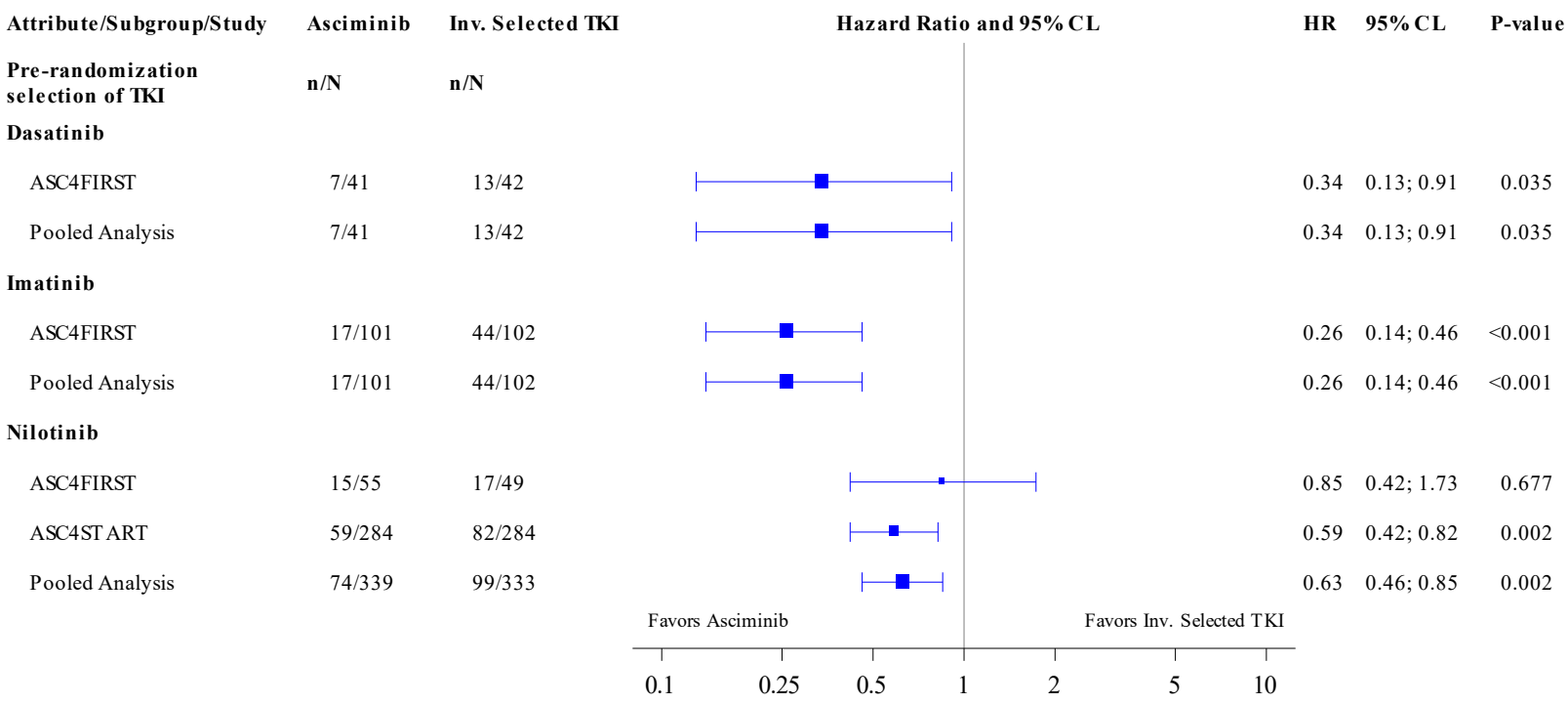
Abbildung 4-720: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-721: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse

Nausea - Severity (MID=1)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-722: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Zusammenfassung der Ergebnisse

ASC4FIRST

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad)“ aus der ASC4FIRST-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Es zeigte sich sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme; Schweregrad)“ aus der ASC4FIRST-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI sowohl bei Patienten im Alter von 18 – < 65 Jahren als auch bei Patienten im Alter von 65 – < 75 Jahren. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest aus der ASC4START-Studie ergab für diesen Endpunkt hingegen keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht oder durch das Alter. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz; Schweregrad)“ aus der ASC4FIRST-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es wurde bei keiner der Subgruppen (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Da Nilotinib der einzige Komparator in der Studie ASC4START ist, konnte in der Studie ASC4START für dieses Subgruppenmerkmal keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

ASC4START

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö; Häufigkeit)“ aus

der ASC4START-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bei Patienten aus Deutschland. Bei Patienten aus Europa ohne Deutschland und bei Patienten aus anderen geografischen Regionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest aus der ASC4FIRST-Studie ergab hingegen keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Schweregrad)“ aus der ASC4START-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bei Patienten aus Deutschland. Bei Patienten aus Europa ohne Deutschland und bei Patienten aus anderen geografischen Regionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Husten; Beeinträchtigung)“ aus der ASC4START-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bei Patienten im Alter von 65 – < 75 Jahren. Bei Patienten im Alter von 18 – < 65 Jahren und bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Das Item „Husten“ wurde in der ASC4FIRST-Studie beim PRO-CTCAE-Fragebogen nicht erhoben. Die Interaktionstests aus der Meta-Analyse wurden für das Item „Husten; Schweregrad“ und „Husten; Beeinträchtigung“ nicht berücksichtigt, da die p_H-Werte der Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 sind.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Meta-Analyse

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Häufigkeit)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI sowohl bei Patienten, für die Imatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, als auch bei Patienten, für

die Nilotinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit; Schweregrad)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich für alle Subgruppen (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden für die beschriebenen Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da die p_H-Werte der Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 sind.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.16.5 UE

4.3.1.3.16.5.1 Gesamtraten UE – RCT

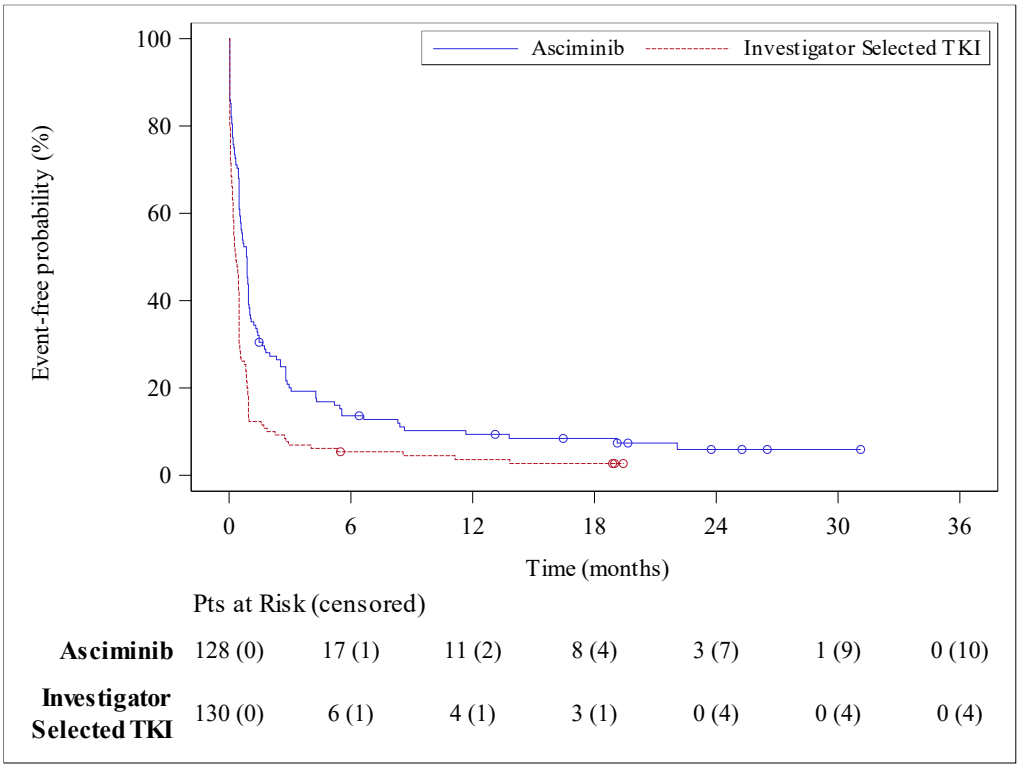
Meta-Analyse

Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 480)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Abstammung								
(Interaktionstest: p = 0,022)								
Asiatisch	118/128 (92,2)	0,9 [0,6; 1,0]	126/130 (96,9)	0,3 [0,2; 0,5]	0,52	[0,40; 0,68]	<0,001	0,981
Weiß	300/332 (90,4)	0,5 [0,5; 0,7]	292/317 (92,1)	0,5 [0,3; 0,5]	0,85	[0,73; 1,01]	0,066	0,958
Sonstige	18/20 (90,0)	0,4 [0,1; 1,0]	25/25 (100,0)	0,3 [0,1; 0,5]	0,66	[0,33; 1,32]	0,249	0,958

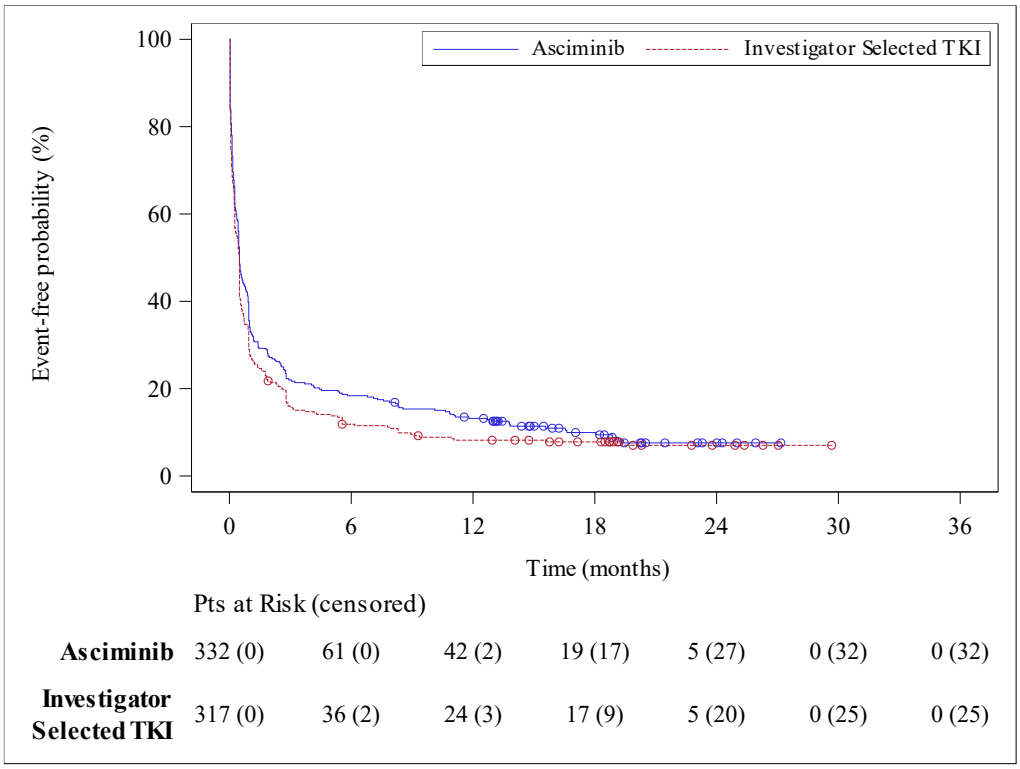
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen				Vergleich			
	Asciminib (N = 480)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)		HR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]				

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Falls nicht mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe oder nicht mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Subgruppe vorhanden waren, wurden keine Subgruppenanalysen für das entsprechende Attribut durchgeführt.
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors ELTS-Score gemäß IRT wurden nur die Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors vor Randomisierung ausgewählter TKI wurden nur die Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählte TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

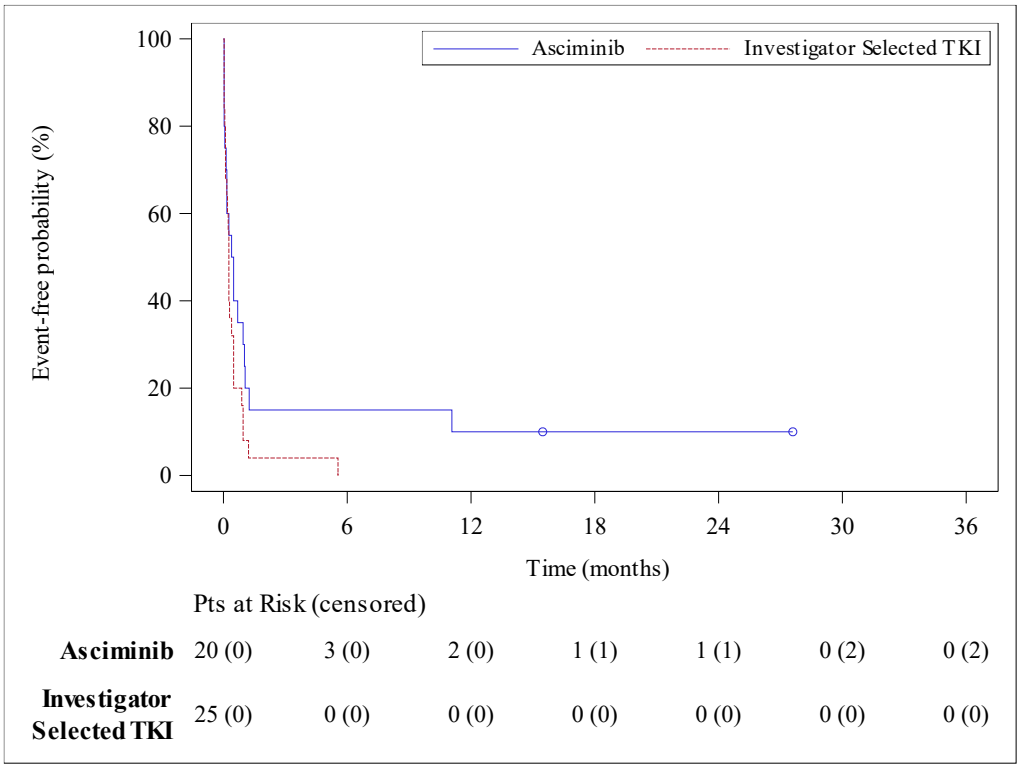
Abbildung 4-723: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ nach Subgruppe „Abstammung: Asiatisch“ – Meta-Analyse



Pts at Risk (censored)							
Asciminib	332 (0)	61 (0)	42 (2)	19 (17)	5 (27)	0 (32)	0 (32)
Investigator Selected TKI	317 (0)	36 (2)	24 (3)	17 (9)	5 (20)	0 (25)	0 (25)

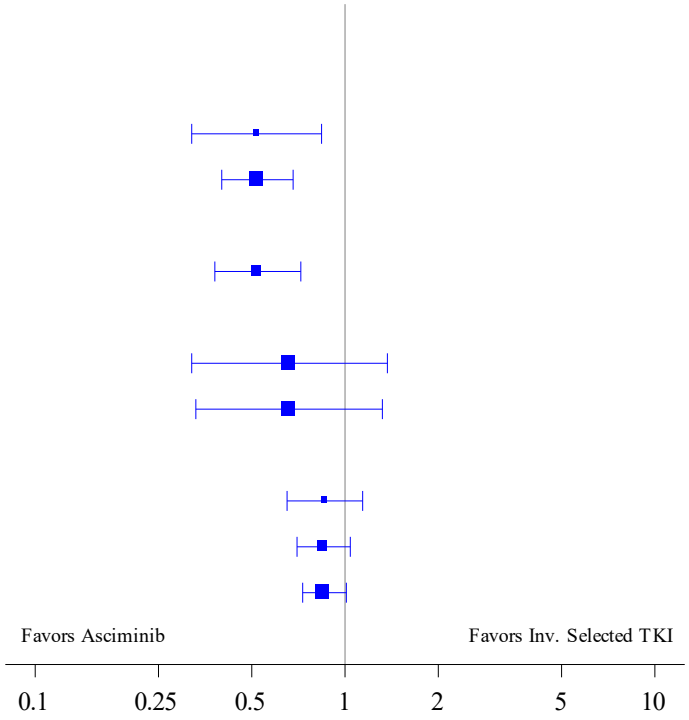
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-724: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ nach Subgruppe „Abstammung: Weiß“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-725: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ nach Subgruppe „Abstammung: Andere“ – Meta-Analyse



Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Race	**n/N**	**n/N**			
Asian					
ASC4START	35/40	42/45	0.52	0.32; 0.84	0.006
Pooled Analysis	118/128	126/130	0.52	0.40; 0.68	<0.001
Asian/Others					
ASC4FIRST	85/91	88/89	0.52	0.38; 0.72	<0.001
Others					
ASC4START	16/17	21/21	0.66	0.32; 1.37	0.298
Pooled Analysis	18/20	25/25	0.66	0.33; 1.32	0.249
White					
ASC4FIRST	102/105	98/101	0.86	0.65; 1.14	0.305
ASC4START	198/227	194/216	0.85	0.70; 1.04	0.127
Pooled Analysis	300/332	292/317	0.85	0.73; 1.01	0.066

n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-726: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ nach Subgruppe „Abstammung“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

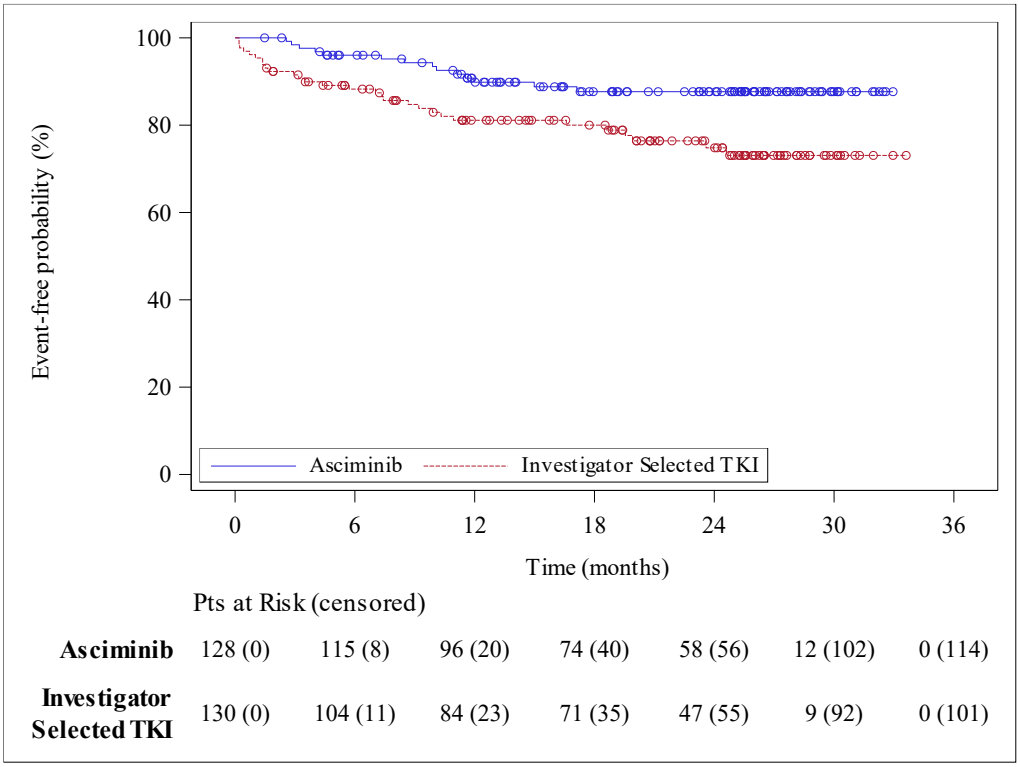
Tabelle 4-227: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 480)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Abstammung								
(Interaktionstest: p = 0,020)								
Asiatisch	14/128 (10,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	29/130 (22,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42	[0,22; 0,80]	0,007	0,535
Weiß	56/332 (16,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	44/317 (13,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,11	[0,75; 1,66]	0,593	0,798
Sonstige	6/20 (30,0)	n.b. [12,6; n.b.]	4/25 (16,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,34	[0,86; 22,04]	0,055	0,997

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen				Vergleich			
	Asciminib (N = 480)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)		HR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]				

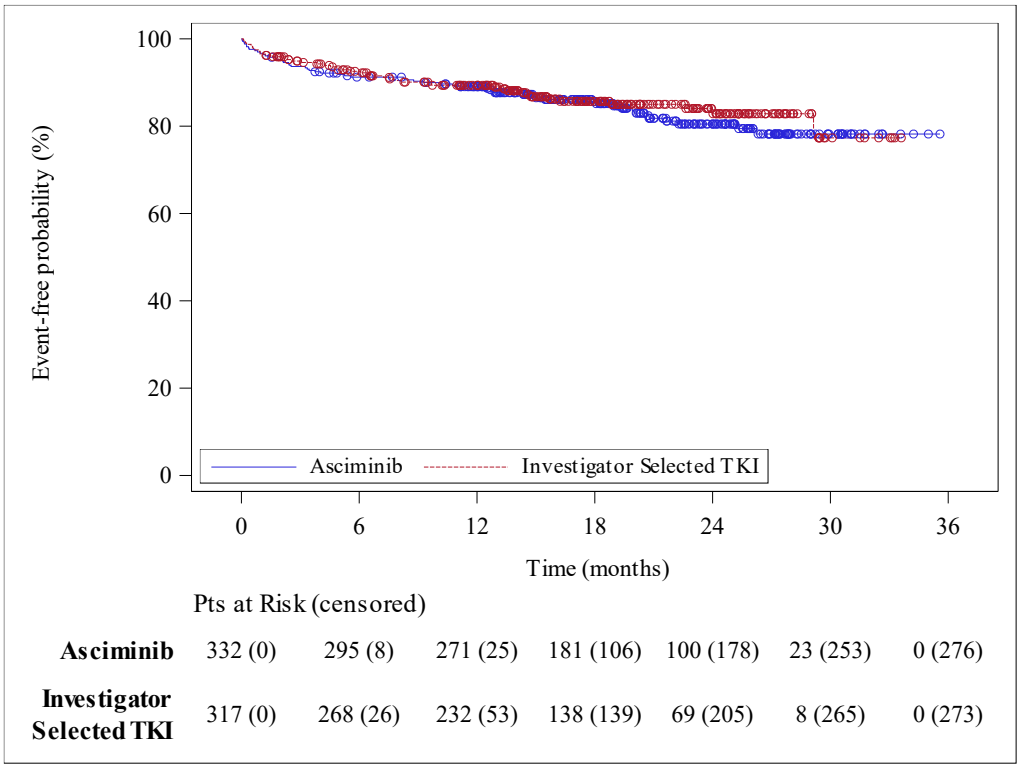
HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Falls nicht mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe oder nicht mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Subgruppe vorhanden waren, wurden keine Subgruppenanalysen für das entsprechende Attribut durchgeführt.

Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors ELTS-Score gemäß IRT wurden nur die Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet. Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors vor Randomisierung ausgewählter TKI wurden nur die Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählte TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

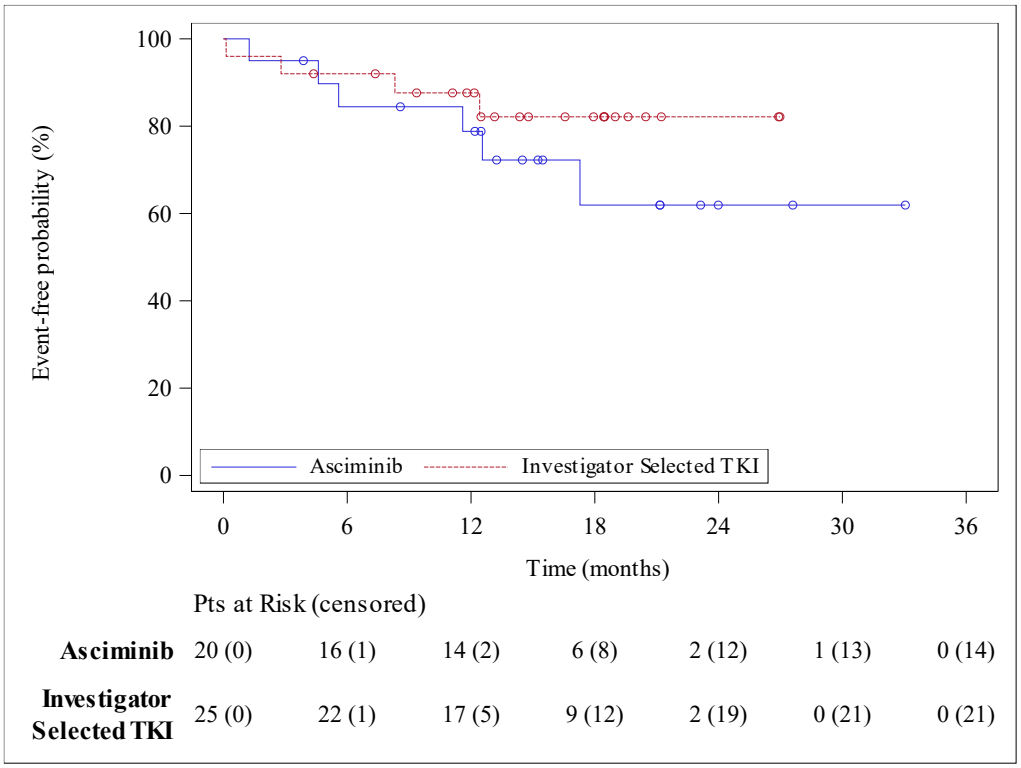
Abbildung 4-727: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE “ nach Subgruppe „Abstammung: Asiatisch“ – Meta-Analyse



Pts at Risk (censored)							
Asciminib	332 (0)	295 (8)	271 (25)	181 (106)	100 (178)	23 (253)	0 (276)
Investigator Selected TKI	317 (0)	268 (26)	232 (53)	138 (139)	69 (205)	8 (265)	0 (273)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

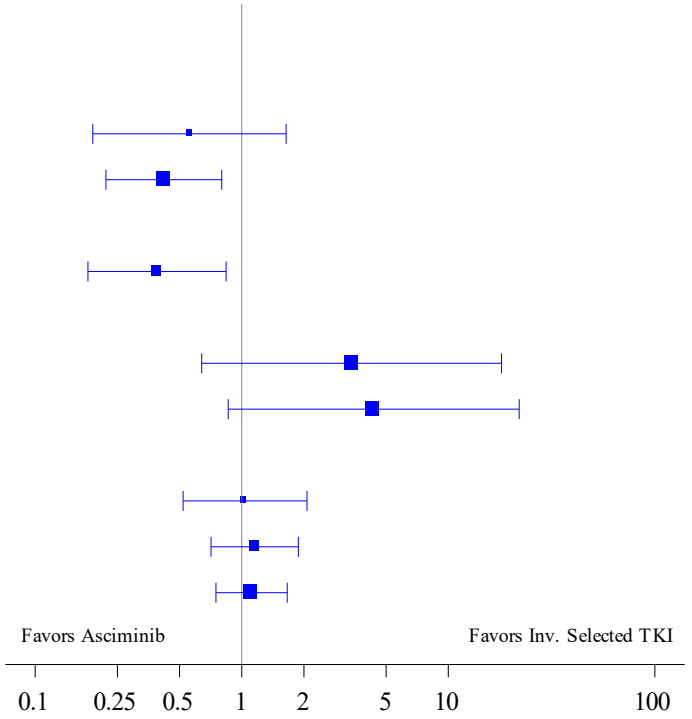
Abbildung 4-728: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ nach Subgruppe „Abstammung: Weiß“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-729: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ nach Subgruppe „Abstammung: Andere“ – Meta-Analyse

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Race	**n/N**	**n/N**			
Asian					
ASC4START	5/40	10/45	0.56	0.19; 1.64	0.281
Pooled Analysis	14/128	29/130	0.42	0.22; 0.80	0.007
Asian/Others					
ASC4FIRST	10/91	20/89	0.39	0.18; 0.84	0.014
Others					
ASC4START	5/17	3/21	3.41	0.64; 18.10	0.128
Pooled Analysis	6/20	4/25	4.34	0.86; 22.04	0.055
White					
ASC4FIRST	19/105	15/101	1.03	0.52; 2.07	0.924
ASC4START	37/227	29/216	1.16	0.71; 1.88	0.559
Pooled Analysis	56/332	44/317	1.11	0.75; 1.66	0.593



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-730: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ nach Subgruppe „Abstammung“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei asiatischen Patienten. Bei Patienten mit weißer Hautfarbe und bei Patienten anderer Abstammung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei asiatischen Patienten. Bei Patienten mit weißer Hautfarbe und bei Patienten anderer Abstammung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden für die beschriebenen Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da die p_H-Werte der Heterogenitätstests in der Hauptanalyse $\geq 0{,}05$ sind.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

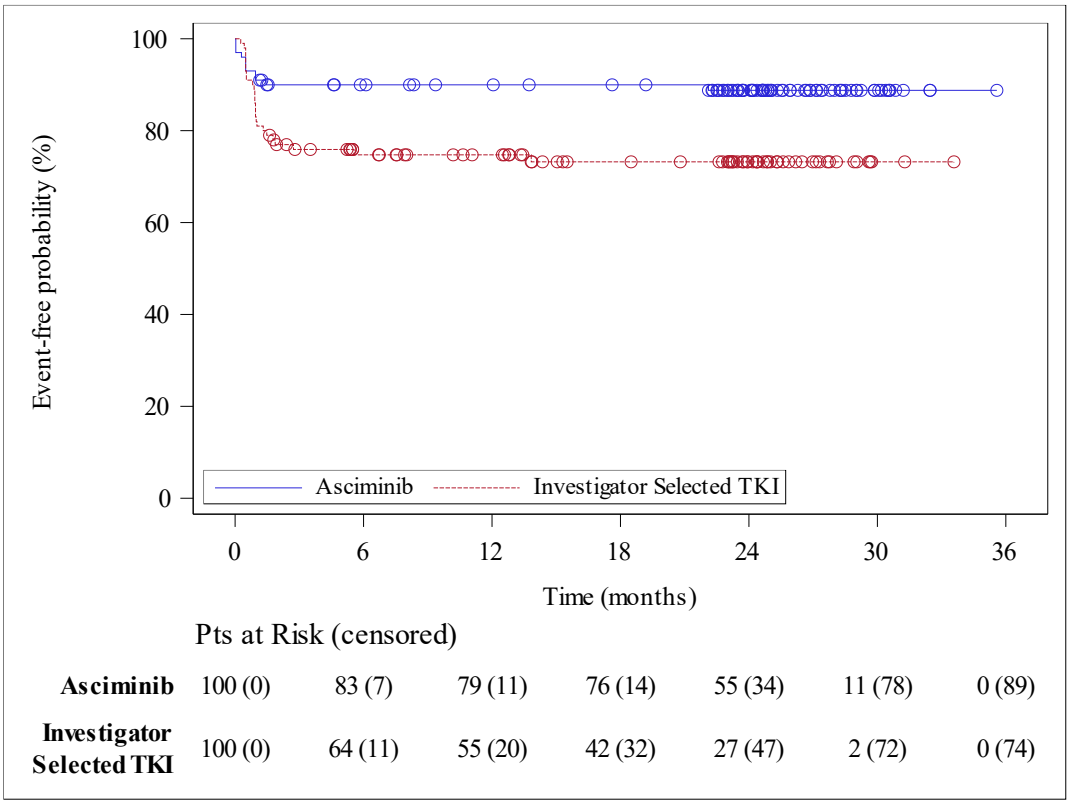
4.3.1.3.16.5.2 UE von besonderem Interesse – RCT

ASC4FIRST

Tabelle 4-228: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewertenten Arzneimittel (ASC4FIRST)

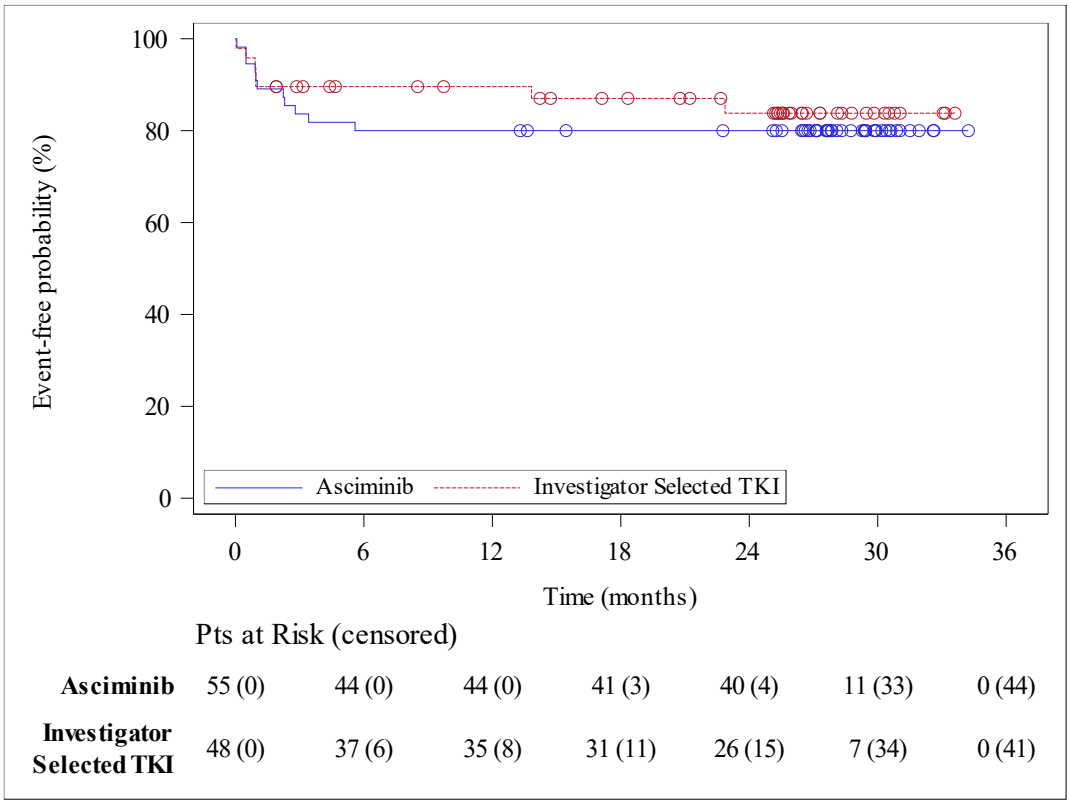
ASC4FIRST	Behandlungsgruppen				Vergleich		
	Asciminib (N = 196)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)		HR	[95%-KI]	p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]			
Myelosuppression (Erythropenie)							
Vor Randomisierung ausgewählter TKI							
(Interaktionstest: p = 0,012)							
Imatinib	11/100 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/100 (26,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,40	[0,20; 0,81]	0,009
Nilotinib	11/55 (20,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/48 (14,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,33	[0,51; 3,46]	0,553
Dasatinib	3/41 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/42 (38,1)	n.b. [5,6; n.b.]	0,11	[0,03; 0,40]	<0,001

eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgwählter TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasst zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und den Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgwählter TKI (IRT).
Für die Subgruppen ELTS gemäß IRT und ELTS gemäß eCRF wurde nur der Stratifizierungsfaktor vor Randomisierung ausgewählter TKI im Modell verwendet. Für die Subgruppe vor Randomisierung ausgewählter TKI wurde nur der Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) im Modell verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024



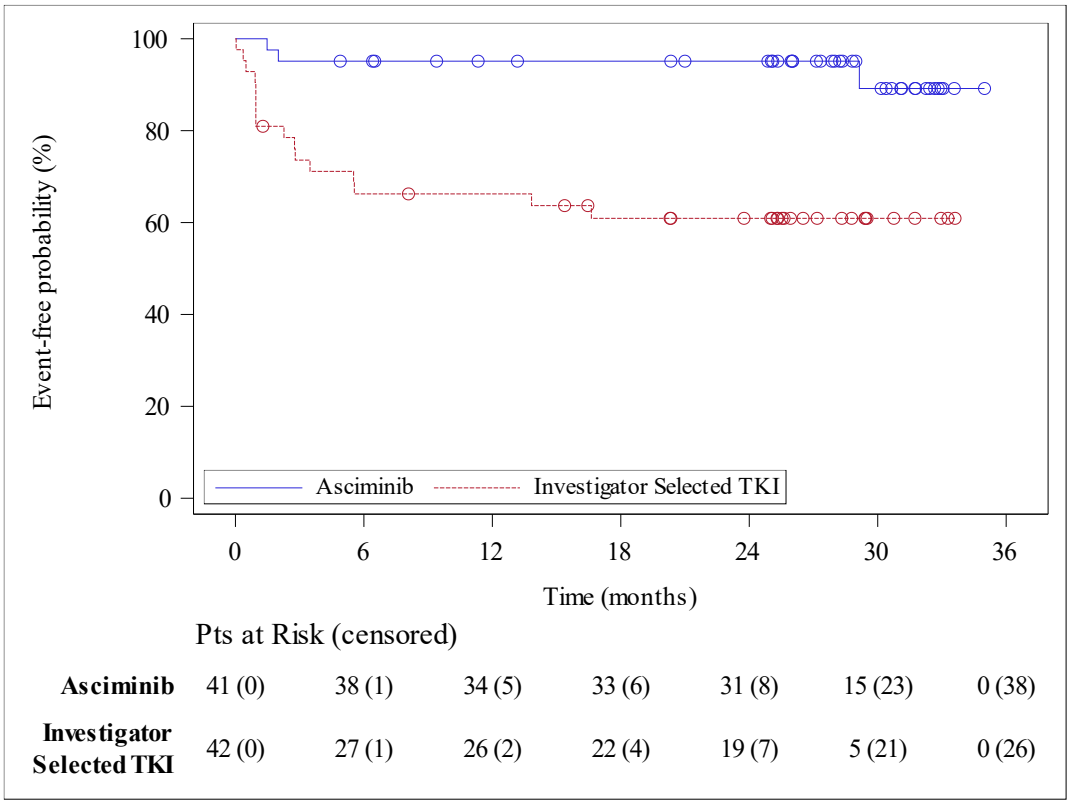
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-731: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-732: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-733: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – ASC4FIRST

Meta-Analyse

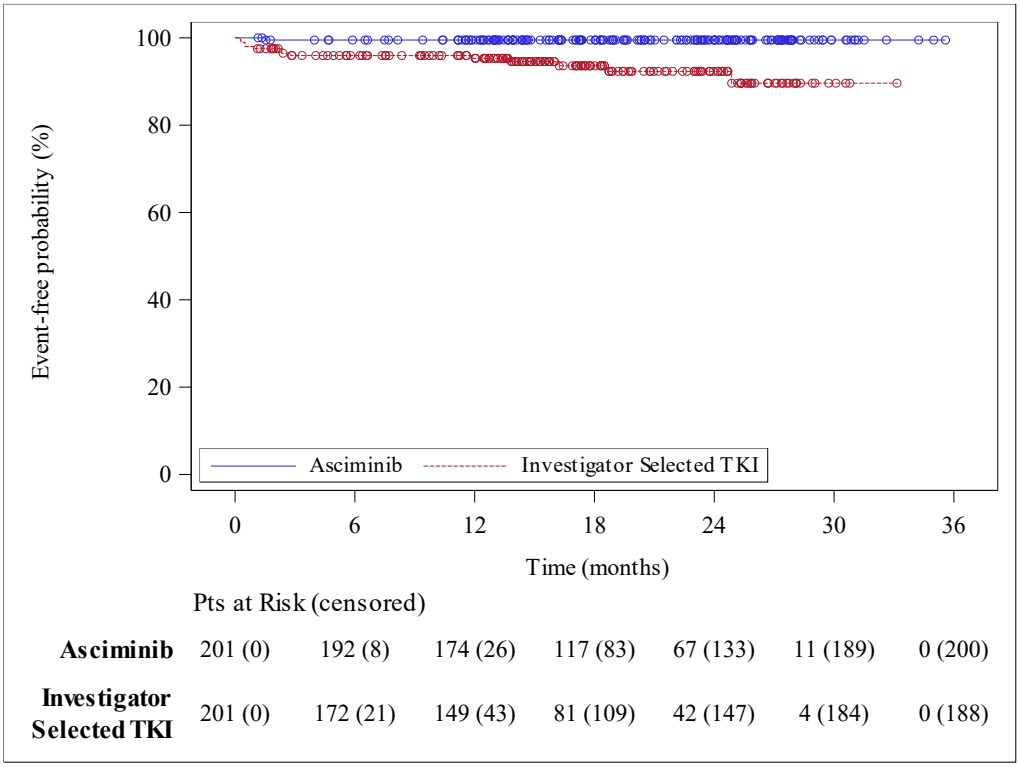
Tabelle 4-229: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 480)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Ödeme und Flüssigkeitsretention								
Geografische Region								
(Interaktionstest: p = 0,045)								
Europa ohne Deutschland	1/201 (0,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/201 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,08	[0,01; 0,59]	0,001	0,993
Deutschland	8/91 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/68 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02	[0,33; 3,18]	0,967	0,994
Sonstige	10/188 (5,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	27/203 (13,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,35	[0,17; 0,73]	0,004	0,876
Blutung								
Geschlecht								
(Interaktionstest: p = 0,026)								
Weiblich	21/174 (12,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/198 (9,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,14	[0,61; 2,13]	0,671	0,135
Männlich	9/306 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/274 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,35	[0,16; 0,77]	0,006	0,910

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen				Vergleich			
	Asciminib (N = 480)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)		HR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]				
Überempfindlichkeit								
Geschlecht								
(Interaktionstest: p = 0,007)								
Weiblich	36/174 (20,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	86/198 (43,4)	n.b. [10,8; n.b.]	0,35	[0,24; 0,52]	<0,001	0,624
Männlich	66/306 (21,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	76/274 (27,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,69	[0,50; 0,96]	0,028	0,660
Altersgruppen								
(Interaktionstest: p = 0,028)								
18 – < 65 Jahre	89/389 (22,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	129/394 (32,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,60	[0,45; 0,78]	<0,001	0,607
65 – < 75 Jahre	10/72 (13,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/53 (43,4)	n.b. [2,8; n.b.]	0,24	[0,11; 0,51]	<0,001	0,315
>= 75 Jahre	3/19 (15,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/25 (40,0)	n.b. [1,0; n.b.]	0,32	[0,08; 1,21]	0,078	0,329

Meta-Analyse	Behandlungsgruppen				Vergleich			
	Asciminib (N = 480)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)		HR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]				

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors ELTS-Score gemäß IRT wurden nur die Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet. Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors vor Randomisierung ausgewählter TKI wurden nur die Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

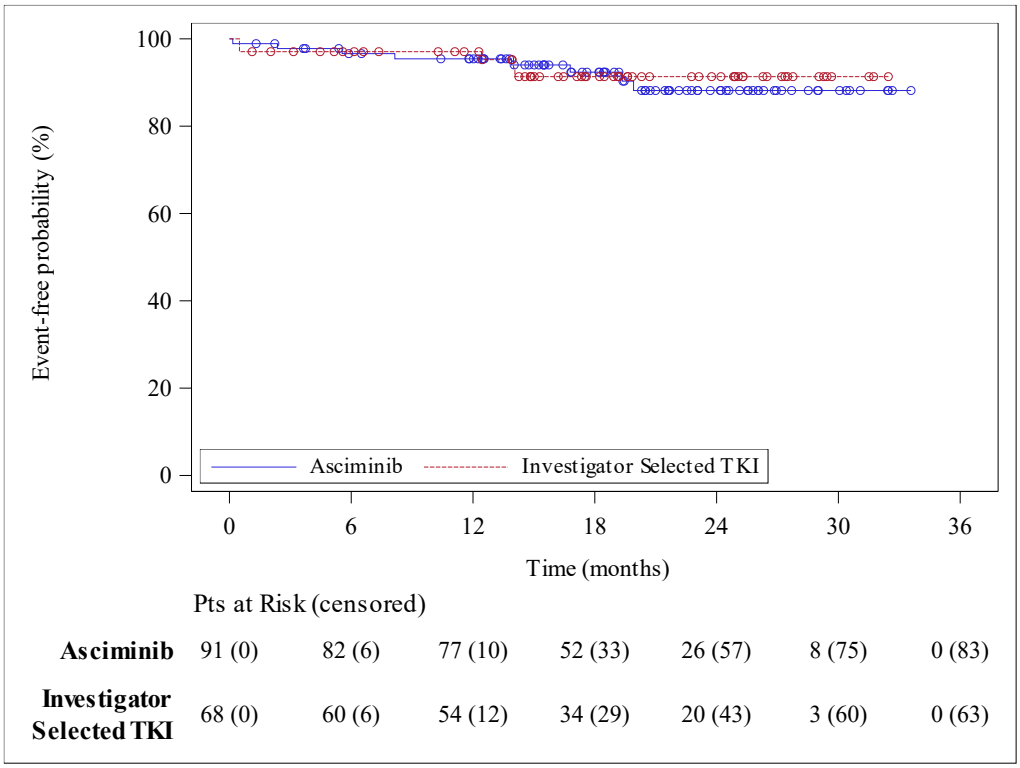


Pts at Risk (censored)

Asciminib	201 (0)	192 (8)	174 (26)	117 (83)	67 (133)	11 (189)	0 (200)
Investigator Selected TKI	201 (0)	172 (21)	149 (43)	81 (109)	42 (147)	4 (184)	0 (188)

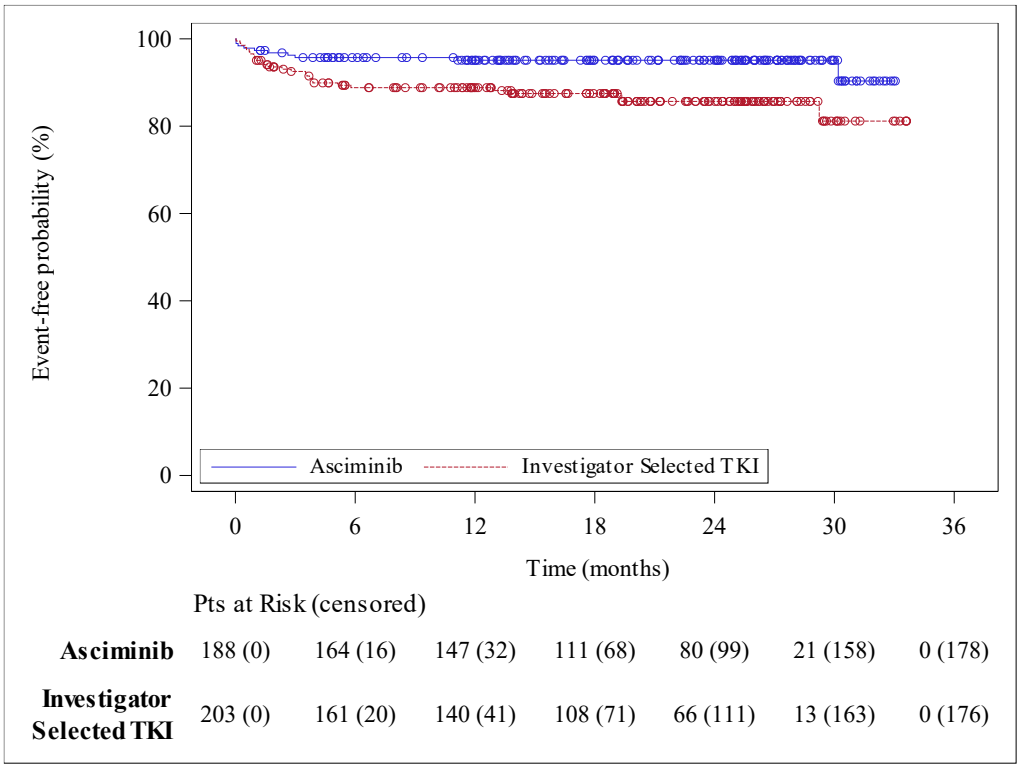
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-734: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Europa ohne Deutschland“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

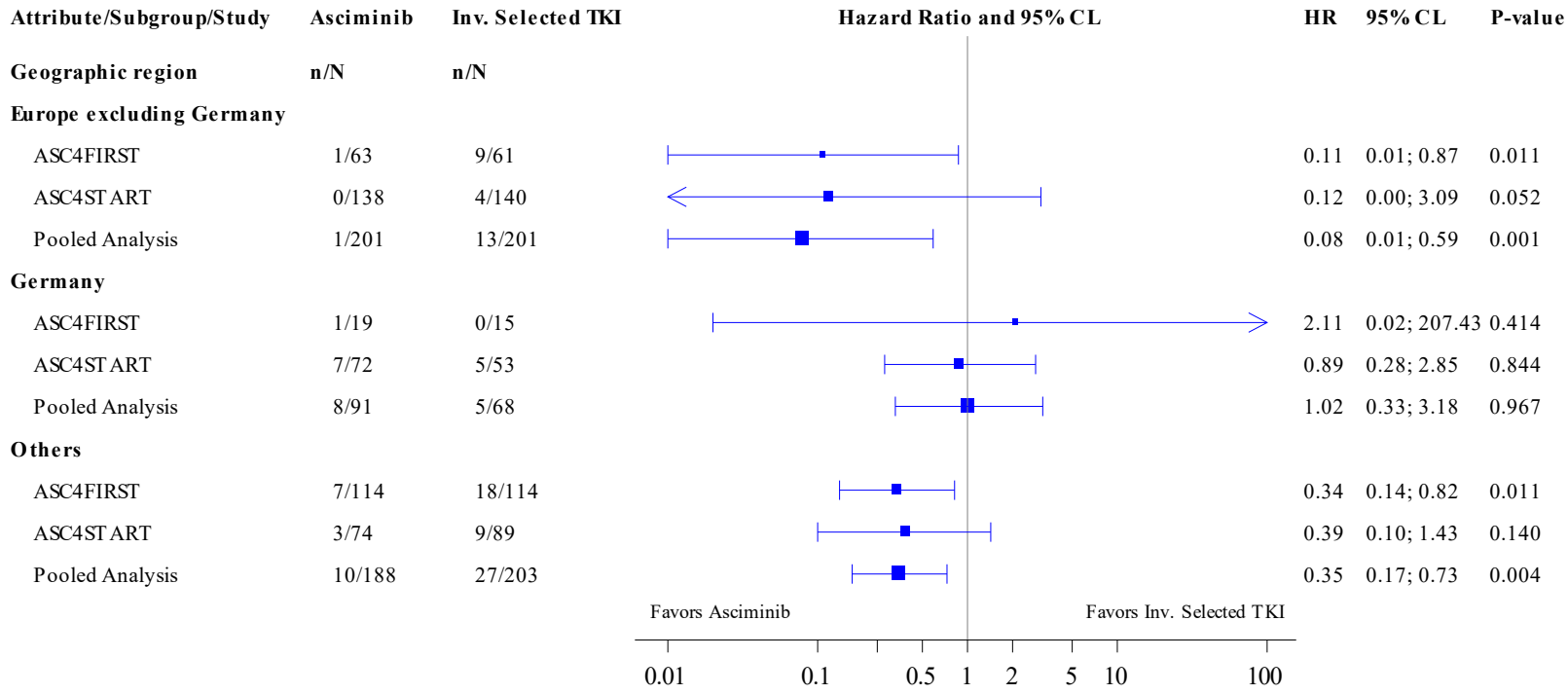
Abbildung 4-735: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Deutschland“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

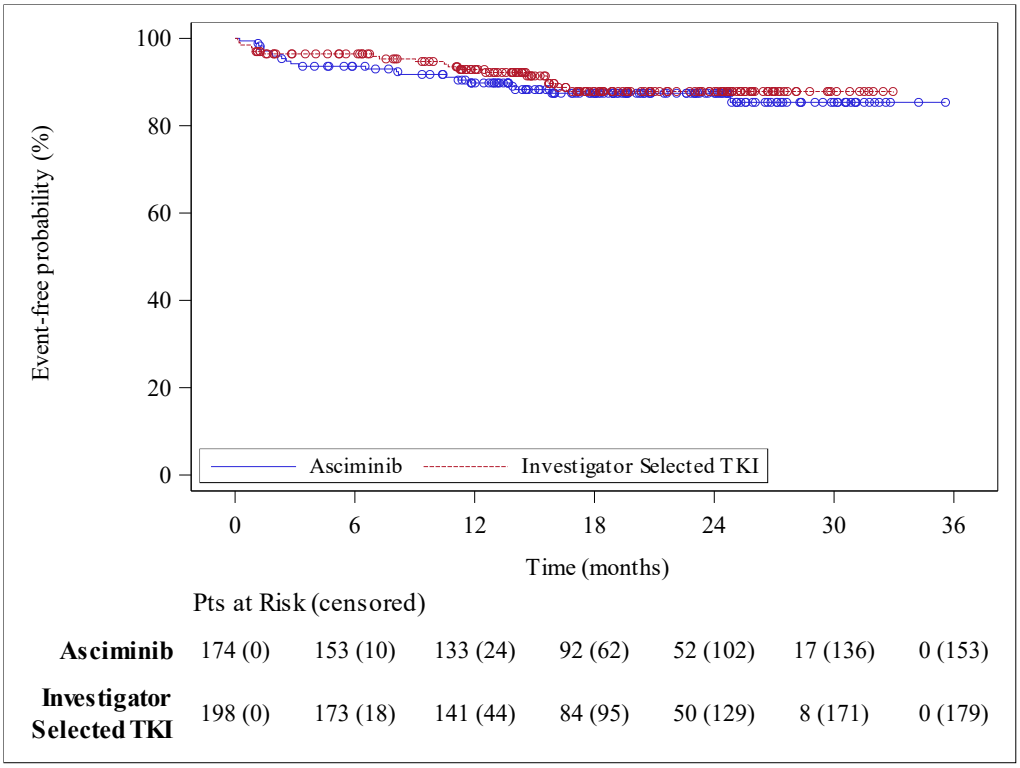
Abbildung 4-736: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ nach Subgruppe „Geografische Region: Andere“ – Meta-Analyse

Edema and fluid retention



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-737: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ nach Subgruppe „Geografische Region“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

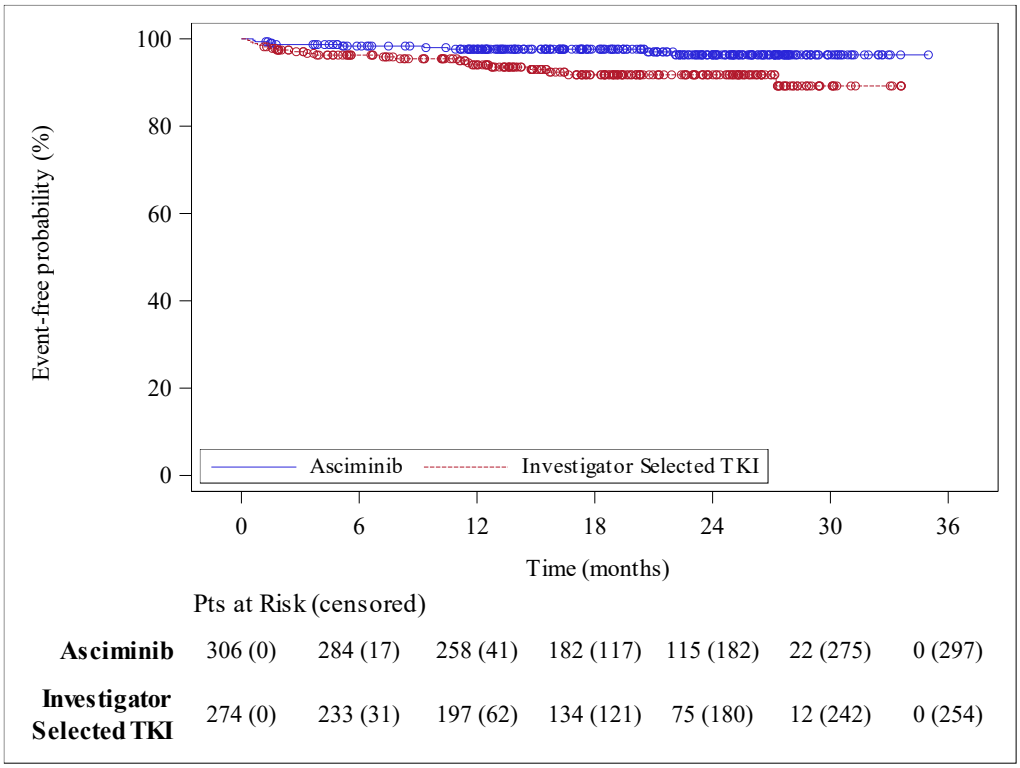


Pts at Risk (censored)

Asciminib	174 (0)	153 (10)	133 (24)	92 (62)	52 (102)	17 (136)	0 (153)
Investigator Selected TKI	198 (0)	173 (18)	141 (44)	84 (95)	50 (129)	8 (171)	0 (179)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-738: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse



Pts at Risk (censored)

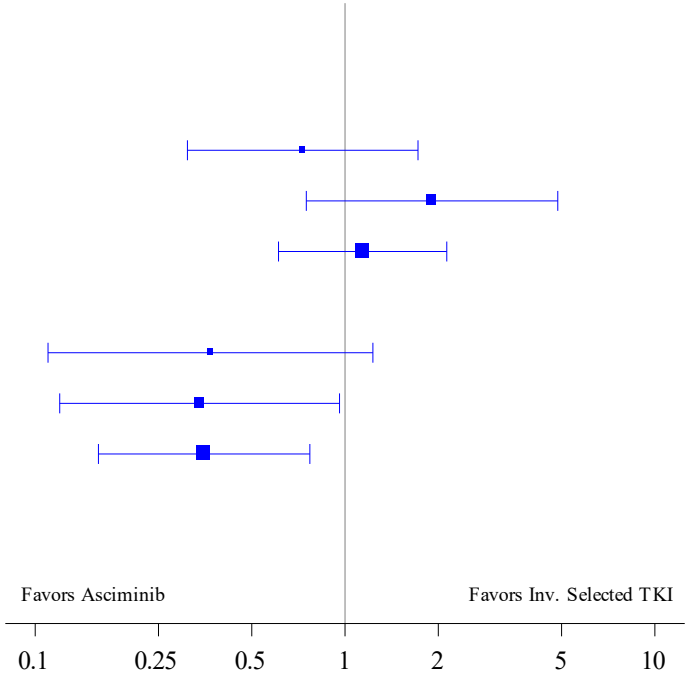
Asciminib	306 (0)	284 (17)	258 (41)	182 (117)	115 (182)	22 (275)	0 (297)
Investigator Selected TKI	274 (0)	233 (31)	197 (62)	134 (121)	75 (180)	12 (242)	0 (254)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-739: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse

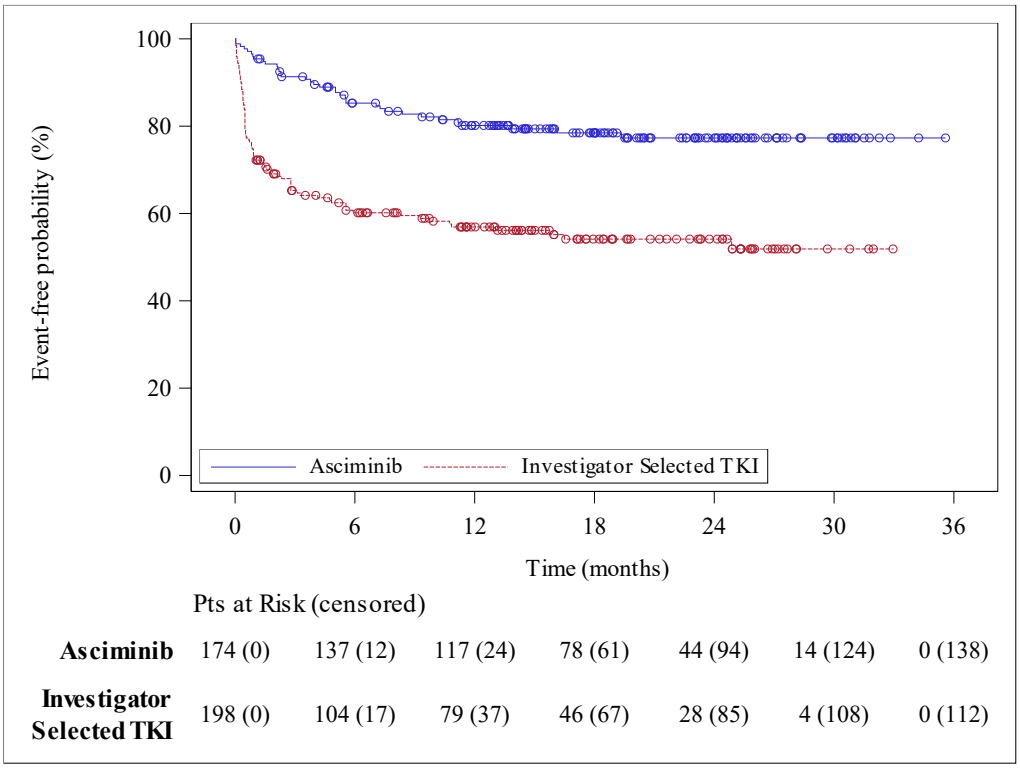
Hemorrhage

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Sex	**n/N**	**n/N**			
Female					
ASC4FIRST	9/67	12/74	0.73	0.31; 1.72	0.465
ASC4START	12/107	7/124	1.91	0.75; 4.86	0.166
Pooled Analysis	21/174	19/198	1.14	0.61; 2.13	0.671
Male					
ASC4FIRST	4/129	8/116	0.37	0.11; 1.23	0.092
ASC4START	5/177	12/158	0.34	0.12; 0.96	0.032
Pooled Analysis	9/306	20/274	0.35	0.16; 0.77	0.006



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-740: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

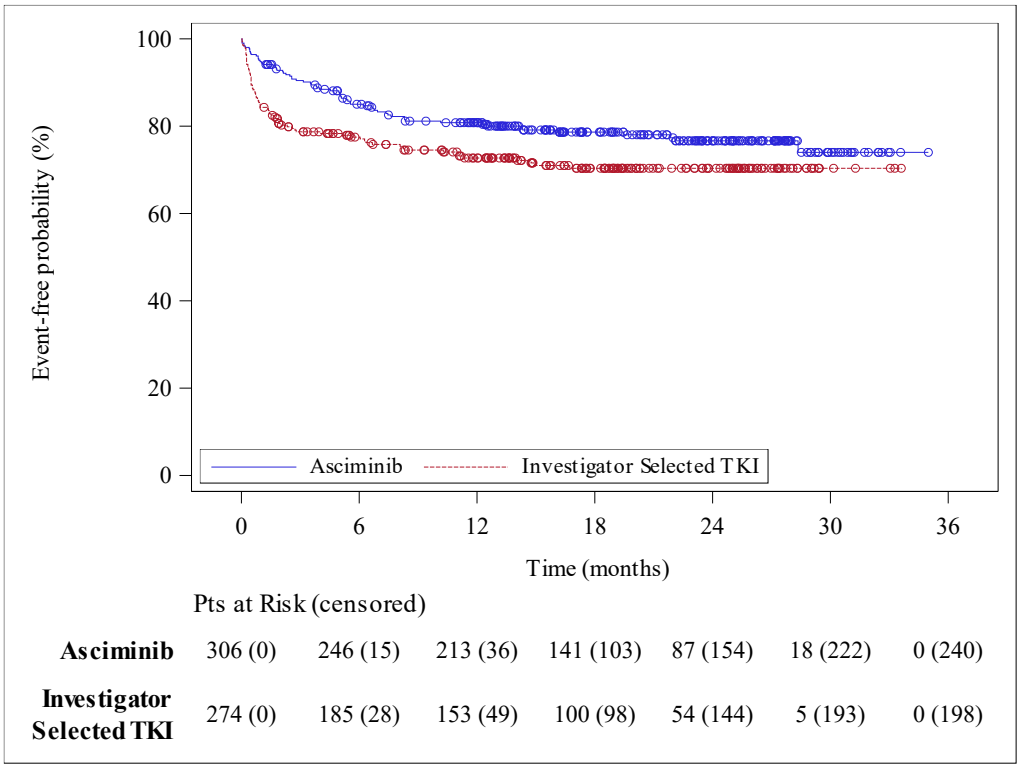


Pts at Risk (censored)

Asciminib	174 (0)	137 (12)	117 (24)	78 (61)	44 (94)	14 (124)	0 (138)
Investigator Selected TKI	198 (0)	104 (17)	79 (37)	46 (67)	28 (85)	4 (108)	0 (112)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-741: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse

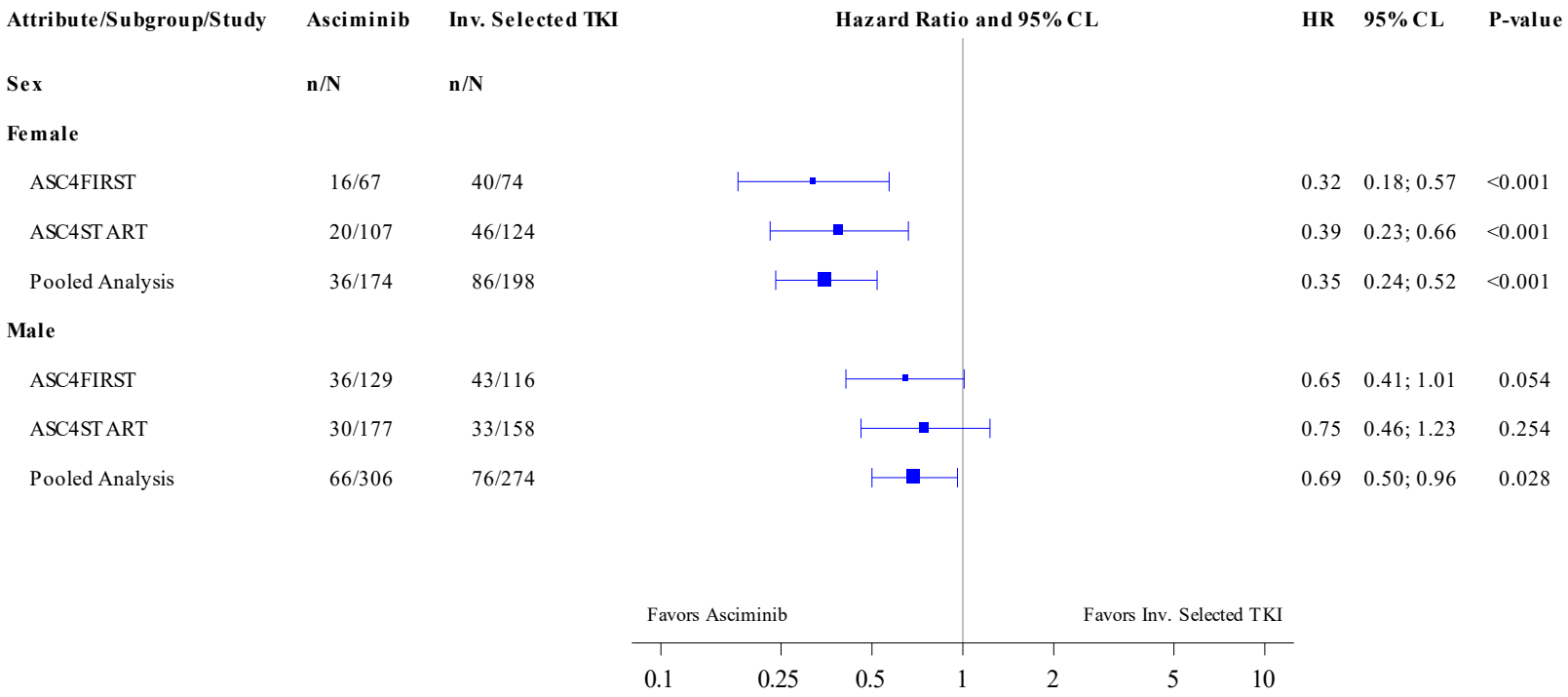


Pts at Risk (censored)							
Asciminib	306 (0)	246 (15)	213 (36)	141 (103)	87 (154)	18 (222)	0 (240)
Investigator Selected TKI	274 (0)	185 (28)	153 (49)	100 (98)	54 (144)	5 (193)	0 (198)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

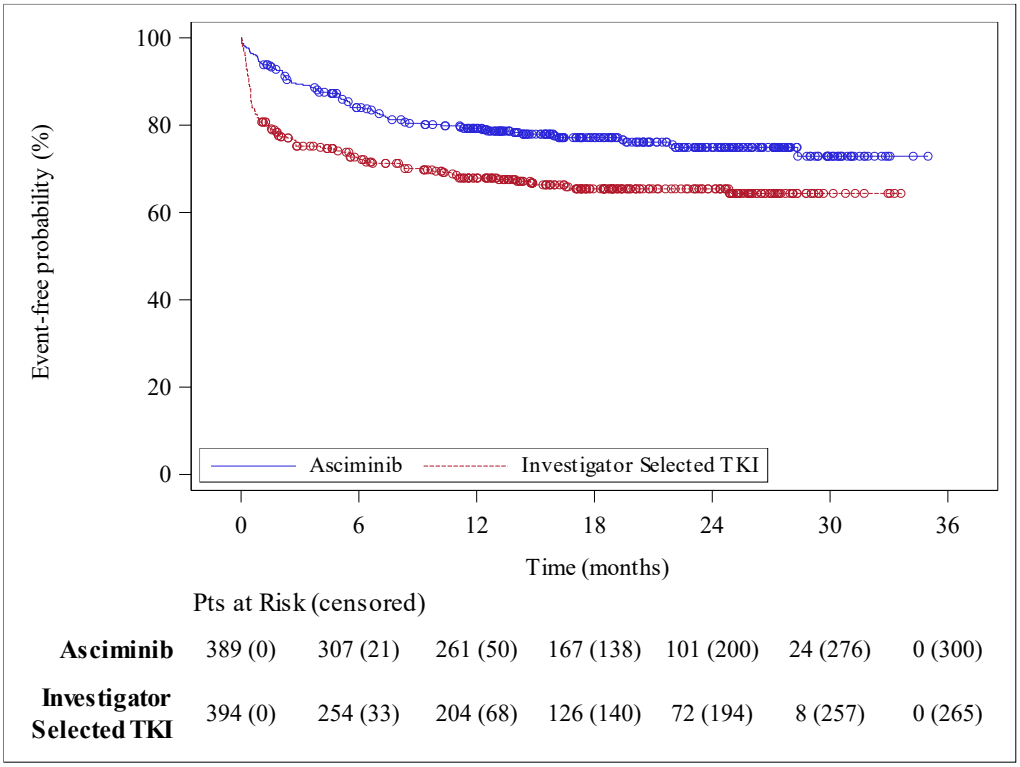
Abbildung 4-742: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse

Hypersensitivity



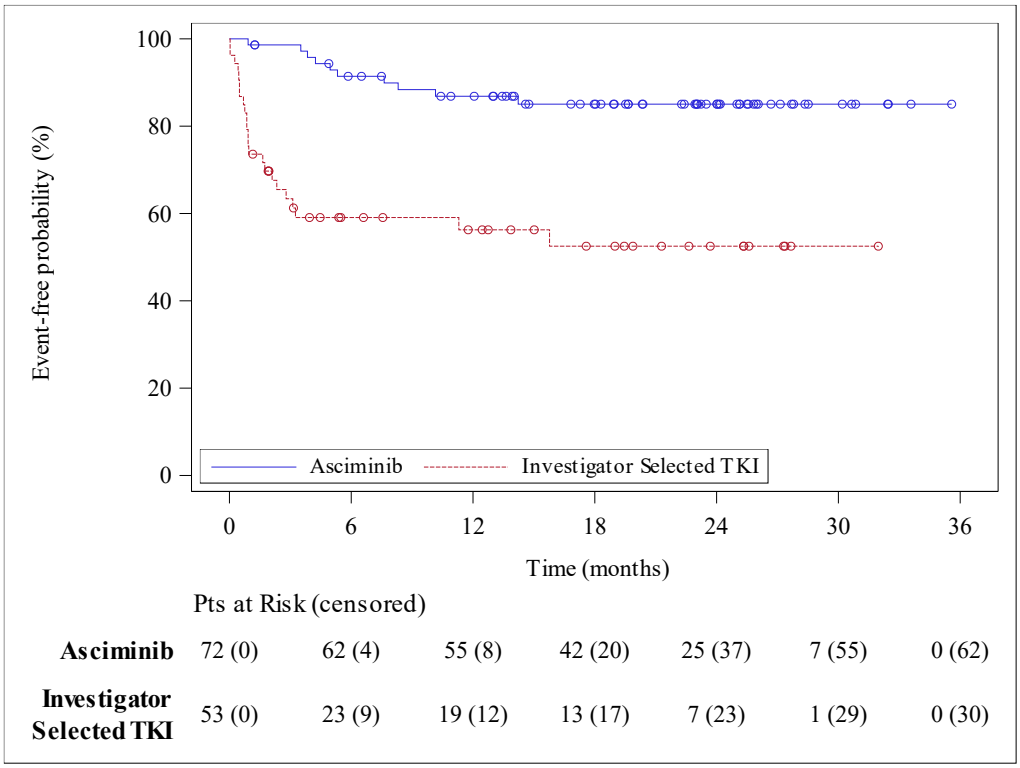
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-743: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



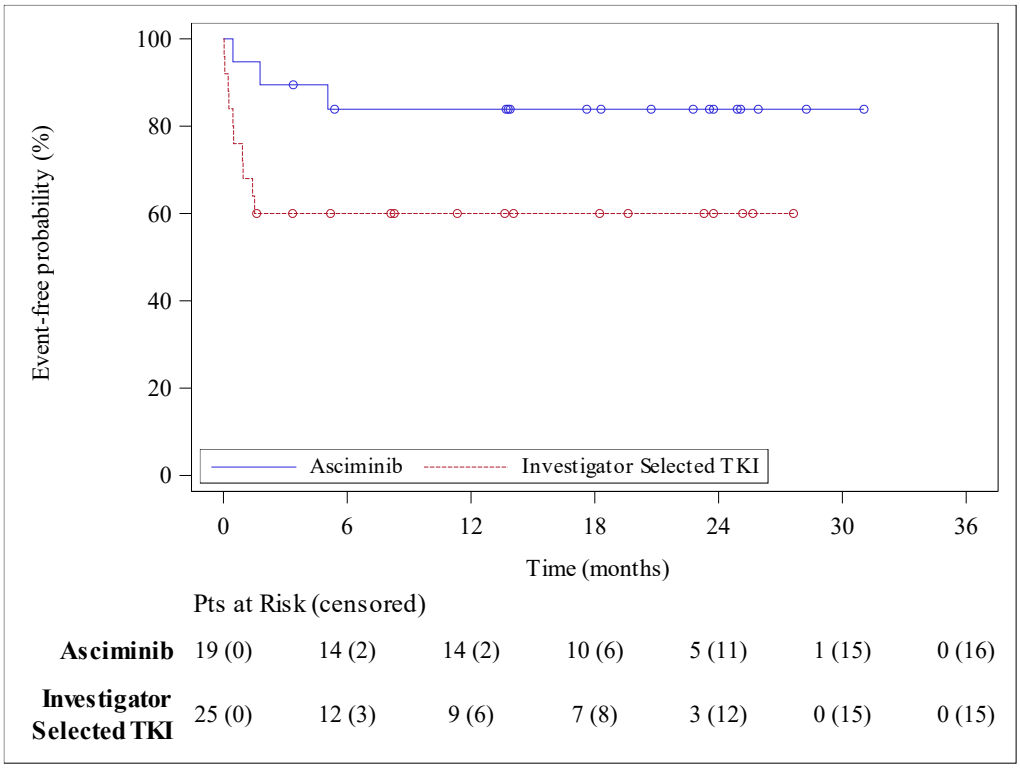
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-744: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 18 - < 65 Jahre“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-745: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 65 - < 75 Jahre“ – Meta-Analyse

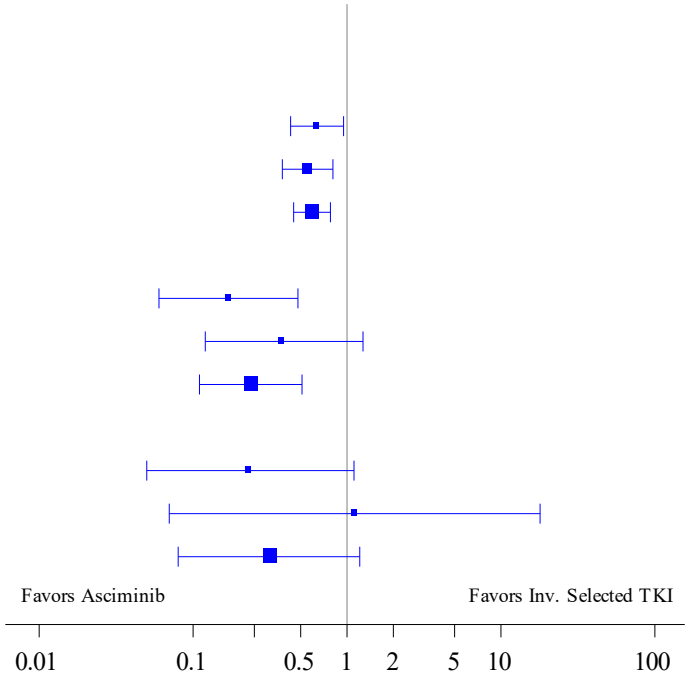


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-746: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: ≥ 75 Jahre“ – Meta-Analyse

Hypersensitivity

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Age groups	**n/N**	**n/N**			
18 - < 65 years					
ASC4FIRST	45/152	58/148	0.64	0.43; 0.95	0.026
ASC4START	44/237	71/246	0.56	0.38; 0.81	0.002
Pooled Analysis	89/389	129/394	0.60	0.45; 0.78	<0.001
65 - < 75 years					
ASC4FIRST	5/34	17/29	0.17	0.06; 0.48	<0.001
ASC4START	5/38	6/24	0.38	0.12; 1.27	0.104
Pooled Analysis	10/72	23/53	0.24	0.11; 0.51	<0.001
>= 75 years					
ASC4FIRST	2/10	8/13	0.23	0.05; 1.11	0.046
ASC4START	1/9	2/12	1.12	0.07; 17.96	0.937
Pooled Analysis	3/19	10/25	0.32	0.08; 1.21	0.078



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

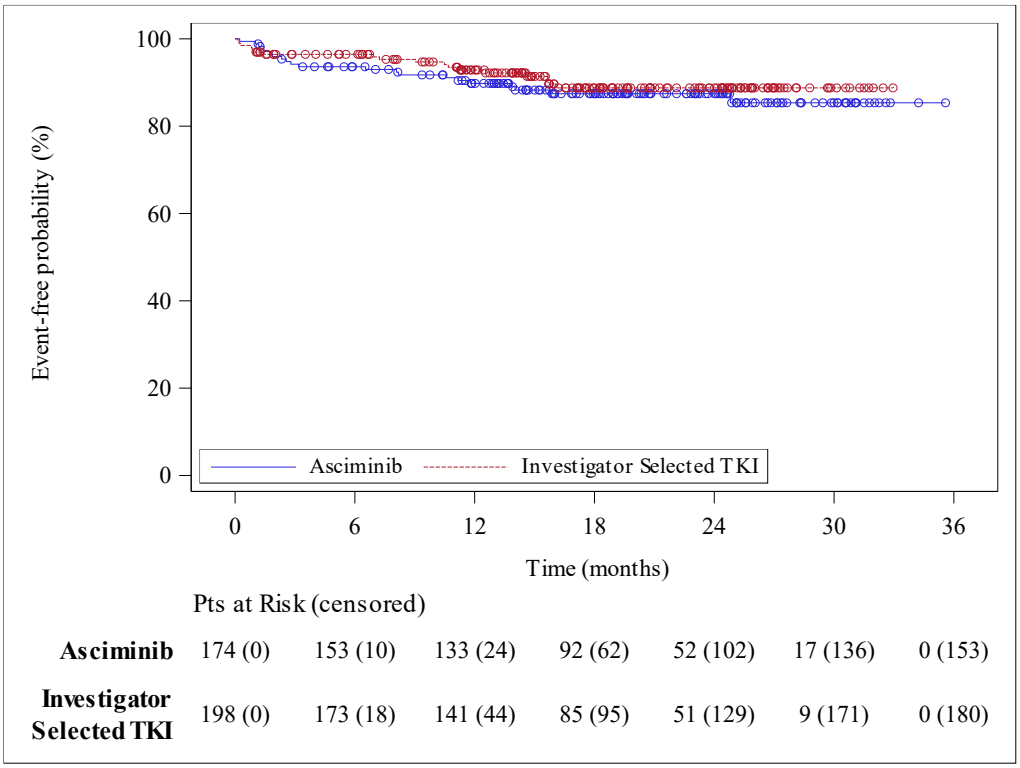
Abbildung 4-747: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 480)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Blutung								
Geschlecht								
(Interaktionstest: p = 0,017)								
Weiblich	21/174 (12,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/198 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,21	[0,64; 2,28]	0,552	0,179
Männlich	8/306 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/274 (6,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,32	[0,14; 0,74]	0,005	0,594
Überempfindlichkeit								
Geschlecht								
(Interaktionstest: p = 0,011)								
Weiblich	36/174 (20,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	86/198 (43,4)	n.b. [10,8; n.b.]	0,35	[0,24; 0,52]	<0,001	0,624
Männlich	64/306 (20,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	76/274 (27,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,67	[0,48; 0,94]	0,018	0,671
Altersgruppen								
(Interaktionstest: p = 0,036)								
18 – < 65 Jahre	87/389 (22,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	129/394 (32,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,58	[0,44; 0,76]	<0,001	0,617
65 – < 75 Jahre	10/72	n.b. [n.b.; n.b.]	23/53	n.b. [2,8; n.b.]	0,24	[0,11; 0,51]	<0,001	0,315

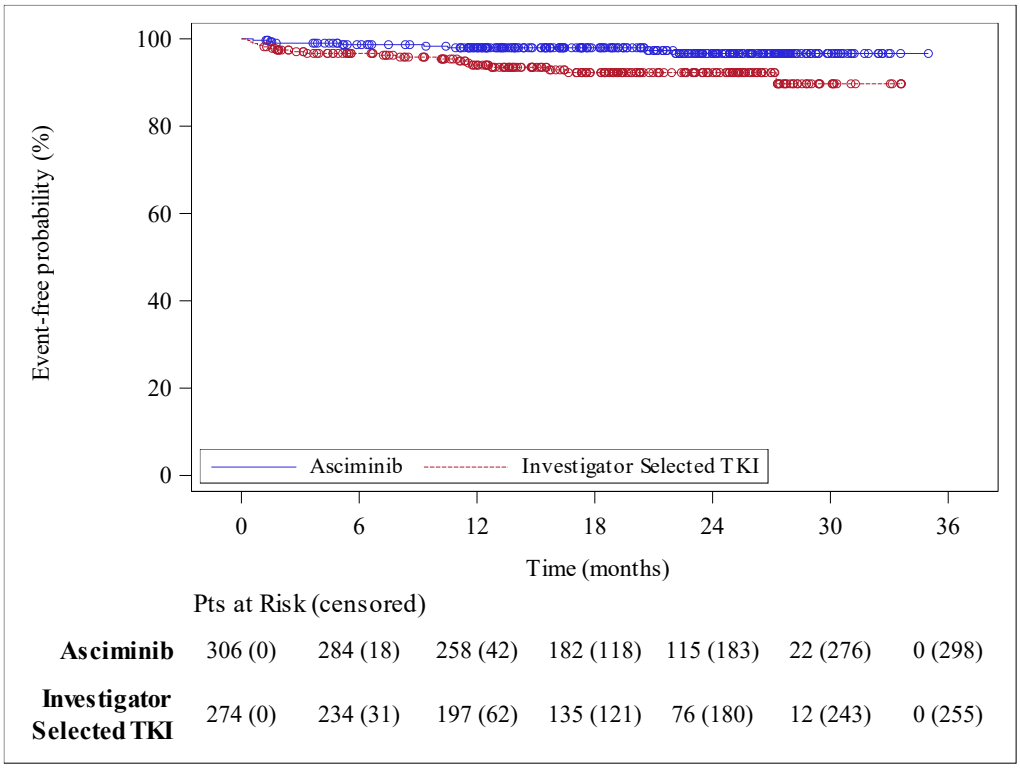
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen				Vergleich			
	Asciminib (N = 480)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)		HR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]				
	(13,9)		(43,4)					
>= 75 Jahre	3/19	n.b. [n.b.; n.b.]	10/25	n.b. [1,0; n.b.]	0,32	[0,08; 1,21]	0,078	0,329
	(15,8)		(40,0)					
Myelosuppression (Erythropenie)								
Vor Randomisierung ausgewählter TKI								
(Interaktionstest: p = 0,015)								
Imatinib	11/100	n.b. [n.b.; n.b.]	25/100	n.b. [n.b.; n.b.]	0,42	[0,20; 0,85]	0,013	n. b.
	(11,0)		(25,0)					
Nilotinib	30/339	n.b. [n.b.; n.b.]	30/330	n.b. [n.b.; n.b.]	0,92	[0,56; 1,53]	0,759	0,534
	(8,8)		(9,1)					
Dasatinib	3/41	n.b. [n.b.; n.b.]	15/42	n.b. [13,8; n.b.]	0,15	[0,04; 0,52]	<0,001	n. b.
	(7,3)		(35,7)					

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Falls nicht mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe oder nicht mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Subgruppe vorhanden waren, wurden keine Subgruppenanalysen für das entsprechende Attribut durchgeführt.
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariante Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovarianten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors ELTS-Score gemäß IRT wurden nur die Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors vor Randomisierung ausgewählter TKI wurden nur die Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-748: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse



Pts at Risk (censored)

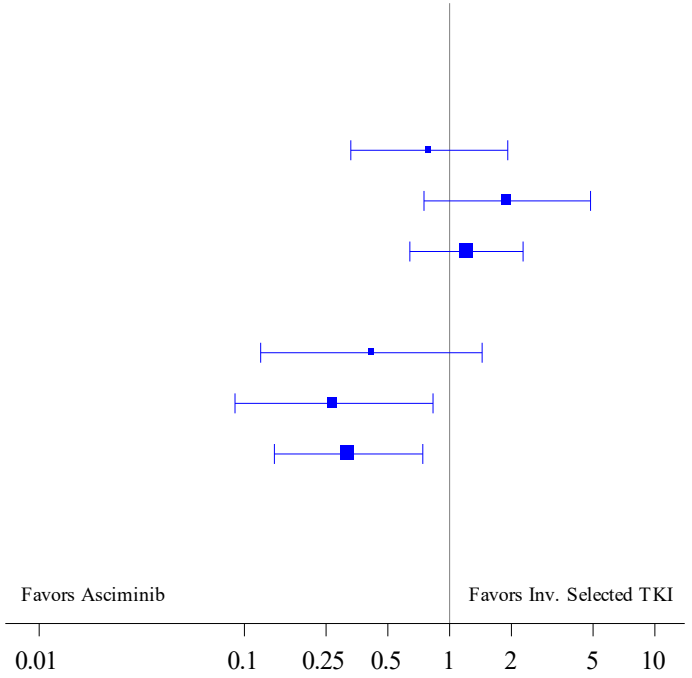
Asciminib	306 (0)	284 (18)	258 (42)	182 (118)	115 (183)	22 (276)	0 (298)
Investigator Selected TKI	274 (0)	234 (31)	197 (62)	135 (121)	76 (180)	12 (243)	0 (255)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-749: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse

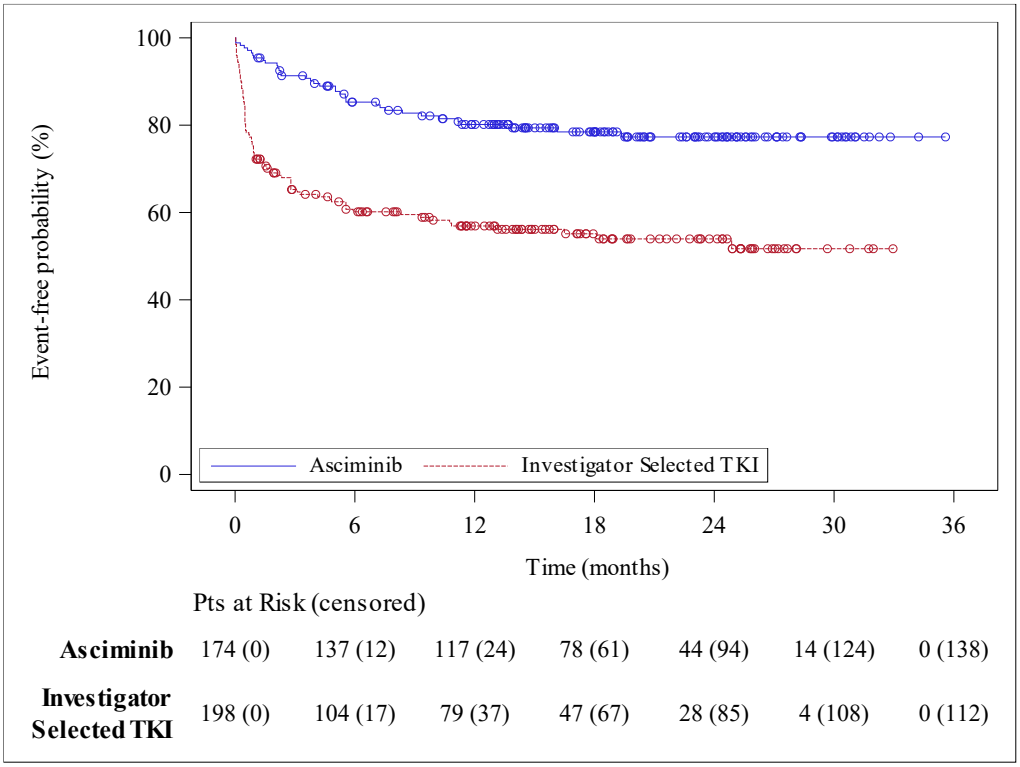
Hemorrhage

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Sex	**n/N**	**n/N**			
Female					
ASC4FIRST	9/67	11/74	0.79	0.33; 1.92	0.605
ASC4START	12/107	7/124	1.91	0.75; 4.86	0.166
Pooled Analysis	21/174	18/198	1.21	0.64; 2.28	0.552
Male					
ASC4FIRST	4/129	7/116	0.42	0.12; 1.44	0.155
ASC4START	4/177	12/158	0.27	0.09; 0.83	0.014
Pooled Analysis	8/306	19/274	0.32	0.14; 0.74	0.005



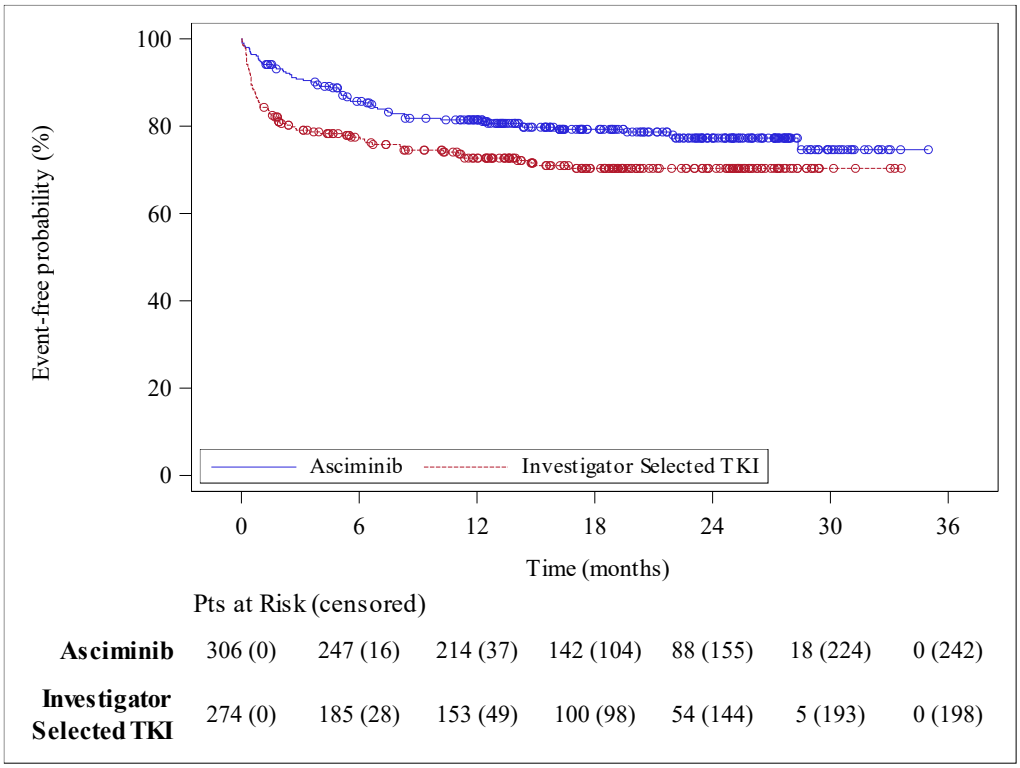
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-750: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Blutung)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-751: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse

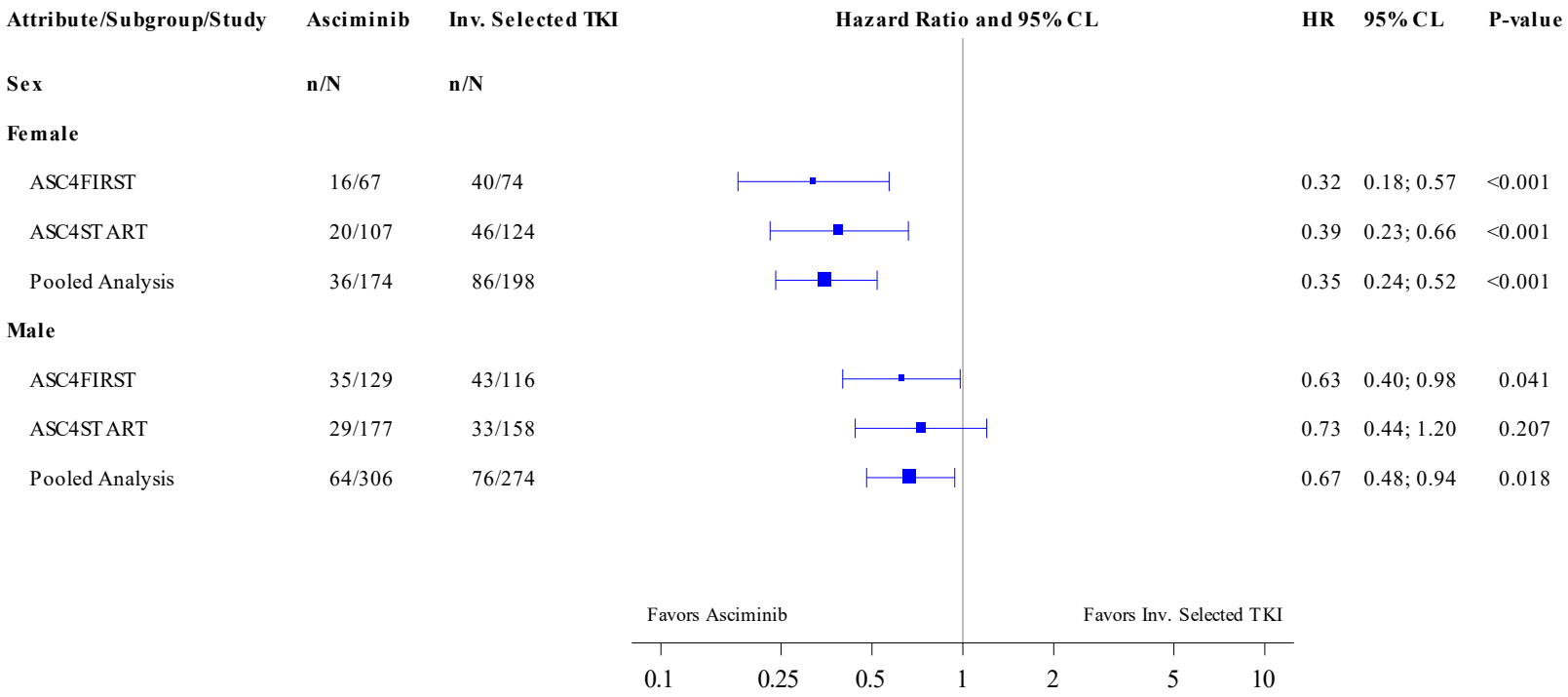


Pts at Risk (censored)							
Asciminib	306 (0)	247 (16)	214 (37)	142 (104)	88 (155)	18 (224)	0 (242)
Investigator Selected TKI	274 (0)	185 (28)	153 (49)	100 (98)	54 (144)	5 (193)	0 (198)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

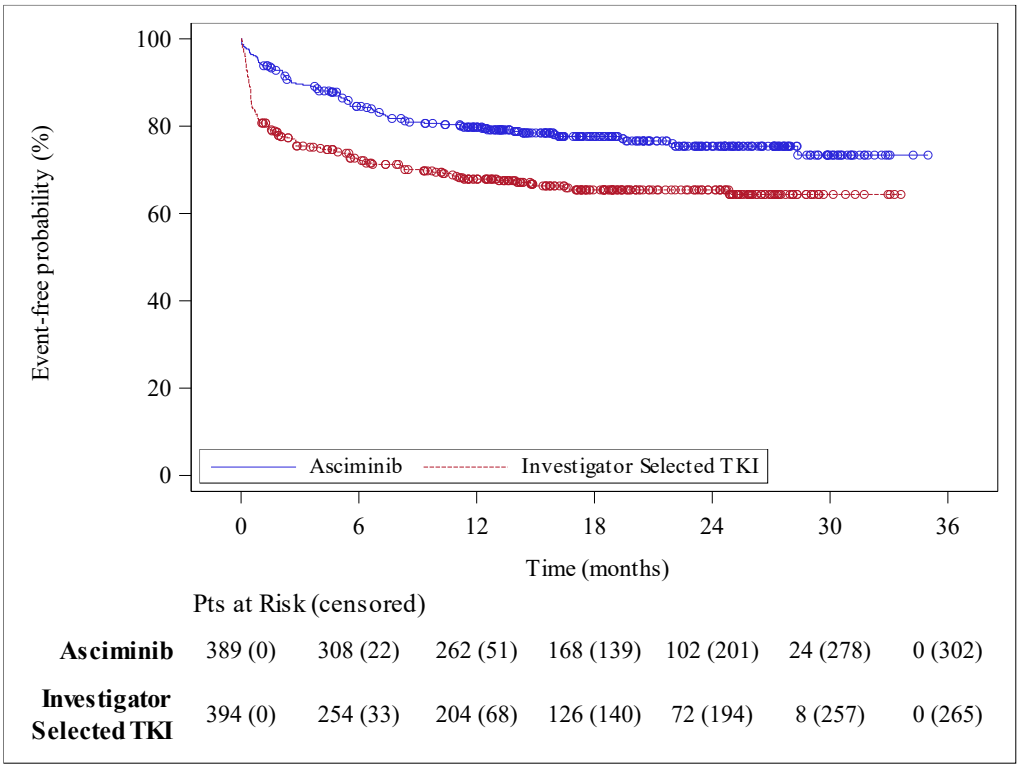
Abbildung 4-752: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse

Hypersensitivity



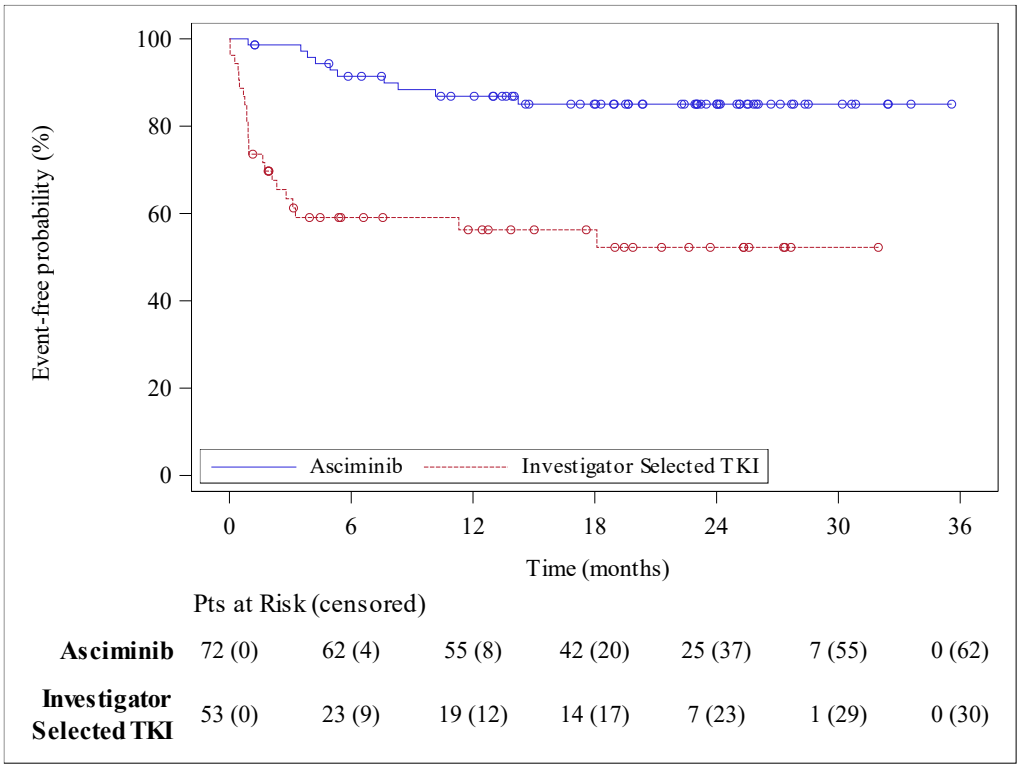
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-753: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



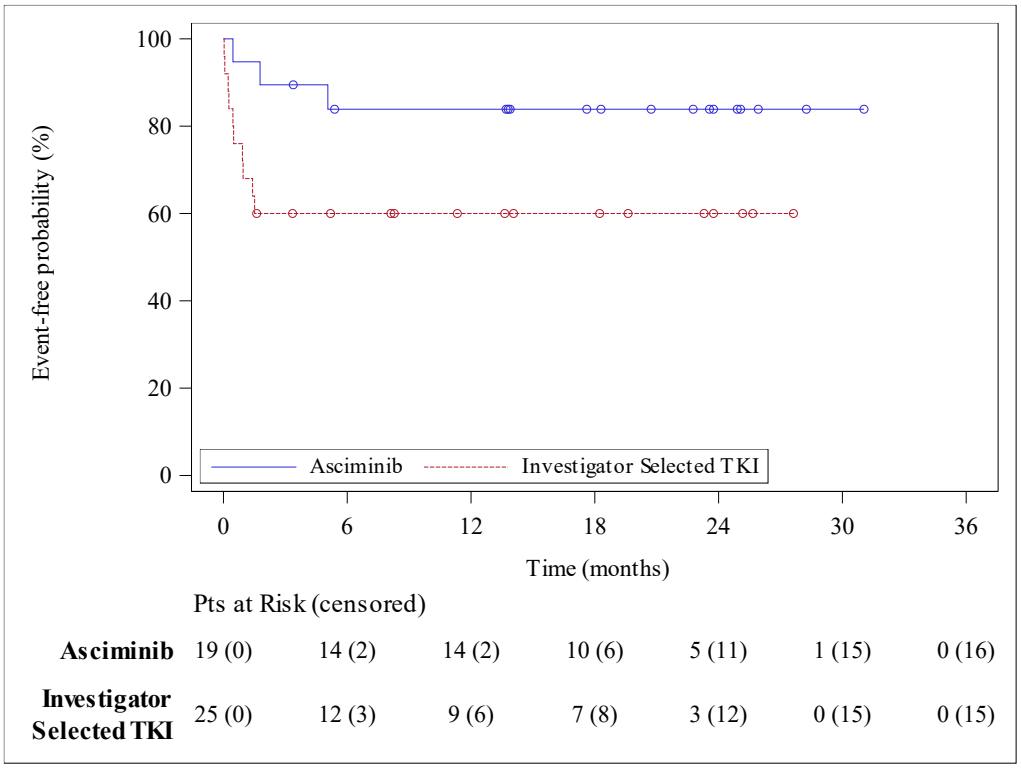
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-754: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 18 - < 65 Jahre“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-755: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: 65 - < 75 Jahre“ – Meta-Analyse

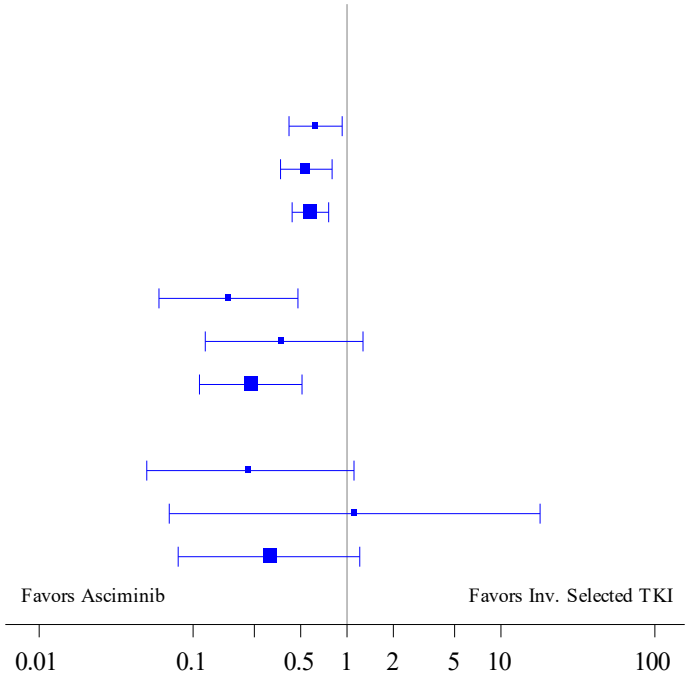


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-756: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppe: ≥ 75 Jahre“ – Meta-Analyse

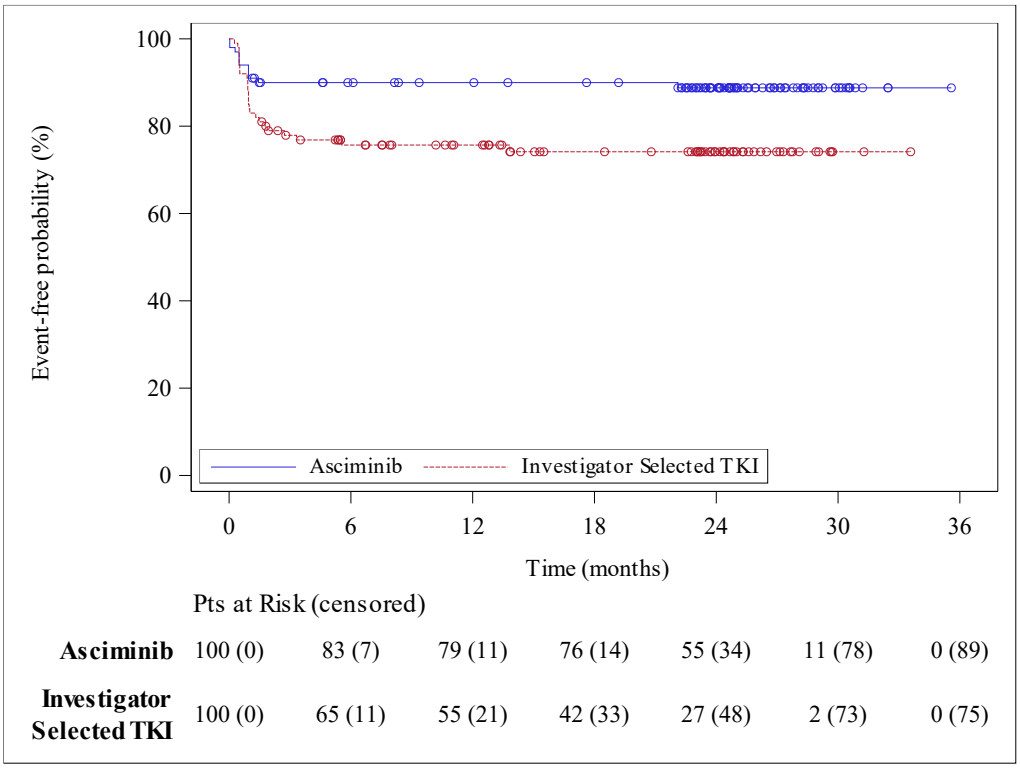
Hypersensitivity

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Age groups	**n/N**	**n/N**			
18 - < 65 years					
ASC4FIRST	44/152	58/148	0.63	0.42; 0.93	0.019
ASC4START	43/237	71/246	0.54	0.37; 0.80	0.001
Pooled Analysis	87/389	129/394	0.58	0.44; 0.76	<0.001
65 - < 75 years					
ASC4FIRST	5/34	17/29	0.17	0.06; 0.48	<0.001
ASC4START	5/38	6/24	0.38	0.12; 1.27	0.104
Pooled Analysis	10/72	23/53	0.24	0.11; 0.51	<0.001
>= 75 years					
ASC4FIRST	2/10	8/13	0.23	0.05; 1.11	0.046
ASC4START	1/9	2/12	1.12	0.07; 17.96	0.937
Pooled Analysis	3/19	10/25	0.32	0.08; 1.21	0.078



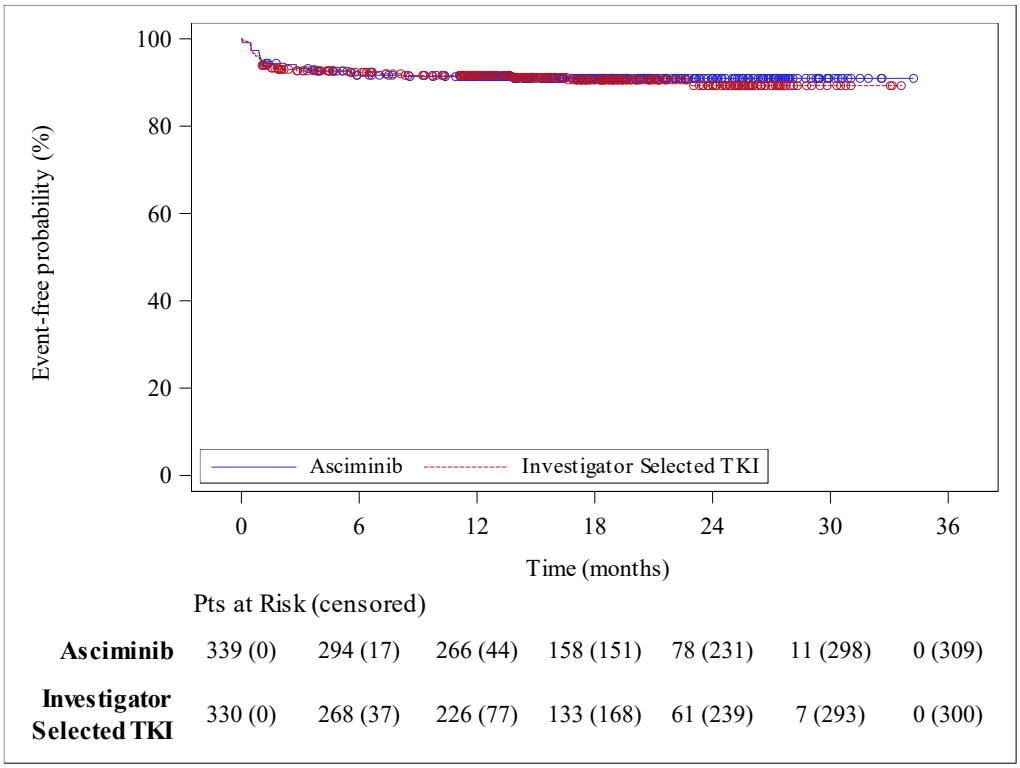
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-757: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Überempfindlichkeit)“ nach Subgruppe „Altersgruppen“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



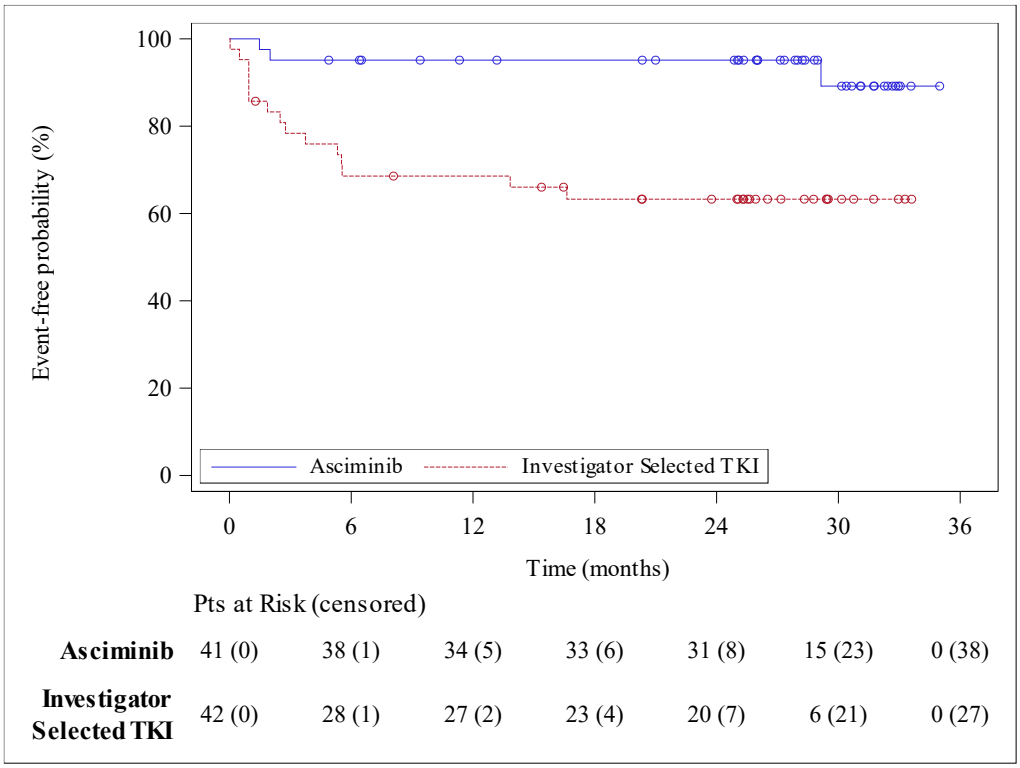
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-758: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-759: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse

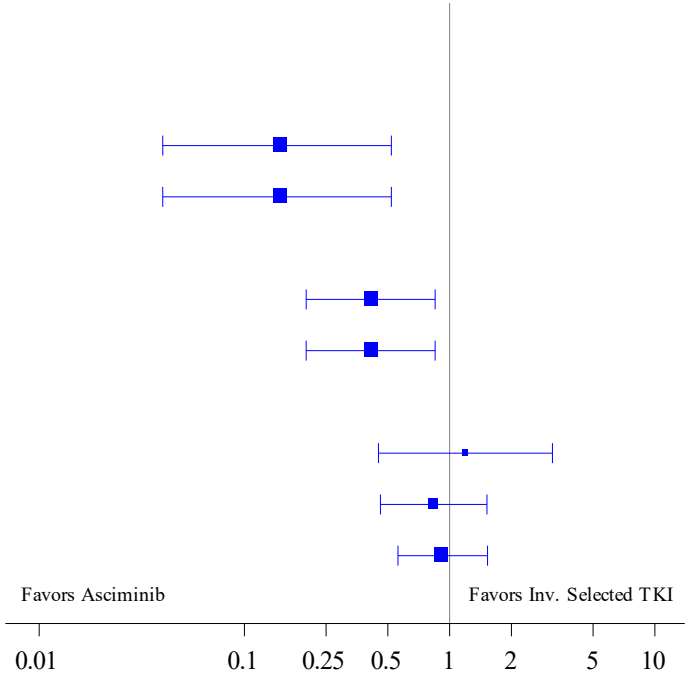


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-760: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse

Myelosuppression (Erythropenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Pre-randomization selection of TKI	**n/N**	**n/N**			
Dasatinib					
ASC4FIRST	3/41	15/42	0.15	0.04; 0.52	<0.001
Pooled Analysis	3/41	15/42	0.15	0.04; 0.52	<0.001
Imatinib					
ASC4FIRST	11/100	25/100	0.42	0.20; 0.85	0.013
Pooled Analysis	11/100	25/100	0.42	0.20; 0.85	0.013
Nilotinib					
ASC4FIRST	10/55	7/48	1.20	0.45; 3.17	0.712
ASC4START	20/284	23/282	0.84	0.46; 1.52	0.555
Pooled Analysis	30/339	30/330	0.92	0.56; 1.53	0.759



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

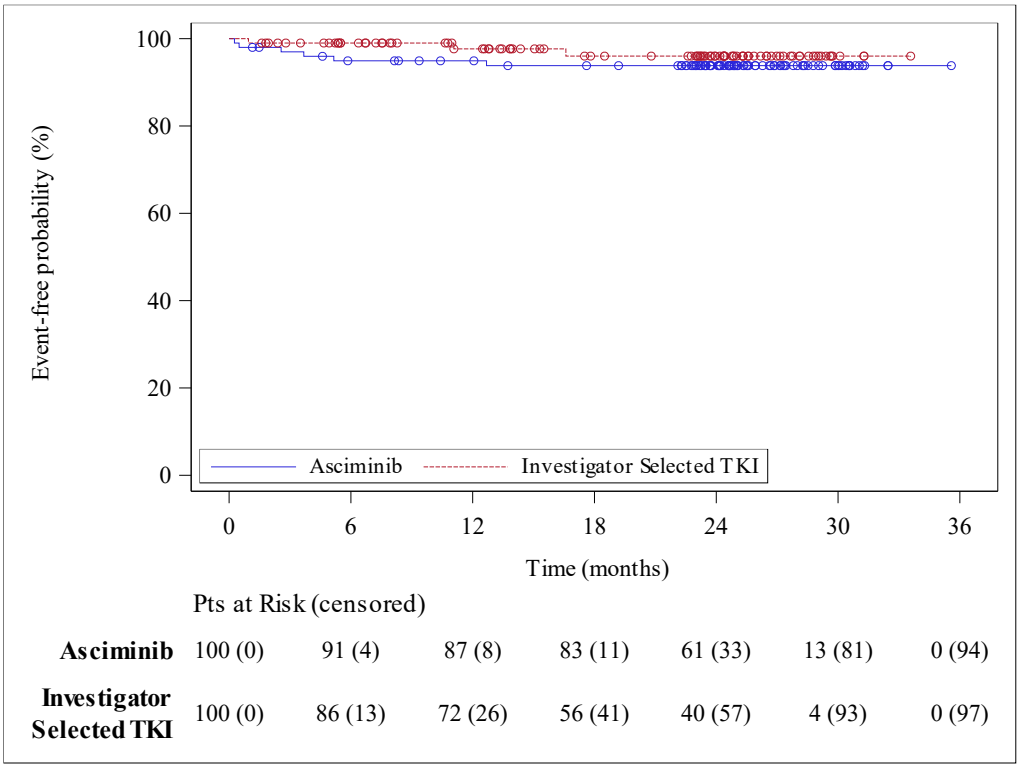
Abbildung 4-761: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 - 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Tabelle 4-231: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 480)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Akute Pankreatitis (einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen)								
Vor Randomisierung ausgewählter TKI								
(Interaktionstest: p = 0,036)								
Imatinib	6/100 (6,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/100 (3,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,87	[0,47; 7,52]	0,369	n. b.
Nilotinib	4/339 (1,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/330 (6,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,18	[0,06; 0,52]	<0,001	0,991
Dasatinib	1/41 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/42	n.b. [n.b.; n.b.]	3,51	[0,04; 321,37]	0,277	n. b.
Myelosuppression (Leukopenie)								
Vor Randomisierung ausgewählter TKI								
(Interaktionstest: p = 0,039)								
Imatinib	11/100 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/100 (23,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44	[0,21; 0,90]	0,020	n. b.
Nilotinib	33/339 (9,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/330 (7,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,21	[0,72; 2,03]	0,461	0,687
Dasatinib	5/41 (12,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/42 (26,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,41	[0,14; 1,21]	0,097	n. b.

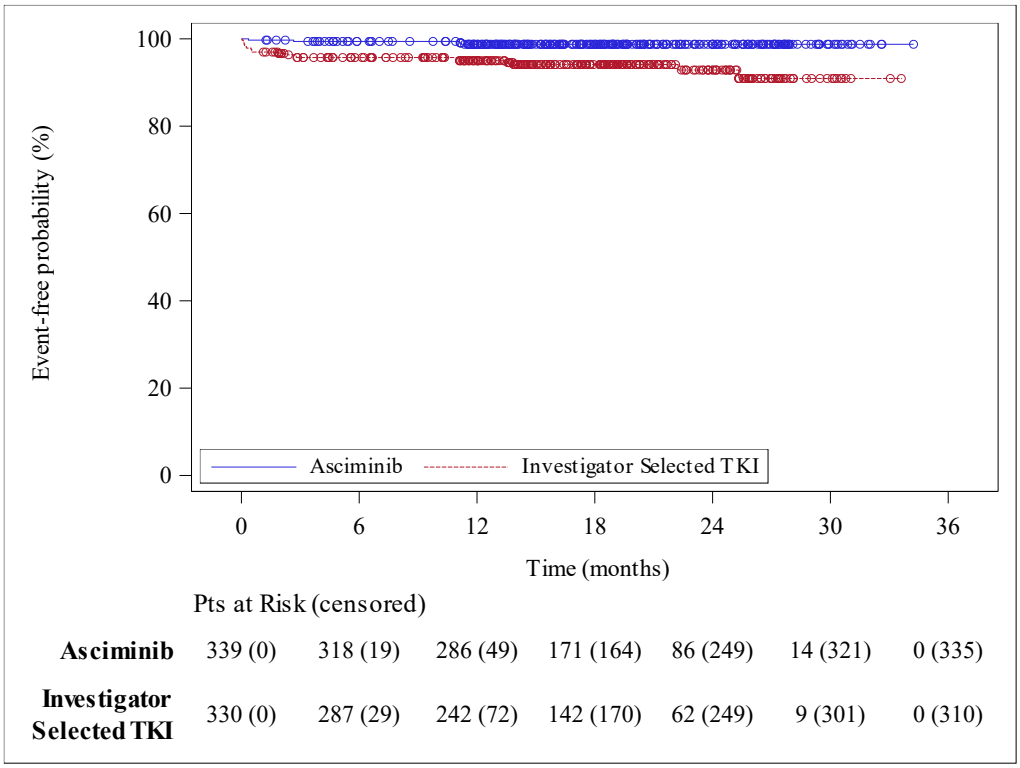
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen				Vergleich			
	Asciminib (N = 480)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)		HR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]				

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, ZNS: Zentrales Nervensystem
Falls nicht mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe oder nicht mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Subgruppe vorhanden waren, wurden keine Subgruppenanalysen für das entsprechende Attribut durchgeführt.
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors ELTS-Score gemäß IRT wurden nur die Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors vor Randomisierung ausgewählter TKI wurden nur die Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-762: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse

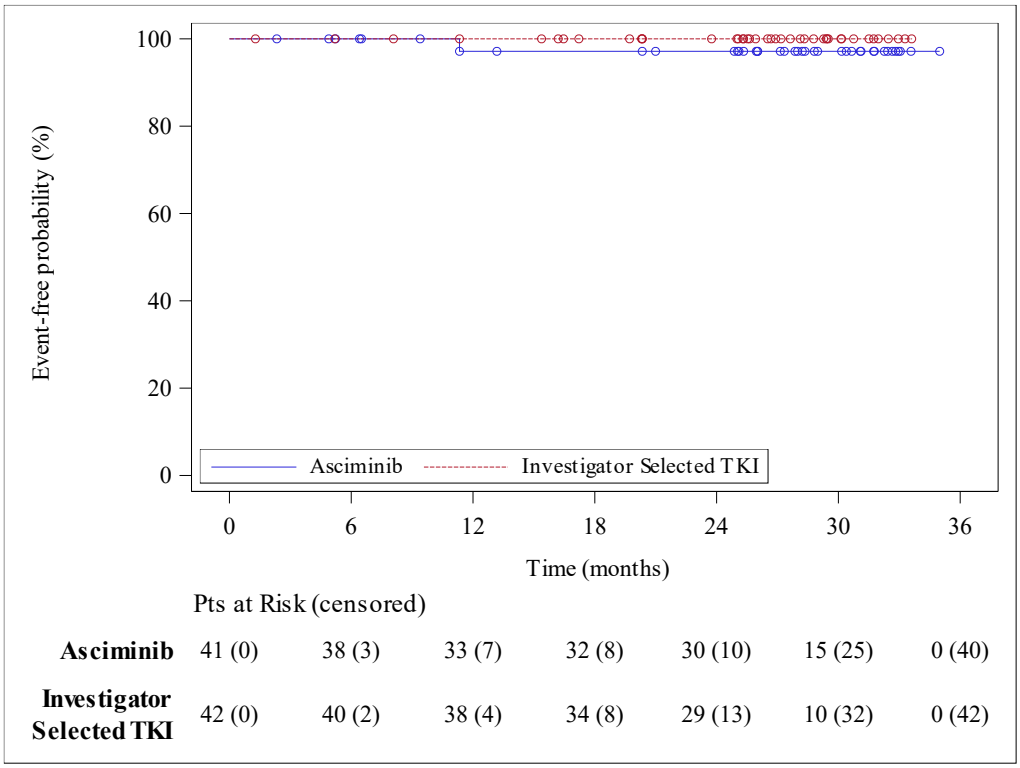


Pts at Risk (censored)

Asciminib	339 (0)	318 (19)	286 (49)	171 (164)	86 (249)	14 (321)	0 (335)
Investigator Selected TKI	330 (0)	287 (29)	242 (72)	142 (170)	62 (249)	9 (301)	0 (310)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

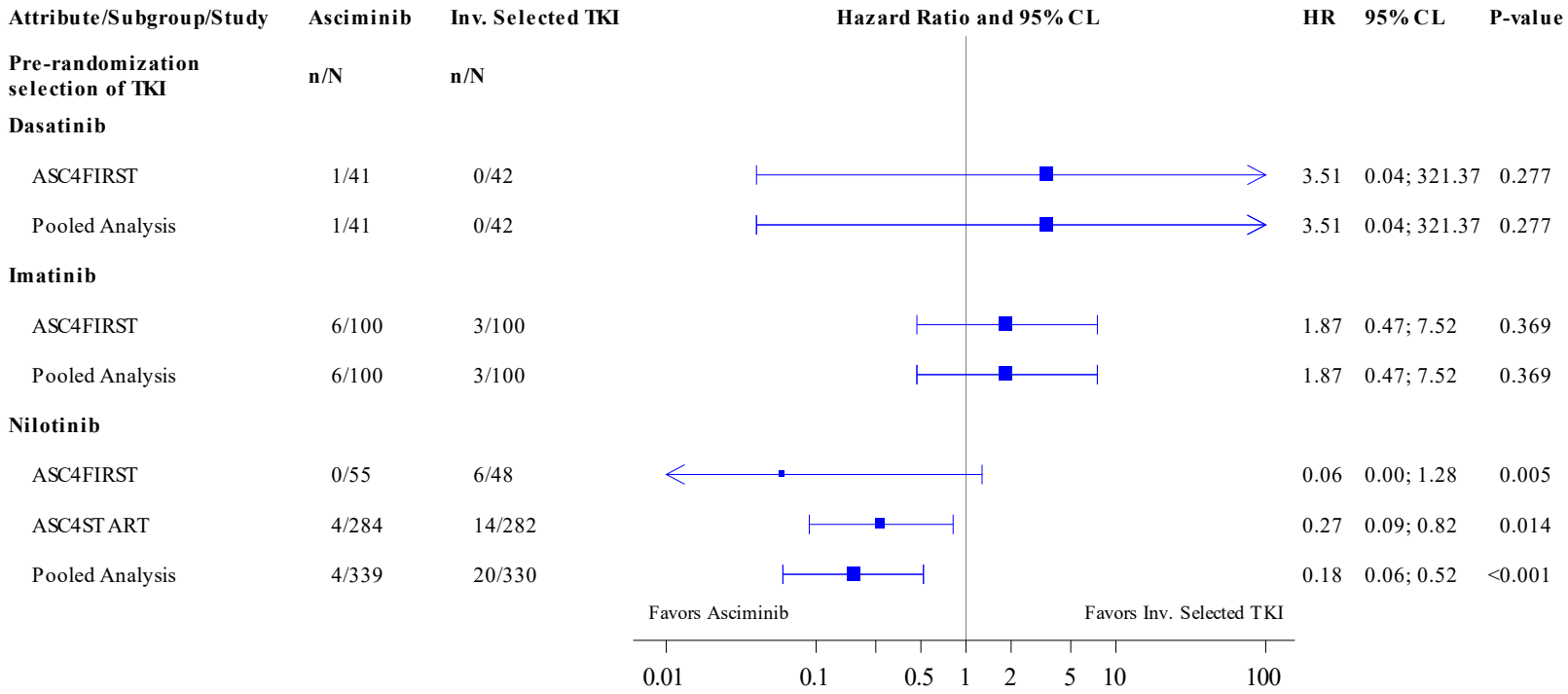
Abbildung 4-763: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

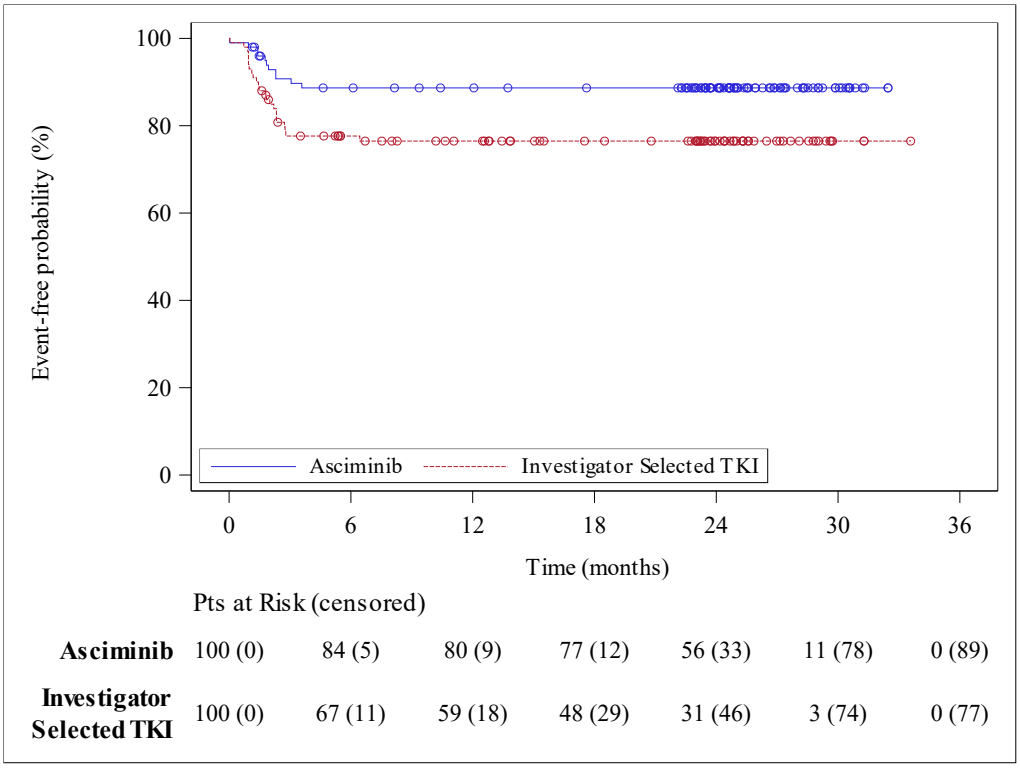
Abbildung 4-764: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse

Acute pancreatitis (including isolated pancreatic enzyme elevations)



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

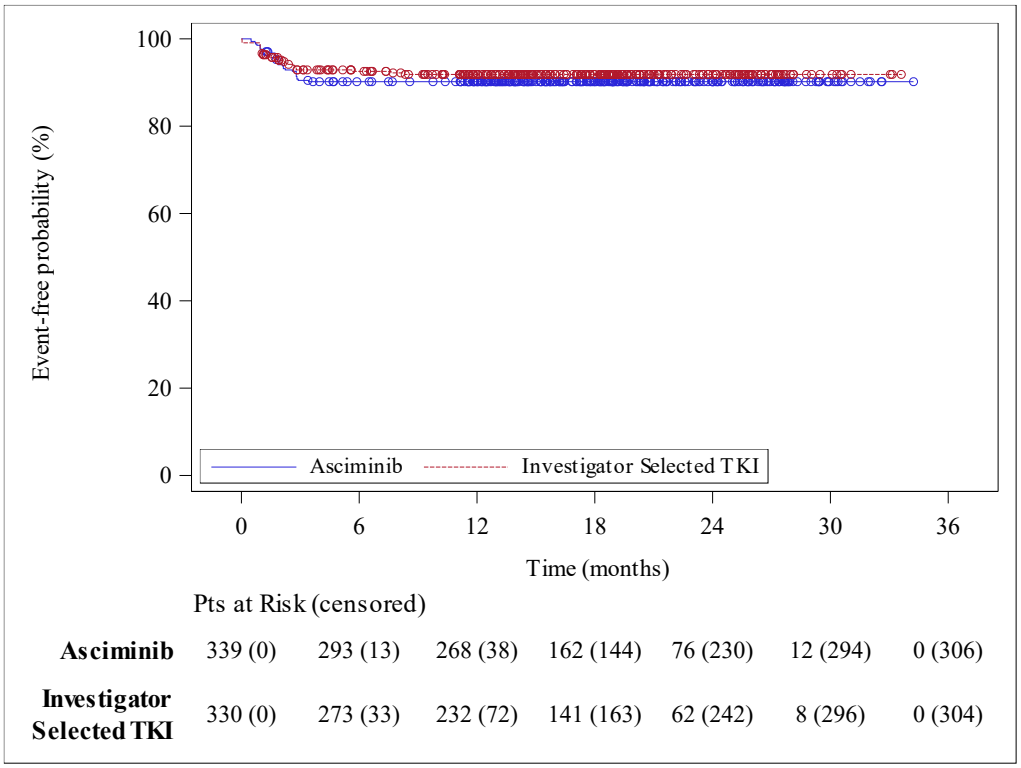
Abbildung 4-765: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



Pts at Risk (censored)							
Asciminib	100 (0)	84 (5)	80 (9)	77 (12)	56 (33)	11 (78)	0 (89)
Investigator Selected TKI	100 (0)	67 (11)	59 (18)	48 (29)	31 (46)	3 (74)	0 (77)

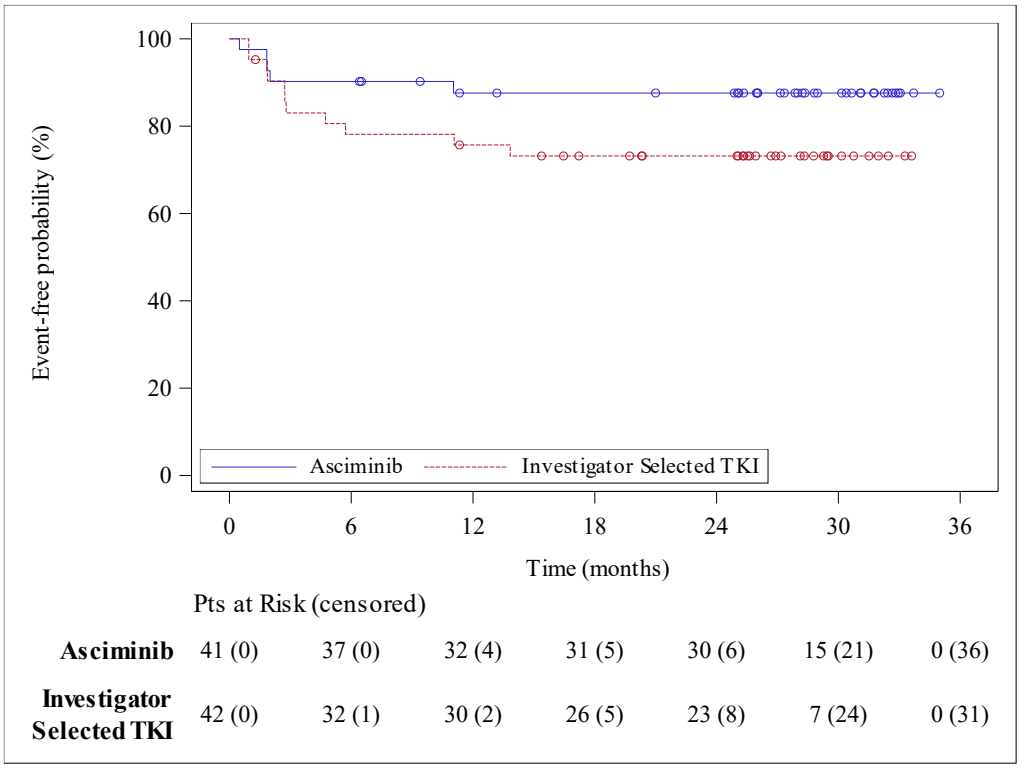
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-766: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-767: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse

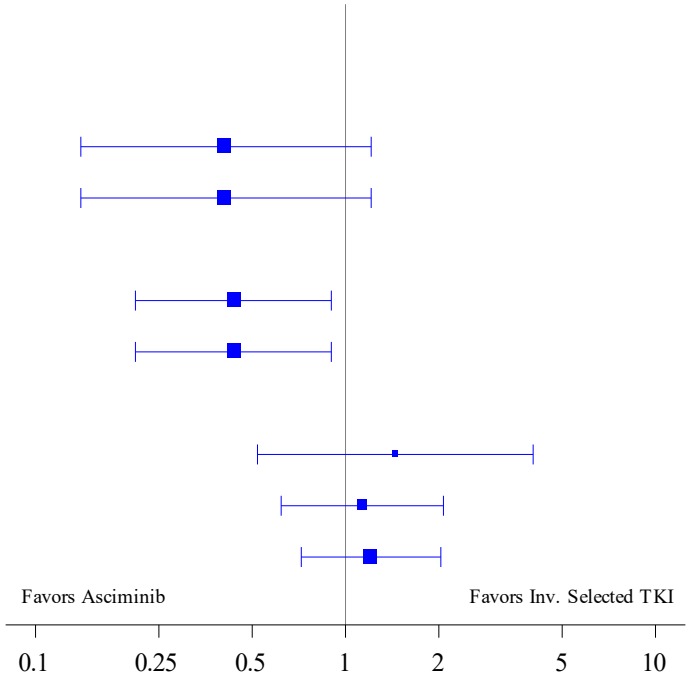


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024, 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-768: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse

Myelosuppression (Leukopenia)

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Pre-randomization selection of TKI	**n/N**	**n/N**			
Dasatinib					
ASC4FIRST	5/41	11/42	0.41	0.14; 1.21	0.097
Pooled Analysis	5/41	11/42	0.41	0.14; 1.21	0.097
Imatinib					
ASC4FIRST	11/100	23/100	0.44	0.21; 0.90	0.020
Pooled Analysis	11/100	23/100	0.44	0.21; 0.90	0.020
Nilotinib					
ASC4FIRST	10/55	6/48	1.45	0.52; 4.03	0.473
ASC4START	23/284	20/282	1.14	0.62; 2.07	0.669
Pooled Analysis	33/339	26/330	1.21	0.72; 2.03	0.461



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-769: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Zusammenfassung der Ergebnisse

ASC4FIRST

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus der ASC4FIRST-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI sowohl bei Patienten, für die Imatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, als auch bei Patienten, für die Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Nilotinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da Nilotinib der einzige Komparator in der Studie ASC4START ist, konnte in der Studie ASC4START für dieses Subgruppenmerkmal keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Meta-Analyse

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads (Ödeme und Flüssigkeitsretention)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI sowohl bei Patienten aus Europa ohne Deutschland als auch bei Patienten aus anderen geografischen Regionen. Bei Patienten aus Deutschland zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads und des Schweregrads 1 – 2 (Blutung)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei männlichen Patienten. Bei weiblichen Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads und des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im

Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads und des Schweregrads 1 – 2 (Überempfindlichkeit)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI sowohl bei Patienten im Alter von 18 – < 65 Jahren als auch bei Patienten im Alter von 65 – < 75 Jahren. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads 1 – 2 (Myelosuppression [Erythropenie])“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI sowohl bei Patienten, für die Imatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, als auch bei Patienten, für die Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Nilotinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (akute Pankreatitis [einschließlich isolierter Pankreasenzymerhöhungen])“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten, für die Nilotinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Imatinib oder Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse des Schweregrads ≥ 3 (Myelosuppression [Leukopenie])“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten, für die Imatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Nilotinib oder Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden für die beschriebenen Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da die p_H-Werte der Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 sind.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

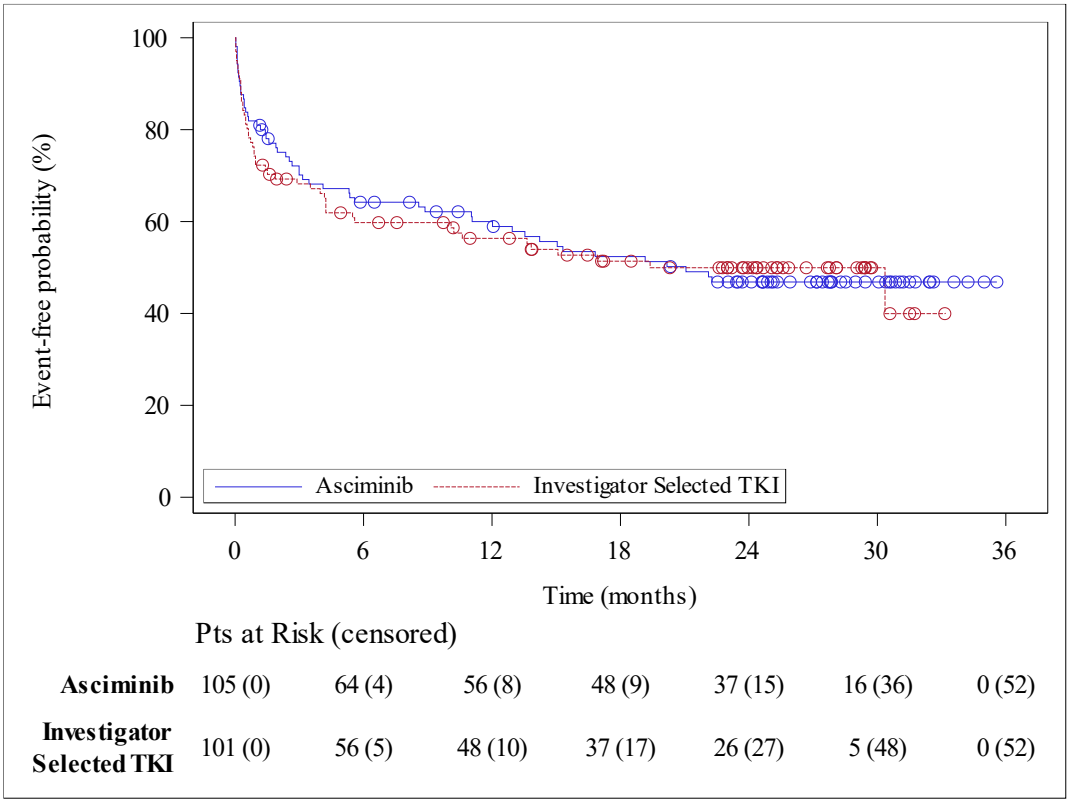
4.3.1.3.16.5.3 UE nach SOC – RCT

ASC4FIRST

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen				Vergleich		
	Asciminib (N = 196)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)		HR	[95%-KI]	p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]			
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen							
Abstammung							
(Interaktionstest: p = 0,017)							
Weiß	53/105 (50,5)	21,1 [11,1; n.b.]	49/101 (48,5)	19,4 [5,6; n.b.]	0,96	[0,65; 1,42]	0,835
Asiatisch/Andere	22/91 (24,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	39/89 (43,8)	31,0 [9,9; n.b.]	0,45	[0,27; 0,77]	0,003

eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Wenn es nicht mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe oder nicht mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Subgruppe gibt, wurden keine Subgruppenanalysen für das entsprechende Attribut durchgeführt.
Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT werden nur berichtet, falls die Ergebnisse in der Gesamtpopulation statistisch signifikant waren.
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgwählter TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasst zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und den Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgwählter TKI (IRT).
Für die Subgruppen ELTS gemäß IRT und ELTS gemäß eCRF wurde nur der Stratifizierungsfaktor vor Randomisierung ausgewählter TKI im Modell verwendet. Für die Subgruppe vor Randomisierung ausgewählter TKI wurde nur der Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) im Modell verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024

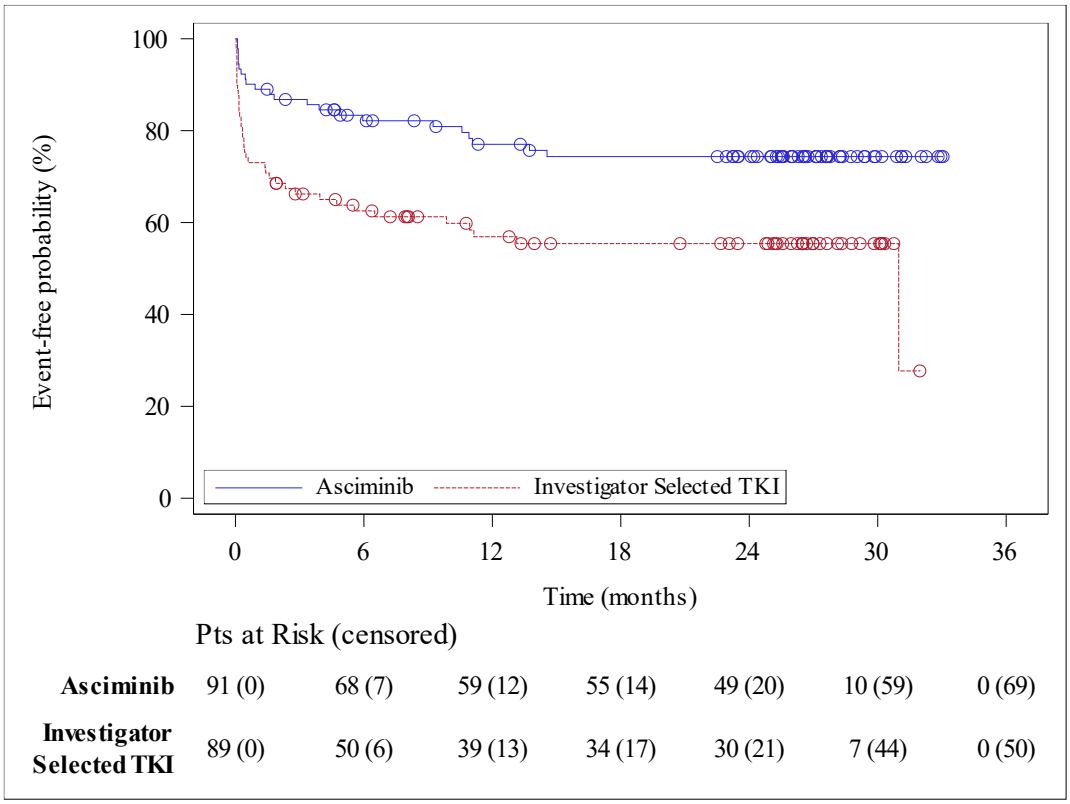


Pts at Risk (censored)

Asciminib	105 (0)	64 (4)	56 (8)	48 (9)	37 (15)	16 (36)	0 (52)
Investigator Selected TKI	101 (0)	56 (5)	48 (10)	37 (17)	26 (27)	5 (48)	0 (52)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-770: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen)“ nach Subgruppe „Abstammung: Weiß“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-771: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen)“ nach Subgruppe „Abstammung: Asiatisch/Andere“ – ASC4FIRST

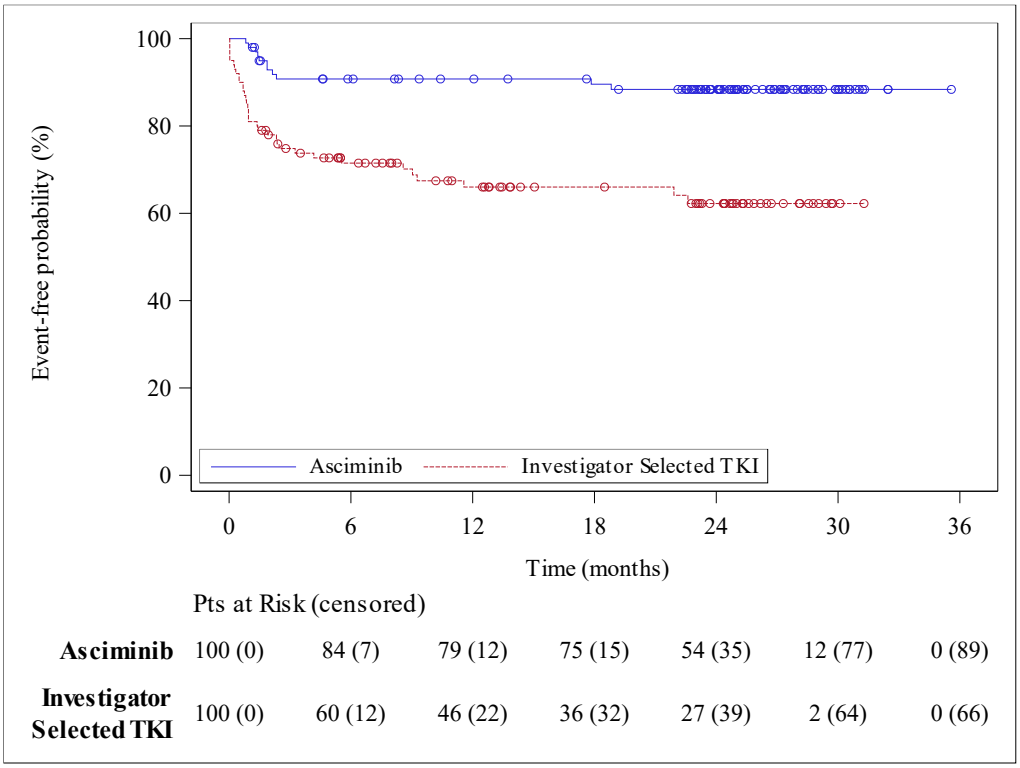
Meta-Analyse

Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 480)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Augenerkrankungen								
Vor Randomisierung ausgewählter TKI								
(Interaktionstest: p = 0,002)								
Imatinib	11/100 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/100 (34,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,25	[0,13; 0,50]	<0,001	n. b.
Nilotinib	38/339 (11,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/330 (10,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,01	[0,64; 1,61]	0,964	0,607
Dasatinib	8/41 (19,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/42 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,14	[0,41; 3,18]	0,809	n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes								
Vor Randomisierung ausgewählter TKI								
(Interaktionstest: p = 0,007)								
Imatinib	40/100 (40,0)	n.b. [19,2; n.b.]	32/100 (32,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,14	[0,71; 1,82]	0,574	n. b.
Nilotinib	106/339	n.b. [n.b.; n.b.]	155/330	n.b. [8,5; n.b.]	0,53	[0,41; 0,68]	<0,001	0,838

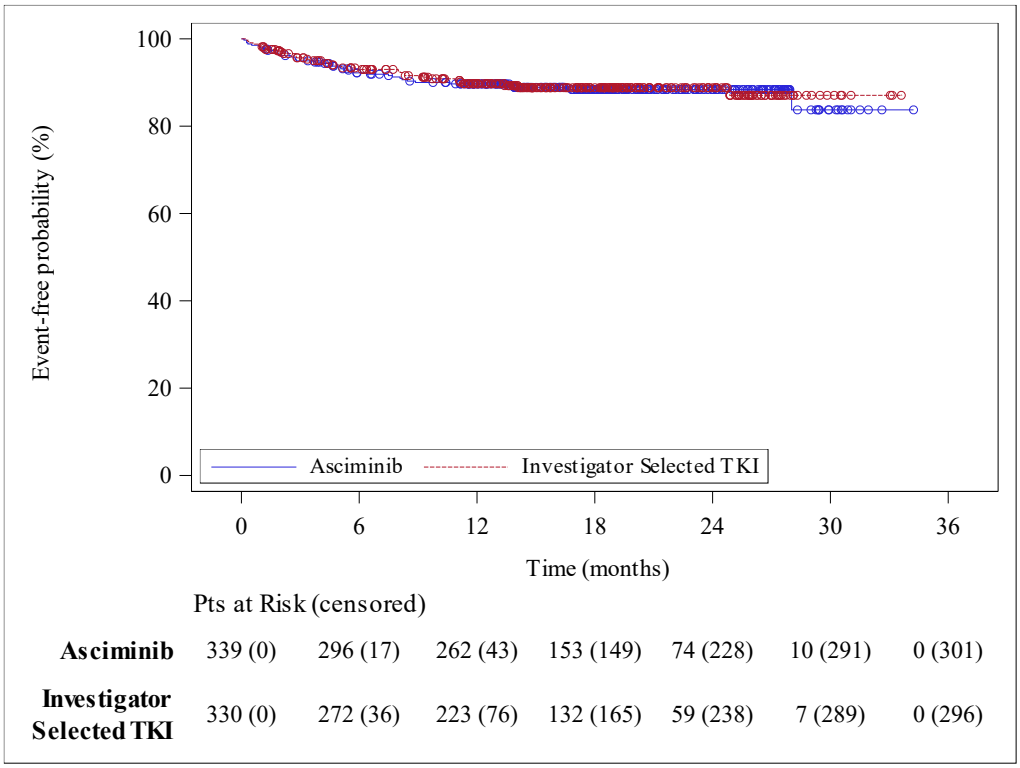
Meta-Analyse	Behandlungsgruppen				Vergleich			
	Asciminib (N = 480)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)		HR	[95%-KI]	p-Wert	Test auf Heterogenität p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95% KI]				
	(31,3)		(47,0)					
Dasatinib	19/41	n.b. [5,1; n.b.]	23/42	9,8 [1,0; n.b.]	0,79	[0,43; 1,47]	0,466	n. b.
	(46,3)		(54,8)					

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors "ELTS-Score gemäß IRT" und des Stratifizierungsfaktor "ELTS-Score gemäß eCRF" wurden nur der Stratifizierungsfaktoren vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet. Für die Subgruppe des Stratifizierungsfaktor "Vor Randomisierung ausgewälter TKI" wurde nur der Stratifizierungsfaktor en ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



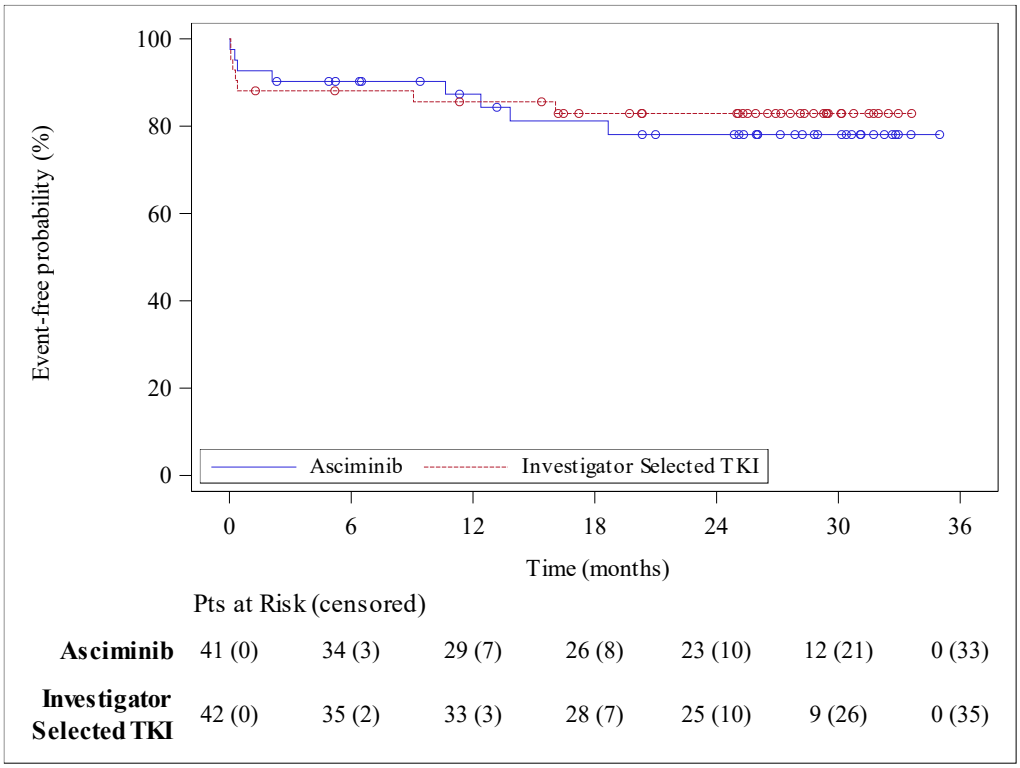
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-772: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-773: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse

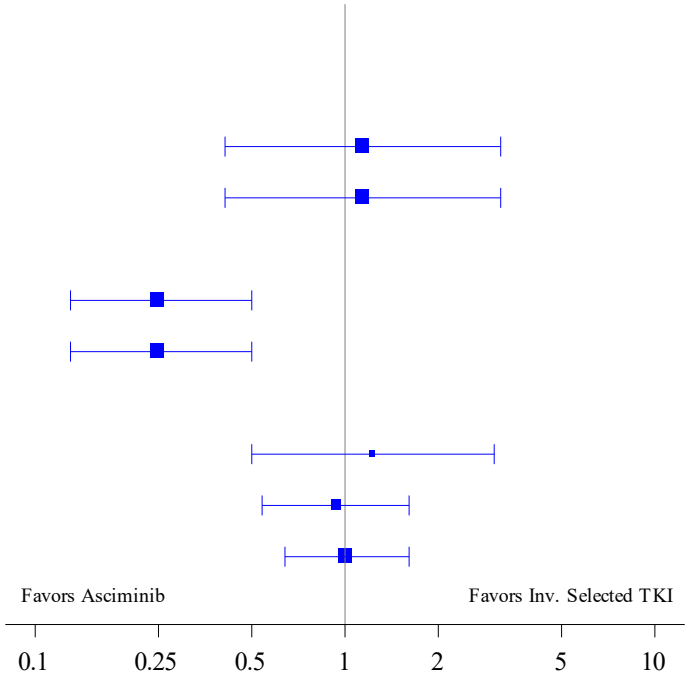


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-774: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse

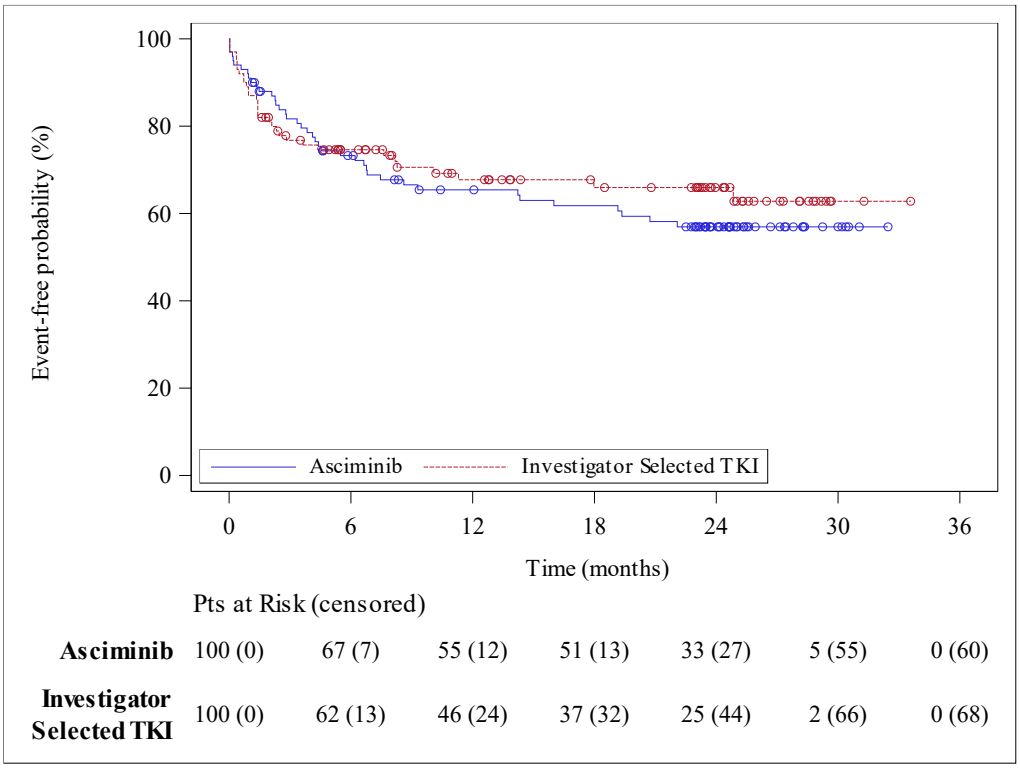
Eye disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Pre-randomization selection of TKI	**n/N**	**n/N**			
Dasatinib					
ASC4FIRST	8/41	7/42	1.14	0.41; 3.18	0.809
Pooled Analysis	8/41	7/42	1.14	0.41; 3.18	0.809
Imatinib					
ASC4FIRST	11/100	34/100	0.25	0.13; 0.50	<0.001
Pooled Analysis	11/100	34/100	0.25	0.13; 0.50	<0.001
Nilotinib					
ASC4FIRST	12/55	8/48	1.23	0.50; 3.03	0.645
ASC4START	26/284	26/282	0.94	0.54; 1.61	0.817
Pooled Analysis	38/339	34/330	1.01	0.64; 1.61	0.964



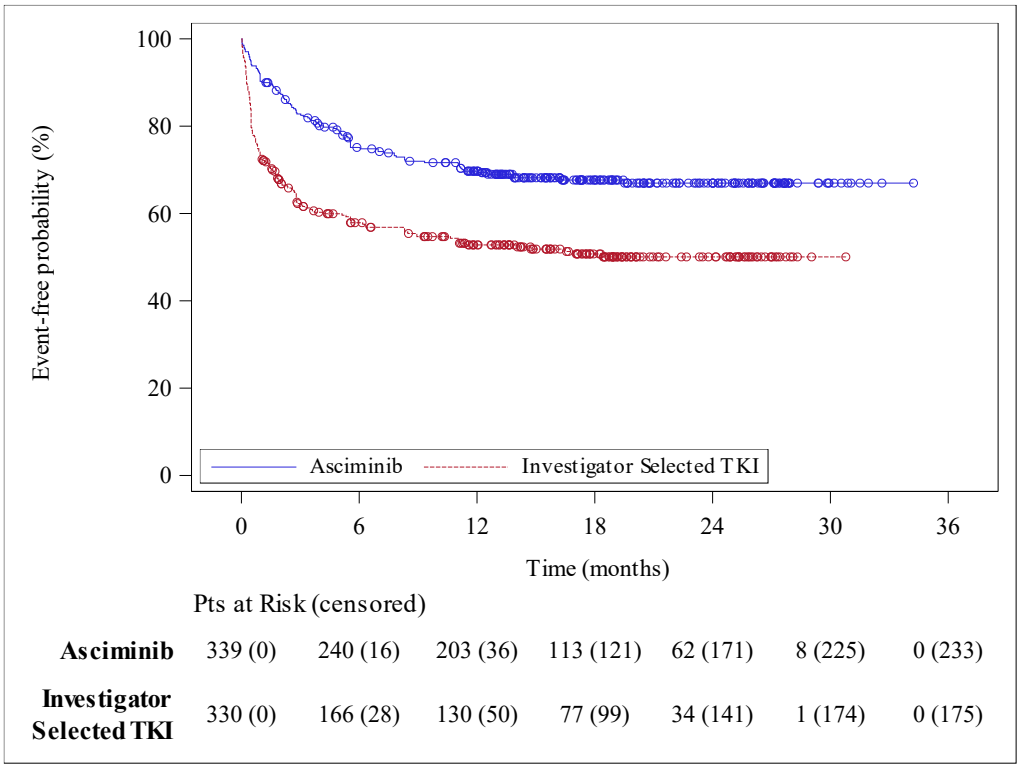
n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-775: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-776: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – Meta-Analyse

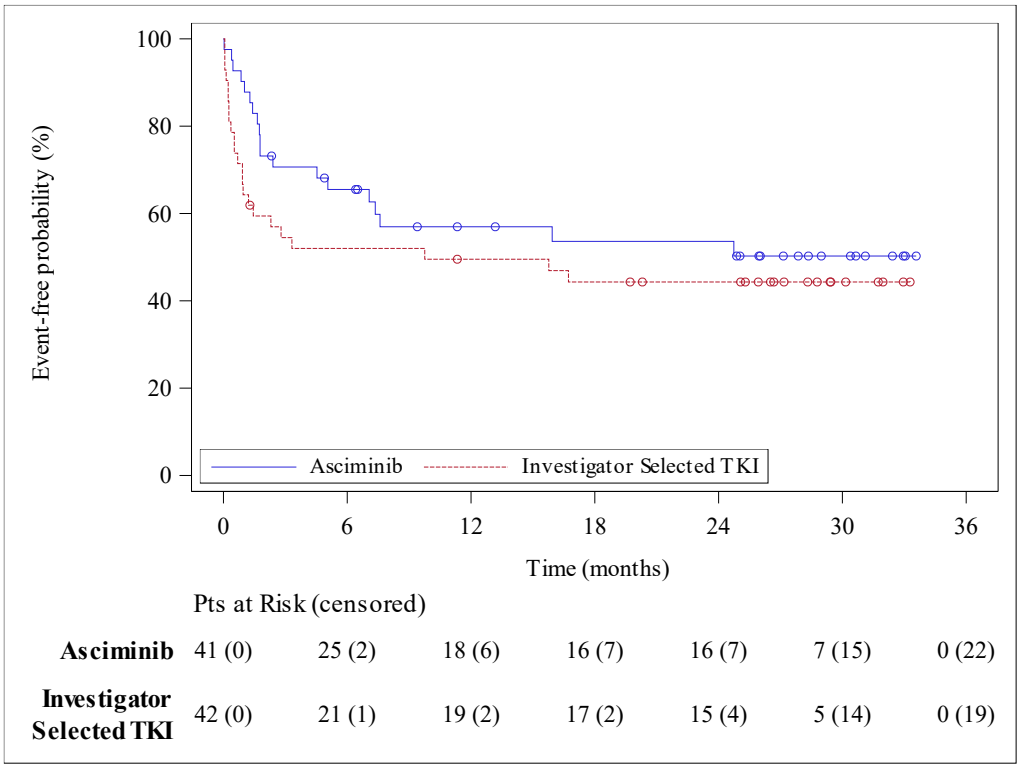


Pts at Risk (censored)

Asciminib	339 (0)	240 (16)	203 (36)	113 (121)	62 (171)	8 (225)	0 (233)
Investigator Selected TKI	330 (0)	166 (28)	130 (50)	77 (99)	34 (141)	1 (174)	0 (175)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-777: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – Meta-Analyse

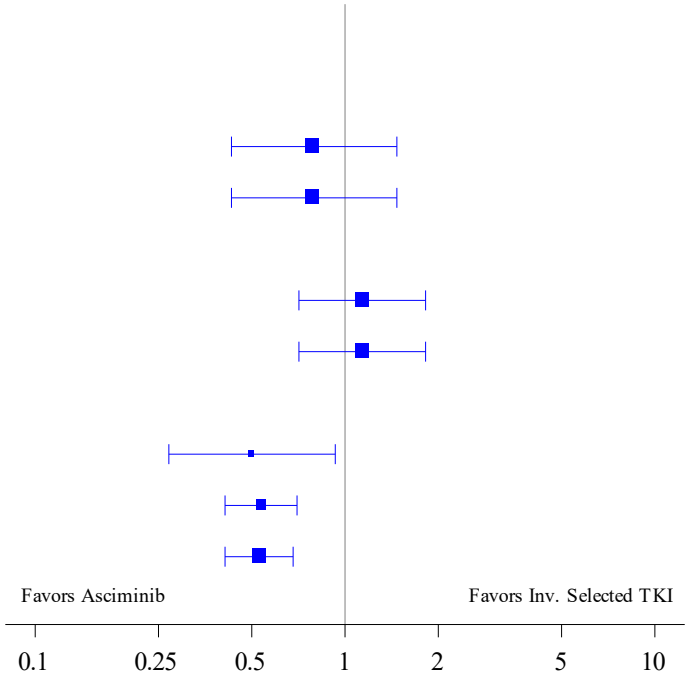


o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-778: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – Meta-Analyse

Skin and subcutaneous tissue disorders

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Pre-randomization selection of TKI	**n/N**	**n/N**			
Dasatinib					
ASC4FIRST	19/41	23/42	0.79	0.43; 1.47	0.466
Pooled Analysis	19/41	23/42	0.79	0.43; 1.47	0.466
Imatinib					
ASC4FIRST	40/100	32/100	1.14	0.71; 1.82	0.574
Pooled Analysis	40/100	32/100	1.14	0.71; 1.82	0.574
Nilotinib					
ASC4FIRST	18/55	23/48	0.50	0.27; 0.93	0.026
ASC4START	88/284	132/282	0.54	0.41; 0.70	<0.001
Pooled Analysis	106/339	155/330	0.53	0.41; 0.68	<0.001



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-779: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Zusammenfassung der Ergebnisse

ASC4FIRST

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen)“ aus der ASC4FIRST-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei asiatischen Patienten bzw. bei Patienten anderer Abstammung. Bei Patienten mit weißer Hautfarbe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da das Ergebnis für die SOC „Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen“ in der Studie ASC4START nicht statistisch signifikant war, wurde keine Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt durchgeführt. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Meta-Analyse

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Augenerkrankungen)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten, für die Imatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Nilotinib oder Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC jeglichen Schweregrads (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten, für die Nilotinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Imatinib oder Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden für die beschriebenen Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da die p_H-Werte der Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 sind.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

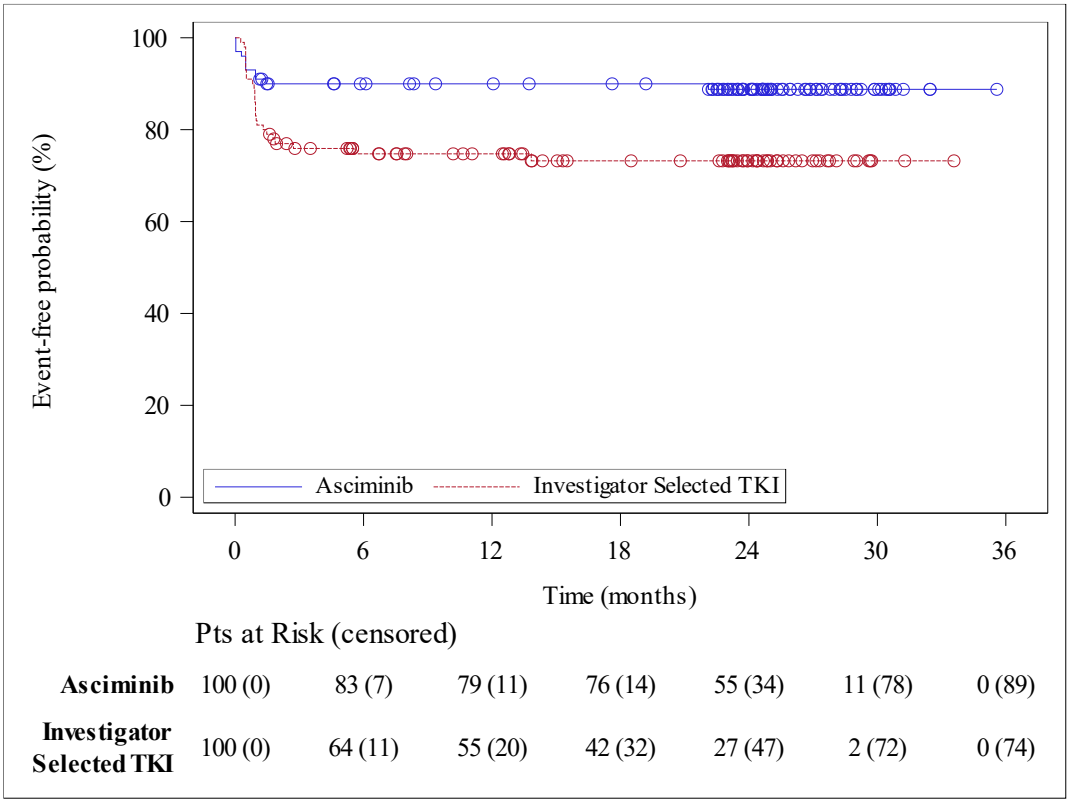
4.3.1.3.16.5.4 UE nach PT – RCT

ASC4FIRST

Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (ASC4FIRST)

ASC4FIRST	Behandlungsgruppen				Vergleich		
	Asciminib (N = 196)		Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 190)		HR	[95%-KI]	p-Wert
	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N* (%)	Median (Monate) [95%-KI]			
Anämie							
Vor Randomisierung ausgewählter TKI							
(Interaktionstest: p = 0,012)							
Imatinib	11/100 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/100 (26,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,40	[0,20; 0,81]	0,009
Nilotinib	11/55 (20,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/48 (14,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,33	[0,51; 3,46]	0,553
Dasatinib	3/41 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/42 (38,1)	n.b. [5,6; n.b.]	0,11	[0,03; 0,40]	<0,001

eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgwählter TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasst zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und den Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgwählter TKI (IRT).
Für die Subgruppen ELTS gemäß IRT und ELTS gemäß eCRF wurde nur der Stratifizierungsfaktor vor Randomisierung ausgewählter TKI im Modell verwendet. Für die Subgruppe vor Randomisierung ausgewählter TKI wurde nur der Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) im Modell verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024

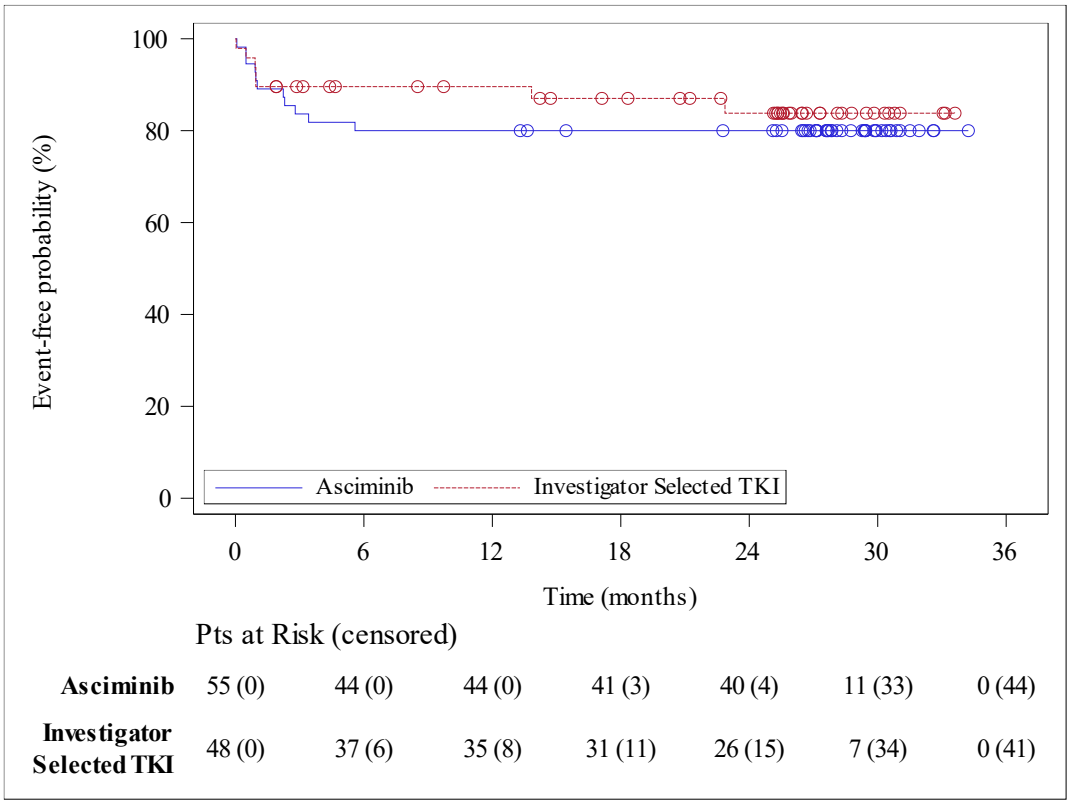


Pts at Risk (censored)

Asciminib	100 (0)	83 (7)	79 (11)	76 (14)	55 (34)	11 (78)	0 (89)
Investigator Selected TKI	100 (0)	64 (11)	55 (20)	42 (32)	27 (47)	2 (72)	0 (74)

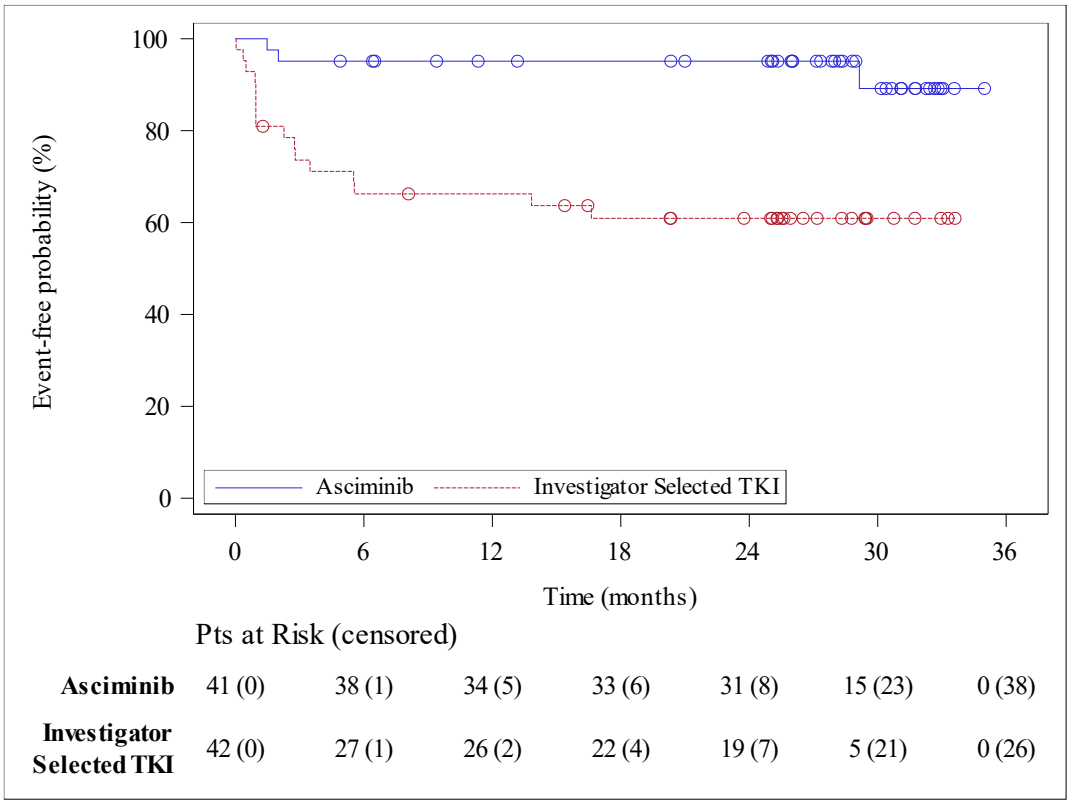
o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-780: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Imatinib“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

Abbildung 4-781: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Nilotinib“ – ASC4FIRST



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024

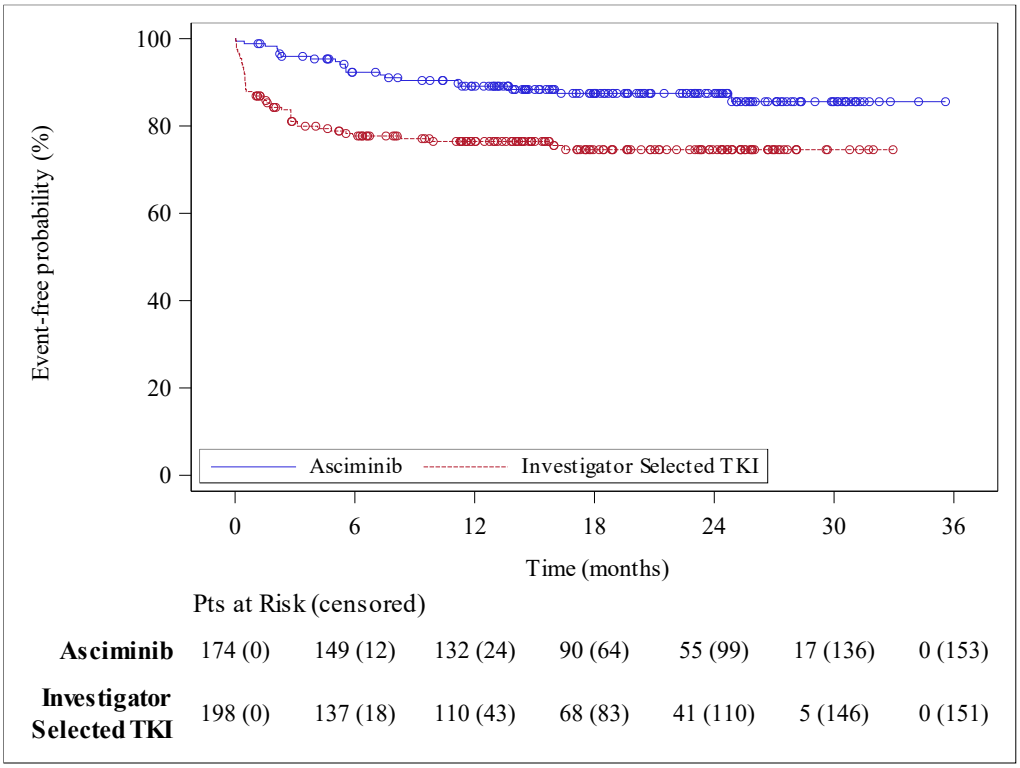
Abbildung 4-782: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ nach Subgruppe „Vor Randomisierung ausgewählter TKI: Dasatinib“ – ASC4FIRST

Meta-Analyse

Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads nach Subgruppen“ aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Meta-Analyse)

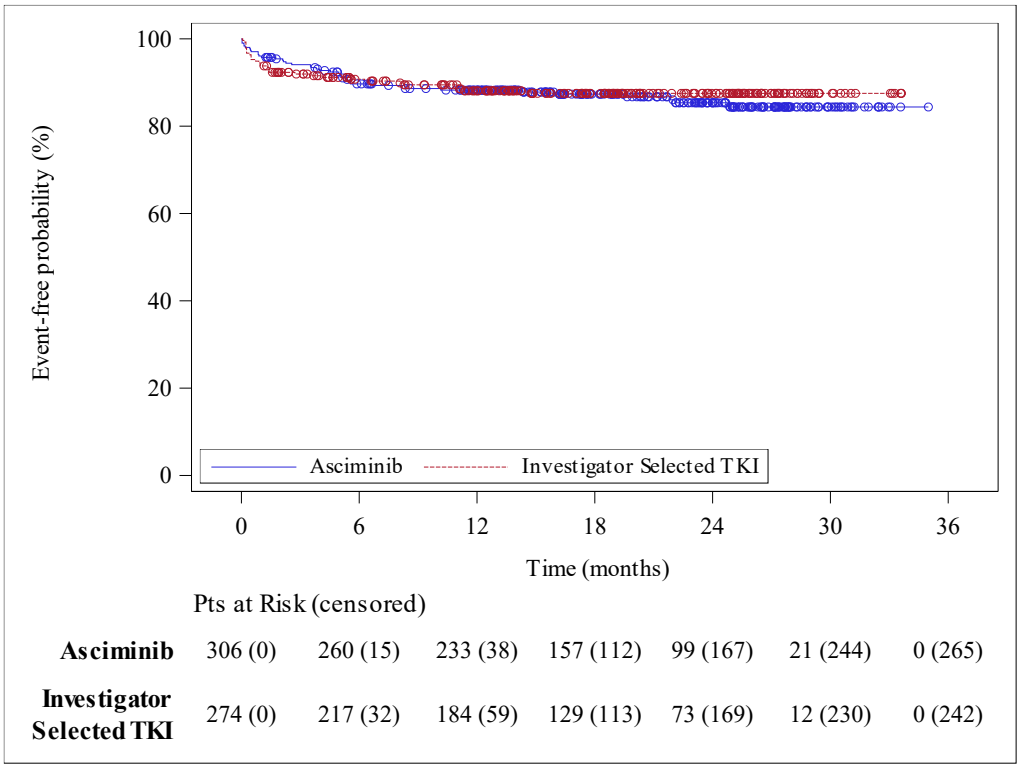
Meta-Analyse	**Behandlungsgruppen**				**Vergleich**			
	Asciminib (N = 480)		**Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (N = 472)**		**HR**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Test auf Heterogenität p-Wert**
	n/N* (%)	**Median (Monate) [95% KI]**	**n/N* (%)**	**Median (Monate) [95% KI]**				
Ausschlag								
Geschlecht								
(Interaktionstest: p = 0,007)								
Weiblich	21/174 (12,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	47/198 (23,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,44	[0,26; 0,73]	0,001	0,895
Männlich	41/306 (13,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	32/274 (11,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,13	[0,71; 1,79]	0,612	0,311

HR: Hazard Ratio, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, N*: Anzahl der Patienten in der Analyse, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Zweiseitige 95 %-KI für KM-Perzentile wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet (Log-Log-Transformation).
Die HR- und 95%-KI-Werte stammen aus einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie sowie der Kovariate Behandlungsarm.
Das Modell für die Interaktions-p-Werte umfasste zusätzlich die Kovariaten Subgruppe und Behandlungsarm*Subgruppe.
Die p-Werte stammen aus einem stratifizierten Logranktest mit den Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie.
Der p-Wert für den Heterogenitätstest basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem zusätzlichen Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlungsarm.
Für die Subgruppen des Stratifizierungsfaktors "ELTS-Score gemäß IRT" und des Stratifizierungsfaktor "ELTS-Score gemäß eCRF" wurden nur der Stratifizierungsfaktor en vor Randomisierung ausgewählter TKI (IRT) und Studie verwendet. Für die Subgruppe des Stratifizierungsfaktor "Vor Randomisierung ausgewälter TKI" wurde nur der Stratifizierungsfaktor en ELTS-Score (IRT) und Studie verwendet.
Die Referenzgruppe im stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ist der vom Prüfarzt ausgewählter TKI.
Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen/keinen Ereignissen nötig war.
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)



o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-783: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ – Meta-Analyse



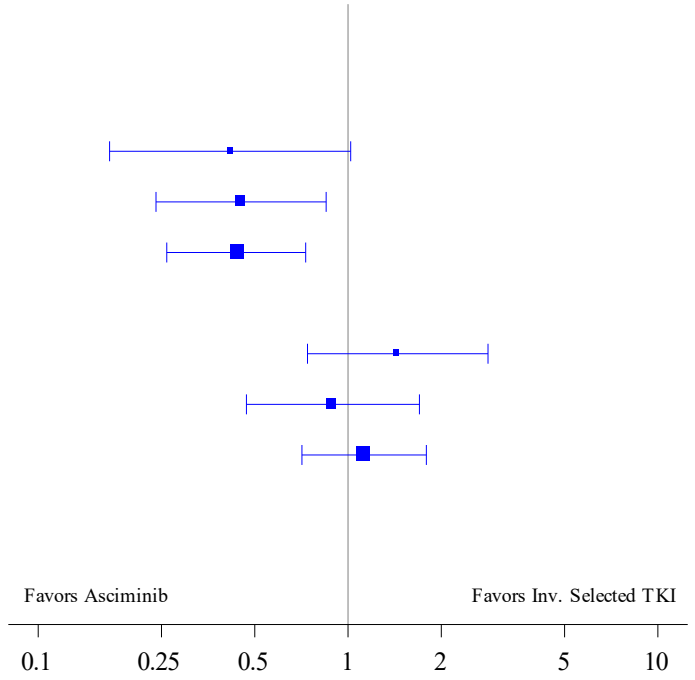
Pts at Risk (censored)							
Asciminib	306 (0)	260 (15)	233 (38)	157 (112)	99 (167)	21 (244)	0 (265)
Investigator Selected TKI	274 (0)	217 (32)	184 (59)	129 (113)	73 (169)	12 (230)	0 (242)

o = Zensierte Beobachtungen
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST) und 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-784: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ nach Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ – Meta-Analyse

Rash

Attribute/Subgroup/Study	Asciminib	Inv. Selected TKI	HR	95% CL	P-value
Sex	**n/N**	**n/N**			
Female					
ASC4FIRST	7/67	17/74	0.42	0.17; 1.02	0.049
ASC4START	14/107	30/124	0.45	0.24; 0.85	0.011
Pooled Analysis	21/174	47/198	0.44	0.26; 0.73	0.001
Male					
ASC4FIRST	22/129	14/116	1.44	0.74; 2.83	0.282
ASC4START	19/177	18/158	0.89	0.47; 1.70	0.729
Pooled Analysis	41/306	32/274	1.13	0.71; 1.79	0.612



n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten in der Analyse, CL: Konfidenzintervall (Confidence limits)
p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test für den Behandlungsunterschied
Datenschnitt: 22.10.2024 (ASC4FIRST), 15.05.2025 (ASC4START)

Abbildung 4-785: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ nach Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT; Asciminib versus vom Prüfarzt ausgewählter TKI

Zusammenfassung der Ergebnisse

ASC4FIRST

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Anämie)“ aus der ASC4FIRST-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den vor Randomisierung ausgewählten TKI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei Patienten, für die Imatinib bzw. Dasatinib vor Randomisierung ausgewählt wurde. Bei Patienten, für die Nilotinib vor Randomisierung ausgewählt wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da Nilotinib der einzige Komparator in der Studie ASC4START ist, konnte in der Studie ASC4START für dieses Subgruppenmerkmal keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Meta-Analyse

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT jeglichen Schweregrads (Ausschlag)“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei weiblichen Patienten. Bei männlichen Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden für die beschriebene Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt, da der p_H-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.16.6 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 an Endpunkten 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 (108-112)
- Studienregistereinträge (91-94)
- Publikationen (82-88)
- Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (8-10, 35, 106, 107)

Studie ASC4FIRST (CABL001J12301):

- Studienbericht (113-115)
- Studienregistereinträge (95-100)
- Publikationen (89, 90)

Studie ASC4START (CABL001J12302):

- Studienbericht (116, 117)
- Studienregistereinträge (101-105)

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 4-236: 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 4-237: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 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 4-238: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-239: 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 4-240: 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 4.3.1.3.15.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-241: 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>
Nicht zutreffend						

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 4-242: 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 4-243: 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 4-244: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 4.3.1.3.15.6.***

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 4-245: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<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 4-246: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.15.6.***

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.

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Asciminib bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) gemäß Zulassung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet. In Tabelle 4-247 ist die zVT je Subpopulation zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-247: Übersicht Subpopulationen der Zielpopulation, zVT und Evidenz

<table>
<tr><th>Neues Anwendungsgebiet von Asciminib</th><th colspan="3">Bezeichnung der Patientengruppen</th><th>zVT</th><th>Evidenz</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP</td><td colspan="3">Subpopulation a: Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP)</td><td>Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib</td><td>Meta-Analyse der RCTs ASC4FIRST und ASC4START</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Subpopulation b:
Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP</td><td rowspan="2">Teilpopulation b1: Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt</td><td>Teilpopulation b1A: Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie</td><td rowspan="3">Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib</td><td>Extrapolierte Evidenz (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5)</td></tr>
<tr><td>Teilpopulation b1B: Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien</td><td>RCT ASCEMBL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Teilpopulation b2: Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib keine individualisierte Therapieoption darstellt</td><td>Keine Evidenz</td></tr>
<tr><td colspan="6">RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, Ph+ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Hinweis: Die aktuelle Zulassungserweiterung umfasst im Vergleich zu den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zwei neue Populationen: Subpopulation a (therapienaive Patienten) und Teilpopulation b1A (Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt mit genau einer TKI-Vortherapie). Diese beiden Populationen sind Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Teilpopulation b1B ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt. Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommene Subpopulationen.</td></tr>
</table>

4.4.1.1 Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten)

In die Bewertung des Zusatznutzens für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) im direkten Vergleich mit allen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Imatinib, Nilotinib und Dasatinib) wurden die beiden randomisierten, kontrollierten Studien ASC4FIRST und ASC4START eingeschlossen (Evidenzstufe 1b) sowie eine Meta-Analyse der beiden Studien durchgeführt (Evidenzstufe 1a). Für die Nutzenbewertung wurde damit im vorliegenden Anwendungsgebiet erstmals direkt vergleichende Evidenz der höchsten Evidenzstufe gegenüber allen Optionen der zVT generiert. Dies erfolgte, obwohl es sich um eine sehr seltene Erkrankung handelt und die Vorgaben zur zVT gemäß G-BA lediglich einen Vergleich mit einer einzelnen Therapieoption erfordern.

Sowohl die ASC4FIRST- als auch die ASC4START-Studie entsprechen hinsichtlich der Patientenpopulation, der Studiendauer, Art der Intervention und Vergleichstherapie, sowie der erhobenen Endpunkte den Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Zusatznutzens im relevanten Anwendungsgebiet.

In der ASC4FIRST-Studie wurde ein Vergleich mit dem vom Prüfarzt festgelegten TKI unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib durchgeführt und bei der ASC4START-Studie wurde ein direkter Vergleich mit Nilotinib durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wurde für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) eine Meta-Analyse auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) durchgeführt und Asciminib mit dem vom Prüfarzt festgelegtem TKI verglichen. Bei der ASC4FIRST-Studie wurden nur diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei welchen der vor Randomisierung festgelegte TKI einer der zVT-Optionen Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib entsprach. Zudem wurden im Rahmen der Meta-Analyse die Patienten aus dem Nilotinib-Arm der ASC4START-Studie zu den Patienten gezählt, welche in der ASC4FIRST-Studie mit Nilotinib behandelt wurden. Mögliche Unterschiede in der Behandlung wurden über den Stratifizierungsfaktor „vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT)“ im jeweiligen statistischen Modell berücksichtigt.

Für beide Studien wurden relevante Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt. Außerdem wurden die Ergebnisse zu Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). Die gewählten Endpunkte und deren Operationalisierungen sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant. Neben diesen patientenrelevanten Endpunkten wurden ergänzende Endpunkte im Dossier dargestellt, welche nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden. Das Verzerrungspotenzial war in beiden Studien auf Studienebene und für die meisten Endpunkte niedrig (siehe 0).

In den Studien ASC4FIRST und ASC4START wurde beobachtet, dass zu Beginn der Studien ein großer Anteil an fehlenden Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) vorlag. Die fehlenden PRO-Daten zu Baseline waren hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Fragebögen aufgrund administrativer Gründe nicht von den Patienten ausgefüllt werden konnten und somit nicht mit der Behandlungsgruppe oder den Ergebnissen in Verbindung gebracht werden

konnten. Ein wesentlicher Grund für die administrativen Herausforderungen war eine Uneinheitlichkeit zwischen Studienprotokoll und statistischem Analyseplan hinsichtlich des vorgesehenen Zeitpunkts der Baseline-Erhebung der PRO-Daten. Während der SAP die Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung vorsah, erlaubte das Protokoll eine Durchführung bis vor Verabreichung der Studienmedikation. Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten mit vorliegendem Baseline-Wert um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.4).

Um mit den fehlenden Werten angemessen umzugehen, wurden bei den patientenberichteten Endpunkten zusätzlich zur Hauptanalyse je zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurde unter anderem eine erweiterte Rücklaufquote zu Baseline definiert, in welcher Patienten ohne Baseline-Werte berücksichtigt wurden, für die jedoch nach der Randomisierung und vor Beginn der Behandlung Werte vorhanden waren (= Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte zu Baseline mittels multipler Imputation ersetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Insbesondere die Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline konnte die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse bestätigen. Die Effektrichtungen und statistisch signifikanten Ergebnisse stimmen weitestgehend überein.

In Sensitivitätsanalyse 2 mit multipler Imputation waren einige statistisch signifikante Ergebnisse aus der Hauptanalyse nicht mehr nachweisbar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die beobachtbaren Effekte zwischen den Behandlungsarmen in dieser Analyse deutlich angenähert haben. Ein wesentlicher methodischer Unterschied besteht darin, dass in Sensitivitätsanalyse 2 auch Werte einbezogen wurden, die nach Baseline, jedoch vor Therapiebeginn erhoben wurden. Diese Werte gelten in Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline als Ausgangswerte. Bei über 20 % der Patienten liegen bereits innerhalb weniger Tage – teils sogar am Folgetag nach Baseline – erste Werte vor, obwohl die Therapie noch nicht begonnen wurde. Dadurch werden bei diesen Patienten frühzeitig Ereignisse dokumentiert, ohne dass eine tatsächliche Veränderung der Lebensqualität oder eine Veränderung der Morbiditätsendpunkte zu erwarten war. Dieses Phänomen tritt in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen auf und zeigt sich deutlich in den Kaplan-Meier-Plots der multiplen Imputation. Die Folge ist eine Abschwächung der Differenz zwischen den Therapieeffekten. Aus diesem Grund werden die Analysen ohne Imputation sowie die Sensitivitätsanalyse 1 mit erweiterter Baseline als methodisch robuster und aussagekräftiger bewertet.

Die Anzahl der Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest aufwiesen, war im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Mit der Anzahl durchgeführter Interaktionstests steigt die erwartete Zahl falsch positiver Testergebnisse bei zugrundliegendem $\alpha = 0{,}05$ je Test. In den durchgeführten Interaktionstests zeigten sich keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen bzw. keine Effektmodifikationen für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal über eine relevante Anzahl an Endpunkten hinweg. In der Gesamtschau ergaben sich homogene und konsistente Ergebnisse zum Vorteil von Asciminib gegenüber der zVT unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.1.3.16).

Bei den beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START waren mehr als die Hälfte der Patienten weißer Abstammung (ASC4FIRST: 53,6 %; ASC4START: 78,2 %), und ein Großteil der Patienten kam aus Europa ohne Deutschland (ASC4FIRST: 32,3 %; ASC4START: 49,1 %) oder Deutschland (ASC4FIRST: 8,7 %; ASC4START: 22,0 %). Darüber hinaus ergaben sich in den bezüglich der Merkmale „Abstammung“ und „Geografische Region“ durchgeführten Subgruppenanalysen keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.16). Daher sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Insgesamt bietet die Meta-Analyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit und aufgrund der Meta-Analyse der Evidenzstufe 1a, die der Bewertung zugrunde liegt, können die Ergebnisse aus dieser Meta-Analyse als **Beleg** auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

4.4.1.2 Subpopulation b (vorbehandelte Patienten)

Für Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) liegt mit der RCT ASCEMBL Evidenz für die Teilpopulation b1 (vorbehandelte Patienten, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt) vor. Für Teilpopulation b2 (vorbehandelte Patienten, für die Bosutinib keine individualisierte Therapieoption darstellt) liegt keine Evidenz vor.

Die ASCEMBL-Studie war bereits Gegenstand zweier vorheriger Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA (Verfahrensnummern 2022-10-01-D-865 und 2025-06-01-D-1197) (8, 9). Beim ersten Nutzenbewertungsverfahren handelte es sich um eine Orphan-Drug-Bewertung und beim zweiten Verfahren handelte es sich um eine Neubewertung aufgrund einer Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan Drugs. In beiden Verfahren wurde vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib festgestellt (8, 9). Da die Ergebnisse zur ASCEMBL-Studie bereits ausführlich im Modul 4 zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 (10) dargestellt wurden, wurde auf eine erneute Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3 in diesem Modul 4 verzichtet. Im Verfahren 2025-06-01-D-1197 bezog sich das Anwendungsgebiet jedoch nur auf Patienten, die mit mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt waren (Teilpopulation b1B). In der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) breiter und umfasst alle vorbehandelten Patienten.

Die Evidenz der ASCEMBL-Studie ist aus Sicht von Novartis auch für Patienten aus Subpopulation b mit genau einer TKI-Vorbehandlung, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, geeignet (Teilpopulation b1A). Dies ist medizinisch und methodisch vertretbar, da der zugrundeliegende Krankheitsmechanismus basierend auf dem *BCR::ABL1*-Fusionsgen sowie die Resistenz- und Intoleranzmuster unabhängig von der Therapielinie sind, aktuelle Leitlinien ein „linien-agnostisches“ Vorgehen empfehlen und vom G-BA die gleiche zVT für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien festgelegt wurde. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCELATE, unterstützt durch prädiktive Modellierungen, dass der Zusatznuten für Asciminib auch für Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind, anhand

der vorliegenden Evidenz bewertet werden kann. Weitere Details hierzu sind in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben.

Die vollumfänglichen Ergebnisse, die dem Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 zugrunde liegen, sind im Anhang 4-G zu diesem Modul 4 erneut dargestellt. Diese Teilpopulation b1B ist nicht erneut Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse zur ASCEMBL-Studie sind zur erstmaligen Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten mit Ph+ CML-CP geeignet, die genau eine Vortherapie erhalten haben und für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt (Teilpopulation b1A).

Die betrachtete RCT ASCEMBL aus den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren 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 (23). 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*“ (10).

Gemäß Modul 4 des Nutzenbewertungsverfahrens 2025-06-01-D-1197 und aus Sicht von Novartis wurden alle betrachteten Endpunkte der Studie ASCEMBL adäquat operationalisiert, sind valide und patientenrelevant (10). Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene und für die meisten Endpunkte als niedrig einzustufen.

Um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen, wurden für das vorherige Nutzenbewertungsverfahren zusätzlich in Modul 4 verschiedene Sensitivitätsanalysen dargestellt (10). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse. Insbesondere waren 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. Darüber hinaus wurde 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).

Des Weiteren 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 zugrundliegendem $\alpha = 0{,}05$ je Test. In den durchgeführten Interaktionstests zeigten sich keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen bzw. keine Effektmodifikationen für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal über eine relevante Anzahl an Endpunkten hinweg. In der Gesamtschau ergaben sich homogene und konsistente Ergebnisse zum Vorteil von Asciminib gegenüber Bosutinib unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Faktoren (10).

Die Studie ASCEMBL wurde u. a. in Deutschland (ca. 8 % aller randomisierten Patienten) und vornehmlich in OECD-Ländern (ca. 67 % aller randomisierten Patienten) durchgeführt. Zudem ergaben sich in den bezüglich der Merkmale „Abstammung“ und „Geografische Region“ durchgeführten Subgruppenanalysen keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen. Daher sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Insgesamt bietet die Studie ASCEMBL aus Sicht von Novartis und gemäß Modul 4 des Nutzenbewertungsverfahrens 2025-06-01-D-1197 (10) 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 wurden sowohl im Orphan-Verfahren als auch im Nutzenbewertungsverfahren zur Überschreitung der 30 Mio.-Euro-Grenze durch den G-BA mit einem **Hinweis** auf einen geringen Zusatznutzen bewertet (8, 9).

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.

4.4.2.1 Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten)

Der medizinische Zusatznutzen für Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) wurde im direkten Vergleich zu allen drei TKI-Optionen der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib, Nilotinib und Dasatinib anhand der Meta-Analyse der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START bewertet. Die beiden Studien sind RCTs mit sehr ähnlichem Studienprotokoll und aus medizinischer und methodischer Sicht daher für eine Meta-Analyse geeignet. Zudem sind die beiden Studien aufgrund der Population, Studiengröße, Studiendauer, Art der Intervention und Vergleichstherapie sowie der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Aufgrund des randomisierten Studiendesigns, der adäquaten Komparatoren, des 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 beiden Studien ASC4FIRST und ASC4START als „hoch“ einzustufen (siehe Abschnitt 4.4.1). Insgesamt bietet die Meta-Analyse der beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte.

Ergebnisse zur Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Ein Zusatznutzen bezüglich Mortalität ist nicht nachgewiesen.

Ergebnisse zur Morbidität

Ansprechen (MMR)

Da das Ergebnis für die Zeit bis zum MMR in der Meta-Analyse heterogen war ($p_H < 0{,}001$) werden die Ergebnisse der Einzelstudien für die Bewertung des Zusatznutzens betrachtet. In der Studie ASC4FIRST zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,78 [1,40; 2,27]; < 0,001). In der Studie ASC4START konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auch bei der Competing-Risk-Analyse zur kumulativen Inzidenz des MMR ergab sich in der Meta-Analyse ein heterogenes Ergebnis ($p_H < 0{,}001$). In der Studie ASC4FIRST zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (sHR [95%-KI]; p-Wert: 1,89 [1,50; 2,38]; < 0,001). In der Studie ASC4START konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch ergab sich ein numerischer Vorteil für Asciminib (sHR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,91; 1,34]; 0,243).

Des Weiteren zeigten sich in der Responderanalyse zum MMR in der Studie ASC4FIRST ab Woche 12 bis einschließlich Woche 96 zu allen Erhebungszeitpunkten statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI und bei der Studie ASC4START zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber Nilotinib.

Die Diskrepanz zwischen den beiden Studien bei diesem Endpunkt kann dadurch erklärt werden, dass das primäre Ziel der Studie ASC4FIRST die Untersuchung der Effektivität anhand des MMR zu Woche 48 war, während das primäre Ziel der Studie ASC4START die Untersuchung der Verträglichkeit anhand der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE darstellte. Die Power-Kalkulation der beiden Studien stützte sich somit auf zwei unterschiedliche Endpunktkategorien. Des Weiteren wurde die Studie ASC4START später gestartet als die Studie ASC4FIRST, weshalb die Patienten in der Studie ASC4START beim vorliegenden Datenschnitt kürzer behandelt wurden als die Patienten in der Studie ASC4FIRST (siehe Tabelle 4-24) und somit Auswirkungen auf die Effektivität noch nicht so stark ausgeprägt sein können. Es ist zu erwarten, dass die Ergebnisse zu den Operationalisierungen des Endpunkts „MMR" mit weiterem Voranschreiten der Studie ASC4START für einen späteren Datenschnitt statistisch signifikant werden und die Ergebnisse der beiden Studien dann homogener sind.

Progressionsfreies Überleben (PFS) / Progression in die Blastenkrise

Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben bzw. Progression in die Blastenkrise zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

Der Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS" wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben. In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,49 [0,28; 0,86]; 0,011). Das Ergebnis konnte in der Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline) bestätigt werden. In der Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr, aber es zeigte sich ein numerischer Vorteil für Asciminib, wodurch die Effekte gleichgerichtet sind mit der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 1.

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

- In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich bei sieben von acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Zudem ergab sich lediglich bei der Skala „Schmerzen" ein statistisch signifikanter Heterogenitätstest in der Meta-Analyse (p_H = 0,040) und somit werden die Ergebnisse der Einzelstudien für diese Skala betrachtet. In der Studie ASC4FIRST ergab sich bei der Skala „Schmerzen" ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI, während in der Studie ASC4START zwar kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde, aber ein numerischer Vorteil für Asciminib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,90 [0,66; 1,23]; 0,453):

Meta-Analyse:

- Ermüdung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,52; 0,90]; 0,007

- Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,43; 0,82]; 0,001
- Schlaflosigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,52; 0,92]; 0,020
- Appetitverlust: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,41; 0,85]; 0,004
- Obstipation: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,51; 0,93]; 0,031
- Diarrhö: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,44; 0,83]; < 0,001

Studie ASC4FIRST:

- Schmerzen: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,78]; < 0,001

Das Ergebnis konnte in der Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline) überwiegend bestätigt werden. Auch hier zeigten sich bei sieben von acht Symptomskalen statistisch signifikante Vorteile von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation) waren ebenfalls überwiegend konsistent zu den Ergebnissen aus der Hauptanalyse. In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigten sich bei fünf von acht Symptomskalen statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte. Die Ergebnisse für die Items „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhö“ waren im Gegensatz zur Hauptanalyse nicht mehr statistisch signifikant, aber es zeigte sich jeweils ein numerischer Vorteil für Asciminib, wodurch die Effekte gleichgerichtet sind mit der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 1.

Symptomskala des EORTC QLQ-CML24

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich bei der Symptomskala „Symptomlast“ des EORTC QLQ-CML24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Heterogenitätstest, weshalb das Ergebnis der Meta-Analyse relevant ist (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,24; 0,61]; < 0,001).

Das Ergebnis konnte in der Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline) bestätigt werden. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI in der Meta-Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,36 [0,24; 0,55]; < 0,001).

Auch in der Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation) konnte das Ergebnis aus der Hauptanalyse bestätigt werden. Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI in der Meta-Analyse (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,49 [0,35; 0,68]; < 0,001).

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Morbidität

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Morbidität sind in Tabelle 4-248 zusammengefasst.

Tabelle 4-248: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikantem Heterogenitätstest in der Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zum MMR	ASC4FIRST	HR: 1,78 [1,40; 2,27]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	HR: 0,99 [0,81; 1,20]	0,921	
Kumulative Inzidenz des MMR	ASC4FIRST	sHR: 1,89 [1,50; 2,38]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	sHR: 1,11 [0,91; 1,34]	0,243	
MMR zu Woche 12[b]	ASC4FIRST	RR: 3,60 [2,16; 6,01]	< 0,001	n. z.[c]
	ASC4START	RR: 2,21 [1,49; 3,27]	< 0,001	
MMR zu Woche 24[b]	ASC4FIRST	RR: 1,76 [1,40; 2,21]	< 0,001	n. z.[c]
	ASC4START	RR: 1,08 [0,91; 1,27]	0,376	
MMR zu Woche 48[b]	ASC4FIRST	RR: 1,44 [1,21; 1,72]	< 0,001	n. z.[c]
	ASC4START	RR: 1,01 [0,88; 1,16]	0,912	
MMR zu Woche 96[b]	ASC4FIRST	RR: 1,47 [1,26; 1,73]	< 0,001	n. z.[c]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte	ASC4FIRST	HR: 0,49 [0,28; 0,86]	0,011	n.z.[d]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Ermüdung)	Meta-Analyse	HR: 0,68 [0,52; 0,90]	0,007	0,501
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Übelkeit und Erbrechen)	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,43; 0,82]	0,001	0,087
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Schmerzen)	ASC4FIRST	HR: 0,51 [0,33; 0,78]	< 0,001	0,040
	ASC4START	HR: 0,90 [0,66; 1,23]	0,453	

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥10 Punkte (Schlaflosigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,52; 0,92]	0,020	0,510
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥10 Punkte (Appetitverlust)	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,41; 0,85]	0,004	0,081
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥10 Punkte (Obstipation)	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,51; 0,93]	0,031	0,367
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥10 Punkte (Diarrhö)	Meta-Analyse	HR: 0,60 [0,44; 0,83]	< 0,001	0,227
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Symptomlast)	Meta-Analyse	HR: 0,38 [0,24; 0,61]	< 0,001	0,404

EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.z.: nicht zutreffend, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), RR: Relatives Risiko, sHR: Subdistribution Hazard Ratio

a: Der p_H-Wert des Heterogenitätstest zeigt an, ob die Ergebnisse der Meta-Analyse oder der Einzelstudien relevant sind. Ist der p_H-Wert < 0,05 so sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Ist der p_H-Wert ≥ 0,05 so sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

b: Es werden exemplarisch und zur besseren Lesbarkeit nur jeweils die Ergebnisse zu Woche 12, 24, 48 und 96 in dieser Tabelle berichtet. Die vollständigen Ergebnisse zu allen Erhebungszeitpunkten können der Tabelle 4-49 und der Tabelle 4-53 entnommen werden.

c: Für die Responderanalyse zum MMR wurde keine Meta-Analyse berechnet.

d: Der EQ-5D-5L wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich bei drei von sechs Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Zudem ergab sich lediglich bei der Skala „Rollenfunktion" ein statistisch signifikanter Heterogenitätstest in der Meta-Analyse (p_H = 0,037) und somit werden die Ergebnisse der Einzelstudien für diese Skala betrachtet. In der Studie ASC4FIRST ergab sich bei der Skala „Rollenfunktion" ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI, während in der Studie ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde:

Meta-Analyse:

- Emotionale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,50; 0,92]; 0,031
- Soziale Funktionsfähigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,54; 0,95]; 0,024

Einzelstudien:

- ASC4FIRST
    - Rollenfunktion: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,36; 0,93]; 0,025

Das Ergebnis konnte in der Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline) bestätigt werden. Hier zeigten sich in der Meta-Analyse sogar bei vier von sechs Skalen zur Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI.

In der Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation) zeigte sich analog zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte bei der Skala „Soziale Funktionsfähigkeit" des EORTC QLQ-C30-Fragebogens. Im Vergleich zur Hauptanalyse war die Skala „Emotionale Funktionsfähigkeit" nicht mehr statistisch signifikant, aber es zeigte sich ein numerischer Vorteil für Asciminib, wodurch der Effekt gleichgerichtet ist mit der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 1.

Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-CML24

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigte sich bei einer von vier Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-CML24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Heterogenitätstest, weshalb das Ergebnis der Meta-Analyse relevant ist.

Meta-Analyse:

Auswirkungen auf das tägliche Leben: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,42; 0,83]; 0,003

Das Ergebnis konnte sowohl in der Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline) als auch in der Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation) bestätigt werden. Hier zeigten sich analog zur Hauptanalyse statistisch signifikante Vorteile von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI für die Skala „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Tabelle 4-249 zusammengefasst.

Tabelle 4-249: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem statistisch signifikantem Heterogenitätstest in der Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale Funktionsfähigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,68 [0,50; 0,92]	0,031	0,973
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit)	Meta-Analyse	HR: 0,72 [0,54; 0,95]	0,024	0,565
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Rollenfunktion)	ASC4FIRST	HR:0,58 [0,36; 0,93]	0,025	0,037
	ASC4START	HR: 1,08 [0,76; 1,55]	0,587	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben)	Meta-Analyse	HR: 0,59 [0,42; 0,83]	0,003	0,282

EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala, KI: Konfidenzintervall

a: Der p_H-Wert des Heterogenitätstest zeigt an, ob die Ergebnisse der Meta-Analyse oder der Einzelstudien relevant sind. Ist der p_H-Wert < 0,05 so sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Ist der p_H-Wert ≥ 0,05 so sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 Item

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) war der Heterogenitätstest für die Zeit bis zur patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt

statistisch signifikant (p_H = 0,015). Daher werden die Ergebnisse der Einzelstudien für die Bewertung des Zusatznutzens betrachtet. In der Studie ASC4FIRST zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,48 [0,33; 0,69]; < 0,001). In der Studie ASC4START konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden, jedoch war ein numerischer Vorteil für Asciminib erkennbar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,85 [0,65; 1,12]; 0,484).

In Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline) konnte das statistisch signifikante Ergebnis aus der Studie AS4FIRST in der Hauptanalyse bestätigt werden. Zusätzlich ergab sich sowohl in der Studie ASC4START als auch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bzw. im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI.

Der Test auf Heterogenität für den Endpunkt patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 war in der Sensitivitätsanalyse 2 (Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation) im Gegensatz zur Hauptanalyse nicht statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant für die Bewertung. In der Meta-Analyse zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse 2 analog zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,55; 0,78]; 0,001).

Patientenberichtete symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE

In der Hauptanalyse (Ereigniszeitanalyse ohne Imputation) zeigten sich bei 16 von 18 Items zu patientenberichteten symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt. Zudem ergaben sich lediglich bei den Items „Ödeme (Häufigkeit/Schweregrad/Beeinträchtigung“, „Ermüdung (Beeinträchtigung)“, „Diarrhö (Häufigkeit)“ und „Juckreiz (Schweregrad)“ statistisch signifikante Heterogenitätstests in der Meta-Analyse und somit werden die Ergebnisse der Einzelstudien für diese Items betrachtet. In der Studie ASC4FIRST ergaben sich bei den Items „Ödeme (Häufigkeit/Schweregrad/Beeinträchtigung)“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI, während in der Studie ASC4START zwar kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde, aber gleichgerichtete Effekte erkennbar waren. Beim Item „Juckreiz (Schweregrad)“ war hingegen das Ergebnis in der Studie ASC4START statistisch signifikant, während es in der Studie ASC4FIRST zwar nicht statistisch signifikant war, aber ein numerischer Vorteil erkennbar war.

Meta-Analyse:

- Kopfschmerzen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,57; 0,87]; 0,003
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,76 [0,61; 0,94]; 0,035
    - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,76 [0,60; 0,96]; 0,033

- Ausschlag (Präsenz/Abwesenheit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,50; 0,80]; < 0,001
- Erbrechen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,27; 0,56]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,27; 0,58]; < 0,001
- Übelkeit:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,38; 0,63]; < 0,001
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,37; 0,62]; < 0,001
- Muskelschmerzen:
    - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,64; 0,97]; 0,022
    - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,54; 0,84]; < 0,001

Einzelstudien:

- ASC4FIRST
    - Ödeme:
        - Häufigkeit: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,26; 0,57]; < 0,001
        - Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,23; 0,54]; < 0,001
        - Beeinträchtigung: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,25; 0,65]; < 0,001
    - Ermüdung (Beeinträchtigung): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,40; 0,80]; 0,001
    - Diarrhö (Häufigkeit): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,44; 0,89]; 0,009
- ASC4START
    - Juckreiz (Schweregrad): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,42; 0,74]; < 0,001

Das Ergebnis konnte in der Sensitivitätsanalyse 1 (Ereigniszeitanalyse mit erweiterter Baseline) bestätigt werden. Hier zeigten sich in der Meta-Analyse sogar bei vier zusätzlichen Items statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Asciminib im Vergleich zur Hauptanalyse.

In der Sensitivitätsanalyse 2 zeigten sich bei 12 von 18 Items in der Meta-Analyse statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE um ≥ 1 Punkt des PRO-CTCAE-Fragebogens. Im Vergleich zur Hauptanalyse zeigten sich bei den gleichen Items, mit Ausnahme der Items „Muskelschmerzen [Häufigkeit]“ und „Kopfschmerzen

[Beeinträchtigung]“, statistisch signifikante Ergebnisse. Bei beiden Items zeigten sich jedoch numerische Vorteile für Asciminib, wodurch die Effekte gleichgerichtet sind mit der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 1.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei den Auswertungen zu UE zeigten sich einige statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Statistisch signifikante Nachteile von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI zeigten sich hingegen nur bei sehr wenigen UE.

Gesamtraten UE

In der Meta-Analyse zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei den UE jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,74 [0,65; 0,85]; < 0,001) und bei den schweren UE des CTCAE-Grads ≥ 3 (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,76 [0,62; 0,92]; 0,006). Die p_H-Werte der Heterogenitätstests waren statistisch nicht signifikant, weshalb die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant sind für die Bewertung.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

In der Meta-Analyse zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei den UE jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,43 [0,29; 0,66]; < 0,001) und bei den schweren UE des CTCAE-Grads ≥ 3 (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,54 [0,33; 0,90]; 0,016), die zum Therapieabbruch führten. Die p_H-Werte der Heterogenitätstests waren statistisch nicht signifikant, weshalb die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant sind für die Bewertung.

In der Auswertung der UE, die zum Therapieabbruch führten unter Berücksichtigung von konkurrierenden Ereignissen (Therapieabbrüche aufgrund anderer Gründe als UE), konnte der statistisch signifikante Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bestätigt werden (Subdistribution Hazard Ratio (sHR) [95%-KI]; p-Wert: 0,46 [0,31; 0,69]; < 0,001).

UE von besonderem Interesse

In der Meta-Analyse zeigten sich für 15 UE von besonderem Interesse statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Es zeigte sich bei keinem der UE von besonderem Interesse ein Nachteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Es zeigten sich auch einige statistisch signifikante p_H-Werte der Heterogenitätstests. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen:

<u>Meta-Analyse:</u>

- Akute Pankreatitis (klinische Ereignisse):

- Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,08 [0,00; 2,02]; 0,021

- Akute Pankreatitis (einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen):
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,22; 0,91]; 0,023

- Ödeme und Flüssigkeitsretention:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,22; 0,65]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,23; 0,67]; < 0,001
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,00; 2,92]; 0,034
  - SUE: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,00; 2,92]; 0,034

- Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte):
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,16; 0,58]; < 0,001

- Überempfindlichkeit:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,40; 0,65]; < 0,001
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,39; 0,64]; < 0,001

- Myelosuppression (Erythropenie):
  - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,40; 0,84]; 0,004

<u>Einzelstudien:</u>

- ASC4FIRST:

  - Myelosuppression (Erythropenie):
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,28; 0,73]; < 0,001
    - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,09; 0,87]; 0,019

  - Ödeme und Flüssigkeitsretention:
    - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,00; 2,92]; 0,034
    - Schwerwiegend: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,00; 2,92]; 0,034

- ASC4START:

  - Hepatotoxizität (einschließlich Laborwerte):
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,23; 0,51]; < 0,001
    - Schweregrad 1 – 2: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,24; 0,53]; < 0,001
  - Ischämische Herzerkrankungen:
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,43 [0,19; 1,01]; 0,045

UE nach SOC und PT

In der Meta-Analyse zeigten sich für 34 UE nach SOC und PT statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Es zeigten sich lediglich bei einem UE nach SOC und zwei UE nach PT statistisch signifikante Nachteile von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI. Es zeigten sich auch einige statistisch signifikante p_H-Werte der Heterogenitätstests. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen:

Meta-Analyse:

- SOC Herzerkrankungen:
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,10; 0,98]; 0,036
- SOC Augenerkrankungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,47; 0,95]; 0,023
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,63; 0,99]; 0,041
- SOC Untersuchungen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,74 [0,61; 0,90]; 0,002
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,52; 0,78]; < 0,001
- SOC Gefäßerkrankungen:
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,05 [1,07; 3,94]; 0,028
- PT Bauch aufgetrieben:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,08 [0,01; 0,59]; 0,001
- PT Alaninaminotransferase erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,28; 0,67]; < 0,001
- PT Alopezie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,30 [0,17; 0,55]; < 0,001
- PT Aspartataminotransferase erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,22; 0,63]; < 0,001
- PT Kreatinin im Blut erhöht:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,17; 1,02]; 0,048
- PT Gesichtsödem:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,05 [0,00; 0,92]; 0,001

- PT Hyperbilirubinämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,10; 0,96]; 0,032
- PT Hypercholesterinämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,25; 0,98]; 0,040
- PT Hypokaliämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,25 [0,07; 0,93]; 0,026
- PT Hyophosphatämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,17 [0,05; 0,59]; 0,002
- PT Muskelspasmen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,22; 0,70]; 0,001
- PT Ödem peripher:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,16; 0,84]; 0,014
- PT Periorbitalödem:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,16 [0,04; 0,71]; 0,006
- PT Pleuraerguss:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,03 [0,00; 0,55]; < 0,001
- PT Ausschlag:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,50; 0,98]; 0,038
- PT Ausschlag makulo-papulös:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,14; 0,95]; 0,031
- PT Knochenschmerzen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,14 [1,15; 8,58]; 0,018
- PT Hypertonie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,13 [1,26; 3,61]; 0,004

Einzelstudien:

- ASC4FIRST:
  - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,29 [0,11; 0,80]; 0,011
  - SOC Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen:
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,52; 0,96]; 0,028
  - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
    - Schwerwiegend: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,09; 0,72]; 0,006

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,28; 0,84]; 0,008
- PT Gesichtsödem:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,05 [0,00; 0,92]; 0,001
- PT Periorbitalödem:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,16 [0,04; 0,71]; 0,006
- PT Übelkeit:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,27; 0,85]; 0,010
- PT Rückenschmerzen:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,21; 0,91]; 0,024
- PT Diarrhö:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,40; 0,97]; 0,034
- PT Anämie:
  - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,28; 0,73]; < 0,001
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,09; 0,87]; 0,019
- PT Neutropenie:
  - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,17; 0,83]; 0,012

- ASC4START:
  - SOC Untersuchungen:
    - Schweregrad ≥ 3: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,24; 0,68]; < 0,001
  - SOC Leber- und Gallenerkrankungen:
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,19; 0,79]; 0,007
  - PT Bilirubin im Blut erhöht:
    - Jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [0,06; 0,33]; < 0,001

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Gesamtschau zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib gegenüber der zVT Imatinib/Nilotinib/Dasatinib bezüglich der UE-Gesamtraten (jeglichen Schweregrads/schwere UE), bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund von (schweren) UE, bezüglich 15 UE von besonderem Interesse sowie bezüglich 34 UE nach SOC und PT. Bei den UE nach PT ist insbesondere hervorzuheben, dass unter Asciminib die für die Patienten spürbaren UE wie unter anderem aufgetriebener Bauch, Alopezie, Gesichtsödeme, Muskelspasmen, periphere

Ödeme, Periorbitalödeme, Pleuraergüsse und Ausschläge statistisch signifikant seltener auftraten.

Demgegenüber ergaben sich statistisch signifikante Nachteile von Asciminib gegenüber der zVT Imatinib/Nilotinib/Dasatinib ausschließlich bei drei UE nach SOC und PT: Gefäßerkrankungen, Hypertonie und Knochenschmerzen. Knochenschmerzen jeglichen Schweregrads traten in der Meta-Analyse insgesamt sehr selten auf (Asciminib vs. Vergleichsarm: 16 Fälle [3,3 %] vs. 5 Fälle [1,1 %]) und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. Es ergab sich außerdem kein statistisch signifikanter Effekt bei schweren oder schwerwiegenden Knochenschmerzen. Des Weiteren können Knochenschmerzen in der Regel gut mit nicht-steroidalen Antirheumatika behandelt werden. Der statistisch signifikante Nachteil bei der SOC „Gefäßerkrankungen“ war vor allem getrieben durch ein häufigeres Auftreten des PTs „Hypertonie“ bei Asciminib-Patienten im Vergleich zu Patienten aus dem Vergleichsarm. Hypertonie ist eine bereits bekannte Nebenwirkung, die in die Fachinformation von Asciminib als sehr häufige Nebenwirkung aufgenommen wurde und auf deren Überwachung und Behandlung hingewiesen wird (7). Sie ist durch eine Standardbehandlung mit Antihypertensiva gut kontrollierbar.

Das statistisch signifikant häufigere Auftreten von Gefäßerkrankungen, einschließlich Hypertonie, unter Asciminib führt außerdem nicht zu häufigeren kardiovaskulären Ereignissen, sondern das Gegenteil ist der Fall. Unter Asciminib sind beispielsweise in der Studie ASC4START statistisch signifikant seltener ischämische Herzerkrankungen aufgetreten (2,8 % vs. 6,0 %; $p = 0,045$). Des Weiteren ergab sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei schweren Herzerkrankungen. Unter Asciminib traten statistisch signifikant seltener schwere Herzerkrankungen auf als im Vergleichsarm (0,8 % vs. 2,3 %; $p = 0,036$).

In der Gesamtschau der Auswertungen zu UE sowie unter Abwägung des Schweregrads und der klinischen Relevanz weist Asciminib ein deutlich positiveres Nebenwirkungsprofil auf als die zVT (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib). Diese positiven Ergebnisse bei den Auswertungen zu UE konnten zudem durch die patientenberichteten Auswertungen mit Hilfe der Fragebögen PRO-CTCAE und FACT-GP5 bestätigt werden. Beispielsweise ergaben sich bei 16 von 18 Items zu patientenberichteten symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt. Darüber hinaus ergab sich auch beim FACT-GP5-Item ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI in der Studie ASC4FIRST. Sowohl beim Fragebogen PRO-CTCAE als auch beim FACT-GP5 ergaben sich ausschließlich statistisch signifikante Ergebnisse, die zum Vorteil von Asciminib waren.

Die Übereinstimmung der objektiven Auswertungen zu UE mit den patientenberichteten Auswertungen anhand von Fragebögen unterstützt zudem die Robustheit der patientenberichteten Auswertungen im Allgemeinen. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass trotz geringer Rücklaufquoten die Ergebnisse der patientenberichteten Auswertungen sowohl zu Nebenwir-

kungen (FACT-GP5, PRO-CTCAE) als auch zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24) eine valide Aussage über den Zusatznutzen zulassen.

Es ist ersichtlich, dass bei den Auswertungen zu UE nach SOC/PT und zu UE von besonderem Interesse deutlich mehr statistisch signifikante p_H-Werte der Heterogenitätstests aufgetreten sind als bei den Auswertungen von Endpunkten der anderen Endpunktkategorien. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in der Studie ASC4START Nilotinib der einzige Komparator war, während in der Studie ASC4FIRST mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib drei verschiedene TKIs zur Auswahl standen. Wie sich an den Auswertungen zu den UE-Gesamtraten und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt, ist Asciminib allen drei TKIs statistisch signifikant überlegen, ohne dass sich heterogene Ergebnisse zwischen den beiden RCTs ASC4FIRST und ASC4START zeigten.

Blickt man auf die Ebene von SOCs, PTs und UE von besonderem Interesse, so spiegelt sich in den Ergebnissen wider, dass die drei TKIs Imatinib, Nilotinib und Dasatinib unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aufweisen. Diese unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile sind bekannt und in den jeweiligen Fachinformationen festgehalten (17-19). Beispielsweise wird für Nilotinib ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse laut Fachinformation und Onkopedia-Leitlinie berichtet (6, 18). Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen zu UE nach besonderem Interesse wider. Hier ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bei ischämischen Herzerkrankungen in der Studie ASC4START, wohingegen in der Studie ASC4FIRST kein statistisch signifikanter Unterschied bei diesen Ereignissen festgestellt werden konnte. Des Weiteren sind in der Fachinformation von Nilotinib unter der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ deutlich mehr Nebenwirkungen gelistet als bei Imatinib und Dasatinib (17-19). Folglich ergaben sich in der Studie ASC4START statistisch signifikante Vorteile von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bei der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“, welche sich in der Studie ASC4FIRST nicht zeigten.

Es kann somit geschlussfolgert werden, dass die heterogenen Ergebnisse auf der Ebene von einzelnen SOCs/PTs und UE von besonderem Interesse auf die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der drei TKIs und die Unterschiede in den Komparatoren der beiden Studien zurückzuführen sind. Trotz dieser heterogenen Ergebnisse bei bestimmten UE, ergeben sich UE-übergreifend statistisch signifikante und homogene Vorteile von Asciminib im Vergleich zu allen TKIs der zVT (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) in der Meta-Analyse.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind in Tabelle 4-250 zusammengefasst.

Tabelle 4-250: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Ergebnisse beider Einzelstudien bei einem signifikantem Heterogenitätstest in der Meta-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitäts-test[a]
FACT-GP5				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,33; 0,69]	< 0,001	0,015
	ASC4START	HR: 0,85 [0,65; 1,12]	0,484	
PRO-CTCAE				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö)				
Häufigkeit	ASC4FIRST	HR: 0,62 [0,44; 0,89]	0,009	0,042
	ASC4START	HR: 1,00 [0,75; 1,33]	0,945	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ödeme)				
Häufigkeit	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,26; 0,57]	< 0,001	< 0,001
	ASC4START	HR: 0,95 [0,67; 1,35]	0,762	
Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,35 [0,23; 0,54]	< 0,001	0,002
	ASC4START	HR: 0,88 [0,60; 1,28]	0,512	
Beeinträchtigung	ASC4FIRST	HR: 0,40 [0,25; 0,65]	< 0,001	0,024
	ASC4START	HR: 0,85 [0,55; 1,30]	0,450	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Kopfschmerzen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,57; 0,87]	0,003	0,352
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,61; 0,94]	0,035	0,567
Beeinträchtigung	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,60; 0,96]	0,033	0,717

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitäts-test[a]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Muskelschmerzen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,79 [0,64; 0,97]	0,022	0,067
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,67 [0,54; 0,84]	< 0,001	0,065
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Übelkeit)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,49 [0,38; 0,63]	< 0,001	0,086
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,48 [0,37; 0,62]	< 0,001	0,083
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ausschlag)				
Präsenz/Abwesenheit	Meta-Analyse	HR: 0,63 [0,50; 0,80]	< 0,001	0,320
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Erbrechen)				
Häufigkeit	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,27; 0,56]	< 0,001	0,745
Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,40 [0,27; 0,58]	< 0,001	0,448
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Ermüdung)				
Beeinträchtigung	ASC4FIRST	HR: 0,57 [0,40; 0,80]	0,001	0,007
	ASC4START	HR: 1,05 [0,79; 1,40]	0,505	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Juckreiz)				
Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,94 [0,65; 1,35]	0,521	0,031
	ASC4START	HR: 0,56 [0,42; 0,74]	< 0,001	
Gesamtraten UE				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads	Meta-Analyse	HR: 0,74 [0,65; 0,85]	< 0,001	0,346
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,62; 0,92]	0,006	0,446

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitäts-test[a]
Therapieabbrüche aufgrund von UE				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse	HR: 0,43 [0,29; 0,66]	< 0,001	0,494
Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse	HR: 0,54 [0,33; 0,90]	0,016	0,883
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse)	Meta-Analyse	sHR: 0,46 [0,31; 0,69]	< 0,001	0,984
UE von besonderem Interesse				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [klinische Ereignisse])				
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,08 [0,00; 2,02]	0,021	1,00
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis [einschl. isolierter Pankreasenzymerhöhungen])				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,44 [0,22; 0,91]	0,023	0,210
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Ödeme und Flüssigkeitsretention)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,38 [0,22; 0,65]	< 0,001	0,255
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,23; 0,67]	< 0,001	0,307
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n. b.[b]
	Meta-Analyse	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n. b.[b]
Schwerwiegend	ASC4FIRST	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n. b.[b]
	Meta-Analyse	HR: 0,09 [0,00; 2,92]	0,034	n. b.[b]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Hepatotoxizität [einschl. Laborwerte])				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,68 [0,45; 1,03]	0,069	0,021
	ASC4START	HR: 0,35 [0,23; 0,51]	< 0,001	

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitäts-test[a]
CTCAE-Grad 1 – 2	ASC4FIRST	HR: 0,71 [0,46; 1,08]	0,114	0,020
	ASC4START	HR: 0,35 [0,24; 0,53]	< 0,001	
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,16; 0,58]	< 0,001	0,393
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeit)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,51 [0,40; 0,65]	< 0,001	0,657
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,50 [0,39; 0,64]	< 0,001	0,657
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (ischämische Herzerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4START	HR: 0,43 [0,19; 1,01]	0,045	n.z.[c]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (Myelosuppression [Erythropenie])				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,45 [0,28; 0,73]	< 0,001	0,030
	ASC4START	HR: 1,01 [0,58; 1,75]	0,982	
CTCAE-Grad 1 – 2	Meta-Analyse	HR: 0,58 [0,40; 0,84]	0,004	0,126
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,28 [0,09; 0,87]	0,019	0,004
	ASC4START	HR: 2,91 [0,94; 9,03]	0,053	
UE nach SOC				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)				
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,28; 0,84]	0,008	0,022
	ASC4START	HR: 1,14 [0,70; 1,86]	0,594	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Herzerkrankungen)				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,10; 0,98]	0,036	0,992
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,29 [0,11; 0,80]	0,011	0,030

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitäts-test[a]
	ASC4START	Es sind nicht genügend Ereignisse aufgetreten (siehe Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1)		
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Augenerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,67 [0,47; 0,95]	0,023	0,120
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,79 [0,63; 0,99]	0,041	0,208
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Leber- und Gallenerkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 1,56 [0,65; 3,70]	0,312	0,016
	ASC4START	HR: 0,39 [0,19; 0,79]	0,007	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)				
Schwerwiegend	ASC4FIRST	HR: 0,26 [0,09; 0,72]	0,006	0,006
	ASC4START	HR: 2,09 [0,73; 6,01]	0,162	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Untersuchungen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,74 [0,61; 0,90]	0,002	0,599
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,85 [0,55; 1,32]	0,464	0,031
	ASC4START	HR: 0,40 [0,24; 0,68]	< 0,001	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,71 [0,52; 0,96]	0,028	0,029
	ASC4START	HR: 1,13 [0,85; 1,50]	0,399	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,64 [0,52; 0,78]	< 0,001	0,055

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitäts-test[a]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Gefäßerkrankungen)				
CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse	HR: 2,05 [1,07; 3,94]	0,028	0,421
UE nach PT				
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bauch aufgetrieben)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,08 [0,01; 0,59]	0,001	0,994
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Alaninaminotransferase erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,44 [0,28; 0,67]	< 0,001	0,129
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Alopezie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,30 [0,17; 0,55]	< 0,001	0,885
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Anämie)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,45 [0,28; 0,73]	< 0,001	0,026
	ASC4START	HR: 1,06 [0,59; 1,88]	0,860	
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,28 [0,09; 0,87]	0,019	0,006
	ASC4START	HR: 2,66 [0,85; 8,37]	0,081	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Aspartataminotransferase erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,22; 0,63]	< 0,001	0,366
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Rückenschmerzen)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,44 [0,21; 0,91]	0,024	0,004
	ASC4START	HR: 1,94 [0,97; 3,88]	0,056	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bilirubin im Blut erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,54 [0,22; 1,30]	0,161	0,033
	ASC4START	HR: 0,14 [0,06; 0,33]	< 0,001	

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitäts-test[a]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Kreatinin im Blut erhöht)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,42 [0,17; 1,02]	0,048	0,933
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Knochenschmerzen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 3,14 [1,15; 8,58]	0,018	0,249
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Diarrhö)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,62 [0,40; 0,97]	0,034	0,046
	ASC4START	HR: 1,26 [0,74; 2,15]	0,396	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Gesichtsödem)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,05 [0,00; 0,92]	0,001	n.b.[b]
	Meta-Analyse	HR: 0,05 [0,00; 0,92]	0,001	n.b.[b]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hyperbilirubinämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,31 [0,10; 0,96]	0,032	0,203
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypercholesterinämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,49 [0,25; 0,98]	0,040	0,078
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypertonie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 2,13 [1,26; 3,61]	0,004	0,428
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypokaliämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,25 [0,07; 0,93]	0,026	0,211
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Hypophosphatämie)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,17 [0,05; 0,59]	0,002	0,168
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Muskelspasmen)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,39 [0,22; 0,70]	0,001	0,066

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitäts-test[a]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Übelkeit)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,48 [0,27; 0,85]	0,010	0,004
	ASC4START	HR: 1,52 [0,88; 2,63]	0,134	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Neutropenie)				
CTCAE-Grad ≥ 3	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,17; 0,83]	0,012	0,039
	ASC4START	HR: 1,12 [0,58; 2,15]	0,743	
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (peripheres Ödem)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,16; 0,84]	0,014	0,380
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Periorbitalödem)				
Jeglicher Schweregrad	ASC4FIRST	HR: 0,16 [0,04; 0,71]	0,006	n.b.[b]
	Meta-Analyse	HR: 0,16 [0,04; 0,71]	0,006	n.b.[b]
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Pleuraerguss)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,03 [0,00; 0,55]	< 0,001	1,000
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Ausschlag)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,50; 0,98]	0,038	0,372
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Ausschlag makulo-papulös)				
Jeglicher Schweregrad	Meta-Analyse	HR: 0,37 [0,14; 0,95]	0,031	0,211

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, n.b.: nicht berechenbar, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall

a: Der p_H-Wert des Heterogenitätstest zeigt an, ob die Ergebnisse der Meta-Analyse oder der Einzelstudien relevant sind. Ist der p_H-Wert < 0,05 so sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Ist der p_H-Wert ≥ 0,05 so sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

b: In der ASC4START sind keine Ereignisse dieser Art aufgetreten, deshalb konnte kein Heterogenitätstest berechnet werden.

c: Ischämische Herzerkrankungen wurden nur in der Studie ASC4START als UE von besonderem Interesse erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden.

Ergebnisse zu ergänzend dargestellten Endpunkten

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu den ergänzend dargestellten Endpunkten sind in der folgenden Tabelle 4-251 dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, zeigen aber dennoch eindeutig die überlegene Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zur zVT über verschieden Morbiditätsendpunkte hinweg. Bei den Endpunkten Dauer des MMR/MR4,0/MR4,5 ergaben sich keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und dem Vergleichsarm, deshalb sind sie nicht in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 4-251: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	p_H-Wert Heterogenitätstest[a]
Zeit bis zum MR4,0	Meta-Analyse	HR: 1,47 [1,20; 1,81]	< 0,001	0,204
Zeit bis zum MR4,5	Meta-Analyse	HR: 1,48 [1,15; 1,90]	0,002	0,529
Zeit bis zum Therapieversagen	ASC4FIRST	HR: 0,36 [0,24; 0,54]	< 0,001	0,018
	ASC4START	HR: 0,68 [0,48; 0,95]	0,022	
Ereignisfreies Überleben (EFS)	ASC4FIRST	HR:0,38 [0,25; 0,60]	< 0,001	0,047
	ASC4START	HR: 0,69 [0,48; 1,00]	0,046	
Versagensfreies Überleben (FFS)	ASC4FIRST	HR: 0,38 [0,22; 0,66]	< 0,001	n.z.[b]

EFS: ereignisfreies Überleben (event free survival), FFS: versagensfreies Überleben (failure free survival), MR4,0/4,5: Tiefes molekulares Ansprechen, KI: Konfidenzintervall, n.z.: nicht zutreffend

a: Der p_H-Wert des Heterogenitätstest zeigt an, ob die Ergebnisse der Meta-Analyse oder der Einzelstudien relevant sind. Ist der p_H-Wert < 0,05 so sind die Ergebnisse der Einzelstudien relevant. Ist der p_H-Wert ≥ 0,05 so sind die Ergebnisse der Meta-Analyse relevant.

b: Das FFS wurde nur in der Studie ASC4FIRST erhoben, daher konnte keine Meta-Analyse berechnet werden.

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. Besonders hervorzuheben ist, dass sich in den Subgruppenanalysen nach vor der Randomisierung ausgewähltem TKI keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation ergeben haben. Dies unterstreicht die Robustheit der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asciminib, die unabhängig von

der jeweils eingesetzten Vergleichstherapie in den Studien ASC4FIRST und ASC4START als valide angesehen werden können.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Durch große Fortschritte in der Therapie hat sich die Ph+-CML-CP von einer potenziell tödlichen Erkrankung zu einem chronischen Leiden entwickelt, bei dem die Patienten eine normale Lebenserwartung aufweisen und somit eine langfristige medikamentöse Behandlung benötigen; damit steigt der Bedarf an hochwirksamen und verträglichen Behandlungsoptionen. Insbesondere für neu diagnostizierte CML-CP-Patienten besteht ein ungedeckter Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen, die hochwirksam sind und gleichzeitig unerwünschte Ereignisse minimieren.

Asciminib ist der erste Vertreter der STAMP-Klasse (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket). Als einziger zugelassener TKI hemmt Asciminib die Kinaseaktivität von BCR::ABL1 über eine allosterische ABL1-Bindung (11). Im Gegensatz zu bisherigen Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib), deren geringe Spezifität vielfach zu Off-Target-Nebenwirkungen führt, vermeidet Asciminib durch die hohe Selektivität solche Effekte weitgehend (11, 12).

Ein wichtiges Therapieziel bei CML ist die behandlungsfreie Remission (Treatment Free Remission; TFR), was das Absetzen der Therapie nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission bedeutet, ohne dass die Erkrankung erneut auftritt (13). Für Patienten bedeutet dies den Wegfall einer Dauertherapie mit potenziell vielen Nebenwirkungen, weniger langfristige Risiken (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse) sowie eine bessere Lebensqualität (z. B. Möglichkeit einer Schwangerschaft ohne Dauertherapie mit TKI und somit geringerem Risiko für Fehlbildungen beim Kind) (14). Viele Betroffene streben eine TFR an, doch mit den aktuellen TKIs gelingt es nur etwa der Hälfte der Patienten, die Behandlung dauerhaft absetzen zu können (15, 16). Daher werden nach wie vor gut verträgliche und hochwirksame Therapien benötigt, um mehr Patienten eine dauerhafte TFR zu ermöglichen (16). Asciminib könnte aufgrund seines günstigen Wirk- und Nebenwirkungsprofils einen solchen bedeutsamen Zusatznutzen für neu diagnostizierte CML-Patienten ermöglichen.

Die vorliegende Bewertung der Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) beruht auf der Meta-Analyse der beiden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien ASC4FIRST und ASC4START. Die Meta-Analyse der beiden RCTs bietet eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (Evidenzstufe 1a) bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Meta-Analyse ist daher als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Eine Übersicht über den abgeleiteten Zusatznutzen von Asciminib für Patienten der Subpopulation a (neu diagnostizierte Patienten) ist in Tabelle 4-252 dargestellt.

Tabelle 4-252: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Meta-Analyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START

Endpunkte	Zusatznutzen
Morbidität	**+**
Zeit bis zum MMR	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (Items Ermüdung, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Skala Symptomlast)	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	**+**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (emotionale/soziale Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion)	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte (Auswirkungen auf das tägliche Leben)	+
Nebenwirkungen	**+**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung patientenberichteten Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 um ≥ 1 Punkt	+
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten, symptomatischen UE gemäß PRO-CTCAE um ≥ 1 Punkt (Diarrhö, Ödeme, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Ausschlag, Erbrechen, Ermüdung, Juckreiz)	+
Gesamtraten UE (Zeit bis zum ersten Auftreten von UE/schweren UE)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE/schweren UE, die zum Therapieabbruch führten	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis, Ödeme und Flüssigkeitsretention, Hepatotoxizität, Überempfindlichkeit, ischämische Herzerkrankungen, Erythropenie)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Herzerkrankungen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Augenerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Leber- und Gallenerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach SOC (Gefäßerkrankungen)	-
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Bauch aufgetrieben, Alaninaminotransferase erhöht, Alopezie, Anämie, Aspartatminotransferase erhöht, Rückenschmerzen, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Diarrhö, Gesichtsödem, Hyperbilirubinämie, Hypercholesterinämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Muskelspasmen, Übelkeit, Neutropenie, peripheres Ödem, Periorbitalödem, Pleuraerguss, Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös)	+
Zeit bis zum ersten Auftreten von UE nach PT (Knochenschmerzen, Hypertonie)	-

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-CML24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CML 24 Items, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions visuelle

Endpunkte	Zusatznutzen
Analogskala, FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Item 5, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis + statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib – statistisch signifikanter Nachteil von Asciminib	

Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zVT begründet sich wie folgt:

- Für den Endpunkt „**Gesamtüberleben**“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie **Mortalität** ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

- Für den Endpunkt „**Zeit bis zum MMR**“ in der Kategorie **Morbidität** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib). Im Median erreichten die Patienten aus dem Asciminib-Arm ein MMR nach 24,3 Wochen, während es bei den Patienten im Vergleichsarm mit 47,1 Wochen fast doppelt so lange dauerte, bis sie im Median ein MMR erreichten. 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 ≤ 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 therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.

- Für den Endpunkt „**Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte**“, ebenfalls aus der Kategorie **Morbidität,** zeigte sich in der Studie ASC4FIRST ein statistisch signifikanter Vorteil von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

- Im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) wurden mit Asciminib statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegender bzw. belastender **Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30** und **EORTC QLQ-CML24** nachgewiesen. Asciminib-Patienten berichteten eine insgesamt geringere Verschlechterung der Symptomlast (EORTC QLQ-CML24) als Patienten, die mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib behandelt wurden. Darüber hinaus wurde über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 festgestellt, dass sich unter Asciminib vor allem die Symptome „Ermüdung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerzen“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ statistisch signifikant weniger verschlechterten als unter Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib.

- Insgesamt handelt es sich bei den Endpunkten zur Morbidität (MMR, EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30, EOTC-QLQ-CML24) um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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 dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

- Für die Endpunkte „**Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte**“ und „**Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CML24 um ≥ 15 Punkte**“ in der Kategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib). Bei den Skalen „Emotionale Funktionsfähigkeit“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Rollenfunktion“ und „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ berichteten Asciminib-Patienten eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung als Patienten aus dem Vergleichsarm. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** damit ein **geringer Zusatznutzen.**

- Wie die Ergebnisse zu **Nebenwirkungen** zeigen, ist Asciminib im Vergleich zum vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib) insgesamt mit einer relevanten Vermeidung von unter anderem schweren UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von schweren UE assoziiert. Zudem traten unter Asciminib zahlreiche UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT statistisch signifikant seltener auf als unter Imatinib/Nilotinib/Dasatinib. So traten z. B. schwere Herzerkrankungen, Augenerkrankungen, Alopezie, Ödeme, Muskelspasmen, Pleuraergüsse und Ausschläge statistisch signifikant seltener unter Asciminib als unter Imatinib/Nilotinib/Dasatinib auf. Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Asciminib zeigten sich demgegenüber bei nur sehr wenigen UE (Gefäßerkrankungen, Hypertonie und Knochenschmerzen), die gut behandelbar bzw. nicht schwerwiegend waren.

- Bestätigt werden die Vorteile von Asciminib bei den UE durch zwei patientenberichtete Endpunkte, die mit den Fragebögen **FACT-GP5** und **PRO-CTCAE** erhoben wurden. In diesen Fragebögen zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib und kein einziger Nachteil von Asciminib. Beispielsweise wurde in diesen Fragebögen durch die Patienten berichtet, dass das UE „Kopfschmerzen“ im Asciminib-Arm weniger häufig, weniger stark und weniger beeinträchtigend war als unter Imatinib/Nilotinib/Dasatinib. Weitere statistisch signifikante Vorteile zeigten sich zudem bei den UE „Ausschlag“, „Erbrechen“, „Übelkeit“, „Muskelschmerzen“, „Ödeme“, „Ermüdung“, „Diarrhö“ und „Juckreiz“.

- Unter Abwägung des Schweregrades, der Häufigkeit und der klinischen Relevanz der UE überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit gemäß den Kriterien der AM-NutzenV in der Kategorie **Nebenwirkungen** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber dem vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib/Nilotinib/Dasatinib).

Zusammenfassend zeigte sich unter Asciminib gegenüber Imatinib, Nilotinib und Dasatinib gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Zeit bis zum MMR, Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CML24), einer Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CML24) sowie einer relevanten Vermeidung von schweren UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von schweren UE bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer UE (geringere Gesamtraten UE, UE von besonderem Interesse, UE nach SOC und PT). Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Asciminib konnten in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse gezeigt werden, was die Konsistenz und Aussagekraft der Ergebnisse unterstreicht.

In der Gesamtschau ergibt sich für Asciminib **ein Beleg für einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für neu diagnostizierte erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP.

4.4.2.2 Subpopulation b (vorbehandelte Patienten)

Die Subpopulation b (vorbehandelte Patienten) umfasst sowohl Patienten mit Ph+ CML-CP die genau eine TKI-Vortherapie erhalten haben, als auch Patienten mit Ph+ CML-CP, die zwei oder mehr TKI-Vortherapien erhalten haben. Gleichzeitig umfasst die Subpopulation b auch Patienten, unabhängig von ihrer Anzahl der TKI-Vortherapien, für die Bosutinib eine geeignete individualisierte Therapieoption darstellt, sowie Patienten, für die dies nicht der Fall ist.

Die Studie ASCEMBL bildet, wie in 4.3.1.1.5 beschrieben ist, eine geeignete Datengrundlage zur Bewertung von allen vorbehandelten Patienten, für die Bosutinib eine geeignete individualisierte Therapieoption darstellt. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde der Zusatznutzen für Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien bereits im Modul 4 des Dossiers zum Nutzenbewertungsverfahren von Asciminib nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan Drugs gezeigt (2025-06-01-D-1197) (10) und darauf basierend vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zVT festgestellt (9). Diese Teilpopulation ist daher nicht erneut Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse sind zur erstmaligen Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten mit Ph+ CML-CP geeignet, die genau eine Vortherapie erhalten haben und für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt (Teilpopulation b1A).

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 homogener Ergebnisse, die unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Faktoren sind, sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ASCEMBL aus Sicht von Novartis und gemäß Modul 4 zum Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 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 und die mit genau einem TKI vorbehandelt waren (Teilpopulation b1A).

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 Kapitel 4.3 des Moduls 4 zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 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 (128). 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 4-253 zusammengefasst.

Tabelle 4-253: 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
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).

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
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, 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 ASCEMBL als separates AESI erfasst und traten insgesamt selten sowie in einer zwischen Asciminib und Bosutinib vergleichbaren Häufigkeit auf. Es zeigten sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib.

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 (129-135). Diese Symptome werden dem TKI-Absetzsyndrom zugeschrieben (129). Die TKI Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib und Bosutinib sind ATP-kompetitive TKI, die aufgrund begrenzter Selektivität neben dem eigentlichen Ziel BCR::ABL1 weitere Kinasen hemmen (11, 12, 136) (vgl. Modul 2). Diese unbeabsichtigte Inhibition führt zu Nebeneffekten (sogenannte Off-Target-Effekte) (137). 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 (138, 139). 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 (129, 131).

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 (11, 140, 141). Durch diesen allosterischen Wirkmechanismus von Asciminib wird eine hochselektive Inhibition der BCR::ABL1-Kinase erreicht und Off-Target-Effekte sind nicht bekannt (11). In die ASCEMBL-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 4-254 zusammengefasst.

Tabelle 4-254: 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
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)		

Endpunkt/Operationalisierung	Asciminib vs. Bosutinib	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
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

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 4-255 dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, zeigen aber dennoch eindeutig die überlegene Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zur zVT über verschieden Morbiditätsendpunkte hinweg. Beim Endpunkt WPAI-CML (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) ergaben sich keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen Asciminib und Bosutinib, deshalb ist er nicht in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 4-255: 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 statisch 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 statisch 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 (Intoleranz). 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.

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 (8). 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 (8). Der Zeitpunkt zu Woche 8 bzw. Woche 12 wurde gewählt, da hier die Rücklaufquoten für beide Behandlungsarme noch ≥ 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 Dossier zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 (Nutzenbewertung aufgrund einer Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) wurde nach Ansicht von Novartis diese Lücke geschlossen (10). 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 (≥ 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 in Modul 4 des Dossiers zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 zusätzliche Sensitivitätsanalysen vorgelegt, um eine potenzielle Verzerrung aufgrund von geringen Rücklaufquoten einschätzen zu können (10). Es handelte 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 war 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 stützten diese beschriebenen Sensitivitätsanalysen die Ableitung eines Zusatznutzens aus dem Bereich Morbidität.

In der Gesamtschau ergab sich im Nutzenbewertungsverfahren nach Überschreitung der 30 Mio. Euro-Umsatzgrenze (2025-06-01-D-1197) aus Sicht von Novartis seit der ersten Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan-Drug (Verfahrensnummer 2022-10-01-D-865) somit eine verbesserte und robustere Datenlage, mit Vorteilen bei der Morbidität, für welche in der ersten Nutzenbewertung von Asciminib als Orphan-Drug noch keine für den G-BA geeigneten Nachweise vorlagen. Zudem wurden im Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren nach Überschreitung der 30 Mio. Euro-Umsatzgrenze (2025-06-01-D-1197) zwei neue Datenschnitte berücksichtigt, die eine längere Beobachtungsdauer aufweisen als der Datenschnitt, auf welchem die erste Nutzenbewertung (Verfahrensnummer 2022-10-01-D-865) beruhte. Auf Basis dieser neuen Datenlage leitete Novartis im Verfahren 2025-06-01-D-1197 somit ein geändertes Ausmaß des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung des G-BA ab. Eine Einstufung des Zusatznutzens als beträchtlich anstelle von gering wurde von Novartis als angemessen angesehen. Der G-BA bewertete im Gegensatz zu der Einschätzung von Novartis im Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 den Zusatznutzen von Asciminib mit dem Ausmaß **gering** (9). Für das vorliegende Dossier und für die Zusatznutzenbewertung von Patienten der Teilpopulation b1A (Patienten mit Ph+ CML-CP mit genau einer TKI-Vortherapie, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt) wird der vom G-BA basierend auf der ASCEMBL-Studie abgeleitete **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zur zVT übernommen.

Die untersuchte Patientenpopulation des Nutzenbewertungsverfahrens aufgrund einer Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan-Drugs (Verfahren 2025-06-01-D-1197) waren erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die zuvor mit zwei oder mehr TKI behandelt wurden und für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellte (Teilpopulation b1B).

Die Ergebnisse der Studie ASCEMBL gelten auch für das neue vorliegende Anwendungsgebiet für die Teilpopulation b1A von Subpopulation b. Diese Teilpopulation umfasst Patienten mit Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt und die genau eine TKI-Vortherapie erhalten haben. Dies ist medizinisch und methodisch vertretbar, da der zugrundeliegende Krankheitsmechanismus basierend auf dem BCR::ABL1-Fusionsgen sowie die Resistenz- und Intoleranzmuster unabhängig von der Therapielinie sind, aktuelle Leitlinien ein „linien-agnostisches“ Vorgehen empfehlen und vom G-BA die gleiche zVT für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien festgelegt wurde. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten aus den Studien ASCEMBL, ASC4FIRST und ASC2ESCELATE, unterstützt durch prädiktive Modellierungen, dass der Zusatznuten für Asciminib auch für Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt sind, anhand der vorliegenden Evidenz bewertet werden kann. Weitere Details hierzu sind in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben.

Die vorliegende Bewertung für Teilpopulation b1A beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEMBL. Die Studie ASCEMBL bietet aus Sicht von Novartis und gemäß Modul 4 aus dem Verfahren 2025-06-01-D-1197 eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (Evi-

denzstufe 1b) bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ASCEMBL ist daher aus Sicht von Novartis als „hoch" einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Eine Übersicht über den von Novartis in Modul 4 zum Verfahren 2025-06-01-D-1197 abgeleiteten Zusatznutzen von Asciminib, der für das vorliegende Dossier auf Patienten der Teilpopulation b1A übertragen wird, ist in Tabelle 4-256 dargestellt.

Tabelle 4-256: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte in der Studie ASCEMBL basierend auf Modul 4 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 (Datenschnitt: 22.03.2023[a])

Endpunkte	**Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib (gemäß Modul 4, Verfahren 2025-06-01-D-1197)**
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, Hepatotoxizität[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

Endpunkte	Zusatznutzen Asciminib vs. Bosutinib (gemäß Modul 4, Verfahren 2025-06-01-D-1197)
+ 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	

Die Daten der ASCEMBL-Studie wurden bereits in einem früheren Verfahren präsentiert und daraus in Modul 4 ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet (Verfahrens-Nr. 2025-06-01-D-1197) (10). In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu diesem Verfahren wurde im Gegensatz zum Modul 4 von Novartis ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet (9).

Der Zusatznutzen von Asciminib gegenüber Bosutinib für Teilpopulation b1A begründet sich aus Sicht von Novartis und gemäß Modul 4 aus dem Verfahren 2025-06-01-D-1197 wie folgt (10):

- 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 ≤ 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 therapierelevanten 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 therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „*Abschwächung schwerwiegender Symp-*

tome“ 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 gemäß den Kriterien der AM-NutzenV 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, die zudem vorrübergehend 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 gemäß den Kriterien der AM-NutzenV in der Kategorie **Nebenwirkungen** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Asciminib gegenüber Bosutinib.

Zusammenfassend zeigte sich nach der Einschätzung von Novartis in Modul 4 zum Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 unter Asciminib gegenüber Bosutinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung (Verdoppelung des Anteils an 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** ergab sich für Asciminib aus Sicht von Novartis ein **Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **für die Teilpopulation b1B von Subpopulation b**. Diese Teilpopulation umfasst Patienten mit Ph+ CML-CP mit mindestens zwei TKI-Vortherapien, für die Bosutinib eine individualisierte Therapieoption darstellt. Der G-BA veröffentlichte am 20.11.2025 den Beschluss zu diesem Nutzenbewertungsverfahren (2025-06-01-D-1197) und leitete auf Basis der Evidenz aus der ASCEMBL-Studie im Gegensatz zu Novartis einen **Hinweis auf einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zur zVT für erwachsene Patienten mit Ph+-CML-CP ab, die bereits mit mindestens zwei TKI vorbehandelt waren und für die Bosutinib die individualisierte Therapie darstellt (9). Die Teilpopulation b1B ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt (9). Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommenen Subpopulationen.

Da die Evidenz der Studie ASCEMBL aus Sicht von Novartis auch für Patienten der Teilpopulation b1A geeignet ist, ergibt sich analog zum G-BA-Beschluss vom 20.11.2025 ein **Hinweis auf einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Asciminib im Vergleich zur zVT für erwachsene Patienten mit Ph+-CML-CP, die mit genau einem TKI vorbehandelt waren und für die Bosutinib die individualisierte Therapie darstellt (**Teilpopulation b1A**).

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 4-257: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<table>
<tr><th colspan="3">Bezeichnung der Patientengruppen</th><th>Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr>
<tr><td colspan="3">Subpopulation a: Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP)</td><td>beträchtlich</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Subpopulation b:
Erwachsene Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP</td><td rowspan="2">Teilpopulation b1: Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib eine individualisierte Therapie darstellt</td><td>Teilpopulation b1A: Patienten mit genau einer TKI-Vortherapie</td><td>gering[a]</td></tr>
<tr><td>Teilpopulation b1B: Patienten mit ≥ 2 TKI-Vortherapien</td><td>gering[b]</td></tr>
<tr><td colspan="2">Teilpopulation b2: Patienten mit vorbehandelter Ph+ CML-CP, für die Bosutinib keine individualisierte Therapie darstellt</td><td>kein Zusatznutzen beansprucht</td></tr>
<tr><td colspan="4">a: extrapoliert aus Teilpopulation b1B und Subpopulation a.
b: gemäß G-BA-Beschluss vom 20.11.2025 zum Nutzenbewertungsverfahren 2025-06-01-D-1197 (9)
Die Teilpopulation b1B (≥ 2 TKI-Vortherapien, Bosutinib ist individualisierte Therapieoption; hier grau hinterlegt) ist durch die Bewertung des Zusatznutzens im Verfahren 2025-06-01-D-1197 verbindlich festgelegt (9). Das hier gegenständliche Verfahren ändert dieses eigenständige Verfahren nicht, es adressiert ausschließlich die neu hinzugekommenen Subpopulationen.</td></tr>
</table>

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 2005[18], Molenberghs 2010[19]). 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 2006[20]) 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 2006[21]) 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.

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-058. Asciminib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-340 - Asciminib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-301. 2025.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2018.
5. 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.
6. Hochhaus A, Brioli A, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Ernst T, et al. Onkopedia Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2025.
7. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Scemblix® 20 mg Filmtabletten Scemblix® 40 mg Filmtabletten. Stand: November 2025. 2025.
8. 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.
9. 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 (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien) vom 20. November 2025. 2025 [Zugriff am 20.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12079/2025-11-20_AM-RL-XII_Asciminib_D-1197_TrG.pdf.
10. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbwertung gemäß § 35a SGB V. Asciminib (Scemblix®). Modul 4 A. Stand: 22.04.2025. 2025 [zuletzt aktualisiert am 22.04.2025;

Zugriff am 26.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8782/2025_04_22_Modul4A_Asciminib.pdf.

11. 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.
12. 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.
13. Sharf G, Marin C, Bradley JA, Pemberton-Whiteley Z, Bombaci F, Christensen RIO, et al. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: the patient perspective and areas of unmet needs. Leukemia. 2020;34(8):2102-12.
14. Annunziata M, Bonifacio M, Breccia M, Castagnetti F, Gozzini A, Iurlo A, et al. Current Strategies and Future Directions to Achieve Deep Molecular Response and Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia. Frontiers in Oncology. 2020;Volume 10 - 2020.
15. Bourne G, Bhatia R, Jamy O. Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(9):2567.
16. Saußele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(8):1638-47.
17. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Glivec® Filmtabletten. Stand: August 2023. 2023.
18. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Tasigna® Hartkapseln. Stand: Mai 2022. 2022.
19. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels SPRYCEL Filmtabletten. Stand: Mai 2025. 2025.
20. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Bosulif® 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2025. 2025.
21. Incyte Biosciences Distribution B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2025. 2025.
22. 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/.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 18. November 2025. 2025 [Zugriff am 25.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
24. 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.

25. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025.

26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2026 - July 16, 2025. Available at www.nccn.org. 2025.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results Cancer Res. 2014;197:11-29.

32. 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.

33. 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.

34. Brummendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Bushmakin 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.

35. 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_Asciminb_D-865.pdf.

36. Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. Nat Rev Cancer. 2007;7(6):441-53.

37. 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.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer tung 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.

39. 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: 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.

40. 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 Vortherapien). 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.

41. 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.

42. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.

43. Yohannan B, George B. B-Lymphoid Blast Phase-Chronic Myeloid Leukemia: Current Therapeutics. Int J Mol Sci. 2022;23(19).

44. 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.

45. Hehlmann R, Saußele S, Voskanyan A, Silver RT. CML End Phase and Blast Crisis: Implications and Management. In: Hehlmann R, (Hrsg.). Chronic Myeloid Leukemia. Cham: Springer International Publishing; 2021. S. 179-96.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.

50. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group. EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Version 3.0; 2001. 2001 [Zugriff am 05.06.2025]. Abrufbar unter: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf.

51. Cocks K, Wells JR, Johnson C, Schmidt H, Koller M, Oerlemans S, et al. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. Eur J Cancer. 2023;178:128-38.

52. Efficace F, Cottone F, Sommer K, Kieffer J, Aaronson N, Fayers P, et al. Validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Summary Score in Patients With Hematologic Malignancies. Value in Health. 2019;22(11):1303-10.

53. 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 – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) vom 16. März 2017. 2017 [Zugriff am 05.06.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_TrG.pdf.

54. 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 - Ruxolitinib vom 6. November 2014. 2014 [Zugriff am 05.06.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf.

55. 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 Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) vom 5. Dezember 2019. 2019 [Zugriff am 05.06.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf.

56. 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 - Decitabin vom 2. Mai 2013. 2013 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf.

57. Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer. 2001;37(11):1331-4.

58. Salas M, Henderson M, Wientzek-Fleischmann A, Islam Z, Tu N, Bilitou A, et al. Validated Instruments of Quality of Life (QOL) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Other Cancers. Front Pharmacol. 2020;11:1109.

59. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.

60. 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 – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf) vom 20. Dezember 2018. 2018 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5504/2018-12-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-370_TrG.pdf.

61. 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 Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) vom 20. August 2020. 2020 [Zugriff am 05.06.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_TrG.pdf.

62. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Saussele S, Abel G, Caocci G, et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. Qual Life Res. 2014;23(3):825-36.

63. Efficace F, Iurlo A, Patriarca A, Stagno F, Bee PC, Ector G, et al. Validation and reference values of the EORTC QLQ-CML24 questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2021;62(3):669-78.

64. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993;11(3):570-9.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2018 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: Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten) Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018. 2018 [Zugriff am 05.06.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinituzumab-D-305.pdf.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2018 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: Brentuximab Vedotin Datum der Veröffentlichung: 16. April 2018. 2018 [Zugriff am 05.06.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf.

67. Flynn KE, Atallah E. Quality of Life and Long-Term Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2016;11(2):80-5.

68. Pearman TP, Beaumont JL, Mroczek D, O'Connor M, Cella D. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. Cancer. 2018;124(5):991-7.

69. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst. 2014;106(9).

70. National Cancer Institute (NCI). PRO-CTCAE® ITEMS-GERMAN (UNIVERSAL) Item Library Version 1.0. Version date: 7/20/2023. 2023 [Zugriff am 30.05.2025]. Abrufbar unter: https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae_german.pdf.

71. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G, et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Qual Life Res. 2014;23(1):257-69.

72. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). JAMA Oncol. 2015;1(8):1051-9.

73. Bender R, Friede T, Koch A, Kuss O, Schlattmann P, Schwarzer G, et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. Res Synth Methods. 2018;9(3):382-92.

74. Novartis. Statistical Analysis Plan (SAP) CABL001J12302: A phase IIIb, 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. Amendment 3. 2025.

75. Novartis. Statistical Analysis Plan (SAP) CABL001J12301: 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. Amendment 4. 2024.

76. Novartis. Clinical Trial Protocol CABL001J12301: 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. Version 04. 2025.

77. Novartis. Clinical Trial Protocol CABL001J12302: A phase IIIb, 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. 2024.

78. Novartis. Clinical Study Leadership – ASC4START/CABL001J12302 - Memorandum. 2025.

79. Novartis. Clinical Study Leadership – ASC4FIRST/CABL001J12301 - Memorandum. 2025.

80. Clinical Outcomes Solutions. Supplemental PRO Analysis for ABL001J12301, a Phase 3 Randomized Study of Oral Asciminib in Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase – 48 Week Data. 2025.

81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Asciminib (chronische myeloische Leukämie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht Nr. 2077. Version 1.0. Stand: 28.08.2025. 2025.

82. Fan Z, Xie J, Su P, Tai J, Feng W, Xu R, et al. The efficacy and safety of asciminib treatment in patients with chronic myeloid leukemia as a second-line or beyond second-line treatment: a systematic review and meta-analysis. Therapeutic Advances in Hematology. 2025;16:20406207251342203.

83. 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.

84. Mauro MJ, Minami Y, Hochhaus A, Lomaia E, Voloshin S, Turkina A, et al. Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCEMBL. Blood advances. 2025;9(16):4248.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. Tesileanu CMS, Michaleas S, Gonzalo Ruiz R, Mariz S, Fabriek BO, van Hennik PB, et al. The EMA Assessment of Asciminib for the Treatment of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Who Were Previously Treated With at Least Two Tyrosine Kinase Inhibitors. Oncologist. 2023;28(7):628.

89. Hochhaus A, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, Goh YT, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. New England journal of medicine. 2024;391(10):885.

90. Takahashi N, Kikushige Y, Nakamae H, Goto T, Tomita A, Ichii M, et al. Asciminib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the Japanese subgroup of ASC4FIRST. International journal of hematology. 2025.

91. ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. 2025 [zuletzt aktualisiert am 08.04.2025; Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779.

92. 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.

93. ICTRP. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. 2025 [zuletzt aktualisiert am 08.04.2025; Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779.

94. ICTRP. 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 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66.

95. ClinicalTrials.gov. A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP. 2025 [zuletzt aktualisiert am 06.08.2025; Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226.

96. EU Clinical Trials Register. A study to compare oral asciminib versus existing TKI medicines in patients with newly diagnosed CML. 2025 [Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000678-27.

97. ICTRP. A study of oral asciminib versus other TKIs in adult patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase. 2025 [Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58577.

98. ICTRP. A study to compare oral asciminib versus existing TKI medicines in patients with newly diagnosed CML. 2025 [Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000678-27.

99. ICTRP. A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP. 2025 [zuletzt aktualisiert am 06.08.2025; Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226.

100. CTIS. 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. 2021 [Abrufbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508838-33-00.

101. ClinicalTrials.gov. 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). 2025 [zuletzt aktualisiert am 28.10.2025; Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456191.

102. EU Clinical Trials Register. A study to compare asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed CML. 2025 [Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21.

103. ICTRP. A study to compare asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed CML. 2025 [Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21.

104. ICTRP. 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). 2025 [zuletzt aktualisiert am 28.10.2025; Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456191.

105. CTIS. A phase IIIb, 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. 2025 [Zugriff am 04.11.2025]. Abrufbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510947-71-00.

106. 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.

107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Asciminib (chronische myeloische Leukämie). Addendum zum Projekt A25-70 (Dossierbewertung). IQWiG-Bericht Nr. 2127. Version 1.0. Stand: 31.10.2025. 2025 [zuletzt aktualisiert am 31.10.2025; Zugriff am 20.11.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9094/2025-11-20_Addendum-IQWiG_Asciminib_D-1197.pdf.

108. 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.

109. 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.

110. 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.

111. 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.

112. 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.

113. Novartis. CABL001J12301: 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. Clinical Study Report; Key secondary endpoint analysis at Week 96. 2025.

114. Novartis. CABL001J12301: 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. Clinical Study Report; Primary endpoint analysis at Week 48. 2024.

115. Novartis. CABL001J12301 Week 48 PK data issue; Appendix 1: Correction of outputs; Appendix 2: Correction of outputs for Japan. 2024.

116. Novartis. CABL001J12302: A phase IIIb, 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; Primary Clinical Study Report. 2025.

117. Novartis. CABL001J12302: A study to investigate tolerability and efficacy of asciminib (oral) versus nilotinib (oral) in adult patients (≥18 years of age) with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP). Interim Clinical Study Report (Early assessment of the tolerability of asciminib). 2025.

118. European Medicines Agency (EMA). Wording of therapeutic indication. A Guide for Assessors of Centralised Applications. EMA/CHMP/483022/2019. 2019.

119. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Scemblix. Procedure No. EMA/VR/0000265010. 2025.

120. Europäische Kommission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 17.11.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2022)6227 final for "Scemblix - asciminib", an orphan medicinal product for human use. 2025.

121. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024;99(11):2191-212.

122. Poudel G, Tolland MG, Hughes TP, Pagani IS. Mechanisms of Resistance and Implications for Treatment Strategies in Chronic Myeloid Leukaemia. Cancers (Basel). 2022;14(14).

123. Lipton JH, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Garcia-Gutiérrez V, Deininger MW, Cortes JE. Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. Blood Rev. 2022;56:100968.

124. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Chronic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. Hematol Oncol Clin North Am. 2017;31(4):589-612.

125. Novartis. CTD 2.5 Clinical Overview in newly diagnosed or previously treated patients with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP). 2025.

126. Novartis. CABL001AUS08 - A Phase II multicenter, open-label, single-arm dose escalation study of Asciminib monotherapy in 2nd and 1st Line Chronic Phase – Chronic Myelogenous Leukemia (ASC2ESCALATE). 6-Month Efficacy Key Outputs for 2L Cohort. 2025.

127. Khoury HJ, Goldberg SL, Mauro MJ, Stone RM, Deininger MW, Bradley-Garelik MB, et al. Cross-Intolerance With Dasatinib Among Imatinib-Intolerant Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(6):341-9.e1.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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.

133. 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.

134. Richter J, Söderlund S, Lübking A, Dreimane A, Lotfi K, Markevärn 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.

135. 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.

136. 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.

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Asciminib in MEDLINE

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	04.11.2025	
Zeitsegment	1946 to November 03, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	303
2	randomized controlled trial.pt.	648896
3	randomized.mp.	1164737
4	placebo.mp.	272101
5	or/2-4	1240382
6	and/1,5	25
7	remove duplicates from 6	25

Suche nach Asciminib in EMBASE

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.11.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 October 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp asciminib/	942
2	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	1053
3	or/1-2	1053
4	random:.tw.	2522927
5	placebo:.mp.	644281
6	double-blind:.tw.	328855

[23] 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.

7	or/4-6	2831421
8	and/3,7	132
9	remove duplicates from 8	129

Suche nach Asciminib in COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.11.2025	
Zeitsegment	1991 to September 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.	114
2	remove duplicates from 1	113

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	04.11.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	*Other terms:* Asciminib OR ABL001 OR "ABL 001" OR ABL-001 OR scemblix OR CTX-009 OR "CTX 009" OR CTX009
Treffer	48

CTIS

(Clinical trials in the European Union and European Economic Area since its launch on 31 January 2022)

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	04.11.2025

Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Asciminib, ABL001, ABL-001, ABL 001, scemblix, CTX-009, CTX009, CTX 009 [Contain any of these terms]
Treffer	10

EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
	Clinical trials initiated in the European Union and the European Economic Area before 31 January 2022
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.11.2025
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

ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	04.11.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Asciminib OR ABL001 OR "ABL 001" OR ABL-001 OR scemblix OR CTX-009 OR "CTX 009" OR CTX009
Treffer	71

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

Referenz	Publikation	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-2)
1	Cortes JE, Hochhaus A, Takahashi N, Larson RA, Issa GC, et al. Asciminib monotherapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC4FIRST phase III trial. Future Oncology. 2022;18(38):4161-4170	Anderer Dokumentationstyp
2	Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D, Minami Y, Lomaia E, et al. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib (BOS) in patients (Pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) previously treated with ≥2 Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). Blood. 2020;136(Supplement_2):LBA-4	Anderer Dokumentationstyp

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** (siehe Tabelle 4-8)
1	NCT04492033	A Study of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Advanced or Metastatic Solid Tumor Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04492033	Andere Patientenpopulation
2	NCT02857868	A Trial to Evaluate the Pharmacokinetics of ABL001 in Healthy and Hepatic Impaired Subjects; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02857868	Andere Patientenpopulation
3	NCT04360005	Managed Access Programs for ABL001, Asciminib; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04360005	Andere Studientypen
4	NCT02081378	A Phase I Study of Oral Asciminib (ABL001) in Patients With CML or Ph+ ALL; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02081378	Andere Studientypen
5	NCT04216563	ABL001 for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Patients Who Are on Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitor; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04216563	Andere Studientypen
6	NCT05513742	A Study of CTX-009 in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05513742	Andere Patientenpopulation
7	NCT03595917	ABL001 + Dasatinib + Prednisone + Blinatumomab in BCR-ABL+ B-ALL or CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03595917	Andere Patientenpopulation
8	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
9	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/study/NCT03292783	Andere Patientenpopulation
10	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

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
11	NCT04948333	Asciminib Treatment Optimization in ≥ 3rd Line CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948333	Andere Studientypen
12	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
13	NCT03605277	Pharmacokinetics Study of Asciminib in Subjects With Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03605277	Andere Patientenpopulation
14	NCT04838041	Protocol Number: HJKC3-0003. Treatment Free Remission After Combination Therapy With Asciminib (ABL001) Plus Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients Who Relapsed After a Prior Attempt at TKI Discontinuation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04838041	Andere Studientypen
15	NCT04666259	Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666259	Andere Vergleichstherapien
16	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 Studientypen
17	NCT04925479	Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925479	Andere Patientenpopulation
18	NCT06308588	Phase I/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
19	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/study/NCT04795427	Andere Patientenpopulation
20	NCT05413915	Asciminib Used in Consolidation With Imatinib vs. Imatinib to Achieve TFR in CP-CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05413915	Intervention abweichend
21	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	Andere Studientypen
22	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/study/NCT03578367	Intervention abweichend
23	NCT05143840	Asciminib as Initial Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05143840	Andere Studientypen

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
24	NCT05943522	Asciminib RMP Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05943522	Andere Studientypen
25	NCT04877522	Asciminib Roll-over Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04877522	Andere Studientypen
26	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	Andere Studientypen
27	NCT03874858	A Study of Full Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03874858	Andere Studientypen
28	NCT05421091	Special Drug Use-results Surveillance of Scemblix Tablets; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05421091	Andere Studientypen
29	NCT05384587	Asciminib Monotherapy, With Dose Escalation, for 2nd and 1st Line Chronic Myelogenous Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384587	Andere Studientypen
30	NCT03906292	Frontline Asciminib Combination in Chronic Phase CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03906292	Andere Studientypen
31	NCT06684964	RWE,NIS,Prospective Study for the Effectiveness, Tolerability and Adherence of Asciminib in Saudi Arabia. (ASC4REAL); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06684964	Andere Studientypen
32	NCT06629584	Phase II Study of Asciminib for Second-line Treatment of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629584	Andere Studientypen
33	NCT06516029	Real-World Evaluation of Patient Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With CML-CP Treated With Asciminib; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06516029	Andere Studientypen
34	NCT06368414	A Study of Treatment-free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06368414	Andere Studientypen
35	NCT06409936	PEARL Study: PotEntial of Asciminib in the eaRly Treatment of CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409936	Andere Vergleichstherapien
36	NCT03549897	Bronchoprovocation Study to Evaluate the Pharmacodynamics of Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol, eq 90 mcg Base; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03549897	Andere Patientenpopulation
37	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	Andere Patientenpopulation
38	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	Andere Studientypen

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
39	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
40	NCT02643888	Pre-existing Kinase Domain Mutations in Ph-positive Leukemias; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02643888	Andere Studientypen
41	NCT07039760	Asciminib With or Without Sildenafil for Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07039760	Andere Patientenpopulation
42	NCT07040982	Asciminib as Maintenance Treatment After Cellular Therapies for Adults With Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07040982	Andere Patientenpopulation
43	NCT07091019	A Real-world Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Patient Disease Registry to Describe Patient Experience and Clinical Outcomes Among Patients With CML Receiving Approved First or Second Line Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07091019	Andere Studientypen
44	NCT07136428	Asciminib in HER2+ Breast Cancer Brain Metastases; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07136428	Andere Patientenpopulation
45	NCT07188428	Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) in All Lines of Treatment; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07188428	Andere Studientypen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus Clinical Trials Information System (CTIS)

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
1	2024-516049-38-00	A Phase II, multi-center, prospective, open-label study of Asciminib in patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) or accelerated Phase (CML-AP) with T315I mutation who are resistant, intolerant or ineligible to ponatinib (ASC4TARGET); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516049-38-00	Andere Patientenpopulation
2	2024-515040-23-00	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://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515040-23-00	Intervention abweichend
3	2024-512696-12-00	Asciminib as single agent or in combination with nilotinib in the 1st-line treatment of BCR-ABL1+ Chronic Myeloid Leukemia: a GIMEMA-GELMC phase II study. CML1624; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512696-12-00	Vergleichstherapie abweichend

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
4	2024-516122-66-00	A phase II, single-arm study of de-escalation and treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia treated with nilotinib in first-line therapy followed by a second attempt after nilotinib and asciminib combination: DANTE study; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516122-66-00	Andere Studientypen
5	2023-508129-28-00	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://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508129-28-00	Andere Patientenpopulation
6	2023-507557-16-00	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://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507557-16-00	Andere Studientypen
7	2024-511381-36-00	A phase IIIb, multi-center, open-label, treatment optimization study of oral asciminib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CMLCP) previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511381-36-00	Andere Studientypen
8	2024-516212-24-00	Frontline Asciminib combination in chronic phase CML; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516212-24-00	Andere Studientypen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
1	2018-002256-33	Frontline Asciminib combination in chronic phase CML; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002256-33	Andere Studientypen
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	Intervention abweichend

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-8)
		achieved deep molecular response; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001594-24	
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	Andere Studientypen
5	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	Andere Studientypen
6	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	Intervention abweichend

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-8)
1	JPRN-jRCT1071250081	ASC4EDIT Japan(W-JHS CML01); https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT1071250081	Andere Studientypen
2	NCT07136428	Asciminib in HER2+ Breast Cancer Brain Metastases; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07136428	Andere Patientenpopulation
3	NCT07040982	Asciminib as Maintenance Treatment After Cellular Therapies for Adults With Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07040982	Andere Patientenpopulation
4	NCT07039760	Asciminib With or Without Sildenafil for Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07039760	Andere Patientenpopulation
5	JPRN-jRCT1070250023	Observational study for deep molecular response and cytotoxic T lymphocyte clonality in chronic myeloid leukemia patients treated with asciminib; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT1070250023	Andere Studientypen
6	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
7	NCT06684964	RWE,NIS,Prospective Study for the Effectiveness, Tolerability and Adherence of Asciminib in Saudi Arabia.	Andere Studientypen

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
		(ASC4REAL); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06684964	
8	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/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=113143	Andere Studientypen
9	NCT06629584	Phase II Study of Asciminib for Second-line Treatment of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06629584	Andere Studientypen
10	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
11	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
12	NCT06516029	Real-World Evaluation of Patient Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With CML-CP Treated With Asciminib; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06516029	Andere Studientypen
13	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	Andere Studientypen
14	NCT06409936	PEARL Study: PotEntial of Asciminib in the eaRly Treatment of CML; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06409936	Andere Vergleichstherapien
15	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
16	NCT06368414	A Study of Treatment-free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06368414	Andere Studientypen
17	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
18	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	Andere Studientypen
19	KCT0009214	A study of treatment-free remission in chronic phase chronic myeloid leukemia in combination with asciminib and tyrosine kinase inhibitors;	Andere Studientypen

#	Studien Nummer	Titel	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
		https://cris.nih.go.kr/cris/search/detail-SearchEn.do?seq=26269	
20	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 Studientypen
21	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 Studientypen
22	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	Andere Patientenpopulation
23	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	Andere Studientypen
24	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	Andere Studientypen
25	JPRN-jRCTs071230047	ASSET-CML study; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071230047	Andere Studientypen
26	ACTRN12623000760673	Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Of ELVN-001 In Normal Healthy Participants; https://anzctr.org.au/ACTRN12623000760673.aspx	Andere Patientenpopulation
27	NCT05943522	Asciminib RMP Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05943522	Andere Studientypen
28	NCT05513742	A Study of CTX-009 in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05513742	Andere Patientenpopulation
29	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/ct2/show/NCT05506943	Andere Patientenpopulation
30	JPRN-jRCT2031220191	Post-marketing Surveillance Protocol Number; CABL001A1401; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220191	Andere Studientypen
31	NCT05421091	Special Drug Use-results Surveillance of Scemblix Tablets; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05421091	Andere Studientypen
32	NCT05413915	Asciminib Used in Consolidation With Imatinib vs. Imatinib to Achieve TFR in CP-CML; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05413915	Intervention abweichend

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
33	NCT05384587	Asciminib Monotherapy, With Dose Escalation, for 2nd and 1st Line Chronic Myelogenous Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05384587	Andere Studientypen
34	NCT05143840	Asciminib as Initial Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05143840	Andere Studientypen
35	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	Andere Studientypen
36	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	Andere Studientypen
37	NCT04948333	Asciminib treatment optimization in ≥ 3rd line CML-CP; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333	Andere Studientypen
38	EUCTR2021-001286-20-GR	Study to determine the dose and safety of asciminib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001286-20	Andere Patientenpopulation
39	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	Andere Studientypen
40	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
41	NCT04877522	Asciminib Roll-over Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04877522	Andere Studientypen
42	NCT04838041	Protocol Number: HJKC3-0003. Treatment Free Remission After Combination Therapy With Asciminib (ABL001) Plus Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients Who Relapsed After a Prior Attempt at TKI Discontinuation; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04838041	Andere Studientypen
43	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
44	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 Vergleichstherapien
45	ACTRN12620000851965	A study for patients with newly diagnosed Chronic Phase Myeloid Leukaemia evaluating the drug Asciminib.; https://anzctr.org.au/ACTRN12620000851965.aspx	Andere Studientypen

#	**Studien Nummer**	**Titel**	**Ausschlussgrund** (siehe Tabelle 4-8)
46	NCT04492033	A Study of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Advanced or Metastatic Solid Tumor Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492033	Andere Patientenpopulation
47	NCT04360005	Managed Access Programs for ABL001, Asciminib; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360005	Andere Studientypen
48	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	Andere Studientypen
49	NCT03874858	A Study of Full Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03874858	Andere Studientypen
50	NCT03906292	Frontline Asciminib Combination in Chronic Phase CML; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03906292	Andere Studientypen
51	EUCTR2018-001594-24-PT	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	Intervention abweichend
52	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	Intervention abweichend
53	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	Intervention abweichend
54	NCT03605277	Pharmacokinetics Study of Asciminib in Subjects With Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03605277	Andere Patientenpopulation
55	NCT03595917	ABL001 + Dasatinib + Prednisone + Blinatumomab in BCR-ABL+ B-ALL or CML; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595917	Andere Patientenpopulation
56	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	Intervention abweichend
57	NCT03549897	Bronchoprovocation Study to Evaluate the Pharmacodynamics of Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol, eq 90 mcg Base; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03549897	Andere Patientenpopulation
58	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
59	NCT02857868	A Trial to Evaluate the Pharmacokinetics of ABL001 in Healthy and Hepatic Impaired Subjects; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857868	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-8)
60	NCT02643888	Pre-existing Kinase Domain Mutations in Ph-positive Leukemias; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02643888	Andere Studientypen
61	NCT02081378	A Phase I Study of Oral Asciminib (ABL001) in Patients With CML or Ph+ ALL; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378	Andere Studientypen
62	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 Studientypen
63	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 Studientypen
64	NCT00697359	Implantable Loop Recorder Versus Conventional Ambulatory Monitoring in Detecting Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00697359	Andere Patientenpopulation

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 4-258 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 4-258 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASC4FIRST (CABL001J12301)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Ziele:** 1. Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfer ausgewählten Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI), bezogen auf den Anteil an Patienten, die eine MMR zu Woche 48 zeigen. 2. Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs im Stratum von Patienten, die vor Randomisierung Imatinib als ausgewählten TKI erhielten, bezogen auf den Anteil an Patienten, die eine MMR zu Woche 48 zeigen. Die Studie wird als positiv gewertet, wenn eines der beiden Ziele erreicht wird (d.h. eine der beiden assoziierten Null-Hypothesen [s.u.] verworfen werden kann) **Sekundäre Ziele:** Sekundäre Hauptziele: • Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs, bezogen auf den Anteil an Patienten, die eine MMR zu Woche 96 zeigen. • Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs im Stratum von Patienten, die vor Randomisierung Imatinib als ausgewählten TKI erhielten, bezogen auf den Anteil an Patienten, die eine MMR zu Woche 96 zeigen. Sekundäres Sicherheitsziel: • Charakterisierung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Asciminib im Vergleich zu TKIs der 2. Generation (2G TKI) (Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) während der Studienlaufzeit. Weitere sekundäre Wirksamkeitsziele: • Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs im Stratum von Patienten, die vor Randomisierung einen 2G TKI als ausgewählten TKI erhielten, bezogen auf den Anteil an Patienten, die eine MMR zu Woche 48 zeigen. • Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs im Stratum von Patienten, die vor Randomisierung einen 2G TKI als ausgewählten TKI erhielten, bezogen auf den Anteil an Patienten, die eine MMR zu Woche 96 zeigen. • Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs, bezogen auf zusätzliche Wirksamkeitsparameter.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs im Stratum von Patienten, die vor Randomisierung Imatinib als ausgewählten TKI erhielten, bezogen auf zusätzliche Wirksamkeitsparameter. • Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs im Stratum von Patienten, die vor Randomisierung einen 2G TKI als ausgewählten TKI erhielten, bezogen auf zusätzliche Wirksamkeitsparameter. Weitere sekundäre Ziele zur Pharmakokinetik: • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Asciminib. Weitere sekundäre Sicherheitsziele: • Charakterisierung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Asciminib im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) während der Studienlaufzeit. Weitere sekundäre Ziele für Therapiebeurteilungen aus Patientensicht: • Bewertung des Effektes von Asciminib im Vergleich zu unterschiedlichen vom Prüfarzt ausgewählten TKIs auf Therapiebeurteilungen aus Patientensicht, im Speziellen: Krankheitsbezogene Symptome, Funktionalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. *Weitere explorative Ziele zu Biomarkern, Pharmakogenetik, Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen, Therapiebeurteilungen aus Patientensicht und der optionalen behandlungsfreien Remissionsphase (siehe 3a) sind im Prüfplan gelistet.* **Hypothesen:** <u>Primäre Endpunkte:</u> H1: $H1_0$: Der Anteil an Teilnehmern im ‚Asciminib'-Arm, die eine MMR zu Woche 48 erreichen, ist kleiner oder gleich dem Anteil an Teilnehmern im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, die eine MMR zu Woche 48 erreichen. $H1_a$: Der Anteil an Teilnehmern im ‚Asciminib'-Arm, die eine MMR zu Woche 48 erreichen, ist größer als der Anteil an Teilnehmern im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, die eine MMR zu Woche 48 erreichen. H2: $H2_0$: Innerhalb des Stratums an Patienten die vor Randomisierung Imatinib als vom Prüfarzt ausgewählten TKI erhielten ist der Anteil an Teilnehmern im ‚Asciminib'-Arm, die eine MMR zu Woche 48 erreichen, kleiner oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gleich dem Anteil an Teilnehmern im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, die eine MMR zu Woche 48 erreichen. $H2_a$: Innerhalb des Stratums an Patienten die vor Randomisierung Imatinib als vom Prüfarzt ausgewählten TKI erhielten ist der Anteil an Teilnehmern im ‚Asciminib'-Arm, die eine MMR zu Woche 48 erreichen, größer als der Anteil an Teilnehmern im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, die eine MMR zu Woche 48 erreichen. <u>Sekundäre Hauptendpunkte:</u> H3: $H3_0$: Der Anteil an Teilnehmern im ‚Asciminib'-Arm, die eine MMR zu Woche 96 erreichen, ist kleiner oder gleich dem Anteil an Teilnehmern im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, die eine MMR zu Woche 96 erreichen. $H3_a$: Der Anteil an Teilnehmern im ‚Asciminib'-Arm, die eine MMR zu Woche 96 erreichen, ist größer als der Anteil an Teilnehmern im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, die eine MMR zu Woche 96 erreichen. H4: $H4_0$: Innerhalb des Stratums an Patienten die vor Randomisierung Imatinib als vom Prüfarzt ausgewählten TKI erhielten ist der Anteil an Teilnehmern im ‚Asciminib'-Arm, die eine MMR zu Woche 96 erreichen, kleiner oder gleich dem Anteil an Teilnehmern im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, die eine MMR zu Woche 96 erreichen. $H4_a$: Innerhalb des Stratums an Patienten die vor Randomisierung Imatinib als vom Prüfarzt ausgewählten TKI erhielten ist der Anteil an Teilnehmern im ‚Asciminib'-Arm, die eine MMR zu Woche 96 erreichen, größer als der Anteil an Teilnehmern im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, die eine MMR zu Woche 96 erreichen. <u>Sekundärer Sicherheitsendpunkt:</u> H5: $H5_0$: Das Ursachen-bedingte Risiko des Ereignisses ‚Abbruch der Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses' für Patienten, die Asciminib erhalten ist größer oder gleich dem für Patienten, die einen 2G TKI erhalten. $H5_a$: Das Ursachen-bedingte Risiko des Ereignisses ‚Abbruch der Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses' für Patienten, die Asciminib erhalten ist kleiner als das für Patienten, die einen 2G TKI erhalten. Die Hypothese durchliefen eine hierarchische Teststrategie (grafisches *Gatekeeping* Verfahren); die Zahlen über den Pfeilen geben die transferierten Gewichtungen an:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		$\begin{matrix} H1 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} \underset{9/10}{\overset{1}{\rightleftarrows}} \begin{matrix} H2 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} \overset{1/10}{\longrightarrow} \begin{matrix} H4 \\ 0 \end{matrix} \overset{1}{\longrightarrow} \begin{matrix} H3 \\ 0 \end{matrix} \overset{1}{\longrightarrow} \begin{matrix} H5 \\ 0 \end{matrix}$
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, unverblindete, zweiarmige, randomisierte, Phase III-Studie. • Arm 1: 80 mg Asciminib QD • Arm 2: Vom Prüfarzt ausgewählter TKI (400 mg Imatinib QD oder 300 mg Nilotinib BID oder 100 mg Dasatinib QD oder 400 mg Bosutinib QD) Patientenallokation zu den Armen im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert in sechs Gruppen basierend auf zwei Stratifizierungsfaktoren: 1. EUTOS Long-Term Survival (ELTS)-Score Risiko Gruppe (niedrig vs. mittel vs. hoch) 2. Vor Randomisierung ausgewählter TKI (Imatinib vs. 2G TKI [Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib]) Neu diagnostizierte erwachsene Patienten mit CML-CP ohne vorherige TKI-Behandlung (eine Behandlung mit Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib für ≤2 Wochen war erlaubt, jedoch keine weitere TKI-Behandlung vor Randomisierung) wurden stratifiziert in die Behandlungsarme randomisiert. Im ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm ist ein Wechsel der TKIs nicht gestattet. Die Patienten werden für mindestens 8 Jahre nachverfolgt. Nach 5 Jahren kann innerhalb eines Zeitfensters von einem Jahr die Eignung für eine anschließende, maximal zwei Jahre andauernde optionale Phase der behandlungsfreien Remission (*treatment-free remission*, TFR) mit optionaler Phase der Wiederaufnahme der Behandlung im Falle eines Verlustes der MMR, festgestellt werden. Patienten, die die Studienbehandlung jedweden Grundes vorzeitig abbrechen, werden bis zum Ende der Studie hinsichtlich der Progression zur *Accelerated Phase*/*Blast Crisis* (AP/BC; lokal über die BCR::ABL1 Transkript-Spiegel bestimmt) und Überleben nachverfolgt. <u>Analyse Zeitpunkte:</u> • Die primäre Analyse erfolgte, nachdem alle randomisierten Patienten für mindestens 48 Wochen behandelt wurden oder die Studienbehandlung vor Woche 48 abgebrochen haben. • Die sekundäre Analyse erfolgte, nachdem alle randomisierten Patienten für mindestens 96 Wochen behandelt wurden oder die Studienbehandlung vor Woche 96 abgebrochen haben. • Eine 5-Jahres Follow-Up-Analyse erfolgt, nachdem alle randomisierten Patienten für mindestens 5 Jahre behandelt wurden oder die Studienbehandlung bis zu diesem Zeitpunkt abgebrochen haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die finale Analyse erfolgt, nachdem das Studienende erreicht ist (d.h. etwa 8 Jahre nachdem der letzte Patient die erste Studiendosis erhalten hat).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab vier genehmigte Protokolländerungen (Amendments). <u>Amendment 04:</u> Implementierung einer optionalen Phase der behandlungsfreien Remission (*treatment-free remission*, TFR) gemäß den ELN 2020 Empfehlungen inklusive der Verlängerung der Studiendauer von fünf auf acht Jahre. <u>Amendment 03:</u> Keine Änderungen bezogen auf die primären oder sekundären Endpunkte oder Eignungskriterien. Hauptgrund des Amendments war eine Aktualisierung von mit Vorsicht zu verwendenden Begleitmedikationen und assoziierte Erfordernisse zum Reporting von arzneimittelinduzierten Leberschädigungen (*Hy's Law*). <u>Amendment 02:</u> Keine Änderungen bezogen auf die primären oder sekundären Endpunkte oder Eignungskriterien. Hauptgrund des Amendments war die Klarstellung der Empfehlungen für Asciminib-Dosisanpassungen bei Hepatotoxizität bzw. Therapieabbruchkriterien für beide Studienarme. <u>Amendment 01:</u> Klarstellung bzw. Verdeutlichung von Eignungskriterien und Aufnahme eines sekundären Endpunkts: - Einschlusskriterium 03: Festlegung einer CML-CP Diagnose im Einklang mit aktualisierten Behandlungsempfehlungen (ELN 2020) und klinischer Praxis. - Ausschlusskriterium 01: Aufnahme weiterer erlaubter TKIs ≤2 Wochen vor Randomisierung (d.h. Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) nach Rückmeldung von Prüfärzten, dass diese standardmäßig zur Initialtherapie genutzt werden. - Ausschlusskriterium 10: Aktualisierung bzgl. der Eignung basierend auf serologischen Markern für Hepatitis B. - Ausschlusskriterium 14: Aktualisierung der Methoden zur effizienten Empfängnisverhütung. - Ausschlusskriterium 15: Aktualisierung hinsichtlich der Aufnahme von bekannter Hypersensitivität bzgl. der Studienmedikation. - Sekundärer Endpunkt: Analyse von BCR-ABL1 ≤1%. BCR-ABL1 ≤ 1% wird als wichtiger Meilenstein zur Bewertung der Response bei Patienten mit CML-CP erachtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskrite-	**Einschlusskriterien:** 1. Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	rien der Probanden / Patienten	2. Patienten mit CML-CP innerhalb von 3 Monaten nach Diagnose. 3. CML-CP Diagnose (gemäß ELN 2020 Kriterien) mit zytogenetischer Bestätigung des Philadelphia Chromosoms • Dokumentierte chronische Phase CML entsprechend der folgenden Kriterien (Hochhaus et al., 2020, https://doi.org/10.1182/blood-2020-143816): - <15% Blasten im peripheren Blut und Knochenmark - <30% Blasten plus Promyelozyten im peripheren Blut und Knochenmark - <20% Basophile im peripheren Blut - Thrombozytenzahl ≥100x10^9/L (≥100,000/mm^3) - Keine Hinweise auf extramedulläre leukämische Beteiligung, außer Hepatosplenomegalie 4. ECOG Performance Status von 0 oder 1. 5. Adäquate Endorganfunktion, definiert als: • Gesamt-Bilirubin < 3 x obere Normwertgrenze (*upper limit normal*, ULN); Patienten mit Morbus Gilbert dürfen nur eingeschlossen werden, bei einem Gesamt-Bilirubin von ≤3,0 x ULN oder direktem Bilirubin von ≤1,5 x ULN. • Kreatinin Clearance ≥30 mL/min berechnet gemäß Cockcroft-Gault. • Serum-Lipase ≤1,5 x ULN. Bei Serum-Lipase Werten zwischen >ULN und ≤1,5 x ULN, dürfen die Werte nicht als klinisch signifikant betrachtet werden und nicht mit Risikofaktoren einer akuten Pankreatitis assoziiert sein. 6. Die folgenden Laborwerte müssen bei Patienten vor Randomisierung im Normwertebereich liegen bzw. durch Supplemente in den Normwertebereich korrigiert werden: • Kalium (ein Kalium-Anstieg bis zu 6,0 mmol/L ist akzeptabel, sofern er mit einer Kreatinin Clearance (berechnet gemäß Cockcroft-Gault) von ≥90 mL/min assoziiert ist. • Gesamt-Kalzium (korrigiert für Serum-Albumin); (ein Kalzium-Anstieg bis zu 12,5 mg/dL bzw. 3,1 mmol/L ist akzeptabel, sofern er mit einer Kreatinin Clearance (berechnet gemäß Cockcroft-Gault) von ≥90 mL/min assoziiert ist. • Magnesium (ein Magnesium-Anstieg bis zu 3,0 mg/dL bzw. 1,23 mmol/L ist akzeptabel, sofern er mit einer Kreatinin Clearance (berechnet gemäß Cockcroft-Gault) von ≥90 mL/min assoziiert ist. • Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance [berechnet gemäß Cockcroft-Gault] zwischen ≥30 mL/min und <90 mL/min) sollten Kalium, Gesamt-Kalzium (korrigiert für Serum-Albumin) und Magnesium vor Randomisierung ≥ der Unteren Normwertgrenze (*lower limit normal*, LLN) sein oder mit Supplement in den Normwertebereich korrigiert werden 7. Vorliegen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung vor jedweder studienbezogener Screening-Untersuchung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Nachweis von typischem BCR::ABL1-Transkript [e14a2 und/oder e13a2] beim Screening, das durch eine standardisierte RQ-PCR quantifizierbar ist. **Ausschlusskriterien:** 1. Vorherige CML-Behandlung mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen inklusive Chemotherapie und/oder Biologika oder vorherige Stammzelltransplantation, außer Hydroxyurea oder Anagrelid. Eine Behandlung mit Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib für ≤2 Wochen ist erlaubt. Eine Behandlung mit anderen TKIs vor Randomisierung ist nicht gestattet. 2. Bekannte zytopathologisch bestätigte ZNS-Infiltration (sofern kein Verdacht auf ZNS-Beteiligung besteht, ist eine Lumbalpunktion nicht erforderlich) 3. Eingeschränkte Herzfunktion oder kardiale Repolarisationsabnormalität inklusive jedoch nicht begrenzt auf eines der Folgenden: • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Angina Pectoris oder Koronararterien-Bypass Operation innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung • Klinisch signifikante kardiale Arrhythmien (z.B. ventrikuläre Tachykardie), kompletter Linksschenkelblock, hochgradiger AV-Block (z.B. bifaszikulärer Block, Mobitz Typ II und AV-Block Grad 3) • Eine bei drei seriellen EKG-Messungen vom zentralen Reading-Center über die QTcF-Formel bestimmte durchschnittliche Baseline QTc-Zeit von ≥450 ms (männliche Patienten) bzw. ≥460 ms (weibliche Patienten). Sofern die QTcF ≥450 ms ist und die Elektrolytkonzentrationen nicht im Normwertebereich liegen, sollten die Elektrolytkonzentrationen korrigiert werden und der Patient bzgl. der QTc-Zeit erneut gescreent werden. • *Long-QT* Syndrom, familiäre Vorgeschichte eines idiopathischen plötzlichen Herztodes oder angeborenes *Long-QT* Syndrom, oder eines der Folgenden: - Risikofaktoren für *Torsades de Pointes* (TdP) inklusive unkorrigierter Hypokalämie oder Hypomagnesiämie, Vorgeschichte von Herzinsuffizienz oder Vorgeschichte eines klinisch signifikanten/symptomatischen Bradykardie. - Begleitmedikation(en) mit „bekanntem Risiko für TdP“ gemäß http://.crediblemeds.org/, die innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation nicht abgesetzt oder durch eine sichere Alternative ersetzt werden können. - Das QTcF-Intervall kann nicht bestimmt werden. 4. Schwere und/oder unkontrollierte medizinische Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes zu einem inakzeptablen Sicherheitsrisiko führen oder die Einhaltung des Protokolls kompromittieren könnte (z.B. unkontrollierter Diabetes, aktive oder unkontrollierte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Infektion, unkontrollierte arterielle oder pulmonale Hypertension, unkontrollierte klinisch signifikante Hyperlipidämie). 5. Vorgeschichte einer signifikanten, angeborenen oder erworbenem Blutungsstörung, die nicht mit dem Krebs assoziiert ist. 6. Nennenswerte Operation innerhalb von 4 Wochen vor Studieneintritt oder Patienten, die sich noch nicht von einer vorherigen Operation erholt haben. 7. Vorgeschichte anderer aktiver Malignitäten innerhalb von 3 Jahren vor Studieneintritt, außer vorheriges oder begleitendes Basalzellkarzinom bzw. vorheriges kurativ behandeltes *Carcinoma in situ*. 8. Vorgeschichte einer akuten Pankreatitis innerhalb von einem Jahr vor Randomisierung oder medizinische Vorgeschichte einer chronischen Pankreatitis. 9. Vorgeschichte einer chronischen Lebererkrankung, die zu einer schweren Leberfunktionsstörung führte oder eine bestehende akute Lebererkrankung. 10. Bekannte Vorgeschichte einer chronischen Hepatitis B (HBV)- oder chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion. Ein Test auf das Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) und Hepatitis B Kernprotein Antikörper (HBc/anti HBc) wird bei Screening durchgeführt. Sofern der anti-HBc Test positiv ist, muss ein DNA-Test bei Screening durchgeführt werden. Patienten mit positivem HBV-Test dürfen nicht in die Studie eingeschlossen werden. Auch Patienten die positiv auf HBsAg getestet wurden, dürfen an der Studie nicht teilnehmen. 11. Vorgeschichte einer Human Immundefizienz Virus (HIV)-Infektion, außer sie ist zum Zeitpunkt des Screenings mit einer stabilen Dosis einer anti-retroviralen Therapie gut-kontrolliert. 12. Eine Störung der gastrointestinalen Funktion, die die Absorption der Studienmedikation substanziell beeinträchtigen könnte (z.B. ulzerative Erkrankungen, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Malabsorptionssyndrom, Dünndarm-Resektion oder Magenbypass Operation). 13. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Prüfmedikation, je nach dem, was länger ist. 14. Sofern sich lokale Bestimmungen von den unten gelisteten Methoden zur Empfängnisverhütung unterscheiden, gelten die lokalen Bestimmungen und werden in der Patienteninformation beschrieben. • Schwangere oder stillende Frauen • Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, die physiologisch im Stande sind schwanger zu werden, es sei denn sie nutzen während der Dauer der Studienbehandlung und für einen definierten Zeitraum nach Beendigung der Studienbehandlung hoch effektive Methoden der Empfängnisverhütung. Für Asciminib beträgt dieser Zeitraum 3 Tage nach der letzten Dosis; sofern sich lokale Bestimmungen oder lokal genehmigte Gebrauchsinformationen von den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		im Protokoll genannten Angaben zur Empfängnisverhütung unterscheiden, müssen die längeren Zeiträume eingehalten werden; diese werden entsprechend in den Patienteninformationen genannt. Patienten, die die vom Prüfarzt ausgewählten TKIs einnehmen, sollten gewillt sein, den Angaben zur Empfängnisverhütung der lokal genehmigten Gebrauchsanweisungen der jeweiligen TKIs, die sie in der Studie einnehmen, zu folgen. • Sexuell aktive Männer, die die vom Prüfarzt ausgewählten TKIs einnehmen, sollten gewillt sein, den Angaben zur Empfängnisverhütung der lokal genehmigten Gebrauchsanweisungen der jeweiligen TKIs, die sie in der Studie einnehmen, zu folgen. Sexuell aktive Männer, die Asciminib einnehmen, benötigen dies nicht. 15. Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation. *Es gab zusätzliche Eignungskriterien für die optionale TFR-Phase. Diese sind der Übersichtlichkeit halber hier nicht aufgeführt.*
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Der Sponsor der Studie ist: Novartis Pharma AG Die Studie läuft aktuell noch, die Rekrutierung ist bereits beendet. Der erste Patient wurde am 06. Oktober 2021 in die Studie eingeschlossen. Der Datenschnitt für die Woche 48-Analyse (Primäre Endpunkt Analyse) war am 28. November 2023. Der Datenschnitt für die Woche 96-Analyse (Sekundäre Hauptendpunkt Analyse) war am 22. Oktober 2024.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Arm 1: 80 mg Asciminib QD (zwei 40 mg Tabletten; orale Einnahme; im nüchternen Zustand) • Arm 2: Vom Prüfart ausgewählter TKI: - 400 mg Imatinib QD (zusammen mit einer Mahlzeit) oder - 300 mg Nilotinib BID (≙ Tagesdosis von 600 mg; im nüchternen Zustand) oder - 100 mg Dasatinib QD (im nüchternen Zustand oder zusammen mit einer Mahlzeit) oder - 400 mg Bosutinib QD (zusammen mit einer Mahlzeit) Dosisanpassungen und Unterbrechungen von Asciminib aufgrund bestimmter unerwünschter Ereignisse (hämatologischer/nicht-hämatologischer Toxizität), sowie Wiederaufnahme der Behandlung erfolgten gemäß einem definiertem Dosis-Anpassungsplan. Dosiseskalation über 80 mg QD waren für Asciminib nicht gestattet. Dosisanpassungen für die vom Prüfarzt ausgewählten TKIs für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollten gemäß den entsprechenden Gebrauchsanweisungen erfolgen. Im Weiteren waren folgende Dosisanpassungen für die vom Prüfarzt ausgewählten TKIs gestattet:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Imatinib: Dosiseskalation von einer Startdosis von 400 mg QD auf 600 mg QD - Nilotinib: Eine Dosiseskalation über 300 mg BID war nicht gestattet - Dasatinib: Dosiseskalation von einer Startdosis von 100 mg QD auf 140 mg QD - Bosutinib: Zwei sequenzielle Dosiseskalation von 100 mg von einer Startdosis von 400 mg QD auf 600 mg QD
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	Mit den primären Zielen assoziierte Endpunkte: - MMR zu Woche 48 (Ja/Nein) Mit den sekundären Hauptzielen assoziierte Endpunkte: - MMR zu Woche 96 (Ja/Nein) Mit den sekundären Sicherheitszielen assoziierte Endpunkte: - Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses Mit den weiteren sekundären Wirksamkeitszielen assoziierte Endpunkte: - MMR zu Woche 48 (Ja/Nein) - MMR zu Woche 96 (Ja/Nein) - MMR zu allen geplanten Datenerfassungszeitpunkten (außer Woche 48 und Woche 96) - MMR über alle geplanten Datenerfassungszeitpunkte - MR4.0 und MR4.5 bei und bis zu alle geplanten Datenerfassungszeitpunkten - Vollständigen hämatologische Response bei und bis zu allen geplanten Datenerfassungszeitpunkten - BCR-ABL1 ≤1% bei und bis zu allen geplanten Datenerfassungszeitpunkten - Vollständige zytogenetische Response bis zu Woche 48 und bis zu Woche 96 - Dauer der MMR, MR4.0 und MR4.5 - Zeit bis zur ersten MMR, ersten MR4.0 und ersten MR4.5 - Zeit bis zum Therapieversagen - Versagensfreies Überleben - Ereignisfreies Überleben - Progressionsfreies Überleben - Gesamtüberleben Mit den weiteren sekundären pharmakokinetischen Zielen assoziierte Endpunkte: - Plasma-Talspiegel - PK-Parameter in der Gruppe mit vollständiger PK: C_{max}, T_{max}, AUC_{tau}, AUC_{last}, CL/F Mit den weiteren sekundären Sicherheitszielen assoziierte Endpunkte: - Typ, Frequenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen, Änderungen der Laborwerte, die aus den vordefinierten Bereichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fallen, klinisch relevante EKG-Änderungen, sowie weitere Sicherheitsdaten (Vitalzeichen, körperliche Untersuchung) Mit den weiteren sekundären Zielen für Therapiebeurteilungen aus Patientensicht assoziierte Endpunkte: - Änderung der Gesamt-Scores und individuellen Skalen/Domänen im EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-CML24-Fragebogen gegenüber Baseline *Weitere explorative Endpunkte zu Biomarkern, Pharmakogenetik, Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen, Therapiebeurteilungen aus Patientensicht sind im Prüfplan gelistet.*
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Amendments 01 (siehe auch Punkt 3b) wurde die Analyse von BCR-ABL1 ≤ 1% als weiterer sekundärer Endpunkt aufgenommen, da BCR-ABL1 ≤ 1% als wichtiger Meilenstein zur Bewertung der Response bei Patienten mit CML-CP erachtet wird. Das Amendment erfolgte, nachdem 101 Patienten gescreent worden waren und 69 Patienten davon randomisiert worden waren und die Studienmedikation erhalten hatten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Schätzungen zur Wirksamkeit der vom Prüfarzt ausgewählten TKIs erfolgten anhand von Publikationen der Zulassungsstudien von Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib bei Patienten mit neu diagnostizierter CML-CP. Eine *Random-Effects* Meta-Analyse der MMR an bzw. bis Woche 48, basierend auf den publizierten Daten, ergab einen Anteil (95% Konfidenzintervall) an Patienten mit MMR zu Woche 48 von 0,28 (0,23; 0,34) für Imatinib bzw. 0,44 (0,41; 0,48) für die 2G TKIs. Die Annahmen des Anteils an Patienten mit MMR unter Asciminib in Woche 48 beruhen auf einer Extrapolation der Daten der *First-In-Human* Studie CABL001X2101 und der Zulassungsstudie CABL001A2301 bei 3. Linien Patienten, auf 1. Linien Patienten. Die Anteile an Patienten, die den primären Endpunkt MMR zu Woche 48 erreichen, wurde somit wie folgt angenommen: 0,525 für Asciminib, 0,28 für Imatinib und 0,45 für jedweden 2G TKI Eine *Random-Effects* Meta-Analyse der MMR bis Woche 96 basierend auf publizierten Daten ergab einen geschätzten Anteil (95 %-Konfidenzintervall) an Patienten mit MMR zu Woche 96 von 0,49 (0,44; 0,55) für Imatinib bzw. 0,66 (0,61; 0,71) für die 2G TKIs. Eine *Random-Effects* Meta-Analyse der Differenz der MMR-Raten bis Woche 96 und zu/bis Woche 48 aus publizierten Daten, ergab einen geschätzten Anteil (95% Konfidenzintervall) von 0,21 (0,17; 0,25) für Imatinib bzw. 0,21 (0,17; 0,26) für die 2G TKIs. Basierend auf internen Daten der ENESTnd-Studie beträgt die Differenz der MMR-Raten bis Woche 96 und in Woche 48 etwa 6 % für Imatinib und etwa 9 % für Nilotinib. Die Anteile an Patienten, die den sekundären Endpunkt MMR zu Woche 96 erreichen, wurde somit wie folgt angenommen: 0,635 für Asciminib, 0,43 für Imatinib und 0,56 für jedweden 2G TKI

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gemäß Studiendesign soll eine 1:1 Verteilung von Imatinib und den 2G TKIs in den Vergleichsarm erfolgen (*siehe auch Angaben zur Stratifizierung unter Punkt 3a*). Der Anteil an Patienten, die den primären Endpunkt MMR zu Woche 48 erreichen wird für den ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, somit auf 0,365 geschätzt (entspricht dem gewichteten Mittel der geschätzten MMR-Raten in Woche 48 für Imatinib und 2G TKIs, s.o.). Der Anteil an Patienten, die den sekundären Endpunkt MMR zu Woche 96 erreichen wird für den ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm, entsprechend auf 0,495 geschätzt (entspricht dem gewichteten Mittel der geschätzten MMR-Raten in Woche 96 für Imatinib und 2G TKIs, s.o.). Eine Adjustierung hinsichtlich Studienabbrecher erfolgte nicht, da jeder Behandlungsabbruch vor Woche 48 als keine Response in Woche 48 und analog jeder Behandlungsabbruch vor Woche 96 als keine Response in Woche 96 gewertet wird. Die Berechnung der statistischen Power, um eine der beiden multiplen primären Hypothesen zu verwerfen, wurde mittels einer hierarchischen grafischen *Gatekeeping*-Strategie simuliert. Basierend auf einem einseitigen 2,5%-Signifikanzniveau, mit 402 Patienten und einer 1:1 Verteilung zwischen den beiden Behandlungsarmen, wird eine Power von 94,6% erreicht um mindestens eine der beiden Null-Hypothesen der primär-Familie (F1=[H1, H2]) zu verwerfen. Bei dieser Patientenzahl beträgt die lokale Power zum Verwerfen von H1 88,5% bzw. 92,7 zum Verwerfen von H2. Die Berechnungen der Patientenzahl erfolgte basierend auf 10.000 Simulationen und wurde aus *non-centrality* Parametern berechnet mit folgenden Annahmen: - Die Anteile an Patienten mit MMR zu Woche 48 liegen für Asciminib im Vergleich zu den vom Prüfarzt ausgewählten TKIs höher (0,525 vs. 0,365), was sich in einer Odds Ratio von 1,92 (für Asciminib vs. vom Prüfarzt ausgewählten TKIs) widerspiegelt. - Die Anteile an Patienten mit MMR zu Woche 48 liegen für Asciminib im Vergleich zu Imatinib höher (0,525 vs. 0,28), was sich in einer Odds Ratio von 2,84 (für Asciminib vs. Imatinib) widerspiegelt. - Die Anteile an Patienten mit MMR zu Woche 96 liegen für Asciminib im Vergleich zu den vom Prüfarzt ausgewählten TKIs höher (0,635 vs. 0,495), was sich in einer Odds Ratio von 1,77 (für Asciminib vs. vom Prüfarzt ausgewählten TKIs) widerspiegelt. - Die Anteile an Patienten mit MMR zu Woche 96 liegen für Asciminib im Vergleich zu Imatinib höher (0,635 vs. 0,43), was sich in einer Odds Ratio von 2,31 (für Asciminib vs. Imatinib) widerspiegelt. Der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses" basiert auf der gleichen Fallzahl, wie sie für den

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>primären Endpunkt definiert wurde. Die hierarchische grafische Gatekeeping-Strategie gewährleistet die Erhaltung des Gesamt-Signifikanzniveaus des einseitigen Typ-I Fehlers von 0,025.</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Es gab keine formelle Zwischenanalyse.
Etwa sechs Monate nachdem der erste randomisierte Patient seine Behandlung begonnen hatte und anschließend im regulären Rhythmus, wurden bis zur primären Analyse unverblindete Sicherheitsdaten von einem Datenüberwachungskomitee geprüft. Anschließend erfolgte die Überprüfung bis zur sekundären Analyse etwa alle sechs Monate oder bei Bedarf.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Eine Patienten-Randomisierungsliste wurde über einen Interactive-Response-Technology (IRT)-Provider mittels eines validierten Systems erstellt, das automatisch einer Patientennummer eine Randomisierungsnummer zuordnet. Diese Randomisierungsnummern sind den unterschiedlichen Behandlungsarmen zugeordnet, die wiederum unterschiedlichen Medikationsnummern zugeordnet sind.
Eine separate Medikationsliste wurde (unter der Aufsicht) von Novartis Global Clinical Supply mittels eines validierten Systems erstellt, das automatisch den Medikationsnummern in zufälliger Reihenfolge Medikationspackungen, die vom globalen Sponsor der Studie gelabelt und verpackt wurden, zuordnet.
Das Randomisierungsschema der Teilnehmer wurde geprüft und von einem Mitglied des Randomisierungsbüros genehmigt.</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td><td>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert in sechs Gruppen basierend auf zwei Stratifizierungsfaktor en:
1. ELTS-Score Risiko Gruppe (niedrig vs. mittel vs. hoch). Der Score wurde berechnet anhand des LeukemiaNet Rechners, der erreichbar ist unter: www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/
2. Vor Randomisierung ausgewählter TKI (Imatinib vs. 2G TKI [Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib])

<table>
<tr><th>Gruppe</th><th>ELTS-Score Risiko</th><th>Vor Randomisierung ausgewählter TKI</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Niedrig</td><td>Imatinib</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Mittel</td><td>Imatinib</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Hoch</td><td>Imatinib</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Niedrig</td><td>2G TKI</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Mittel</td><td>2G TKI</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Hoch</td><td>2G TKI</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Die Zuteilung erfolgte zentral über das IRT-System, das vom Prüfarzt bzw. einem vom Prüfarzt autorisierten Mitglied der Prüfgruppe per Telefon oder Internet kontaktiert wurde. Die Randomisierungsnummer wurde der Person, die das IRT kontaktierte, nicht mitgeteilt. Obgleich die Studie unverblindet ist, wurde das Randomisierungsschema streng vertraulich behandelt, um mögliche Einflüsse durch die Kenntnis der Behandlung zu minimieren. (*siehe auch Punkt 10*)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom IRT-Provider erstellt (*siehe auch Punkt 8a*). Die Patienten wurden vom Prüfarzt bzw. einem vom Prüfarzt autorisierten Mitglied der Prüfgruppe in die Studie aufgenommen. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen und Strata erfolgte über das IRT-System. Alle Patienten, die die Eignungskriterien erfüllten, wurden vor der ersten Studiendosis über IRT in einen der Behandlungsarme randomisiert. Hierzu kontaktierte der Prüfarzt bzw. ein von ihm autorisiertes Mitglied des Prüfgruppe per Telefon oder Internet das IRT und bestätigte die Eignung des Patienten. Das IRT ordnete dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die den Patienten einem Behandlungsarm zuordnete, sowie eine individuelle Medikationsnummer für die erste an den Patienten auszugebene Medikationspackung der Studienmedikation. Die Randomisierungsnummer wurde der Person, die das IRT kontaktierte, nicht mitgeteilt.
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	Die Studie war unverblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie war unverblindet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Studie hatte multiple primäre und sekundäre Hauptendpunkte zum Vergleich der Wirksamkeit zwischen dem Asciminib-Arm und dem ‚vom Prüfarzt ausgewählter TKI'-Arm bezogen auf die MMR zu Woche 48 bzw. MMR zu Woche 96. Ein kombinierter Ansatz von Behandlungskonzept- und Komposit Strategie wurde für die multiplen primären und sekundären Estimanden verfolgt. Die Estimanden sollten folgende Fragen adressieren: 1. Wie ist die Wirksamkeit von 80 mg Asciminib QD im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs bezogen auf die MMR zu Woche 48 (96), 2. Wie ist die Wirksamkeit von 80 mg Asciminib QD im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKIs im Stratum von Patienten, bei denen Imatinib als TKI vor Randomisierung ausgewählt wurde, bezogen auf die MMR zu Woche 48 (96), jeweils ohne eines der Kriterien für Behandlungsversagen (gemäß ELN-Kriterien) zu erfüllen und ohne Behandlungsabbruch vor Woche 48 (96), bei Patienten mit neu-diagnostizierter CML-CP, unabhängig von Dosis Unterbrechungen/Reduktionen/erlaubten Eskalationen, Dosierungsfehlern, Änderungen der Begleitmedikation, Einnahme verbotener Medikationen (≙Behandlungskonzept Strategie) und unabhängig davon, ob im Vergleichsarm ein TKI genommen wurde, der sich von dem ausgewählten TKI vor Randomisierung unterscheidet (≙Komposit Strategie). Die Primären und sekundären Estimanden werden durch folgende Attribute beschrieben: **Population:** Neu diagnostizierte erwachsene Ph+ CML-CP Patienten gemäß Eignungskriterien insgesamt (1) und im Stratum von Patienten, bei denen Imatinib als TKI vor Randomisierung ausgewählt wurde (2). **Endpunkt:** Der Komposit-Endpunkt MMR zu Woche 48 (96), ohne eines der Kriterien für Behandlungsversagen vor Woche 48 (96) zu erfüllen und ohne Behandlungsabbruch vor Woche 48 (96). Ein Patient wird als mit MMR zu Woche 48 (96) gewertet, sofern er/sie das MMR-Kriterium (BCR-ABL1 Transkript-Spiegel ≤0,1% IS) in Woche 48 (96) erreicht. Sofern der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient eines der Kriterien für Behandlungsversagen vor Woche 48 (96) erfüllt oder die Behandlung aus jedwedem Grund vor Woche 48 (96) beendet, wird der Patient als ohne MMR zu Woche 48 (96) gewertet. **Interkurrierende Ereignisse (IE):** <u>Behandlungskonzept Strategie</u> - Einnahme eines TKI, der sich von dem vor Randomisierung ausgewählten TKI unterscheidet (d.h. die erste Dosis des TKI unterscheidet sich von der des vor Randomisierung ausgewählten TKIs → Ignorieren - Protokoll gemäße Änderung der Studienbehandlung (Dosis Reduktion/Unterbrechung/gestattete Dosis Eskalationen) → Ignorieren - Dosierungsfehler (z.B. ausgelassene Dosen) → Ignorieren - Abweichungen bei der Einnahme jedweder Begleitmedikationen → Ignorieren - Einnahme verbotener Medikationen → Ignorieren <u>Komposit Strategie</u> - Erfüllen eines der Kriterien für Behandlungsversagen vor Woche 48 (96) oder Behandlungsabbruch aus jedwedem Grund vor Woche 48 (96) → als Non-Responder werten Weitere interkurrierende Ereignisse sind nicht vorgesehen. **Behandlung:** 1. Der randomisierte Behandlungsarm (die Studienmedikation 80 mg Asciminib QD oder vom Prüfarzt ausgewählter TKI); mit oder ohne Dosismodifikationen, unabhängig von Dosierungsfehlern, Abweichungen bei der Einnahme von Begleitmedikationen, der Einnahme verbotener Medikationen; und unabhängig davon ob im Vergleichsarm ein anderer als der vor Randomisierung ausgewählter TKI genommen wurde oder nicht. 2. Der randomisierte Behandlungsarm (die Studienmedikation 80 mg Asciminib QD oder vom Prüfarzt ausgewählter TKI) innerhalb des Stratums an Patienten, bei denen Imatinib als TKI vor Randomisierung ausgewählt wurde; mit oder ohne Dosismodifikationen, unabhängig von Dosierungsfehlern, Abweichungen bei der Einnahme von Begleitmedikationen, der Einnahme verbotener Medikationen; und unabhängig davon ob im Vergleichsarm ein anderer als der vor Randomisierung ausgewählte TKI genommen wurde oder nicht. **Zusammenfassende Gesamtmessung:** Stratum adjustierter Unterschied der Anteile an Patienten, die MMR zu Woche 48 (96) zeigen, inklusive des zugehörigen 95% Konfidenzintervalls zwischen 1. Randomisierten Behandlungen (Asciminib vs. vom Prüfarzt ausgewählter TKI) 2. Randomisierten Behandlungen (Asciminib vs. vom Prüfarzt ausgewählter TKI, innerhalb des Stratums an Patienten, bei denen Imatinib als TKI vor Randomisierung ausgewählt wurde)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere sekundäre Estimanden Der betrachtete Einfluss und die Behandlung der interkurrierenden Ereignisse ist analog für die anderen sekundären Estimanden bzw. weiteren sekundären klinischen Fragestellungen. - Wie ist die Wirksamkeit von 80 mg Asciminib QD im Vergleich zu vom Prüfarzt ausgewählten TKI im Stratum von Patienten bei denen ein 2G TKI als TKI vor Randomisierung ausgewählt wurde, bezogen auf die MMR zu Woche 48 (96); ohne eines der Kriterien für Behandlungsversagen zu erfüllen und ohne Behandlungsabbruch vor Woche 48 (96), bei Patienten mit neu-diagnostizierter CML-CP, unabhängig von Dosis Unterbrechungen/Reduktionen/erlaubten Eskalationen, Dosierungsfehlern, Änderungen der Begleitmedikation, Einnahme verbotener Medikationen und unabhängig davon, ob im Vergleichsarm ein TKI genommen wurde, der sich von dem ausgewählten TKI vor Randomisierung unterscheidet. - Wie ist die Sicherheit bzw. Verträglichkeit von 80 mg Asciminib QD im Vergleich zu den 2G TKIs, bezogen auf die Zeit bis zum Therapieabbruch der Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, wobei ein vorheriger Behandlungsabbruch aufgrund anderer Gründe als konkurrierendes Ereignis zählt; bei Patienten mit neu-diagnostizierter CML-CP, unabhängig von Dosis Unterbrechungen/Reduktionen/erlaubten Eskalationen, Dosierungsfehlern, Änderungen der Begleitmedikation, Einnahme verbotener Medikationen. **Analysesätze (relevant für die Analyse der primären und sekundären Endpunkte):** - *Full-Analysis Set* (FAS): Beinhaltet alle Patienten, die per Randomisierung eine Studienbehandlung zugeteilt bekommen haben. - *Safety Set* (SAF): Beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden gemäß der erhaltenen Studienbehandlung analysiert, wobei die erhaltene Behandlung als die randomisierte, zugeteilte Behandlung definiert wird, sofern der Patient mindesten eine Dosis dieser Behandlung erhalten hat, oder andernfalls falls er nie die randomisierte zugeteilte Behandlung erhalten hat, seine erste Behandlung. - FAS_{IMA}: Beinhaltet alle Patienten des FAS, deren vor Randomisierung ausgewählter TKI Imatinib ist. - FAS_{2GTKI}: Beinhaltet alle Patienten des FAS, deren vor Randomisierung ausgewählter TKI ein 2G TKI ist (Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib). Weitere Analysesätze für weitere sekundäre Endpunkte und Subgruppenanalysen sind im Studienprotokoll definiert. **Wirksamkeitsanalysen (Statistische Testung):**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Analyse der primären Hauptendpunkte:</u> - Die Analysen wurden mit dem *Full-Analysis Set* (FAS) durchgeführt. - Einseitiger stratifizierter (Randomisierungs- Stratifizierungsfaktoren) Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Die korrespondierenden stratifizierten Mantel-Haenszel Schätzer der allgemeinen Behandlungsdifferenz werden zusammen mit den zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Der Gesamt-Typ I (*family-wise*) Fehler wurde mittels eines grafischen multiplen *Gatekeeping* Testverfahrens auf dem 2,5%-Niveau kontrolliert. Die Studie wird als positiv gewertet, wenn eine der Null-Hypothesen der beiden primären Ziele verworfen werden kann. Die Response Raten und korrespondierenden zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle basieren auf der Pearson-Clopper Methode. Sämtliche Konfidenzintervalle sind nominelle 95%-Konfidenzintervalle, nicht bzgl. Multiplizität adjustiert und rein deskriptiv. <u>Analyse der sekundären Hauptendpunkte:</u> - Die beiden sekundären Hauptziele wurden formell nur getestet, falls $H1_0$ und $H2_0$ beide verworfen werden konnten ODER nur $H2_0$ verworfen werden konnte (hierarchisches Testverfahren). - Die Analyse erfolgte analog zu der für die primären Ziele. **Sicherheitsanalysen:** <u>Analyse des sekundären Sicherheitsendpunkts:</u> - Die Analysen erfolgten mit dem *Safety Set* (SAF). - Der mit dem sekundären Sicherheitsziel assoziierte Endpunkt, Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, wurde formell zum Zeitpunkt des Woche 96-Datenschnitts getestet. - Das sekundäre Sicherheitsziele wurde formell nur getestet, falls $H4_0$ und $H3_0$ beide verworfen werden konnten (hierarchisches Testverfahren). - Der Vergleich der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zwischen den beiden Behandlungsarmen erfolgte über einen Log-Rank Test des Ursachen-spezifischen Risikos des zu betrachtenden Ereignisses. - Die geschätzten kumulativen Inzidenzraten inkl. 95%-Konfidenzintervall wurden für die Behandlungsgruppen für definierte Zeitpunkte angegeben und grafisch dargestellt. - Der Gesamt-Typ I (*family-wise*) Fehler wurde mittels eines grafischen multiplen *Gatekeeping* Testverfahrens auf der 2,5%-Niveau kontrolliert.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td><u>Analyse der anderen sekundären Endpunkte:</u>
- Die Analysen erfolgten mit dem FAS, FAS_{IMA}, FAS_{2GTKI}.
- Deskriptive Auswertung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Therapiebeurteilungen aus Patientensicht.
- Die anderen sekundären Endpunkte wurden nicht bzgl. Multiplizität adjustiert. Die gezeigten nominalen p-Werte sind deskriptiv.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Subgruppen Analysen und adjustierte Analysen:
- Analysen der primären und sekundären Endpunkte mit dem FAS_{IMA}, FAS_{2GTKI} zur Untersuchung der Homogenität des Behandlungseffektes.
- Explorative Subgruppenanalysen zur Beurteilung des Einflusses von Faktoren wie ELTS-Score, TKI-Selektion vor Randomisierung, Geschlecht, Ethnie, Alter und geografische Region für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte.
- Multivariate logistische Regressionsanalyse mit den wichtigsten Baseline-Variablen zur Bestimmung des Einflusses dieser Variablen auf die Endpunkte und zur Bereitstellung von adjustierten Behandlungseffekt-Schätzern, die bezogen auf diese Variablen adjustiert wurden. Die adjustierten Odds Ratios der Behandlungseffekte mit den assoziierten 95%-Konfidenzintervallen werden gezeigt, sowie die Mantel-Haenszel Schätzer der relevantesten Odd Ratios inklusive zugehöriger 95%-Konfidenzintervalle.

<u>Zusätzliche Subgruppenanalysen der Woche-96 Analyse:</u>
Subgruppe:
- Chinesisches Festland: Beinhaltet alle Patienten chinesischer Zentren.
- Ost-Asien: Beinhaltet alle Patienten, chinesischer, japanischer, subkoreanischer und taiwanesischer Zentren.
Die Woche 96-Analysen wurden zusätzlich mit den Subgruppen ‚Chinesisches Festland' und ‚Ost-Asien` durchgeführt.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe unten.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung ge-</td><td>a)
<table>
<tr><td>Asciminib-Arm:
201 (49,6%)</td><td>Vom Prüfarzt ausgewählter TKI-Arm:
204 (50,4%)</td></tr>
<tr><td>• Imatinib-Stratum: 101</td><td>• Imatinib-Stratum: 102</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

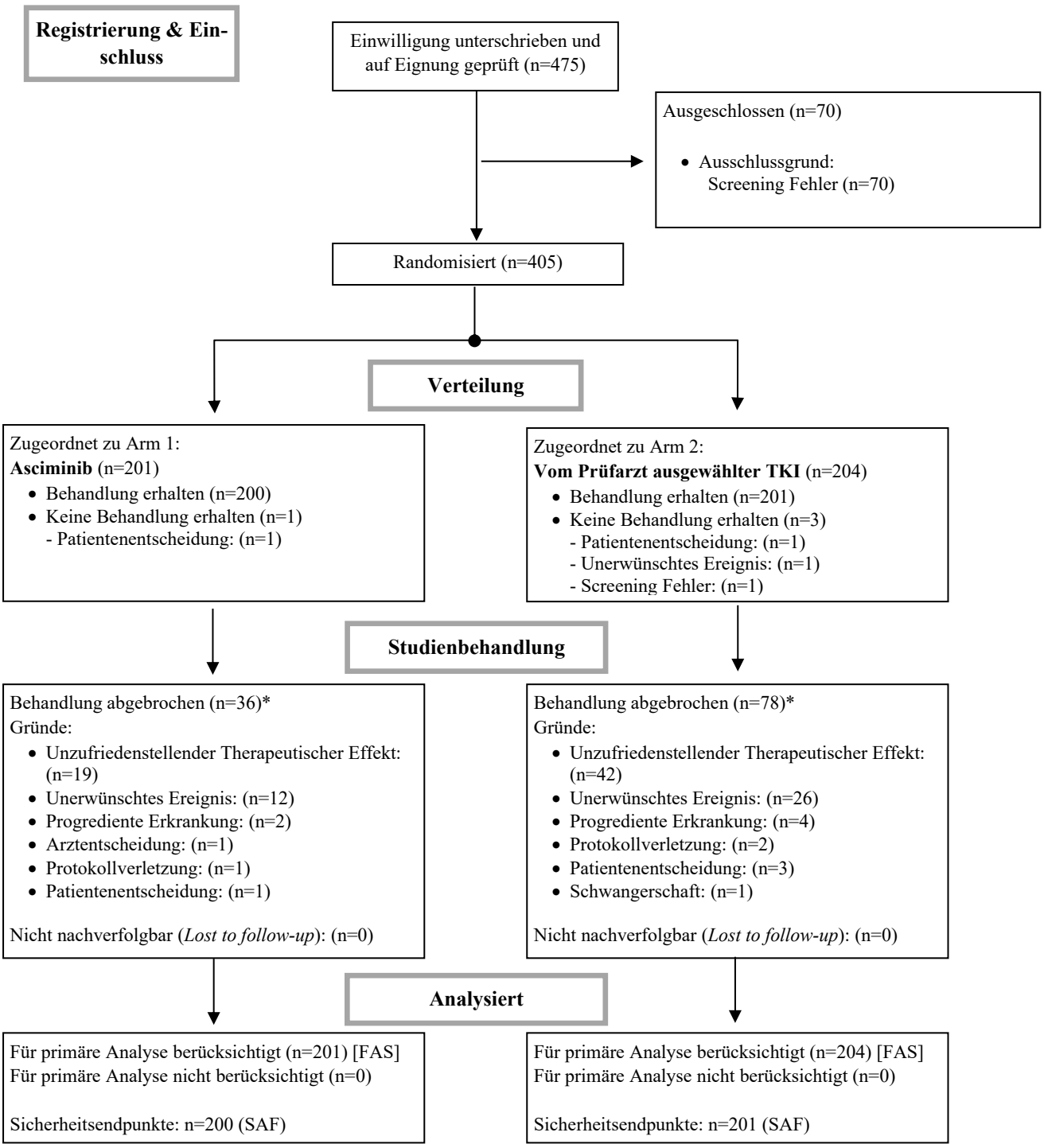
<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>bildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>
<table>
<tr><td>• 2G TKI Stratum: 100</td><td>• 2G TKI Stratum: 102</td></tr>
</table>
b)
<table>
<tr><td>Asciminib-Arm:
200</td><td>Vom Prüfarzt ausgewählter TKI-Arm:
201</td></tr>
<tr><td>• Imatinib-Stratum: 100
• 2G TKI Stratum: 100</td><td>• Imatinib-Stratum: 99
• 2G TKI Stratum: 102</td></tr>
</table>
c)
<table>
<tr><td>FAS
Asciminib-Arm:
201 (49,6%)</td><td>FAS
Vom Prüfarzt ausgewählter TKI-Arm:
204 (50,4%)</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>FAS
Imatinib-Stratum
203</td></tr>
<tr><td>FAS
2G TKI-Stratum
202</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Nach Randomisierung ausgeschiedene Patienten
<table>
<tr><td><u>Asciminib-Arm: 37</u></td><td>Vom Prüfarzt ausgewählter TKI-Arm: 81</td></tr>
<tr><td><u>Vor Behandlung: 1:</u>
- Patientenentscheidung: 1</td><td><u>Vor Behandlung: 3:</u>
- Patientenentscheidung: 1
- Unerwünschtes Ereignis: 1
- Screening Fehler: 1</td></tr>
<tr><td><u>Nach Behandlungsbeginn: 36*</u>
<u>[davon: Vor Woche 48: 19;</u>
<u>Zwischen Woche 48 & 96: 14;</u>
<u>Nach Woche 96: 3]:</u>
- Unzufriedenstellender Therapeutischer Effekt: 19
- Unerwünschtes Ereignis: 12
- Progrediente Erkrankung: 2
- Arztentscheidung: 1
- Protokollverletzung: 1
- Patientenentscheidung: 1</td><td><u>Nach Behandlungsbeginn: 78*</u>
<u>[davon: Vor Woche 48: 39;</u>
<u>Zwischen Woche 48 & 96: 32;</u>
<u>Nach Woche 96: 7]:</u>
- Unzufriedenstellender Therapeutischer Effekt: 42
- Unerwünschtes Ereignis: 26
- Progrediente Erkrankung: 4
- Arztentscheidung: 0
- Protokollverletzung: 2
- Patientenentscheidung: 3</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Schwangerschaft: 0 | - Schwangerschaft: 1 **Zwischenstand zum Datenschnitt der Woche 96-Analyse.*
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 06. Oktober 2021 Datenschnitt für die Woche 48-Analyse: 28. November 2023 Datenschnitt für die Woche 96-Analyse: 22. Oktober 2024 Studienende/Nachverfolgung: Das Studienende erfolgt 8 Jahre nach dem Tag, an dem der letzte Patient seine erste Studiendosis erhalten hat (LPFT). Der letzte eingeschlossene Patient bekam am 20. Dezember 2022 die erste Dosis seiner Studienmedikation (LPFT).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch; die Rekrutierung ist beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT Flussdiagramm

CONSORT 2010 Flussdiagramm



**Zwischenstand zum Datenschnitt der Woche 96-Analyse.*

Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASC4START (CABL001J12302)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Bewertung der Verträglichkeit von Asciminib (QD) im Vergleich zu Nilotinib (BID) bei Patienten mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (CP) im Hinblick auf die Dauer bis zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse. **Sekundäre Ziele der Behandlungsphase:** Sekundäre Wirksamkeitsziele: • Vergleich der Wirksamkeit von Asciminib gegenüber Nilotinib bei und bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten. • Zeit bis zum Behandlungsabbruch nach ausgewählten Abbruchgründen. Sekundäre Ziele für Therapiebeurteilungen aus Patientensicht: • Bewertung des Effektes von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib im Hinblick auf patientenberichtete krankheitsbezogene Symptome, Funktionalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Sekundäre Sicherheitsziele: • Charakterisierung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib während der Studienlaufzeit. *Weitere explorative Ziele zu Therapiebeurteilungen aus Patientensicht, der behandlungsfreien Remissionsphase und Biomarkern sind im Prüfplan gelistet.* **Hypothesen:** H_0: Das ursachenspezifische Risiko für den Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist bei Teilnehmern, die Asciminib erhalten haben, größer oder gleich wie bei Teilnehmern, die Nilotinib erhalten haben. H_a: Das ursachenspezifische Risiko für den Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist bei Teilnehmern, die Asciminib erhalten haben, geringer als bei Teilnehmern, die Nilotinib erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, unverblindete und randomisierte Phase IIIb-Studie • Arm 1: 80 mg Asciminib QD nüchtern • Arm 2: 300 mg Nilotinib BID nüchtern Patientenallokation zu den Behandlungsarmen im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert basierend auf dem EUTOS Long-Term Survival (ELTS)-Score bei der Diagnose (niedrig vs. mittel vs. hoch vor der Behandlung mit Hydroxyurea). Ein Wechsel des Behandlungsarms ist in der Behandlungsphase nicht gestattet. Alle Patienten erhalten die Studienbehandlung bis zu 5 Jahre (260 Wochen). Die Behandlung wird fortgesetzt, bis der Patient in die Phase der behandlungsfreien Remission (*treatment-free remission*, TFR) eintritt oder 260 Wochen Studienbehandlung abschließt und für die Phase der behandlungsfreien Remission nicht geeignet ist oder nicht einwilligt, in diese Phase einzutreten. Patienten, die vorzeitig die Studienbehandlung abbrechen, egal aus welchem Grund, sollen an einer Studienabschlussuntersuchung teilnehmen. Bei allen Patienten, die nicht in die Phase der behandlungsfreien Remission eintreten, wird etwa 30 Tage nach Beendigung der Studienabschlussuntersuchung eine Sicherheits-Nachbeobachtungsuntersuchung bzw. -anruf durchgeführt. Darüber hinaus sollen nach der Studienabschlussuntersuchung alle 4 Wochen bis 12 Wochen danach die Bewertung von Fragebögen (EORTC QLQ-C30 mit CML24, PRO-CTCAE und FACT GP5) durchgeführt werden. Eine Nachverfolgung hinsichtlich des Überlebensstatus wird für alle Patienten bis zum Studienende durchgeführt. <u>Analyse Zeitpunkte:</u> • Eine einzige Interims-Analyse erfolgt, nachdem etwa 46 Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten sind. • Die primäre Analyse erfolgt, nachdem etwa 65 Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten sind. • In der optionalen Phase der behandlungsfreien Remission finden explorative Analysen in Woche 48 für die ersten 30 Patienten, die in diese Phase eintreten, und in Woche 48 bzw. Woche 96 für alle Patienten statt, die in diese Phase eintreten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gibt zwei genehmigte Protokolländerungen (Amendments). <u>Amendment 02:</u> Erweiterung der Studienbehandlungsdauer von 3,5 Jahre auf 5 Jahre und Implementierung einer optionalen Phase der behandlungsfreien Remission (*treatment-free remission*, TFR). Geeignete Patienten erhalten dadurch nach einer mindestens 3-jährigen (und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		maximal 5-jährigen) Behandlungszeit die Möglichkeit, in eine optionale Phase der behandlungsfreien Remission einzutreten. Hinzunahme von explorativen Zielen der TFR und TRI-Phase und für Biomarker in der TFR-Phase und Aktualisierung der Analysesets für die optionale TFR und TRI-Phase. Aktualisierung des sekundären Wirksamkeitsendpunktes „Definitionen der Zeit bis zur ersten MMR/MR4.0/MR4.5) (MMR = major molecular response; MR = molecular response) Änderung bei den Ausschlusskriterien: Entfernung von Tubenligation und Hinzunahme bilateraler Salpingektomie bei den effektiven Methoden der Empfängnisverhütung <u>Amendment 01:</u> - Ergänzung einer einzigen formalen Interims-Analyse bei 46 unerwünschten Ereignissen, um eine frühzeitige Beurteilung der Verträglichkeit von Asciminib zu ermöglichen. Um die Aussagekraft der Studie zu erhalten, und gleichzeitig eine Anpassung des Alpha-Werts für die Interimsanalyse zu ermöglichen, wurde die Fallzahlberechnung neu vorgenommen und auf 550 (von vorher 541) Teilnehmer und 65 (vorher 64) Behandlungsabbruch-Ereignisse aufgrund unerwünschter Ereignisse angepasst. - Aktualisierung der Einschlusskriterien hinsichtlich der Klarstellung, dass Patienten ohne vorliegende chronische Hepatitis C (HCV) Infektion geeignet sind (negative HCV RNA). - Das QTcF-Intervall wurde in den Ausschlusskriterien für beide Geschlechter auf ein einziges Intervall aktualisiert. - Klarstellung bei den Einschlusskriterien, dass Pseudohyperkaliämie im Falle einer Thrombozytose kein Ausschlusskriterium ist. - Klarstellung zum konkurrierenden Risikoereignis, das in der Definition der primären Endpunkte enthalten ist. - Klarstellung, dass eine Analyse konkurrierender Risiken für den sekundären Endpunkt „Zeit bis zur ersten MMR/MR4.0/MR4.5“ durchgeführt wird. - Sicherheitsendpunkte aktualisiert, um die Erfassung von EKG-Parametern zu präzisieren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 9. Vorliegen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung vor jedweder Studienteilnahme 10. Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre 11. Patienten mit CML-CP innerhalb von 3 Monaten nach Diagnose. 12. CML-CP Diagnose (gemäß ELN2020 Kriterien) mit zytogenetischer Bestätigung des Philadelphia Chromosoms.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein kryptisches Ph-Chromosom sollte durch Metaphase Fluoreszenz in situ Hybridization (FISH) nachgewiesen sein • Dokumentierte CP CML entsprechend der folgenden Kriterien (Baccarani et al., 2013): - <15% Blasten im peripheren Blut und Knochenmark - <30% Blasten plus Promyelozyten im peripheren Blut und Knochenmark - <20% Basophile im peripheren Blut - Thrombozytenzahl ≥100x10^9/L (≥100,000/mm^3) - Keine Hinweise auf extramedulläre leukämische Beteiligung, außer Hepatosplenomegalie 13. Nachweis von typischem BCR::ABL1-Transkript [e14a2 und/oder e13a2], die für eine standardisierte RQ-PCR Quantifizierung durch das Zentrallabor zugänglich ist. Wenn jedoch ein lokaler qualitativer Test, der gemäß den lokalen Vorschriften validiert wurde, von einem akkreditierten lokalen Labor den Nachweis eines typischen BCR::ABL1-Transkripts [e14a2 und/oder e13a2] bestätigt hat, können diese Ergebnisse für den Einschluss herangezogen werden, wenn die zentralen RQ-PCR-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht verfügbar sind. 14. ECOG Performance Status von 0 oder 1. 15. Adäquate Endorganfunktion, definiert als: • Gesamt-Bilirubin < 3 x obere Normwertgrenze (*upper limit normal*, ULN); Patienten mit Morbus Gilbert dürfen nur eingeschlossen werden, bei einem Gesamt-Bilirubin von ≤3,0 x ULN oder direktem Bilirubin von ≤1,5 x ULN. • Kreatinin Clearance ≥30 mL/min berechnet gemäß Cockcroft-Gault, Serum-Lipase ≤1,5 x ULN. Bei Serum-Lipase Werten zwischen >ULN und ≤1,5 x ULN, dürfen die Werte nicht als klinisch signifikant betrachtet werden und nicht mit Risikofaktoren einer akuten Pankreatitis assoziiert sein. 16. Die folgenden Laborwerte müssen bei Patienten vor Randomisierung im Normwertebereich liegen bzw. durch Supplemente in den Normwertebereich korrigiert werden: • Kalium (ein Kalium-Anstieg bis zu 6,0 mmol/L ist akzeptabel, sofern er mit einer Kreatinin Clearance (berechnet gemäß Cockcroft-Gault) von ≥90 mL/min assoziiert ist. • Gesamt-Kalzium (korrigiert für Serum-Albumin); (ein Kalzium-Anstieg bis zu 12,5 mg/dL bzw. 3,1 mmol/L ist akzeptabel, sofern er mit einer Kreatinin Clearance (berechnet gemäß Cockcroft-Gault) von ≥90 mL/min assoziiert ist.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Magnesium (ein Magnesium-Anstieg bis zu 3,0 mg/dL bzw. 1,23 mmol/L ist akzeptabel, sofern er mit einer Kreatinin Clearance (berechnet gemäß Cockcroft-Gault) von ≥90 mL/min assoziiert ist. • Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance [berechnet gemäß Cockcroft-Gault] zwischen ≥30 mL/min und <90 mL/min) sollten Kalium, Gesamt-Kalzium (korrigiert für Serum-Albumin) und Magnesium vor Randomisierung im Normwertebereich sein oder mit Supplementen in den Normwertebereich korrigiert werden. **Ausschlusskriterien:** 16. Vorherige CML-Behandlung mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen inklusive Chemotherapie und/oder Biologika oder vorherige Stammzelltransplantation, außer Hydroxyurea oder Anagrelid. 17. Bekannte zytopathologisch bestätigte ZNS-Infiltration (sofern kein Verdacht auf ZNS-Beteiligung besteht, ist eine Lumbalpunktion nicht erforderlich) 18. Eingeschränkte Herzfunktion oder kardiale Repolarisationsabnormalität inklusive jedoch nicht begrenzt auf eines der Folgenden: • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Angina Pectoris oder Koronararterien-Bypass Operation innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung • Klinisch signifikante kardiale Arrhythmien (z.B. ventrikuläre Tachykardie), kompletter Linksschenkelblock, hochgradiger AV-Block (z.B. bifaszikulärer Block, Mobitz Typ II und AV-Block Grad 3) • Eine bei drei seriellen EKG-Messungen über die QTcF-Formel bestimmte durchschnittliche Baseline QTcF-Zeit von ≥450 ms. Sofern die QTcF ≥450 ms ist und die Elektrolytkonzentrationen nicht im Normwertebereich liegen, sollten die Elektrolytkonzentrationen korrigiert werden und der Patient bzgl. der QTcF-Zeit erneut gescreent werden. • *Long-QT* Syndrom, familiäre Vorgeschichte eines idiopathischen plötzlichen Herztodes oder angeborenes *Long-QT* Syndrom, oder eines der Folgenden: - Risikofaktoren für *Torsades de Pointes* (TdP) inklusive unkorrigierter Hypokalämie oder Hypomagnesiämie, Vorgeschichte von Herzinsuffizienz oder Vorgeschichte eines klinisch signifikanten/symptomatischen Bradykardie. - Begleitmedikation(en) mit „bekanntem Risiko für TdP“ gemäß http://.crediblemeds.org/, die innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Einnahme der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation nicht abgesetzt oder durch eine sichere Alternative ersetzt werden können. - Das QTcF-Intervall kann nicht bestimmt werden. 19. Schwere und/oder unkontrollierte medizinische Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes zu einem inakzeptablen Sicherheitsrisiko führen oder die Einhaltung des Protokolls kompromittieren könnte (z.B. unkontrollierter Diabetes, aktive oder unkontrollierte Infektion, unkontrollierte arterielle oder pulmonale Hypertension, unkontrollierte klinisch signifikante Hyperlipidämie). 20. Vorgeschichte einer signifikanten, angeborenen oder erworbenem Blutungsstörung, die nicht mit dem Krebs assoziiert ist. 21. Nennenswerte Operation innerhalb von 4 Wochen vor Studieneintritt oder Patienten, die sich noch nicht von einer vorherigen Operation erholt haben. 22. Vorgeschichte anderer aktiver Malignitäten innerhalb von 3 Jahren vor Studieneintritt, außer vorheriges oder begleitendes Basalzellkarzinom bzw. vorheriges kurativ behandeltes *Carcinoma in situ*. 23. Vorgeschichte einer akuten Pankreatitis innerhalb von einem Jahr vor Randomisierung oder medizinische Vorgeschichte einer chronischen Pankreatitis. 24. Vorgeschichte einer chronischen Lebererkrankung, die zu einer schweren Leberfunktionsstörung führte oder eine bestehende akute Lebererkrankung. 25. Bekannte Vorgeschichte einer chronischen Hepatitis B (HBV)- oder chronischen Hepatitis C (HBC)-Infektion. Ein Test auf das Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) und Hepatitis B Kernprotein Antikörper (HBc/anti HBc) wird bei Screening durchgeführt. Sofern der anti-HBc Test positiv ist, muss eine DNA-Test bei Screening durchgeführt werden. Patienten mit positivem HBV-Test dürfen nicht in die Studie eingeschlossen werden. Auch Patienten die positiv auf HBsAg getestet wurden, dürfen an der Studie nicht teilnehmen. Ein Hepatitis C-Test wird bei Screening ebenfalls durchgeführt. 26. Vorgeschichte einer Human Immundefizienz Virus (HIV)-Infektion, außer sie ist zum Zeitpunkt des Screenings mit einer stabilen Dosis einer anti-retroviralen Therapie gut kontrolliert. 27. Eine Störung der gastrointestinalen Funktion, die die Absorption der Studienmedikation substanziell beeinträchtigen könnte (z.B. ulzerative Erkrankungen, unkontrollierter Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Malabsorptionssyndrom, Dünndarm-Resektion oder Magenbypass Operation). 28. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung oder innerhalb von 5-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Halbwertszeiten der Prüfmedikation, je nach dem, was länger ist. 29. Schwangere oder stillende Frauen 30. Gebärfähige **Frauen**, definiert als alle Frauen, die physiologisch im Stande sind schwanger zu werden, es sei denn, sie nutzen während der Dauer der Studienbehandlung und für einen definierten Zeitraum nach Beendigung der Studienbehandlung hoch effektive Methoden der Empfängnisverhütung. Für Asciminib beträgt dieser Zeitraum 3 Tage nach der letzten Dosis; sofern sich lokale Bestimmungen oder lokal genehmigte Gebrauchsinformationen von den im Protokoll genannten Angaben zur Empfängnisverhütung unterscheiden, müssen die längeren Zeiträume eingehalten werden; diese werden entsprechend in den Patienteninformationen genannt. Patienten, die Nilotinib einnehmen, müssen die Anforderungen an die Empfängnisverhütung in den lokal geltenden Verschreibungsinformationen für Nilotinib beachten. Sexuell aktive **Männer**, die die Studienmedikation einnehmen, müssen nicht verhüten. 31. Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation. *Es gibt zusätzliche Eignungskriterien für die optionale TFR-Phase. Diese sind der Übersichtlichkeit halber hier nicht aufgeführt.*
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Der Sponsor der Studie ist: Novartis Pharmaceuticals Corporation Die Studie läuft aktuell noch, die Rekrutierung ist bereits beendet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.09.2025 waren 120 Zentren aus 24 Ländern (82 europäische Zentren, 17 Zentren aus dem asiatischen Raum, 16 Zentren aus dem amerikanischen Raum 2 Zentren in Afrika und 3 Zentren im mittleren Osten) beteiligt. Der erste Patient wurde am 21.11.2022 in die Studie eingeschlossen. Der Datenschnitt für die Interim-Analyse war am 03.09.2024. Der Datenschnitt für die primäre Analyse war am 15.05.2025.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsarme im Verhältnis 1:1: • Arm 1: 80 mg Asciminib QD nüchtern (zwei 40 mg Tabletten; orale Einnahme) • Arm 2: 300 mg Nilotinib BID nüchtern (≙ Tagesdosis von 600 mg; orale Einnahme der Hartkapsel) Dosisanpassungen und Unterbrechungen von Asciminib und Nilotinib aufgrund bestimmter unerwünschter Ereignisse (hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität), sowie Wiederaufnahme der Behandlung erfolgen gemäß einem definiertem Dosis-Anpassungsplan.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine Dosiseskalation über 80 mg Asciminib QD und bei über 300 mg Nilotinib BID ist nicht gestattet. Ein Wechsel der Studienbehandlung während der Behandlungsphase ist nicht gestattet.
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	Primäres Ziel: Vergleich der Sicherheit/Verträglichkeit von 80 mg Asciminib (QD) im Vergleich zu 300 mg Nilotinib (BID) im Hinblick auf die Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der CP (Ph+ CML-CP). Assoziierter Endpunkt: - Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund eines UEs (= unerwünschtes Ereignis)) Sekundäre Wirksamkeitsziele: • Vergleich der Wirksamkeit von Asciminib gegenüber Nilotinib bei und bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten. assoziierte Endpunkte: - MMR zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten - MMR über alle geplanten Erhebungszeitpunkte - MR4.0 und MR4.5 bei und bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten - Vollständige hämatologisches Response bei und bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten - *BCR::ABL1* ≤ 1% bei und bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten - Dauer der MMR, MR4.0 und MR4.5 - Zeit bis zur ersten MMR, MR4.0 und MR4.5 - Zeit bis zum Therapieversagen - Ereignisfreies Überleben - Progressionsfreies Überleben - Gesamtüberleben • Zeit bis zum Behandlungsabbruch nach ausgewählten Abbruchgründen. assoziierter Endpunkt: - Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund ausgewählter Gründe (z.B. Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit, Therapieversagen, Progress, suboptimale Response, Tod) Sekundäre Ziele für Therapiebeurteilungen aus Patientensicht:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung des Effektes von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib im Hinblick auf krankheitsbezogene Symptome, Funktionalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. assoziierter Endpunkt: - Änderung der Gesamt-Scores und individuellen Skalen/Domänen im EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-CML24-Fragebogen gegenüber Baseline Sekundäre Sicherheitsziele: • Charakterisierung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib während der Studienlaufzeit. assoziierter Endpunkt: - Typ, Frequenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen, Dosisänderung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, Änderungen der Laborwerte, die aus den vordefinierten Bereichen fallen, klinisch relevante EKG-Änderungen, sowie weitere Sicherheitsdaten (Vitalzeichen, körperliche Untersuchung) *Weitere explorative Endpunkte für die TFR-Phase sind im Prüfplan gelistet.*
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Amendments 02 (siehe auch Punkt 3b) wurden explorative Ziele der TFR und TRI-Phase und für Biomarker in der TFR-Phase hinzugenommen und die Analysesets für die optionale TFR und TRI-Phase aktualisiert. Es sollte die Eignung für TFR und die Erfolgsraten der TFR bei Patienten untersucht werden, die mit Asciminib als Erstlinientherapie behandelt wurden. Das Amendment 02 erfolgte, nachdem 643 Patienten gescreent worden und 568 Patienten davon randomisiert worden waren. Zudem erfolgte im Rahmen des Amendment 01 eine Klarstellung, dass eine Analyse konkurrierender Risiken für den sekundären Endpunkt „Zeit bis zur ersten MMR/MR4.0/MR4.5“ durchgeführt wird. Das Amendment 01 erfolgte, nachdem 253 Patienten gescreent worden und 202 Patienten davon randomisiert worden waren.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Annahme einer Behandlungs-Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zu Woche 96 lag für Asciminib bei 6,0%. Dies beruhte auf konservativer Rundung der Asciminib-Daten (5,7%) aus der 3L Zulassungsstudie CABL001A2301. Die Annahme einer Behandlungs-Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zu Woche 96 lag für Nilotinib bei 11,73%. Dies beruhte auf Daten aus einem klinischen Studienbericht der Studie NiloDeepR (CAMN107ADE20), der aktuellsten Studie in Deutschland für die Nutzung von Nilotinib bei 1L CML-CP.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Deshalb liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit, die Studienbehandlung aufgrund eines UEs zu Woche 96 für Asciminib und Nilotinib (Vergleichsarm) nicht abzubrechen, bei geschätzten 94% bzw. 88,27%. Die Abbruchraten zu Woche 96 wurden durch die Subtraktion der Behandlungsabbruchrate aufgrund von UEs von der Behandlungsabbruchrate aufgrund aller Ereignisse für Asciminib und Nilotinib berechnet, welche auf 8% bzw. 13% geschätzt wurden. Die Annahmen zur Berechnung der Fallzahl für den primären Endpunkt wurden folgendermaßen zusammengefasst: - Einseitiges Signifikanzlevel mit $\alpha = 0,025$; - Power = 80%; - 94% vs. 88,27% kumulative Wahrscheinlichkeit, die Studienbehandlung aufgrund eines UEs zu Woche 96 für Asciminib bzw. Nilotinib nicht abzubrechen, mit einer Differenz von $\delta = 5,73\%$ - 8% bzw. 13% Abbruchrate zu Woche 96 für Asciminib und Nilotinib - eine Einschlussphase von etwa 96 Wochen zu einem einheitlichen Satz. Die Behandlungsdauer beträgt 96 Wochen. - 1:1 Randomisierung für Asciminib und Nilotinib - Eine formale Interims-Analyse unter Verwendung der „Gamma Family“ Alpha-Ausgabefunktion mit dem Parameter $\gamma = -6$ (Äquivalent zu $\alpha = 0,004$) für die Grenzen, durchgeführt, wenn etwa 70% Abbrüche aufgrund von UEs vorlagen; Diese Annahmen zugrunde legend wurden insgesamt 65 Ereignisse für beide Behandlungsarme benötigt, um $\delta = 5,73\%$ zu Woche 96 nach der ersten Behandlung des letzten Patienten zu detektieren. Es mussten insgesamt 550 Patienten randomisiert werden, um 65 Ereignisse zu beobachten. Die Berechnung der Fallzahl wurde mit der Software EAST Version 6.5 durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen des Amendments 01 (siehe auch Punkt 3b) wurde eine formale Interims-Analyse bei 46 unerwünschten Ereignissen eingeplant, um die Verträglichkeit von Asciminib früh zu beurteilen. Der primäre Endpunkt waren 65 Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Studie sollte fortgeführt werden, unabhängig vom Ergebnis der Interims-Analyse. Das Amendment erfolgte, nachdem 253 Patienten gescreent worden sind und 202 Patienten davon randomisiert wurden. Kriterien für einen Studienabbruch: - Entscheidung des Patienten/Vormundes - Größere Protokollabweichung oder eine andere Protokollabweichung, die ein signifikantes Sicherheitsrisiko für den Patienten bedingt. - Schwangerschaft - Nutzung einer unzulässigen Behandlung - Jede Situation, bei der eine weitere Studienteilnahme ein Sicherheitsrisiko für den Patienten bedeutet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zu jedem Zeitpunkt, falls die Mutation T315I oder eine Mutation mit bekannter Resistenz auf die Studienmedikation gefunden wurde. - Zu jedem Zeitpunkt, falls ein bestätigter Verlust von MMR in zwei aufeinanderfolgenden Tests auftrat. - Im Falle eines Therapieversagens nach ELN-Kriterien.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in dem Verhältnis 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Eine Patienten-Randomisierungsliste wurde über einen *Interactive-Response-Technology* (IRT)-Provider mittels eines validierten Systems erstellt, das automatisch einer Patientennummer eine Randomisierungsnummer zuordnet. Diese Randomisierungsnummern sind den unterschiedlichen Behandlungsarmen zugeordnet, die wiederum Medikationsnummern für Asciminib zugeordnet sind. Eine separate Medikationsliste wurde von bzw. unter der Aufsicht von Novartis Global Clinical Supply mittels eines validierten Systems erstellt, das automatisch den Medikationsnummern in zufälliger Reihenfolge Medikationspackungen, die nur Asciminib und Nilotinib enthalten und die vom globalen Sponsor der Studie gelabelt und verpackt wurden, zuordnet. Das Randomisierungsschema der Teilnehmer wurde geprüft und von einem Mitglied des Randomisierungsbüros genehmigt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert anhand des ELTS-Scores der Patienten (niedrig vs. mittel vs. hoch). Der bei der Diagnose vor der Behandlung mit Hydoxyurea (falls zutreffend) ermittelte Wert wird beim Screening erfasst. Der Wert wurde mit Hilfe des European LeukemiaNet Calculator ermittelt.
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	Die Zuteilung erfolgte zentral über das IRT-System, das vom Prüfarzt bzw. einem vom Prüfarzt autorisierten Mitglied der Prüfgruppe kontaktiert wurde, nachdem der Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte. Der IRT-Provider wies dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die den Patienten mit einem Behandlungsarm verknüpfte. Falls möglich gab der IRT-Provider eine eindeutige Medikamentennummer für die Packung von Asciminib und Nilotinib an, die dem Patienten ausgehändigt werden sollte. Obgleich die Studie unverblindet ist, wurde das Randomisierungsschema streng vertraulich behandelt, um mögliche Einflüsse durch die Kenntnis der Behandlung zu minimieren. (*siehe auch Punkt 10*)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt,	Die Randomisierungsliste wurde vom IRT-Provider erstellt (*siehe auch Punkt 8a*). Die Patienten wurden vom Prüfarzt bzw. einem vom Prüfarzt autorisierten Mitglied der Prüfgruppe in die Studie aufgenommen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte über das IRT-System. Alle Patienten, die die Eignungskriterien erfüllten, wurden vor der ersten Studiendosis über IRT in einen der Behandlungsarme randomisiert. Hierzu kontaktierte der Prüfarzt bzw. ein von ihm autorisiertes Mitglied des Prüfgruppe das IRT und bestätigte die Eignung des Patienten. Das IRT ordnete dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die den Patienten einem Behandlungsarm zuordnete, sowie eine individuelle Medikationsnummer für die erste an den Patienten auszugebene Medikationspackung der Studienmedikation Asciminib und Nilotinib. Die Randomisierungsnummer wurde streng vertraulich behandelt.
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 war unverblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie war unverblindet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Hauptendpunkt ist die Bewertung der Verträglichkeit von Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bei Patienten mit einer neu diagnostizierten CML-CP im Hinblick auf die Dauer bis zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Behandlungsphase. Der primäre Estimand entsprechend dem primären Ziel adressiert die folgende klinische Frage von Interesse: Wie ist die Sicherheit/Verträglichkeit von 80 mg Asciminib QD im Vergleich zu 300 mg Nilotinib BID im Hinblick auf die Dauer bis zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse, wobei der Abbruch der Studienbehandlung aus anderen Gründen als ein konkurrierendes Risikoereignis betrachtet wird; unabhängig von Dosis-Unterbrechungen/Reduktionen, Medikationsfehlern oder der Einnahme von Begleitmedikation. Der formale Vergleich der Dauer bis zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Behandlungsphase für Asciminib vs. Nilotinib wird mittels eines Fall-spezifischen Hazard-Models umgesetzt. Die Gesamtfehlerquote vom Typ I wird auf einem Niveau von 2,5 % kontrolliert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die kumulative Inzidenzkurve wird grafisch dargestellt. Die geschätzte kumulative Inzidenzrate und 95% KI zu bestimmten Zeitpunkten werden für jeden Behandlungsarm dargestellt (Asciminib und Nilotinib). Die kumulative Inzidenzrate zu einem bestimmten Zeitpunkt liefert eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs der Studienbehandlung aufgrund von UEs zu/vor dem bestimmten Zeitpunkt und auch vor dem Auftreten eines nicht-UE-bedingten Abbruchs der Studienbehandlung. Die ursachenspezifische Hazard Ratio für das konkurrierende Risiko wird zusammen mit dem 95%-KI ebenfalls anhand des ursachenspezifischen Hazard-Cox-Regressionsmodells geschätzt. Darüber hinaus wird auch die Analyse mittels Subdistribution-Hazard-Regression durchgeführt. Diese zusätzlichen Analysen werden nur zu Informationszwecken zur Verfügung gestellt. Die Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden nicht für multiples Testen adjustiert, und nominale p-Werte werden, wenn sie angegeben wurden, nur zu beschreibenden Zwecken angegeben. - Analyse der MMR-, MR4.0- und MR4.5-, BCR::ABL1 ≤ 1%-Raten bei und bis zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten Häufigkeit und Prozentsatz der Patienten in den molekularen Response-Kategorien werden für jede geplante Visite dargestellt. Für die Zusammenfassung nach Visiten wird die beste molekulare Response-Kategorie innerhalb eines Teilnehmers bis zu den spezifischen Zeitpunkten verwendet, um die Häufigkeit und den Prozentsatz zu berechnen. Die Ansprechrate für jeden Endpunkt und der zugehörige zweiseitige 95%-KI auf der Grundlage der Clopper-Pearson-Methode werden nach Behandlungsarmen (Asciminib und Nilotinib) dargestellt. Vergleiche des Anteils der Patienten, die die Endpunkte (bei und bis zu den planmäßigen Visiten) für Asciminib im Vergleich zu Nilotinib erreichen, werden mit einem einseitigen stratifizierten Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, der nach dem Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (ELTS-Score) gemäß IRT stratifiziert wird. - Analyse der Dauer der MMR, MR4.0 und MR4.5 Die Dauer der MMR, MR4.0 und MR4.5 wird mit der Kaplan-Meier-Methode (KM) analysiert und in KM-Plots dargestellt. Die geschätzte mediane Dauer zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) sowie der Anteil der Teilnehmer, die bei bestimmten planmäßigen Visiten noch Responder sind, und die zugehörigen 95%igen KIs werden für jeden Behandlungsarm angegeben. - Analyse der Zeit bis zur ersten MMR, MR4.0 und MR4.5 Die geschätzten kumulativen Inzidenzraten inkl. 95%-KI werden für die beiden Behandlungsgruppen für definierte Zeitpunkte angegeben und grafisch dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Analyse des ereignisfreien Überlebens Die geschätzten kumulativen Inzidenzraten inkl. 95%-KI werden für die beiden Behandlungsgruppen für definierte Zeitpunkte angegeben und grafisch dargestellt. - Analyse der Zeit-bis-zum-Ereignis-Endpunkte (Zeit bis zum Therapieversagen, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) Für jeden Endpunkt wird die Zeit bis zu dem Ereignis unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode (KM), Kaplan-Meier Kurven, Mediane und 95%-KI der Mediane geschätzt. Die Hazard Ratio zwischen den beiden Behandlungsarmen wird zusammen mit dem 95%-KI unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells berechnet. Der mit Hilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests ermittelte deskriptive p-Wert wird ebenfalls angegeben. Der Stratifizierungsfaktor ist der Behandlungsarm. - Analyse der Dauer bis zum Behandlungsabbruch aufgrund ausgewählter Gründe Die geschätzten kumulativen Inzidenzraten inkl. 95%-KI werden für die beiden Behandlungsgruppen für definierte Zeitpunkte angegeben und grafisch dargestellt. Der Vergleich der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund ausgewählter Gründe für Asciminib versus Nilotinib wird über das ursachenspezifische Hazard-Modell für das Ereignis von Interesse durchgeführt. Der deskriptive p-Wert und das Hazard Ratio zwischen den beiden Behandlungsarmen werden zusammen mit dem 95%-KI berechnet. Sicherheitsanalysen: - Die Analysen erfolgt mit dem Safety Set (SAF). - Der mit dem sekundären Sicherheitsziel assoziierte Endpunkt beinhaltet Art, Häufigkeit und Schweregrad des unerwünschten Ereignisses, Dosisänderung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, Änderungen bei Laborwerten, die aus vorbestimmten Bereichen fallen und klinisch bedeutsame EKG-Veränderungen und andere Sicherheitsdaten (Vitalzeichen, körperliche Untersuchung).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen:** Subgruppenanalysen zur Ermittlung der Erfolgsrate der behandlungsfreien Remission werden auf Basis der Behandlungsdauer der Teilnehmer und der Dauer der anhaltenden MR4,5-Remission für die behandlungsfreie Remission-Eignung durchgeführt, wenn die Anzahl der Patienten in den Subgruppen-Kategorien ausreichend ist. Um die Homogenität der Behandlungswirkung zu untersuchen, werden explorative Subgruppenanalysen zur Beurteilung des Einflusses

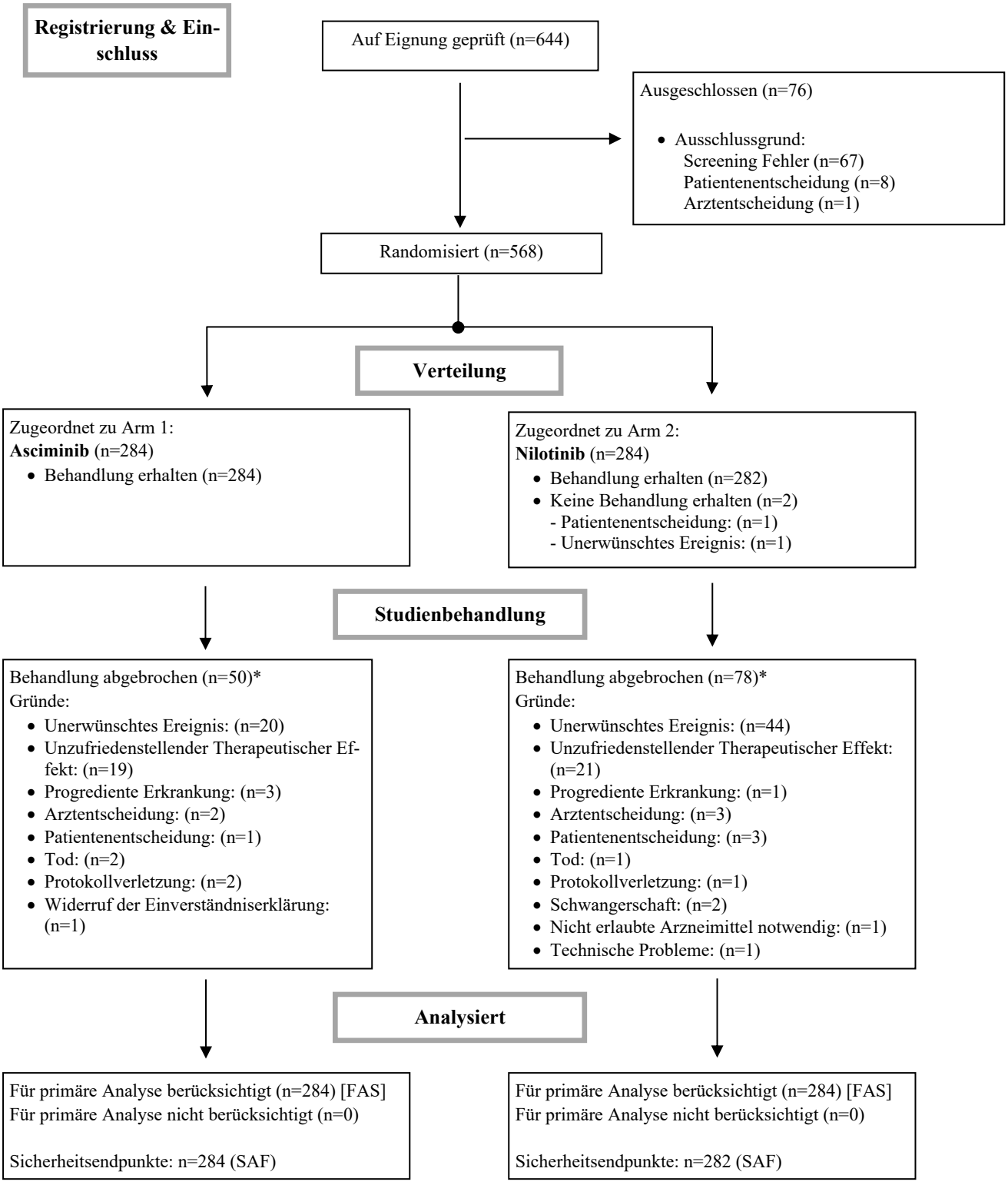
<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>von Faktoren wie ELTS-Score (niedrig vs. mittel vs. Hoch), Geschlecht, Ethnie, Alter und geographische Region auf den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt.
Die Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden nicht für multiples Testen adjustiert, und nominale p-Werte werden, wenn sie angegeben werden, nur zu beschreibenden Zwecken angegeben.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>a) Randomisierung insgesamt: 568 Patienten
Asciminib-Arm: 284 Patienten;
Nilotinib-Arm: 284 Patienten;

b + c) Tatsächlich behandelt und für primäres Zielkriterium analysiert:
Asciminib-Arm: 284 Patienten;
Nilotinib-Arm: 282 Patienten;</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Nach Randomisierung ausgeschiedene Patienten
<table>
<tr><td><u>Asciminib-Arm: 50</u></td><td>Nilotinib-Arm: 78</td></tr>
<tr><td><u>Vor Behandlung: 0</u></td><td><u>Vor Behandlung: 2:</u>
- Patientenentscheidung: 1
- Unerwünschtes Ereignis: 1</td></tr>
<tr><td><u>Nach Behandlungsbeginn: 50*</u>
<u>[davon: Vor Woche 48: 31;</u>
<u>Zwischen Woche 48 & 96: 16, in bzw. nach Woche 96: 3]:</u>
- Unerwünschtes Ereignis: 20
- Unzufriedenstellender therapeutischer Effekt: 19
- Progrediente Erkrankung: 3
- Arztentscheidung: 2
- Patientenentscheidung: 1
- Tod: 2
- Protokollverletzung: 2
- Widerruf der Einverständniserklärung: 1</td><td><u>Nach Behandlungsbeginn: 78*</u>
<u>[davon: Vor Woche 48: 54;</u>
<u>Zwischen Woche 48 & 96: 23, in bzw. nach Woche 96: 1]:</u>
- Unerwünschtes Ereignis: 44
- Unzufriedenstellender therapeutischer Effekt: 21
- Progrediente Erkrankung: 1
- Arztentscheidung: 3
- Patientenentscheidung: 3
- Tod: 1
- Protokollverletzung: 1
- Schwangerschaft: 2
- nicht erlaubte Medikamente notwendig: 1</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Technische Probleme: 1 ** Primärer klinischer Studienbericht vom 15.05.2025*
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 21.11.2022 Datenschnitt Interim-Analyse zum 03.09.2024. Datenschnitt primäre Analyse zum 15.05.2025. Studienende/Nachverfolgung: ca. August 2031 Der letzte eingeschlossene Patient bekam am 11.06.2024 die erste Dosis seiner Studienmedikation (LPFT).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch; die Rekrutierung ist beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT 2010 Flussdiagramm



* *Primärer klinischer Studienbericht vom 15.05.2025*

Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ASCEMBL

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 ≤ ULN auf ≤ 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	Einschlusskriterien: • 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. Ausschlusskriterien: • 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). • Anamnestische 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 Studiendurchführung	• 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
		Dauer der Behandlung 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. Begleitmedikation 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 Dosisanpassungen 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 ≥ 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. Beendigung der Studienmedikation 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 angehalten 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}, AUC0-12h, 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 Zusammenhanges der Mutationen bezüglich molekularem und zytogenetischem Ansprechen von Asciminib im Vergleich zu Bosutinib (Bestimmung der *BCR::ABL1*-Genmutationen durch Sanger-Sequenzierung zu Woche 1 Tag 1, bei bestätigtem Verlust des molekularen Ansprechens und/oder am Behandlungsende).

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 • Knochenmarkaspirate für zytogenetische Analysen: 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 • Hämatologische Untersuchungen: 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. Sicherheit 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. Sicherstellung der Datenqualität 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 *BCR::ABL1*-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 Prüfärzten 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 Behandlungdauern 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 Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Tests mit der im CRF angegebenen Stratifizierung (MCyR vs kein MCyR zu Studienbeginn) ○ Wiederholung des Cochrane-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 Cochrane-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. Fünftlinie ○ 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.

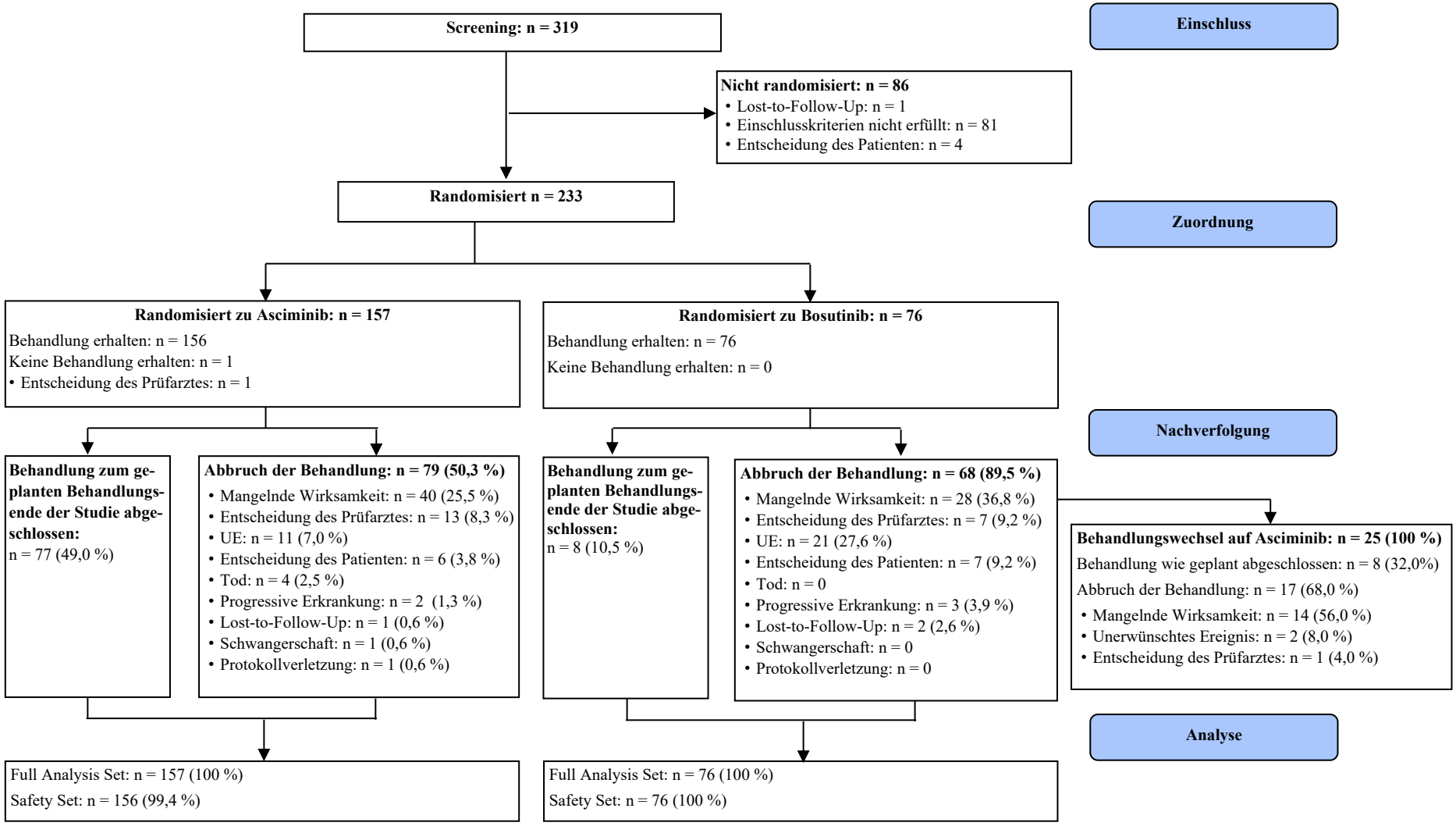


Abbildung 4-786 (Anhang): Patientenfluss der Studie ASCEMBL (Datenschnitt vom 22.03.2023)

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. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-261 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CABL001J12301 (ASC4FIRST)**

Studie: CABL001J12301 (ASC4FIRST)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Zusätzliche Analysen (siehe separater Anhang 4-G zu Modul 4)	B

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 wurde randomisiert durchgeführt, die Randomisierung ist im Detail beschrieben. [A]

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis von Stratifzierungsfaktoren, um die Gruppenverteilung hinsichtlich möglicher Komorbiditäten und Baseline Charakteristika auszubalancieren. Um sicherzustellen, dass die Behandlungszuordnung unvoreingenommen und verdeckt war erfolgte die Randomisierung mittels IRT [A]. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat gemäß den Daten aus IRT erzeugt. [A]

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT. [A]

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen (z. B. Einnahme von Asciminib einmal täglich nüchtern vs. Einnahme von Imatinib zu einer Mahlzeit oder Nilotinib zweimal täglich) ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität *per se* zu bewerten, sondern betrifft vor allem die patientenberichteten subjektiven Endpunkte. Ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung liegt somit nur endpunktspezifisch und nicht auf Studienebene vor. [A]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen (z. B. Einnahme von Asciminib einmal täglich nüchtern vs. Einnahme von Imatinib zu einer Mahlzeit oder Nilotinib zweimal täglich) ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität *per se* zu bewerten, sondern betrifft vor allem die patientenberichteten subjektiven Endpunkte. Ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung liegt somit nur endpunktspezifisch und nicht auf Studienebene vor. [A]

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Der primäre Endpunkt ist hinreichend im Ergebnisteil beschrieben, es werden alle vorab definierten Endpunkte berichtet. Studienprotokoll und Studienbericht stimmen hinsichtlich der geplanten und durchgeführten Analysen überein. Die angestrebte Fallzahl wurde erreicht und entsprechend den geplanten Analysen ausgewertet. Auch statistisch nicht signifikante Ergebnisse werden berichtet. [A]

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Da Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie) bzw. Behandlungsabbruch vor Woche 48 bzw. 96 in den Analysen berücksichtigt und als non-Responder betrachtet wurden (siehe auch Bewertung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Endpunkte), ist diesbezüglich ein Verzerrungspotential auszuschließen. Der Patientenfluss ist klar beschrieben. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die Definition und Berücksichtigung der Estimanden für die primären und sekundären Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial durch antizipierte Störfaktoren minimiert. Das randomisierte, aktive Komparator Studiendesign minimiert das Risiko eines operativen Bias, da Asciminib mit sämtlichen der empfohlenen Erstlinien-Therapieoptionen verglichen wurde, anstatt mit einer einzelnen vordefinierten Therapie; somit wurde zudem ein Selektions-Bias aufgrund der Intoleranz bzgl. spezifischer TKIs reduziert.

Zusammenfassend:
Die Studie CABL001J12301 wurde randomisiert durchgeführt.
Die Randomisierungssequenz wurde adäquat gemäß den Daten aus IRT erzeugt.
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die fehlende Verblindung ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität *per se* zu bewerten, sondern betrifft vor allem die patientenberichteten subjektiven Endpunkte. Ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung liegt somit nur endpunktspezifisch und nicht auf Studienebene vor. [A]
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. [A]

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Wirksamkeitsendpunkt wurde jedoch objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe, Protokollverletzungen und Lost-to-Follow-up-Patienten sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde objektiv ermittelt und unterlag somit keiner subjektiven Interpretation.
Es gibt weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. [A]

Morbidität

Endpunkt: Ansprechen (MMR zu Woche 48 bzw. 96 und MR4,0/MR4,5[a])

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden jedoch objektiv über Standard-Laborparameter ermittelt und unterlagen keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie) bzw. Behandlungsabbruch vor Woche 48 bzw. 96 wurden in den Analysen berücksichtigt und als non-Responder betrachtet. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe, Protokollverletzungen und Lost-to-Follow-up-Patienten sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. Durch die Definition und Berücksichtigung der Estimanden für die primären und sekundären Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial durch antizipierte Störfaktoren minimiert. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden objektiv über Standard-Laborparameter ermittelt und unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation.
Es gibt weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
Durch die Definition und Berücksichtigung der Estimanden für die primären und sekundären Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial durch antizipierte Störfaktoren minimiert. [A]

Endpunkt: Therapieversagen (Zeit bis zum Therapieversagen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterliegt jedoch keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Therapieversagen wurde gemäß ELN-Leitlinie bestimmt. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde jedoch objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe, Protokollverletzungen und Lost-to-Follow-up-Patienten sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben[a]

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde jedoch objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe, Protokollverletzungen und Lost-to-Follow-up-Patienten sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

Endpunkt: Versagensfreies Überleben[a]

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurden objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe, Protokollverletzungen und Lost-to-Follow-up-Patienten sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

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. Der Wirksamkeitsendpunkt wurden jedoch objektiv über Standard-Laborparameter ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe, Protokollverletzungen und Lost-to-Follow-up-Patienten sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

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]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Endpunkt: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Endpunkt: Symptomskalen des EORTC QLQ-CML24

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Lebensqualität

Endpunkt: Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Endpunkt: Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-CML24

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Verträglichkeit

Endpunkt: Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACIT-GP5 Item

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Endpunkt: Patientenberichtete symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE®

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkte unterliegt jedoch keiner subjektiven Interpretation. Schweregrade unerwünschter Ereignisse, Laborwerte, EKG und weitere klinische Daten zur Erfassung der Patientensicherheit sind konkret definiert und haben definierte Grenzwerte und Normbereiche. [A]

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 (SAF), dieses beinhaltet alle Patienten, die eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Das SAF entspricht nahezu dem FAS. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. [A]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. [A]

[a] ergänzend dargestellt

Tabelle 4-262 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CABL001J12302 (ASC4START)**

Studie: CABL001J12302 (ASC4START)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A

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 wurde randomisiert durchgeführt, die Randomisierung ist im Detail beschrieben. [A]

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis von Stratifzierungsfaktoren, um die Gruppenverteilung hinsichtlich möglicher Komorbiditäten und Baseline Charakteristika auszubalancieren., Um sicherzustellen, dass die Behandlungszuordnung unvoreingenommen und verdeckt war erfolgte die Randomisierung mittels IRT [A]. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat gemäß den Daten aus IRT erzeugt. [A]

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT. [A]

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.
Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen (z. B. Einnahme von Asciminib einmal täglich nüchtern vs. Einnahme von Nilotinib zweimal täglich) ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität *per se* zu bewerten, sondern betrifft vor allem die patientenberichteten subjektiven Endpunkte. Ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung liegt somit nur endpunktspezifisch und nicht auf Studienebene vor. [A]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen (z. B. Einnahme von Asciminib einmal täglich nüchtern vs. Einnahme von Nilotinib zweimal täglich) ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität *per se* zu bewerten, sondern betrifft vor allem die patientenberichteten subjektiven Endpunkte. Ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung liegt somit nur endpunktspezifisch und nicht auf Studienebene vor. [A]

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. Der primäre Endpunkt wird in einer ersten Auswertung beschrieben, es werden alle vorab definierten Endpunkte ausgewertet. Die angestrebte Fallzahl wurde erreicht und entsprechend den geplanten Analysen ausgewertet. Auch statistisch nicht signifikante Ergebnisse werden berichtet. [A]

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Da Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie) bzw. Behandlungsabbruch vor Woche 48 bzw. 96 in den Analysen berücksichtigt und als non-Responder betrachtet wurden (siehe auch Bewertung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Endpunkte), ist diesbezüglich ein Verzerrungspotential auszuschließen. Der Patientenfluss ist klar beschrieben. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die Definition und Berücksichtigung der Estimanden für die primären und sekundären Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial durch antizipierte Störfaktoren minimiert. Das randomisierte, aktive Komparator Studiendesign minimiert das Risiko eines operativen Bias, Asciminib wurde mit einer Nilotinib-Therapie verglichen.

Zusammenfassend:
Die Studie CABL001J12302 wurde randomisiert durchgeführt.
Die Randomisierungssequenz wurde adäquat gemäß den Daten aus IRT erzeugt.
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die fehlende Verblindung ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität *per se* zu bewerten, sondern betrifft vor allem die patientenberichteten subjektiven Endpunkte. Ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung liegt somit nur endpunktspezifisch und nicht auf Studienebene vor. [A]
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. [A]

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Mortalität wurde jedoch objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

6. 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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe und Protokollverletzungen sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

7. 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]

8. 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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Mortalität wurde objektiv ermittelt und unterlag somit keiner subjektiven Interpretation.
Es gibt weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. [A]

Morbidität

Endpunkt: Ansprechen (MMR zu Woche 48 bzw. 96 und MR4,0/MR4,5[a])

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Das Ansprechen wurde zudem durch ein unabhängiges Reviewkommittee bewertet. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Patienten mit Therapieversagen (Kriterien gemäß ELN-Leitlinie) bzw. Behandlungsabbruch vor Woche 48 bzw. 96 wurden in den Analysen berücksichtigt und als non-Responder betrachtet. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe und Protokollverletzungen sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. Durch die Definition und Berücksichtigung der Estimanden für die primären und sekundären Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial durch antizipierte Störfaktoren minimiert. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Das Ansprechen wurde zudem durch ein unabhängiges Reviewkommittee bewertet. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde objektiv ermittelt und unterlag somit keiner subjektiven Interpretation.
Es gibt weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
Durch die Definition und Berücksichtigung der Estimanden für die primären und sekundären Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial durch antizipierte Störfaktoren minimiert. [A]

Endpunkt: Therapieversagen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde jedoch objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Therapieversagen wurde gemäß ELN-Leitlinie bestimmt. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde jedoch objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe und Protokollverletzungen sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben[a]

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde jedoch objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe und Protokollverletzungen sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

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. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde jedoch objektiv ermittelt und unterlag keiner subjektiven Interpretation. [A]

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, dieses beinhaltet alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. Etwaige Abbruchgründe und Protokollverletzungen sind beschrieben, diese traten lediglich in nicht relevanter Anzahl auf. [A]

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]

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. Die Angaben sind plausibel und konsistent, die statistischen Verfahren adäquat. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. 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]

Endpunkt: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. [A]

Endpunkt: Symptomskalen des EORTC QLQ-CML24

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. [A]

Lebensqualität

Endpunkt: Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt[B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. [A]

Endpunkt: Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-CML24

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. [A]

Verträglichkeit

Endpunkt: Patientenberichtete Einschränkung durch UE gemäß FACT-GP5 Item

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Endpunkt: Patientenberichtete symptomatische UE gemäß PRO-CTCAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. [A]

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 waren vor allem zu Baseline sehr niedrig. Hierfür wurden jedoch geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. [B]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; jedoch unterliegt der Endpunkt einer subjektiven Interpretation, die durch die fehlende Verblindung zusätzlich erhöht worden sein könnte. Zusätzlich sind die Ergebnisse durch den hohen Anteil an Patienten, die für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten mit Vorsicht zu betrachten. [A]

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkte unterliegt jedoch keiner subjektiven Interpretation. Schweregrade unerwünschter Ereignisse, Laborwerte, EKG und weitere klinische Daten zur Erfassung der Patientensicherheit sind konkret definiert und haben definierte Grenzwerte und Normbereiche. [A]

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, dieses beinhaltet alle Patienten, die eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Das SAF entspricht nahezu dem FAS. Das ITT-Prinzip gilt somit als adäquat umgesetzt. [A]

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]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden regelmäßig zu Ihrem Gesundheitszustand befragt und UEs wurden auch während den Visiten durch körperliche Untersuchung, Labortests und andere Untersuchungen erfasst. Patientenberichtete Endpunkte unterliegen inhärent einem gewissen Bias, der durch die fehlende Verblindung erhöht worden sein könnte. [A]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Der Endpunkt unterlag keiner subjektiven Interpretation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. [A]

[a] ergänzend dargestellt

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 Patientenanzahlen 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: