

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asciminib (Scemblix®)

Novarits Pharma GmbH

Modul 4 B

*Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver
chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase
(Ph+ CML-CP) mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib
resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet
sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Metaanalysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	60
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60

4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	61
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	67
4.3.2	Weitere Unterlagen	69
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	78
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	78
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	78
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	81
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	83
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	84
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	86
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	94
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.1	Mortalität (Todesfälle) – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.2	MMR – weitere Untersuchungen	97
4.3.2.3.3.3	UE – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	106
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	106
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	106
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	107
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	118
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	119
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	119
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	119
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	120

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	120
4.6	Referenzliste.....	121
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Recherche	125
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	131
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	134
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	136
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	151
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	169

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der MMR-Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation – Responderanalyse	20
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der MMR-Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation – Kaplan-Meier-Analyse	21
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der weiteren Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation	22
Tabelle 4-5: Charakterisierung der Studienpopulationen	23
Tabelle 4-6: Dauer der Exposition gegenüber Asciminib	25
Tabelle 4-7: Ergebnisse für die Endpunkte „Mortalität (Todesfälle) und „MMR“	25
Tabelle 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“	26
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	32
Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte Endpunkte	40
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	65
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	68
Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	68
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	71
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	72
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	72
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	75
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-42: Relevante Analysepopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-43: Patientendisposition – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-45: Vorbehandlung mit TKI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	95
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Mortalität (Todesfälle)“ – weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „MMR“ – weitere Untersuchungen	97
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „MMR pro Zeitpunkt“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MMR (Wochen)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des ersten MMR (Wochen)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „UE“ – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Gesamtraten“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der MMR-Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation – Responderanalyse.....	110
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der MMR-Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation – Kaplan-Meier-Analyse	111
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der weiteren Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation	112
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	113
Tabelle 4-64: Dauer der Exposition gegenüber Asciminib	115
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Endpunkte „Mortalität (Todesfälle) und „MMR“	115
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“	116

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	119
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CABL001X2101 (TREND) ^a	152
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	170

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche schwere UE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)	27
Abbildung 2: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche SUE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)	27
Abbildung 3: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)	28
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 5: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	66
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Abbildung 7: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche schwere UE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)	117
Abbildung 8: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche SUE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)	117
Abbildung 9: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)	118

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCR::ABL1	<i>Breakpoint Cluster Region Abelson-Genl</i>
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
b.i.d.	zweimal täglich (<i>bis in die</i>)
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (<i>Complete Cytogenetic Response</i>)
CHM	Komplettes hämatologisches Ansprechen (<i>Complete Hematologic Response</i>)
CML-AP	Chronische myeloische Leukämie in der akzelerierten Phase
CML-BP	Chronische myeloische Leukämie in der Blastenphase
CML-CP	Chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FPFV	<i>First Patient First Visit</i>

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LPLV	<i>Last Patient Last Visit</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (<i>Major Molecular Response</i>)
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MR	Molekulares Ansprechen (<i>Molecular Response</i>)
PFS	<i>Progression-free Survival</i>
PK	Pharmakokinetik
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
Ph+ CML-CP	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
q.d.	einmal täglich (<i>quaque die</i>)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RQ-PCR	<i>real-time</i> quantitative Polymerase-Kettenreaktion
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes UE
SZT	Stammzelltransplantation
T315I	Threonin zu Isoleucin an Position 315
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	<i>World Health Organization</i>
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind

unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 soll der medizinische Zusatznutzen von Asciminib (Scemblix®) bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind, bewertet werden.

Datenquellen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnten weder RCT noch nicht-randomisierte vergleichende Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. Daher erfolgte die Einschätzung des Zusatznutzens auf Grundlage der zulassungsbegründenden Dosisescalationsstudie CABL001X2101 als bestmögliche verfügbare Evidenz. Die Studie CABL001X2101 ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-I-Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind	Andere Patientenpopulationen
2	Intervention	Asciminib in einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Ponatinib in einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation, gefolgt von allogener SZT	Andere Vergleichstherapien
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einer der genannten relevanten Endpunktkategorien
5	Studientyp	RCT, Metaanalysen von RCT. Falls diese Studientypen nicht verfügbar sind: nicht-kontrollierte vergleichende oder einarmige interventionelle klinische Studien	Andere Studientypen, z.B. 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	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	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

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

Für die offene, multizentrische, einarmige Phase-I-Studie CABL001X2101 erfolgte eine beschreibende Diskussion einzelner Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. Da Ergebnisse einarmiger Studien als potenziell hoch verzerrt angesehen werden, erfolgte keine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie Endpunktebene.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils den relevanten Studiendokumenten (Statistischer Analyseplan [SAP] und Studienbericht) entnommen und sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die Studie CABL001X2101, auf der die Zulassung von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert, wurde nach ICH GCP-Standards für klinische Prüfungen durchgeführt. Die Studie wurde auf Basis der Angaben des Studienprotokolls sowie des Studienberichts

beschrieben. Bei dieser Studie handelt es sich gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“. Die Studie wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Asciminib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP) mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind, gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Zur Einschätzung des medizinischen Zusatznutzens von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet werden aufgrund der vorhandenen Evidenz die Ergebnisse der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-I-Studie CABL001X2101 herangezogen.

Insgesamt wurden 70 Patienten mit CML-CP, die eine T315I-Mutation aufweisen, in die Studie aufgenommen und mit Asciminib als Monotherapie in 10 Dosisstufen (10 bis 200 mg b.i.d. und 80 bis 200 mg q.d.) behandelt. Von diesen 70 Patienten wurden 59 in speziellen Titrationsgruppen in die folgenden drei Kohorten aufgenommen: 150 mg b.i.d. (n = 5), 160 mg b.i.d. (n = 6), 200 mg b.i.d. (n = 48). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der **48 Patienten mit Dosisstufe 200 mg b.i.d. berichtet**.

Eine prädefinierte primäre Analyse der Studiendaten wurde vorgenommen, nachdem alle Patienten mit Asciminib als Monotherapie sechs Behandlungszyklen und die 24-Wochen-Wirksamkeitserhebung abgeschlossen hatten (Datenschnitt am 02. April 2020). Die finale Analyse erfolgte nach Studienende (LPLV am 14. März 2023). Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf den Ergebnissen des finalen Datenschnitts, die Ergebnisse des primären Datenschnitts werden der Vollständigkeit halber im Fließtext erwähnt.

Je nach Verfügbarkeit der Analysen werden Ergebnisse des *Full Analysis Set* (n = 48) bzw. des *T315I-Mutation Analysis Set* (n = 45) sowie des *Safety Set* (n = 48) gezeigt (siehe Tabelle 4-42), jeweils für die Patienten mit CML-CP und einer T315I-Mutation zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung. Diese Patientenpopulation enthält Patienten mit und ohne Ponatinib-Vorthherapie. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten **ohne Ponatinib-Vorthherapie für eine Behandlung mit Ponatinib nicht geeignet sind**, da eine bereits etablierte Therapieoption gegenüber der Studienmedikation bei der Therapieauswahl präferiert worden wäre. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die Patienten **mit Ponatinib-Vorthherapie Ponatinib nicht vertrauen haben oder gegenüber Ponatinib resistent sind**. Somit entspricht die Studienpopulation der Studie CABL001X2101 der Labelpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei den 48 Patienten, die mit Asciminib 200 mg b.i.d. behandelt wurden, der empfohlenen Standardddosis für die T315I-Population, betrug die mediane Dauer der Exposition 69,8 Wochen zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse war die mediane Exposition auf 181,7 Wochen angewachsen, 83,3 % der Patienten waren mindestens 24 Wochen lang exponiert.

Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 55,3 Jahren (Minimum-Maximum: 22-86 Jahre), wobei knapp 70,0 % der Patienten zwischen 18 und ≤ 65 Jahre alt waren. Die Mehrheit der Patienten war männlich (77,1 %) und weiß (58,3 %). Der ECOG-Wert lag bei 0 (75,0 %) oder 1 (25,0 %).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der Studie CAL001X2101 lassen sich für den Anteil der Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation wie folgt zusammenfassen:

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie CABL001X2101 traten im Behandlungsarm mit Asciminib 200 mg b.i.d. während der Behandlung mit der Studienmedikation zwei Todesfälle auf: Ein Patient starb aufgrund einer COVID-19 Lungenentzündung, ein weiterer erlitt einen Myokardinfarkt. In beiden Fällen wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt (siehe Tabelle 4-4).

Ergebnisse zur Morbidität

MMR

Von den 48 Patienten mit CML-CP, die die T315I-Mutation aufwiesen und mit einer Dosis von 200 mg b.i.d. behandelt wurden, wurden insgesamt 45 Patienten in die T315I-Mutationsanalyse (*T315I-Mutation Analysis Set*) aufgenommen. Gründe für die Nichtaufnahme waren atypische Transkripte bei Studienbeginn.

Das MMR wurde von 24/45 (53,3 %) Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt bis zum Stichtag der endgültigen Analyse erreicht, verglichen mit 22/45 (48,9 %) Patienten innerhalb des Zeitraums bis zur Primäranalyse nach 24 Wochen. Der geschätzte KM-Anteil der Patienten, die das erste MMR nach 96 Wochen beibehielten, betrug 86,0 % (95 % KI: 71,9 %; 100,0 %) und blieb bis Woche 144 stabil.

Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zum ersten MMR bei den 22 Patienten mit CML-CP im *T315I-Mutation Analysis Set*, die zum Stichtag der Primäranalyse ein MMR erreichten, 12,2 Wochen. Bei den 24 Patienten mit CML-CP im *T315I-Mutation Analysis Set*, die bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse zu irgendeinem Zeitpunkt ein MMR erreichten, war die mediane Zeit bis zum ersten MMR mit 16,2 Wochen länger und reichte von 16 bis 264 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Asciminib; dies deutet darauf hin, dass es späte Responder gab.

Bemerkenswert ist, dass die meisten Patienten mit T315I-Mutation unter Asciminib 200 mg b.i.d. ein MMR recht schnell erreichen, was laut Leitlinie einen positiven Prädiktor für eine günstige Langzeitprognose darstellt. Zudem war der Anteil der Patienten, die das erste MMR nach 96 Wochen beibehielten, in der Analyse mit 86,0 % sehr hoch und blieb stabil bis Woche 144, was eindrucksvoll die Wirksamkeit von Asciminib im Langzeitverlauf hervorhebt.

Die Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt MMR sind separat in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Alle 48 Patienten hatten mindestens ein UE während der Studie (siehe Tabelle 4-4).

Die häufigsten UE jeden Grades waren Ermüdung, erhöhte Lipase, Diarrhoe, Übelkeit, COVID-19, Husten, Arthralgie, Kopfschmerzen, Erbrechen und erhöhte Alaninaminotransferase (jeweils waren $\geq 20\%$ aller Patienten betroffen). Die häufigsten schweren UE (Grad ≥ 3) waren erhöhte Lipase und Thrombozytopenie (jeweils waren $\geq 10\%$ aller Patienten betroffen).

SUE wurden für 14/48 (29,2 %) Patienten gemeldet, wobei die meisten (11/48; 22,9 %) SUEs vom Grad ≥ 3 hatten. Insgesamt häuften sich spezifische SUE nicht; kein Ereignis wurde bei mehr als zwei Patienten gemeldet.

Ein Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE trat bei 5/48 (10,4 %) Patienten auf; bei zwei Patienten aufgrund einer COVID-19 Lungenentzündung, bei jeweils einem Patienten aufgrund von Panzytopenie, Thrombozytose, erhöhter Lipase, verringerter Neutrophilenzahl, verminderter Thrombozytenzahl.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der MMR-Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation – Responderanalyse

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 45
Morbidität – MMR	
Responderanalyse – n (%)	
MMR insgesamt	24 (53,3)
MMR bis Woche 24 [90 %-KI]	17 (37,8) [23,8; 53,5]
MMR pro Zeitpunkt	
MMR zu Woche 48 – n*	45
ja	16 (35,6)
nein	29 (64,4)
MMR zu Woche 108 – n*	44
ja	15 (34,1)
nein	29 (65,9)
MMR zu Woche 156 – n*	45
ja	13 (28,9)
nein	32 (71,1)
MMR zu Woche 216 – n*	44
ja	11 (25,0)
nein	33 (75,0)
n*: Anzahl der Patienten mit MMR-Erhebung zum Zeitpunkt der Visite oder die vor der Visite die Studienbehandlung abgebrochen haben KI: Konfidenzintervall, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response) Das 90 %-Konfidenzintervall wurde mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet. a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.2.3.3	

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der MMR-Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation – Kaplan-Meier-Analyse

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 45
Morbidität – MMR	
Kaplan-Meier-Analyse	
Anzahl Patienten mit MMR	24
Anzahl Ereignisse/Zensiert	4/20
Median [95 %-KI]	NA (NA; NA)
25. – 75. Perzentile	NA – NA
Zeit bis zum ersten MMR (Wochen) – Kaplan-Meier-Analyse	
Anzahl Patienten mit MMR	24
Mittelwert (SD)	35,3 (59,14)
Median	16,2
Q1 – Q3	8,1 – 24,12
Min – Max	4 – 264
Dauer des ersten MMR (Wochen) – Kaplan-Meier-Analyse	
Geschätzte Rate [95 %-KI] bei	
24 Wochen	96 [87,3; 100]
48 Wochen	91 [79,3; 100]
96 Wochen	86 [71,9; 100]
144 Wochen	86 [71,9; 100]
216 Wochen	81 [63,9; 97,9]
KI: Konfidenzintervall, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), SD: Standardabweichung (standard deviation) a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.2.3.3	

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der weiteren Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Mortalität	
Todesfälle – n (%)	2 (4,2)
Nebenwirkungen	
Jegliche UE	48 (100)
Jegliche schwere UE (Grad ≥ 3)	29 (60,4)
Jegliche SUE	14 (29,2)
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	5 (10,4)
Jegliche UE, die zu Dosisanpassung/-unterbrechung führten	21 (43,8)
Jegliche UE, die eine weitere Therapie erforderlich machten	39 (81,3)
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	
a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.2.3.3	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Wirksamkeit von Asciminib bei Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation zeigt sich in den präsentierten Morbiditätsendpunkten. Die Analysen deuten darauf hin, dass diejenigen Patienten, die ein MMR erreichen, im Langzeitverlauf mit stabilem Ansprechen weiterleben und keine Krankheitsprogression erleben bzw. die Blastenkrise vermieden werden kann, was einen wichtigen Therapieerfolg – speziell in dieser vulnerablen Patientenpopulation – darstellt.

Die Bewertung der unter Asciminib aufgetretenen UE zeigt, dass die Behandlung in allen als Monotherapie getesteten Dosierungen (10 mg bis 200 mg b.i.d. und 80 mg bis 200 mg q.d.) sicher, verträglich und vergleichbar war, auch bei Patienten mit CML-CP mit T315I-Mutation, die mit 200 mg b.i.d. behandelt wurden. Dies spricht für eine insgesamt gute Verträglichkeit bei einem breiten therapeutischen Fenster. Im Vergleich zu der für CML-Patienten ohne T315I-Mutation empfohlenen Dosis von 40 mg b.i.d. zeigte die bei T315I-positiver CML empfohlene Dosis von 200 mg b.i.d. keine neuen oder sich verschlechternden Sicherheitsbefunde. In einer so stark vorbehandelten Patientenpopulation ohne vergleichbare Behandlungsmöglichkeiten ist Asciminib ein gut verträglicher TKI.

Die Gesamtdaten der Studie unterstützen den Einsatz von Asciminib als wirksame und sichere therapeutische Option für stark vorbehandelte CML-Patienten, einschließlich der Patienten mit T315I-Mutation. Bei dieser Patientengruppe besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an alternativen Therapien, wenn eine Behandlung mit Alternativen wie Ponatinib nicht mehr in Frage kommt. Asciminib stellt die derzeit einzige Therapieoption für eine Patientenpopulation, für die keinerlei Behandlungsmöglichkeiten mit ähnlicher positiver Langzeitprognose bei gleichzeitig hoher Sicherheit zur Verfügung steht, dar. Diesen Patienten verbleibt sonst nachrangig lediglich die Therapieoption einer allogenen Stammzelltransplantation, die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht und nicht für alle Patienten aufgrund ihres

zugrunde liegenden Gesundheitszustands in Frage kommt. Ohne eine spezifische Therapie endet die Erkrankung üblicherweise in der Blastenkrise, welche innerhalb von drei bis sechs Monaten einer tödlich verlaufenden akuten Leukämie entspricht.

Einordnung der Ergebnisse der Studie CABL001X2101 in die Asciminib-Daten nach Therapiesituationen

Um die Ergebnisse der Patienten mit T315I aus der Studie CABL001X2101 mit den Ergebnissen der Patienten aus unterschiedlichen Therapiesituationen (neu diagnostizierte CML bis hin zur Behandlung nach mindestens zwei Vortherapien) vergleichen zu können, sind im Folgenden zusätzlich die Patientencharakteristika, Expositionsdauer sowie relevante Endpunkte aus den Studien ASC4FIRST, ASC4START, ASC2ESCALATE und ASCSEMBL dargestellt (Studiendaten siehe Modul 5).

Tabelle 4-5: Charakterisierung der Studienpopulationen

Patienten- charakteristika	Studien				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCSEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023 N=48
Alter (Jahre)					
N	201	284	101	157	48
Mittelwert (SD)	50,8 (15,38)	48,3 (14,7)	51,2 (16,91)	51,0 (13,49)	55,3 (15,45)
Median	52,0	49,0	50,0	52,0	56,5
Spanne (Min - Max)	18,0-79,0	19,0-82,0	18-89	24-83	26-86
Geschlecht (n, %)					
Weiblich	70 (34,8)	107 (37,7)	44 (43,6)	75 (47,8)	11 (22,9)
Männlich	131 (65,2)	177 (62,3)	57 (56,4)	82 (52,2)	37 (77,1)
Abstammung (n, %)					
Indigene Völker Amerikas	0	1 (0,4)	1 (1,0)	1 (0,6)	0
Asiatisch	90 (44,8)	40 (14,1)	4 (4,0)	22 (14,0)	12 (25,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (1,0)	12 (4,2)	9 (8,9)	8 (5,1)	1 (2,1)
Keine Angabe	0	2 (0,7)	0	0	0
Weiß	108 (53,7)	227 (79,9)	83 (82,2)	118 (75,2)	28 (58,3)
Unbekannt	1 (0,5)	2 (0,7)	4 (4,0)	3 (1,9)	5 (10,4)
Andere	0	0	0	5 (3,2)	2 (4,2)

Patienten- charakteristika	Studien				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023 N=48
ECOG zu Baseline (n, %)					
Fehlender Wert	0	0	0	1 (0,6)	0
0	170 (84,6)	226 (79,6)	73 (72,3)	126 (80,3)	36 (75,0)
1	31 (15,4)	57 (20,1)	26 (25,7)	28 (17,8)	12 (25,0)
2	0	1 (0,4)	2 (2,0)	2 (1,3)	0
Gründe für dauerhafte Abbrüche (n, %)					
Unerwünschtes Ereignis	12 (6,0)	20 (7,0)	8 (7,9)	11 (7,0)	4 (8,3)
Tod	0	2 (0,7)	0	4 (2,5)	2 (4,2)
Entscheidung des Arztes	1 (0,5)	2 (0,7)	2 (2,0)	13 (8,3)	36 (75,0)
Schwangerschaft	0	0	0	1 (0,6)	0
Fortschreiten der Erkrankung	2 (1,0)	3 (1,1)	0	2 (1,3)	2 (4,2)
Protokollabweichung	1 (0,5)	2 (0,7)	0	1 (0,6)	1 (2,1)
Entscheidung des Patienten	1 (0,5)	1 (0,4)	4 (4,0)	6 (3,8)	2 (4,2)
Unzureichender Therapieeffekt	19 (9,5)	19 (6,7)	2 (2,0)	40 (25,5)	11 (22,9) ^b
PTA-Option	0	0	0	0	25 (52,1) ^b
Benötigte nicht erlaubte Begleitmedikation	0	0	0	0	0
Widerruf der Einverständniserklärung	0	1 (0,4)	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	2 (2,0)	1 (0,6)	0
Technische Probleme	0	0	0	0	1 (2,1)
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studie b: In der Studie CABL001X2101 setzte sich „Entscheidung des Arztes aus zwei Optionen zusammen: 11 (22,9) Patienten beendeten die Studie wegen „Unzureichendem Therapieeffekt“, die übrigen 25 (52,1) Patienten beendeten die Studie wegen „PTA-Option“ PTA: post-trial access					

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

Tabelle 4-6: Dauer der Exposition gegenüber Asciminib

Behandlungsdauer (in Wochen)	Studien ^a				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024	ASC4START DCO: 15.05.2025	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025	ASCEMBL DCO: 22.03.2023	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023
N (Safety Set)	200	284	101	156	48
Mittelwert (SD)	107,14 (34,29)	72,42 (26,156)	63,7 (25,72)	118,82 (83,142)	154,1 (99,04)
Median	115,79	73,21	63,4	156,00	181,7
Spanne (Min - Max)	0,70 – 154,71	1,4 - 126,1	6 - 139	0,1-256,3	2-312
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)					

Tabelle 4-7: Ergebnisse für die Endpunkte „Mortalität (Todesfälle) und „MMR“

Endpunkt n (%)	Studien ^a				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023 N=48 (OS) N=45 (MMR)
OS	2 (1,0)	2 (0,7)	0	14 (8,9)	2 (4,2)
MMR zu Woche 24	116 (57,7)	144 (50,7)	54 (53,5)	40 (25,5)	17 (37,8)
MMR zu Woche 48	136 (67,7)	164 (57,7)	60 (59,4)	46 (29,3)	16 (35,6)
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response); N: Anzahl der Patienten; OS: Gesamtüberleben (overall survival)					

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

Tabelle 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“

UE – Gesamtraten n (%)	Studien ^a				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=200	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2022 N=156	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023 N=48
Jegliche schwere UE (Schweregrad ≥ 3)	89 (44,5)	102 (35,9)	42 (41,6)	93 (59,6)	29 (60,4)
Jegliche SUE	29 (14,5)	47 (16,5)	13 (12,9)	34 (21,8)	14 (29,2)
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	10 (5,0)	23 (8,1)	8 (7,9)	13 (8,3)	5 (10,4)
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis					

Die Gegenüberstellung der Studiendaten aus den unterschiedlichen Therapiesituationen zeigt, dass sich die Patienten unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika sehr ähnlich sind. Zudem erkennt man kontinuierlich die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib über die Therapiesituationen hinweg bis hin zu den meist stark vorbehandelten T315I-Patienten.

Auch in den Forest Plots (Abbildung 1 – Abbildung 3), die die jeweiligen Ereignisraten einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson darstellen, zeigt sich in allen Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse eine deutliche Überlappung der Konfidenzintervalle. Somit kann auch hinsichtlich der Sicherheit von Asciminib eine Kontinuität der Therapiesituationen bestätigt werden.

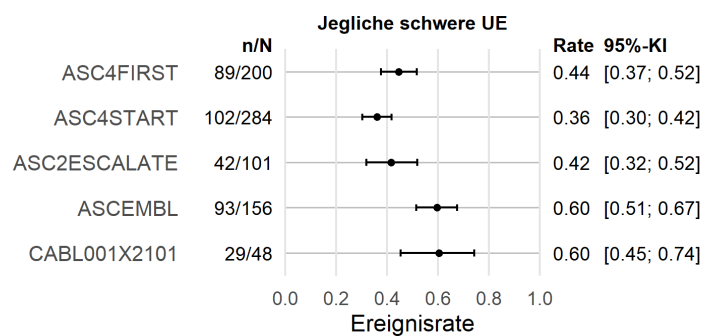


Abbildung 1: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche schwere UE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCSEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)

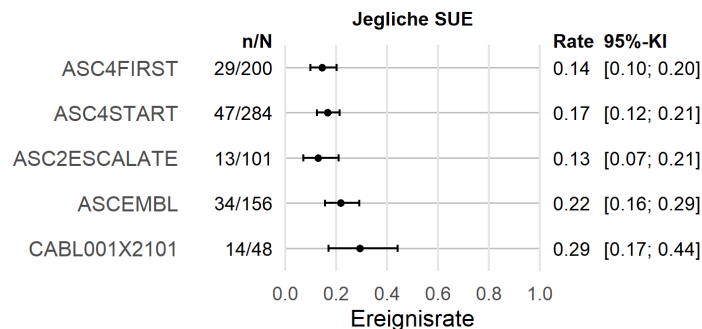


Abbildung 2: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche SUE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCSEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)

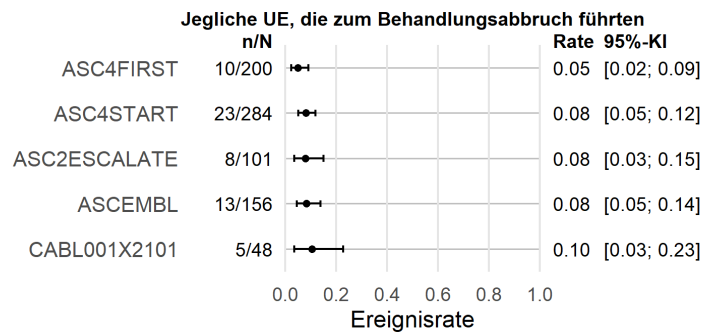


Abbildung 3: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCSEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)

Für Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen, die für eine individualisierte Therapie mit Bosutinib geeignet sind, wurde bereits ein Zusatznutzen ausgesprochen. Für neu diagnostizierte Patienten wurde im Rahmen der IQWiG-Bewertung ebenfalls ein Zusatznutzen empfohlen. Somit und basierend auf den vorteilhaften Ergebnissen hinsichtlich Gesamtraten schwerer UE und UE, die zum Abbruch führten, der Studien ASC4FIRST, ASC4START und ASCSEMBL ist aufgrund der Konsistenz der oben dargestellten Ergebnisse davon auszugehen, dass auch für Patienten mit T315I-Mutation zumindest in dieser Endpunktkategorie ein Zusatznutzen von Asciminib besteht.

Fazit zum Zusatznutzen

In der Zusammenschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Kontinuität der Daten im Zusammenhang mit den anderen Therapiesituationen zeigt sich für Asciminib somit im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren patienten-relevanten Zusatznutzen**.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Zielsetzung

Mit dem vorliegenden Dossier soll der medizinische Zusatznutzen von Asciminib (Scemblix®) bei erwachsenen Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind, bewertet werden.

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Population

Das für die Fragestellung betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind (1).

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung und die damit hier relevante Intervention ist der Inhibitor der ABL/BCR::ABL1-Tyrosinkinase Asciminib (Scemblix®). Die empfohlene Standarddosis für das vorliegende Anwendungsgebiet beträgt 200 mg zweimal täglich im Abstand von etwa zwölf Stunden (1).

Vergleichstherapie

Aufgrund der spezifischen Gesamtsituation gibt es keine zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet von Asciminib, da der Therapiestandard im Versorgungsalltag aus einem *off-label use* von Asciminib bestehen würde, wenn Asciminib nicht in der aktuell bewerteten Indikation zugelassen worden wäre. Nachrangig wurde in Modul 3 auf eine befristete Therapie mit dem pan-BCR-ABL-Inhibitor Ponatinib gefolgt von allogener SZT verwiesen, die aber weder für die zugelassene Gesamtpopulation geeignet ist noch für eine potenzielle Teilpopulation den bevorzugten Standard im Versorgungsalltag darstellt (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 B).

Endpunkte

Zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asciminib werden im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevante Endpunkte aus den Endpunktkategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene 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 bevorzugt randomisierte kontrollierte Studien (*randomized controlled trials*, RCT) (Evidenzstufe 1b) oder Metaanalysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen. Falls diese Studientypen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht verfügbar sind, werden auch Studien niedrigerer Evidenzstufe bis hin zu Studien des Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ berücksichtigt.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind	Andere Patientenpopulationen
2	Intervention	Asciminib in einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Ponatinib in einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation, gefolgt von allogener SZT	Andere Vergleichstherapien
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einer der genannten relevanten Endpunktkategorien
5	Studientyp	RCT, Metaanalysen von RCT. Falls diese Studientypen nicht verfügbar sind: nicht-kontrollierte vergleichende oder einarmige interventionelle klinische Studien	Andere Studientypen, z.B. 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	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	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

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 März 2026 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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, [Clinical Trials in the European Union - EMA](https://clinicaltrialsregister.eu))

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

Gemäß den Vorgaben des G-BA erfolgte keine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce), da keine Studien über die bibliografische oder die Registerrecherche identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in

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

IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Asciminib im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht. Es ist kein Vorgang zur frühen Nutzenbewertung von Asciminib in der relevanten Indikation aufgeführt. 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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 vorliegende Dossier 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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die offene, multizentrische, einarmige Phase-I-Studie CABL001X2101 erfolgte eine beschreibende Diskussion einzelner Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. Dazu wurden relevante Studienprotokolle, statistische Analysepläne und Studienberichte herangezogen. Da Ergebnisse einarmiger Studien als potenziell hoch verzerrt angesehen werden, erfolgte keine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie Endpunktebene.

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils den relevanten Studiendokumenten (SAP und Studienbericht) entnommen. Die Darstellung pro Item befindet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel 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.

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, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Folgenden sind die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie CABL001X2101 erhoben wurden, sowie deren Ergebnisdarstellung und Statistik für das vorliegende Dossier beschrieben.

Patientencharakteristika

Für die Teilnehmer der Studie CABL001X2101 werden die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnische Zugehörigkeit
- ECOG Performance Status

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (2). Im Speziellen sind *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* patientenrelevante Zielgrößen. Ein Überblick der in diesem Dossier dargestellten Endpunkte ist in Tabelle 4-10 zusammengefasst.

Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte Endpunkte

Endpunkte ^a und Operationalisierung ^b
Mortalität
<i>Gesamtüberleben</i>
• Inzidenz der Todesfälle
Morbidität
<i>Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response; MMR)</i>
• Zeit bis zum MMR • Dauer des MMR • Responderanalyse deskriptiv

Endpunkte ^a und Operationalisierung ^b
Nebenwirkungen
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> • Zeit bis zum ersten Auftreten von UE: ○ Gesamtraten UE (jeglichen Schweregrads, schwere UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE) ○ UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads, CTCAE-Grad 1 – 2, CTCAE-Grad ≥ 3, schwerwiegende UE von besonderem Interesse ○ UE, schwere UE, SUE nach SOC und PT CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis a: In der Endpunktkategorie der <i>gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> wurden in der vorliegenden Studie keine Endpunkte erhoben. b: Details zur Operationalisierung siehe Kapitel 4.3.2.3.3

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 (3). Im Dossier werden die Todesfälle pro Studienarm aufgrund jeglicher Ursache dargestellt.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten unter anderem die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer (3). Folgender Endpunkt zur Morbidität (Therapieansprechen) wird im vorliegenden Dossier dargestellt:

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} $\leq 0,1$ % (4). Das molekulare Monitoring erfolgte mittels *real-time* quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (RQ-PCR). Eine derartige Bewertung des Wirksamkeitsendpunkts MMR gilt als ein gemäß Leitlinien und Zulassungsbehörden akzeptiertes Maß für das molekulare Ansprechen auf die Behandlung in der CML-CP (5, 6).

Das MMR ist ein prognostischer Faktor für klinische Langzeitergebnisse (progressionsfreies Überleben [*Progression-free Survival*, PFS], 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) (7). 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 (8). 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 (5, 6, 9). 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]“* (10). Des Weiteren erkennt der G-BA das MMR als *„relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung“* in der klinischen Praxis an (11).

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 (12, 13). 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 (14). So zeigte die Phase-3-Studie BFORE an Patienten mit CML einen positiven Zusammenhang zwischen molekularem Ansprechen auf die TKI-Behandlung und der Lebensqualität (15).

Insgesamt ist das Erreichen eines MMR in Anbetracht der prognostischen, therapiedeterministischen Faktoren und des möglichen Einflusses auf die Lebensqualität von unmittelbarer Tragweite und außerordentlicher Patientenrelevanz, 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 ausgewertet. Des Weiteren wurden Responderanalysen zu allen geplanten Zeitpunkten der Datenerhebung durchgeführt.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Form von unerwünschten Ereignissen (UE) waren 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 MedDRA 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.

Im Dossier werden folgende Inzidenzen von Nebenwirkungen deskriptiv dargestellt:

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

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend: Da auf Basis einer einarmigen Studie die Durchführung von Interaktionstests nicht möglich ist, wurde aufgrund der vorliegenden Evidenz auf die Analyse von Subgruppenfaktoren verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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^{16, 17, 18}

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 gegebenenfalls 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.*

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

- *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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Tabelle ist der 07. Mai 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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

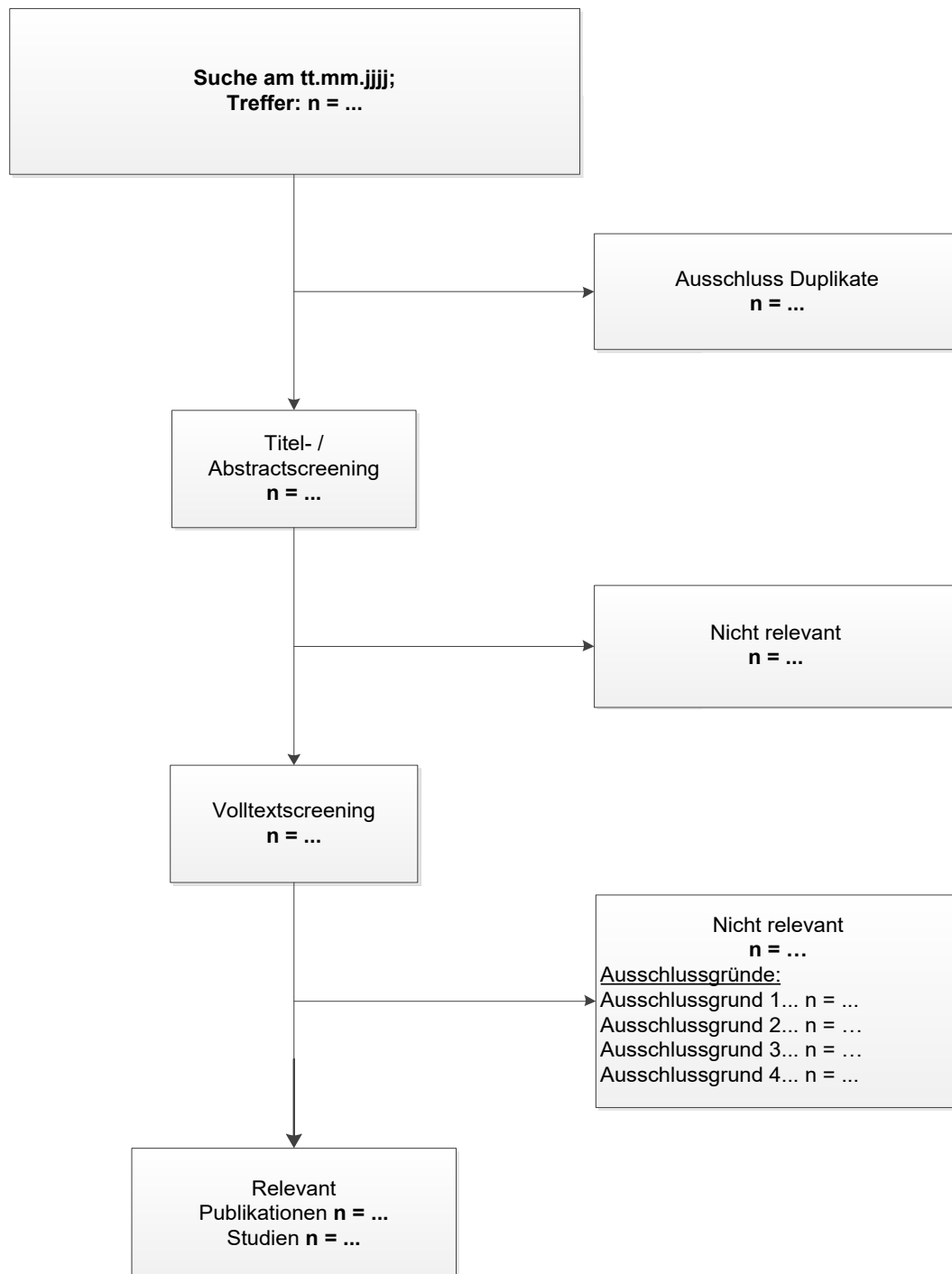
gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.



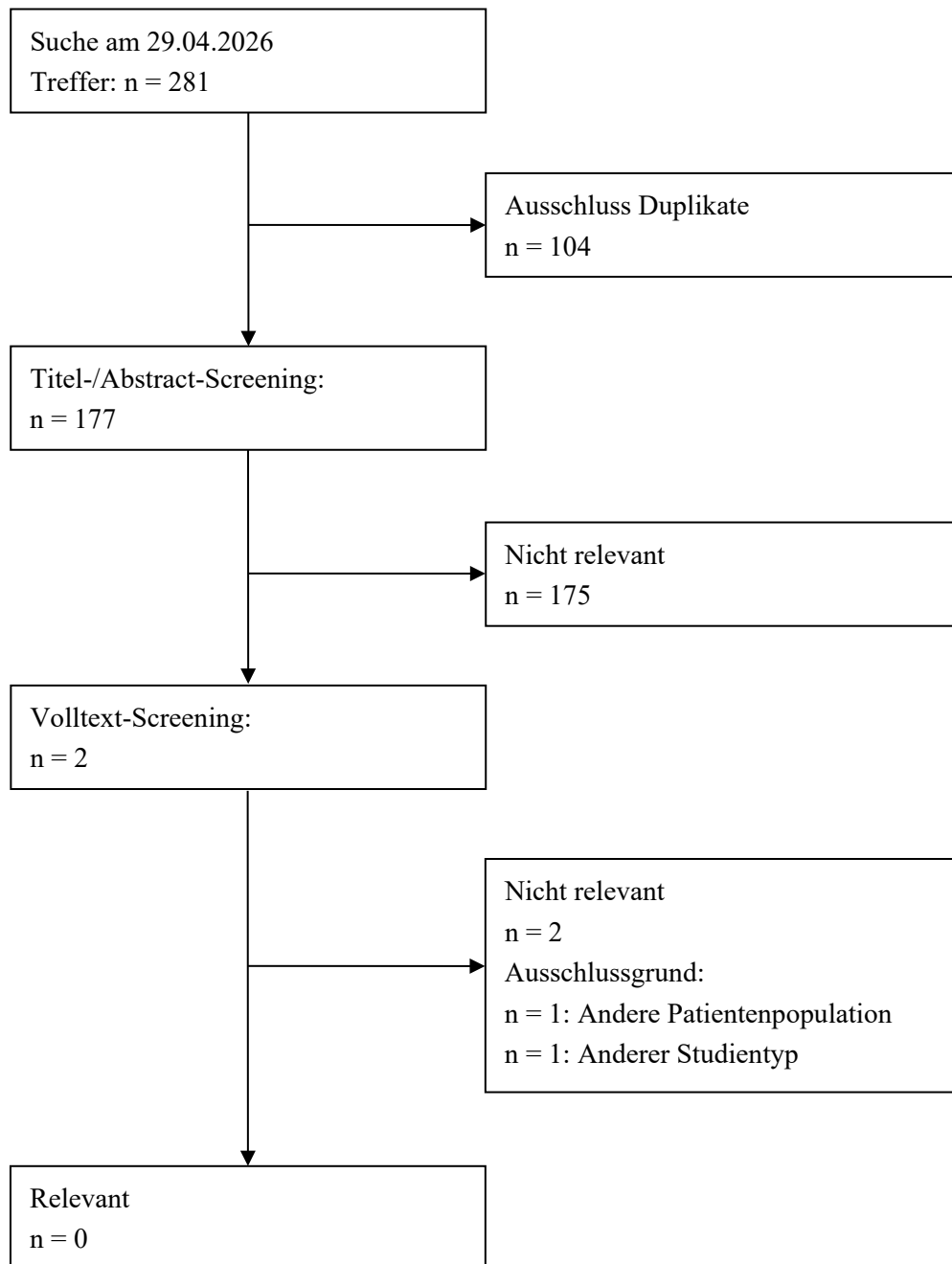


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht

über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-13: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Tabelle ist der 29. April 2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine im vorliegenden Anwendungsgebiet				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Tabelle ist der 07. Mai 2026.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Keine						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

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 4-19: 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			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOC's und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

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

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 5: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

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 -24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-25 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-29: 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
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: 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)
Nicht zutreffend	

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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-31: 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		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei

auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 0.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.1.1 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 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
CABL001X2101 (Phase I Dosis- eskalationsstudie)	ja	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> Behandlungszyklen à 28 Tage <u>Primärer Datenschnitt:</u> Sobald alle Patienten mindestens 6 Behandlungszyklen abgeschlossen hatten oder die Behandlung abgebrochen hatten. <u>Ende der Behandlungsphase:</u> Sobald alle Patienten mindestens 64 Wochen behandelt wurden (≈ 16 Zyklen) oder die Behandlung abgebrochen hatten, je nachdem, was zuerst auftrat. <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage ab der letzten Dosis	<u>Patienten mit CML- CP oder CML-AP:</u> • Arm 1: Asciminib • Arm 2: Asciminib + Nilotinib • Arm 3: Asciminib + Imatinib • Arm 4: Asciminib + Dasatinib <u>Patienten mit CML- BP oder Ph+ ALL:</u> • Asciminib (Arm 5) <u>Patienten mit CML- CP oder CML-AP und T315I-Mutation:</u> Asciminib (Erweiterung von Arm 1)
CML-AP: chronische myeloische Leukämie in der akzelerierten Phase, CML-BP: chronische myeloische Leukämie in der Blastenphase, CML-CP: chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Tabelle ist der 07. Mai 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

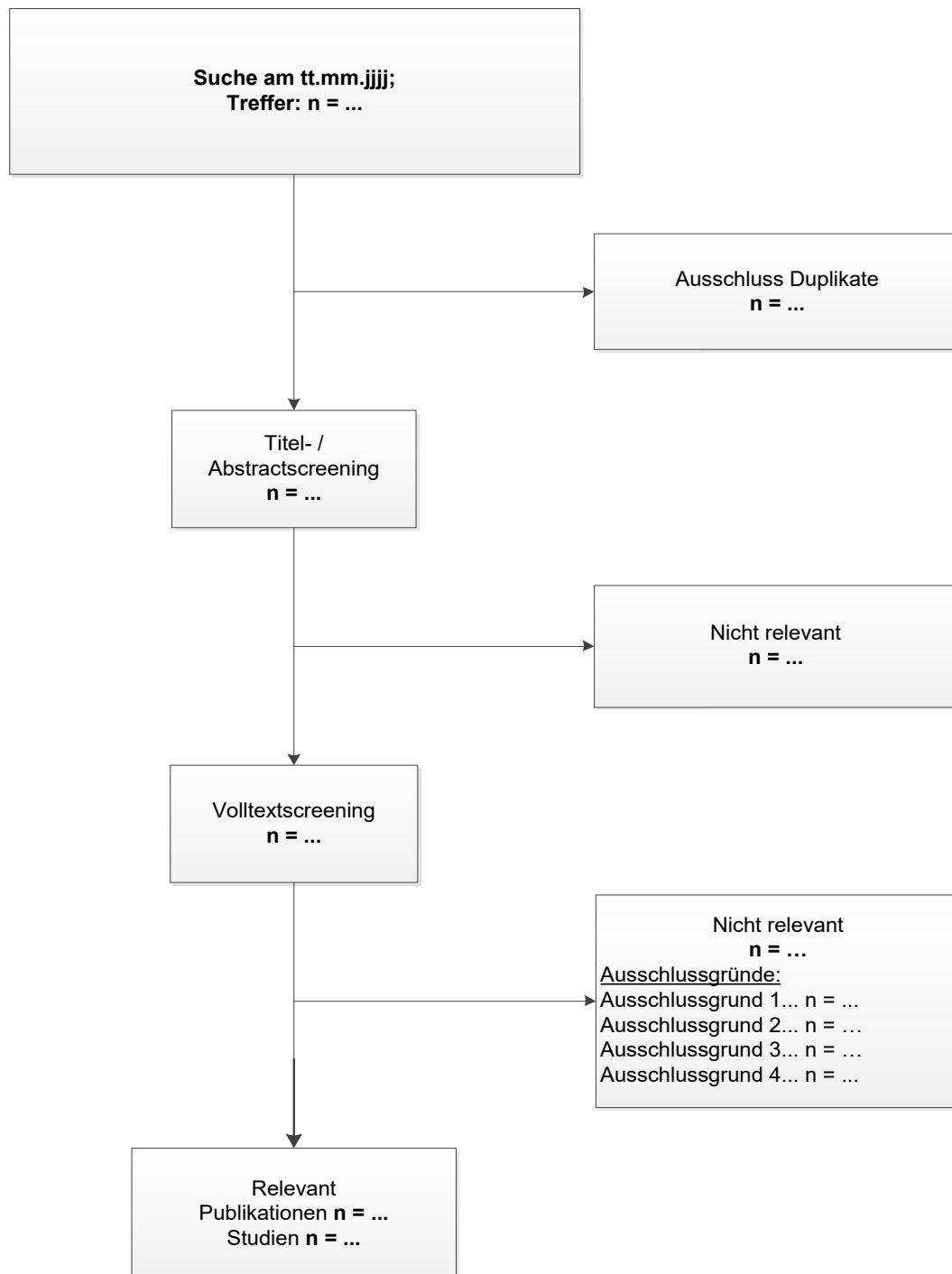
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.



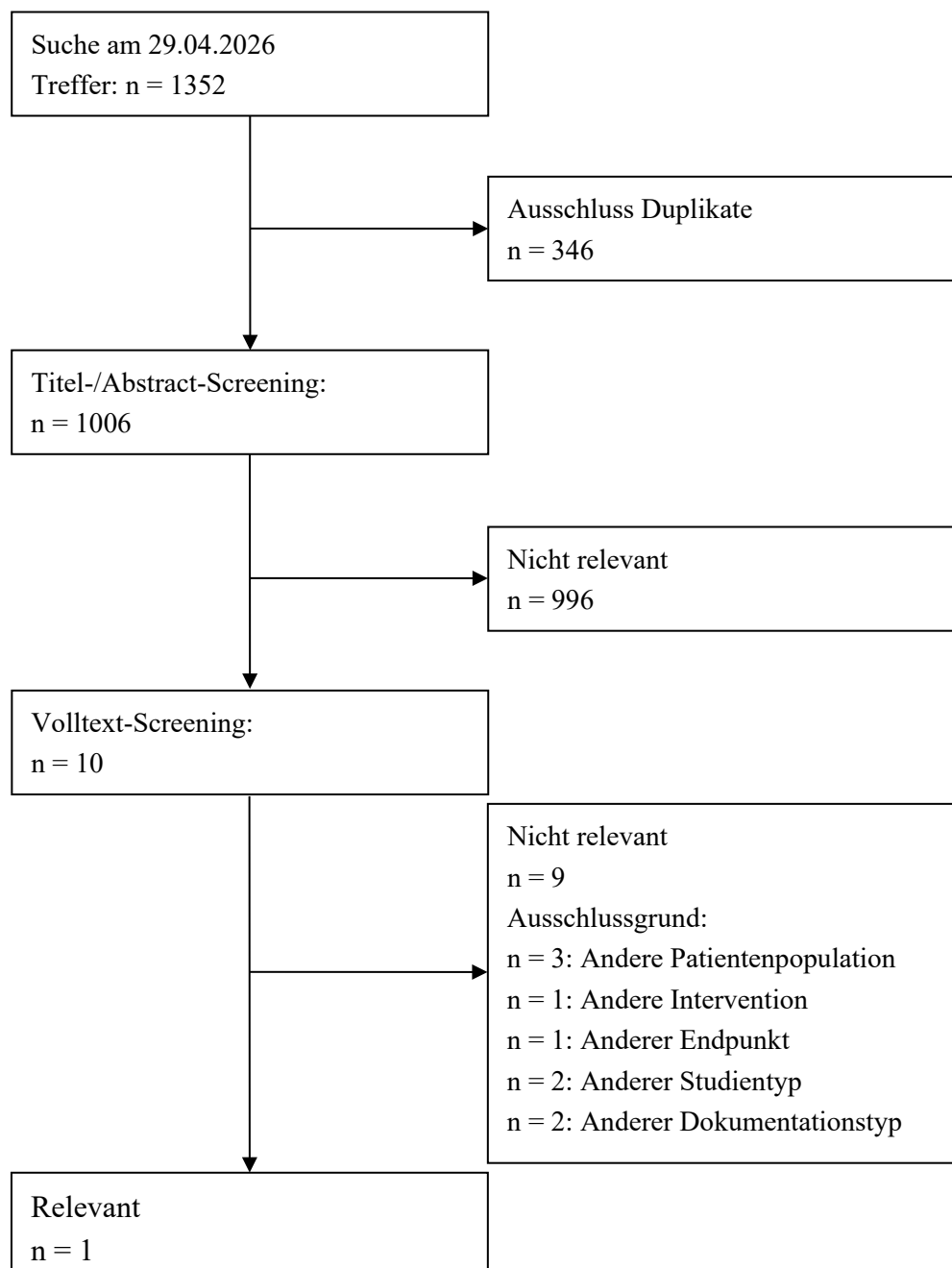


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht

über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
CABL001X 2101	Clinicaltrials.gov: NCT02081378 (16)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Tabelle ist der 29. April 2026.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatendatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine im vorliegenden Anwendungsgebiet				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Tabelle ist der 07. Mai 2026.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
CABL001 X2101	ja	ja	nein	ja (17, 18)	ja (16)	ja (19)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.2.1 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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CABL001X2101	Einarmige, offene Dosisfindungsstudie der Phase I	Patienten mit CML und Ph+ ALL Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist die Subgruppe an Patienten mit CML-CP, die eine T315I-Mutation aufweisen und mit Asciminib 200 mg b.i.d. behandelt wurden	Gesamt: n = 326 Arm 1: n = 200 Arm 2: n = 26 Arm 3: n = 25 Arm 4: n = 32 Arm 5: n = 43 CML-CP mit T315I-Mutation (Subpopulation von Arm 1): n = 70 Davon Asciminib 200 mg b.i.d.: n = 48	Screening: 28 Tage Behandlung: In Zyklen von 28 Tagen, bis Progression oder Toxizität eintritt Studienende: Innerhalb von 14 Tagen nach letzter Dosis oder nach Entscheidung die Studie aufgrund eines UE zu beenden Datenschnitte: Primäre Analyse 02 APR 2020, Finale Analyse am Studienende (LPLV) Follow-Up: Sicherheitserfassung bis 30 Tage nach letzter Dosis	Weltweit in 18 Studienzentren in 10 Ländern (Australien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Singapur, Südkorea, Spanien, Niederlande, USA) FPFV: 24 APR 2014 LPLV: 14 MAR 2023	Primärer Endpunkt: Festlegung der maximal tolerierten Dosis Sekundäre Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit (UE), Anti-CML Effekte (MMR, CHR, CCyR und MR), PK Explorative Endpunkte: Weitere PK-Daten
a: Zur Erläuterung der Behandlungsarme:						
<u>Patienten mit CML-CP oder CML-AP:</u>		<u>Patienten mit CML-BP oder Ph+ ALL:</u>		<u>Patienten mit CML-CP oder CML-AP und T315I-Mutation:</u>		
• Arm 1: Asciminib • Arm 2: Asciminib + Nilotinib • Arm 3: Asciminib + Imatinib • Arm 4: Asciminib + Dasatinib		• Asciminib (Arm 5)		Asciminib (Erweiterung von Arm 1)		

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention
CABL001X2101	Asciminib 10 mg b.i.d.
	Asciminib 20 mg b.i.d.
	Asciminib 40 mg b.i.d.
	Asciminib 80 mg q.d.
	Asciminib 80 mg b.i.d.
	Asciminib 120 mg q.d.
	Asciminib 150 mg b.i.d.
	Asciminib 160 mg b.i.d.
	Asciminib 200 mg q.d.
	Asciminib 200 mg b.i.d.
b.i.d.: zweimal täglich (<i>bis in die</i>), q.d.: einmal täglich (<i>quaque die</i>)	

Die Studienbehandlung wurde nicht nach Körpergewicht oder Körperoberfläche angepasst.

Asciminib wurde in 28-tägigen Zyklen verabreicht, zwischen den Zyklen war keine Verabreichungspause vorgesehen. Die Verabreichung erfolgte zweimal täglich in nüchternem Zustand (mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Verabreichung durfte keine Nahrung eingenommen werden) im Abstand von etwa zwölf Stunden oder einmal täglich morgens – stets zur ungefähr gleichen Uhrzeit. Asciminib wurde ursprünglich als feste Dispersion in Kapselform angeboten. Mit Protokolländerung 5 (vom 26. Juni 2015) wurde während der Studie die Formulierung von Kapseln auf Tabletten umgestellt. Da sich die Exposition durch die gewählte Tablettenformulierung unter nüchternen Bedingungen nicht wesentlich von der Kapselformulierung unterschied, konnten die mit Kapseln behandelten Patienten in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften auf Tabletten umgestellt werden.

Insgesamt wurden 70 Patienten mit CML-CP, die eine T315I-Mutation aufweisen, in die Studie aufgenommen und mit Asciminib als Monotherapie in 10 Dosisstufen (10 bis 200 mg b.i.d. und 80 bis 200 mg q.d.) behandelt. Von diesen 70 Patienten wurden elf Patienten in den folgenden Kohorten behandelt: 20 mg b.i.d. (n = 1), 40 mg b.i.d. (n = 1), 80 mg b.i.d. (n = 4), 80 mg q.d. (n = 1), 120 mg q.d. (n = 3) und 200 mg q.d. (n = 1). Alle anderen Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation (59 Patienten), wurden in speziellen Titrationsgruppen in die folgenden drei Kohorten aufgenommen: 150 mg b.i.d. (n = 5), 160 mg b.i.d. (n = 6), 200 mg b.i.d. (n = 48). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse dieser 48 Patienten der Dosisstufe 200 mg b.i.d. berichtet.

Eine prädefinierte primäre Analyse der Studiendaten wurde vorgenommen, nachdem alle Patienten mit Asciminib als Monotherapie sechs Behandlungszyklen und die 24-Wochen-Wirksamkeitserhebung abgeschlossen hatten (Datenschnitt am 02. April 2020). Die finale Analyse erfolgte nach Studienende (LPLV 14. März 2023).

Bei der Dosisstufe Asciminib 200 mg b.i.d. handelt es sich um die empfohlene und schließlich auch zugelassene Dosis für Patienten mit T315I-Mutation (1). Bei den 48 Patienten, die mit Asciminib 200 mg b.i.d. behandelt wurden, betrug die mediane Dauer der Exposition 69,8 Wochen zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse war die mediane Exposition auf 181,7 Wochen angewachsen, 83,3 % der Patienten waren mindestens 24 Wochen lang exponiert. Diese 48 Patienten bilden das *Full Analysis Set* (siehe Tabelle 4-42).

Das *T315I-Mutation Analysis Set* war definiert als alle Patienten des *Full Analysis Set*, die eine zentral bestätigte T315I-Mutation aufwiesen, mit Asciminib 200 mg b.i.d. behandelt wurden, kein MMR an Baseline hatten und einen gültigen Wert bezüglich des *BCR::ABL1*-Transkriptspiegels mittels RQ-PCR aufwiesen. Von der 48 Patienten mit Asciminib 200 mg b.i.d. waren 45 (93,8 %) für den Endpunkt MMR auswertbar, da bei drei Patienten ein untypisches Transkript bei der *BCR::ABL1*-Bestimmung vorlag. Diese 45 Patienten bilden das *T315I-Mutation Analysis Set* (siehe Tabelle 4-42).

Tabelle 4-42: Relevante Analysepopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	CML-CP-Patienten mit T315I
	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Full Analysis Set	48 (100)
MMR auswertbar ^a	45 (93,8)
T315I-Mutation Analysis Set^a	45 (93,8)
Safety Set	48 (100)
a: Bei drei Patienten des <i>Full Analysis Set</i> konnte aufgrund eines untypischen Transkripts zu Baseline kein MMR gemessen werden. Quelle: CSR Primäre Analyse, Tabelle 10-17	

Im vorliegenden Dossier werden je nach Verfügbarkeit der Analysen Ergebnisse des *Full Analysis Set* bzw. des *T315I-Mutation Analysis Set* sowie des *Safety Set* gezeigt, jeweils für die Patienten mit CML-CP und einer T315I-Mutation zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung.

Tabelle 4-43: Patientendisposition – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	CML-CP-Patienten mit T315I
	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Behandlung mit Studienmedikation	
Behandlungsende (EoT)	48 (100)
Primärer Grund für Beendigung der Behandlung (EoT)	
Unerwünschtes Ereignis	4 (8,3)
Tod	2 (4,2)
Entscheidung des Arztes	36 (75,0)
PTA-Option	25 (52,1)
Mangel an Wirksamkeit	11 (22,9)
Krankheitsprogress	2 (4,2)
Entscheidung des Patienten/Betreuers	2 (4,2)
Protokollabweichung	1 (2,1)
Technische Probleme	1 (2,1)
PTA: post-trial access	
Quelle: CSR final V2, Tabelle 10-3	

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	CML-CP-Patienten mit T315I
	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	55,3 (15,45)
Median	56,5
Spanne (Min – Max)	26 – 86
Altersgruppe – n (%)	
18 - < 65 Jahre	32 (66,7)
≥ 65 Jahre	16 (33,3)
≥ 75 Jahre	4 (8,3)
Geschlecht – n (%)	
Männlich	37 (77,1)
Weiblich	11 (22,9)
Abstammung – n (%)	
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,1)
Weiß	28 (58,3)
Asiatisch	12 (25,0)

CABL001X2101	CML-CP-Patienten mit T315I
	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Andere	2 (4,2)
Unbekannt	5 (10,4)
Ethnische Zugehörigkeit – n (%)	
Hispanisch/Latino	3 (6,3)
Ostasiatisch	10 (20,8)
Südostasiatisch	2 (4,2)
Andere	16 (33,3)
Nicht berichtet	13 (27,1)
Unbekannt	4 (8,3)
ECOG Performance Status – n (%)	
0	36 (75,0)
1	12 (25,0)
Quelle: CSR Primäre Analyse, Tabelle 10-24	

Tabelle 4-45: Vorbehandlung mit TKI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	CML-CP-Patienten mit T315I
	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Anzahl vorheriger TKI – n (%)	
1	8 (16,7)
2	15 (31,3)
3	17 (35,4)
4	7 (14,6)
≥ 5	1 (2,1)
Vorheriger TKI – n (%)	
Bosutinib	3 (6,3)
Dasatinib	33 (68,8)
Imatinib	27 (56,3)
Nilotinib	26 (54,2)
Ponatinib	29 (60,4)
Radotinib	4 (8,3)
In die Studie wurden Patienten mit T315I-Mutation, die mindestens mit einem TKI vorbehandelt waren, eingeschlossen.	
Quelle: CSR Primäre Analyse, Tabelle 10-36	

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Von den 48 Patienten mit CML-CP mit der T315I-Mutation, die mit Asciminib 200 mg b.i.d. als Monotherapie behandelt wurden, lag das Durchschnittsalter bei 55,3 Jahren (Minimum-Maximum: 22 – 86 Jahre), wobei knapp 70,0 % der Patienten zwischen 18 und ≤ 65 Jahre alt waren. Die Mehrheit der Patienten war männlich (77,1 %) und weiß (58,3 %). Der ECOG-Wert lag bei 0 (75,0 %) oder 1 (25,0 %).

Wie bereits erwähnt, wurde eine prädefinierte primäre Analyse der Studiendaten vorgenommen, nachdem alle Patienten mit Asciminib als Monotherapie sechs Behandlungszyklen und die 24-Wochen-Wirksamkeitserhebung abgeschlossen hatten (Datenschnitt am 02. April 2020). Die finale Analyse erfolgte nach Studienende (LPLV 14. März 2023). Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf den Ergebnissen des finalen Datenschnitts, die Ergebnisse des primären Datenschnitts werden der Vollständigkeit halber im Fließtext erwähnt.

Insgesamt lassen sich keine einflussnehmenden Effekte der Verteilung der Abstammung der Studienpopulation der Studie CABL001X2101 im Behandlungsarm Asciminib 200 mg b.i.d. in der Population der Patienten mit T315I-Mutation ableiten. **Daher kann eine hinreichende Relevanz der Analyse für den deutschen Versorgungskontext angenommen werden.**

4.3.2.3.2.2 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 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
CABL001X2101	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der eingeschlossenen Studie CABL001X2101 handelt es sich um eine offene, multi-zentrische, einarmige Phase-I-Studie zur Dosisfindung. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Daher muss auf Studienebene von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität (Todesfälle)	Morbidität (MMR)	Nebenwirkungen (UE)
CABL001X2101	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Mortalität (Todesfälle) – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Mortalität (Todesfälle)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CABL001 X2101	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. Die Beschreibung im Dossier erfolgt rein deskriptiv.

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Deshalb wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“ als hoch bewertet.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen
<i>Todesfälle – Inzidenz– n (%)</i> <i>(Safety Set)</i>	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Todesfälle unter Studienbehandlung	2 (4,2)
Primäre Ursache: Studienindikation	0
Primäre Ursache: Andere	2 (4,2)
COVID-19 Lungenentzündung	1 (2,1)
Myokardinfarkt	1 (2,1)
MedDRA Version 25.1, CTCAE Version 4.03	
Quelle: CSR final V2, Tabelle 12-27	

In der Studie CABL001X2101 traten im Behandlungsarm mit Asciminib 200 mg b.i.d. während der Behandlung mit Studienmedikation zwei Todesfälle auf: Ein Patient starb aufgrund einer COVID-19 Lungenentzündung, ein weiterer erlitt einen Myokardinfarkt. In beiden Fällen wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt (20).

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

4.3.2.3.2 MMR – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „MMR“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CABL001 X2101	Gutes molekulares Ansprechen (MMR) ist definiert als $BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1\%$ mittels RQ-PCR. <u>Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt MMR werden dargestellt:</u> Anteil Patienten mit MMR zum Zeitpunkt Woche 24 – Woche 216 • Patienten, die die Studienbehandlung aus jeglichem Grund vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt abgebrochen haben, werden als Patienten ohne MMR gewertet (non-responder). Patienten, die Responder sind, aber fehlende Werte bei Zwischenvisiten haben (mit Ausnahme von Woche 24 und 48), werden für den entsprechenden Zeitpunkt als non-responder gewertet. Patienten, die nie Responder waren und fehlende Werte bei Zwischenvisiten haben, werden für den entsprechenden Zeitpunkt in der Grundgesamtheit (n*) nicht berücksichtigt. Dauer des MMR • Die Dauer des ersten MMR wird über eine Kaplan-Meier-Analyse dargestellt. Dafür werden die Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95 %-Konfidenzintervall (KI) pro Zeitpunkt angegeben. Zeit bis zum MMR • Die Analyse der Zeit bis zum MMR wird deskriptiv mit Mittelwert (Standardabweichung), Median und Q1 sowie Q3 der Zeit in Wochen dargestellt. Im Dossier wird das MMR pro Zeitpunkt sowie die Dauer des ersten MMR und die Zeit bis zum ersten MMR für das <i>T315I-Mutation Analysis Set</i> dargestellt.

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Deshalb wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „MMR“ als hoch bewertet.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „MMR pro Zeitpunkt“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen
<i>MMR – Responderanalyse– n (%)</i> <i>(T315I-Mutation Analysis Set)</i>	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 45
MMR insgesamt	24 (53,3)
MMR bis Woche 24 [90 %-KI]	17 (37,8) [23,8; 53,5]
MMR zu Woche 48 – n*	45
ja	16 (35,6)
nein	29 (64,4)
MMR zu Woche 108 – n*	44
ja	15 (34,1)
nein	29 (65,9)
MMR zu Woche 156 – n*	45
ja	13 (28,9)
nein	32 (71,1)
MMR zu Woche 216 – n*	44
ja	11 (25,0)
nein	33 (75,0)
n*: Anzahl der Patienten mit MMR-Erhebung zum Zeitpunkt der Visite oder die vor der Visite die Studienbehandlung abgebrochen haben KI: Konfidenzintervall, MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response) Das 90 %-Konfidenzintervall wurde mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Quelle: CSR final V2, Tabelle 14.2-2.4	

Von den 48 Patienten mit CML-CP, die die T315I-Mutation aufwiesen und mit einer Dosis von 200 mg b.i.d. behandelt wurden, wurden insgesamt 45 Patienten in die T315I-Mutationsanalyse (*T315I-Mutation Analysis Set*) aufgenommen. Gründe für die Nichtaufnahme waren atypische Transkripte bei Studienbeginn.

Das MMR wurde von 24/45 (53,3 %) Patienten an irgendeinem Zeitpunkt bis zum Stichtag der finalen Analyse erreicht, verglichen mit 22/45 (48,9 %) Patienten innerhalb des Zeitraums bis zur Primäranalyse nach 24 Wochen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MMR (Wochen)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen
<i>MMR – Kaplan-Meier-Analyse (T315I-Mutation Analysis Set)</i>	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 45
Anzahl Patienten mit MMR	24
Anzahl Ereignisse/Zensiert	4/20
Median [95 %-KI]	NA (NA; NA)
25. – 75. Perzentile	NA – NA
Anzahl Patienten mit MMR	24
Mittelwert (SD)	35,3 (59,14)
Median	16,2
Q1 – Q3	8,1 – 24,12
Min – Max	4 – 264
KI: Konfidenzintervall, MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), SD: Standardabweichung (standard deviation)	
Quelle: CSR final V2, Tabelle 11-16	

Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zum ersten MMR bei den 22 Patienten mit CML-CP im *T315I-Mutation Analysis Set*, die zum Stichtag der Primäranalyse ein MMR erreichten, 12,2 Wochen.

Bei den 24 Patienten mit CML-CP im *T315I-Mutation Analysis Set*, die irgendwann ein MMR erreichten, war die mediane Zeit bis zum ersten MMR in der finalen Auswertung mit 16,2 Wochen länger und reichte von 4 bis 264 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Asciminib.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des ersten MMR (Wochen)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen
<i>MMR – Kaplan-Meier-Analyse (T315I-Mutation Analysis Set)</i>	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 45
Anzahl Patienten mit MMR	24
Anzahl Ereignisse/Zensiert	4/20
Median [95 %-KI]	NA (NA; NA)
25. – 75. Perzentile	NA – NA
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	
Geschätzte Rate [95 %-KI] bei	
24 Wochen	96 [87,3; 100]
48 Wochen	91 [79,3; 100]
96 Wochen	86 [71,9; 100]
144 Wochen	86 [71,9; 100]
216 Wochen	81 [63,9; 97,9]
KI: Konfidenzintervall, MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response)	
Quelle: CSR final V2, Tabelle 11-15 und 14.2-5.4	

Zum Stichtag der Primäranalyse hatten von den 22 Patienten mit CML-CP im *T315I-Mutation Analysis Set*, die ein MMR erreicht hatten, die meisten (20 Patienten) dieses Ansprechen beibehalten oder sich bis zum Stichtag auf ein tieferes Niveau des Ansprechens verbessert.

Die Ergebnisse waren bis zum Stichtag der endgültigen Analyse ähnlich: Von den 24 Patienten mit CML-CP im *T315I-Mutation Analysis Set*, die ein MMR erreicht hatten, behielten die meisten (20 Patienten) dieses Ansprechen bei oder verbesserten es bis zum Stichtag auf einen tieferen Grad des Ansprechens. Der geschätzte KM-Anteil der Patienten, die das erste MMR nach 96 Wochen beibehielten, betrug 86,0 % (95 % KI: 71,9 %; 100,0 %) und blieb stabil bis Woche 144.

Bemerkenswert ist, dass die meisten Patienten mit T315I-Mutation unter Asciminib 200 mg b.i.d. ein MMR recht schnell erreichen, was laut Leitlinie einen positiven Prädiktor für eine günstige Langzeitprognose darstellt. Zudem war der Anteil der Patienten, die das erste MMR nach 96 Wochen beibehielten, in der Analyse mit 86,0 % sehr hoch und blieb stabil bis Woche 144, was eindrucksvoll die Wirksamkeit von Asciminib im Langzeitverlauf hervorhebt.

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 UE – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „UE“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CABL001 X2101	Die Untersuchungen zu Nebenwirkungen bestanden aus dem Erfassen aller UE und aller SUE sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite vom Arzt durch nicht-direktive Befragung des Patienten ermittelt. Zudem konnten (S)UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. (S)UE wurden nach MedDRA kodiert, der Schweregrad nach CTCAE beurteilt. <u>Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt UE werden dargestellt:</u> • die Inzidenz der Gesamtraten von UE, schweren UE (Schweregrad ≥ 3), SUE, Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE, Dosisanpassungen aufgrund von UE, weiteren Therapien aufgrund von UE • die Inzidenz von UE/schweren UE nach SOC und PT • die Inzidenz von SUE/schweren SUE nach SOC und PT • die Inzidenz von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach PT Im Dossier werden jeweils Anzahl und Anteil an Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen Kategorie dargestellt. Ein Patient, bei dem ein UE mehrfach auftrat, wurde dementsprechend in der jeweiligen UE-Kategorie nur einmal gezählt. Die Analyse erfolgte mit dem <i>Safety Set</i>.

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Deshalb wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „UE“ als hoch bewertet.

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.

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Gesamtraten“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen
<i>UE – Gesamtraten – Inzidenz– n (%)</i> (Safety Set)	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Jegliche UE	48 (100)
Jegliche schwere UE (Schweregrad ≥ 3)	29 (60,4)
Jegliche SUE	14 (29,2)
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	5 (10,4)
Jegliche UE, die zu Dosisanpassung/-unterbrechung führten	21 (43,8)
Jegliche UE, die eine weitere Therapie erforderlich machten	39 (81,3)
SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis MedDRA Version 25.1, CTCAE Version 4.03 Quelle: CSR final V2, Tabelle 12-23	

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen	
<i>UE nach SOC– Inzidenz– n (%)</i> (Safety Set)	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48	
Schweregrad	Jeglichen Grades	Grad ≥ 3
Jegliche UE	48 (100)	29 (60,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28 (58,3)	3 (6,3)
Untersuchungen	27 (56,3)	18 (37,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (56,3)	8 (16,7)
Gastrointestinale Erkrankungen	24 (50,0)	6 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	23 (47,9)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (50,0)	5 (10,4)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (47,9)	5 (10,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (37,5)	3 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	19 (39,6)	3 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (35,4)	9 (18,8)
Augenerkrankungen	13 (27,1)	2 (4,2)
Gefäßerkrankungen	14 (29,2)	6 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (27,1)	1 (2,1)

CABL001X2101	Behandlungsgruppen	
<i>UE nach SOC– Inzidenz– n (%)</i> (Safety Set)	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48	
Psychiatrische Erkrankungen	8 (16,7)	0
Herzerkrankungen	6 (12,5)	4 (8,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (14,6)	1 (2,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (10,4)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (12,5)	0
SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, UE: unerwünschtes Ereignis In der Tabelle sind diejenigen UE nach SOC aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind oder bei mindestens 5 % der Patienten bzgl. der schweren UE. MedDRA Version 25.1, CTCAE Version 4.03 Quelle: CSR final V2, Tabelle 12-24		

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen	
<i>UE nach PT– Inzidenz– n (%)</i> (Safety Set)	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48	
Schweregrad	Jeglichen Grades	Grad ≥ 3
Jegliche UE	48 (100)	29 (60,4)
Diarrhoe	13 (27,1)	1 (2,1)
Ermüdung	15 (31,3)	1 (2,1)
Arthralgie	10 (20,8)	0
Kopfschmerzen	10 (20,8)	1 (2,1)
Übelkeit	13 (27,1)	0
Alaninaminotransferase erhöht	10 (20,8)	4 (8,3)
Lipase erhöht	14 (29,2)	10 (20,8)
COVID-19	11 (22,9)	1 (2,1)
Husten	11 (22,9)	0
Schmerz in einer Extremität	7 (14,6)	0
Ausschlag	6 (12,5)	0
Erbrechen	10 (20,8)	3 (6,3)
Aspartataminotransferase erhöht	7 (14,6)	1 (2,1)
Fieber	6 (12,5)	0
Obstipation	6 (12,5)	0
Hypertonie	7 (14,6)	4 (8,3)
Thrombozytopenie	8 (16,7)	7 (14,6)
Rückenschmerzen	7 (14,6)	1 (2,1)

CABL001X2101	Behandlungsgruppen	
<i>UE nach PT– Inzidenz– n (%)</i> (Safety Set)	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48	
Pruritus	6 (12,5)	0
Hyperurikämie	6 (12,5)	0
Abdominalschmerz	7 (14,6)	3 (6,3)
Anämie	5 (10,4)	3 (6,3)
Amylase erhöht	6 (12,5)	2 (4,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	7 (14,6)	0
Neutropenie	5 (10,4)	3 (6,3)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	5 (10,4)	1 (2,1)
Oedem peripher	5 (10,4)	2 (4,2)
Nasenverstopfung	5 (10,4)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (6,3)	3 (6,3)
PT: preferred term nach MedDRA, UE: unerwünschtes Ereignis In der Tabelle sind diejenigen UE nach PT aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind oder bei mindestens 5 % der Patienten bzgl. der schweren UE. MedDRA Version 25.1, CTCAE Version 4.03 Quelle: CSR final V2, Tabelle 14.3.1-3.1.4		

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen	
<i>SUE nach SOC/PT^a– Inzidenz– n (%)</i> (Safety Set)	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48	
Schweregrad	Jeglichen Grades	Grad ≥ 3
Jegliche SUE	14 (29,2)	11 (22,9)
Herzerkrankungen	4 (8,3)	3 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (6,3)	3 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (12,5)	5 (10,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (6,3)	3 (6,3)
SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis a: Nur SUE, die mindestens 5 % der Patienten insgesamt betrafen, sind nach SOC/PT hier aufgeführt. MedDRA Version 25.1, CTCAE Version 4.03 Quelle: Tabelle 14.3.1-6.1.4		

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CABL001X2101	Behandlungsgruppen
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach PT– Inzidenz– n (%) (Safety Set)</i>	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Jegliche UE	5 (10,4)
COVID-19 Lungenentzündung	2 (4,2)
Lipase erhöht	1 (2,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (2,1)
Panzytopenie	1 (2,1)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (2,1)
Thrombozytose	1 (2,1)
PT: preferred term nach MedDRA, UE: unerwünschtes Ereignis MedDRA Version 25.1, CTCAE Version 4.03 Quelle: CSR final V2, Tabelle 12-29	

Alle 48 Patienten hatten mindestens ein UE während der Studie. Ungeachtet der längeren Dauer der Exposition gegenüber Asciminib seit dem Stichtag der Primäranalyse gab es zum Zeitpunkt der finalen Analyse keine relevante Veränderung ($< 10\%$ Unterschied) im Schweregrad der UE (Grad ≥ 3 60,4 % bei der finalen Analyse vs. 56,3 % bei der Primäranalyse) (17, 18).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse waren Ermüdung (31,3 %), erhöhte Lipase (29,2 %), Diarrhoe und Übelkeit (je 27,1 %), COVID-19 und Husten (je 22,9 %), Arthralgie, Kopfschmerzen, Erbrechen und erhöhte Alaninaminotransferase (je 20,8 %) die häufigsten UE (jeden Grades), die bei $\geq 20\%$ aller Patienten gemeldet wurden. Erhöhte Lipase (20,8 %) und Thrombozytopenie (14,6 %) waren die häufigsten schweren UE (Grad ≥ 3), die bei mindestens 10 % aller Patienten gemeldet wurden.

SUE wurden für 14/48 (29,2 %) Patienten gemeldet, und die meisten (11/48; 22,9 %) hatten SUE vom Grad ≥ 3 . Insgesamt häuften sich spezifische SUE nicht; kein Ereignis wurde bei mehr als zwei Patienten gemeldet.

Ein Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE wurde bei 5/48 (10,4 %) Patienten gemeldet; COVID-19 Lungenentzündung bei zwei Patienten, Panzytopenie, Thrombozytose, erhöhte Lipase, verringerte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl bei jeweils einem Patienten.

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

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend: Da auf Basis einer einarmigen Studie die Durchführung von Interaktionstests nicht möglich ist, wurde auf die Analyse von Subgruppenfaktoren verzichtet.

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib für erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind, wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert.

Eine Einschätzung des Zusatznutzens von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der nicht-randomisierten offenen, multizentrischen, einarmigen Dosisfindungsstudie der Phase I CABL001X2101. Die Studie wurde nach ICH GCP-Standards für klinische Prüfungen durchgeführt. Bei dieser Studie handelt es sich gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“. Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene entfällt daher. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte liegen vor. Es liegt somit eine Studie der Evidenzstufe IV ohne Kontrollarm von hoher Qualität vor.

In der Studie CABL001X2101 wurden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, MMR und Anteil der Patienten mit UE dargestellt. Grundsätzlich zählt der Endpunkt Gesamtmortalität aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten. Das Gesamtüberleben kann unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden. Gemäß der EMA stellen überzeugend nachgewiesene günstige Auswirkungen auf die Überlebensdauer im Allgemeinen sowohl aus klinischer als auch aus methodologischer Sicht das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie dar (21). Es ist von einer hohen Aussagekraft des Endpunkts auszugehen. Die Gesamtmortalität wurde in der Studie nicht als gesonderter Endpunkt erhoben, jedoch im Rahmen der UE-Analyse erfasst und für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie *Mortalität* ausgewertet. Der Endpunkt MMR ist in Anbetracht der prognostischen, therapiedeterministischen Faktoren und des möglichen Einflusses auf die

Lebensqualität von unmittelbarer Tragweite und außerordentlicher Patientenrelevanz, insbesondere dahingehend, dass ein Eintritt in die fortgeschrittenen Krankheitsphasen verhindert werden kann. Somit ist dieser Endpunkt in der Kategorie *Morbidität* als patientenrelevant zu betrachten. Für die Endpunktkategorie *Nebenwirkungen* wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens von UE während der Studie kontinuierlich überwacht. Die erfassten UE wurden nach MedDRA kodiert. Damit sind sie auch in diesem einarmigen Studiendesign klinisch relevant und aussagekräftig interpretierbar.

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, Studienqualität, Validität sowie Patientenrelevanz der Endpunkte und der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie CABL001X2101 auf den deutschen Versorgungskontext ist davon auszugehen, dass valide Aussagen zur Einschätzung des Zusatznutzens von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden können.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Nutzen von Asciminib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind, gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Zur Einschätzung des medizinischen Zusatznutzens von Asciminib im vorliegenden Anwendungsgebiet werden aufgrund der vorhandenen Evidenz die Ergebnisse der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-I-Studie CABL001X2101 herangezogen.

Insgesamt wurden 70 Patienten mit CML-CP, die eine T315I-Mutation aufweisen, in die Studie aufgenommen und mit Asciminib als Monotherapie in 10 Dosisstufen (10 bis 200 mg b.i.d. und 80 bis 200 mg q.d.) behandelt. Von diesen 70 Patienten wurden 59 in speziellen Titrationsgruppen in die folgenden drei Kohorten aufgenommen: 150 mg b.i.d. (n = 5), 160 mg b.i.d. (n = 6), 200 mg b.i.d. (n = 48). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der **48 Patienten mit Dosisstufe 200 mg b.i.d. berichtet**.

Eine prädefinierte primäre Analyse der Studiendaten wurde vorgenommen, nachdem alle Patienten mit Asciminib als Monotherapie sechs Behandlungszyklen und die 24-Wochen-Wirkksamkeitserhebung abgeschlossen hatten (Datenschnitt am 02. April 2020). Die finale Analyse erfolgte nach Studienende (LPLV am 14. März 2023). Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf den Ergebnissen des finalen Datenschnitts, die Ergebnisse des primären Datenschnitts werden der Vollständigkeit halber im Fließtext erwähnt.

Je nach Verfügbarkeit der Analysen werden Ergebnisse des *Full Analysis Set* (n = 48) bzw. des *T315I-Mutation Analysis Set* (n = 45) sowie des *Safety Set* (n = 48) gezeigt (siehe Tabelle 4-42), jeweils für die Patienten mit CML-CP und einer T315I-Mutation zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung. Diese Patientenpopulation enthält Patienten mit und ohne Ponatinib-Vorthherapie. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten **ohne** Ponatinib-Vorthherapie **für eine Behandlung mit Ponatinib nicht geeignet sind**, da eine bereits etablierte Therapieoption gegenüber der Studienmedikation bei der Therapieauswahl präferiert worden wäre. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die Patienten **mit** Ponatinib-Vorthherapie **Ponatinib nicht vertrauen haben oder gegenüber Ponatinib resistent sind**. Somit entspricht die Studienpopulation der Studie CABL001X2101 der Labelpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei den 48 Patienten, die mit Asciminib 200 mg b.i.d. behandelt wurden, der empfohlenen Standarddosis für die T315I-Population, betrug die mediane Dauer der Exposition 69,8 Wochen zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse war die mediane Exposition auf 181,7 Wochen angewachsen, 83,3 % der Patienten waren mindestens 24 Wochen lang exponiert.

Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 55,3 Jahren (Minimum-Maximum: 22 – 86 Jahre), wobei knapp 70,0 % der Patienten zwischen 18 und ≤ 65 Jahre alt waren. Die Mehrheit der Patienten war männlich (77,1 %) und weiß (58,3 %). Der ECOG-Wert lag bei 0 (75,0 %) oder 1 (25,0 %).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der Studie CAL001X2101 lassen sich für den Anteil der Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation wie folgt zusammenfassen:

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie CABL001X2101 traten im Behandlungsarm mit Asciminib 200 mg b.i.d. während der Behandlung mit Studienmedikation zwei Todesfälle auf: Ein Patient starb aufgrund einer COVID-19 Lungenentzündung, ein weiterer erlitt einen Myokardinfarkt. In beiden Fällen wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt (siehe Tabelle 4-62).

Ergebnisse zur Morbidität

MMR

Von den 48 Patienten mit CML-CP, die die T315I-Mutation aufwiesen und mit einer Dosis von 200 mg b.i.d. behandelt wurden, wurden insgesamt 45 Patienten in die T315I-Mutationsanalyse (*T315I-Mutation Analysis Set*) aufgenommen. Gründe für die Nichtaufnahme waren atypische Transkripte bei Studienbeginn.

Das MMR wurde von 24/45 (53,3 %) Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt bis zum Stichtag der endgültigen Analyse erreicht, verglichen mit 22/45 (48,9 %) Patienten innerhalb des Zeitraums bis zur Primäranalyse nach 24 Wochen. Der geschätzte KM-Anteil der Patienten, die das erste MMR nach 96 Wochen beibehielten, betrug 86,0 % (95 % KI: 71,9 %; 100,0 %) und blieb bis Woche 144 stabil.

Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zum ersten MMR bei den 22 Patienten mit CML-CP im *T315I-Mutation Analysis Set*, die zum Stichtag der Primäranalyse ein MMR erreichten, 12,2 Wochen. Bei den 24 Patienten mit CML-CP im *T315I-Mutation Analysis Set*, die bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse zu irgendeinem Zeitpunkt ein MMR erreichten, war die mediane Zeit bis zum ersten MMR mit 16,2 Wochen länger und reichte von 16 bis 264 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Asciminib; dies deutet darauf hin, dass es späte Responder gab.

Bemerkenswert ist, dass die meisten Patienten mit T315I-Mutation unter Asciminib 200 mg b.i.d. ein MMR recht schnell erreichen, was laut Leitlinie einen positiven Prädiktor für eine günstige Langzeitprognose darstellt. Zudem war der Anteil der Patienten, die das erste MMR nach 96 Wochen beibehielten, in der Analyse mit 86,0 % sehr hoch und blieb stabil bis Woche 144, was eindrucksvoll die Wirksamkeit von Asciminib im Langzeitverlauf hervorhebt.

Die Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt MMR sind separat in Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61 dargestellt.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Alle 48 Patienten hatten mindestens ein UE während der Studie (siehe Tabelle 4-62).

Die häufigsten UE jeden Grades waren Ermüdung, erhöhte Lipase, Diarrhoe, Übelkeit, COVID-19, Husten, Arthralgie, Kopfschmerzen, Erbrechen und erhöhte Alaninaminotransferase (jeweils waren ≥ 20 % aller Patienten betroffen). Die häufigsten schweren UE (Grad ≥ 3) waren erhöhte Lipase und Thrombozytopenie (jeweils waren ≥ 10 % aller Patienten betroffen).

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

SUE wurden für 14/48 (29,2 %) Patienten gemeldet, wobei die meisten (11/48; 22,9 %) SAEs vom Grad ≥ 3 hatten. Insgesamt häuften sich spezifische SUE nicht; kein Ereignis wurde bei mehr als zwei Patienten gemeldet.

Ein Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE wurde bei 5/48 (10,4 %) Patienten; COVID-19 Lungenentzündung bei zwei Patienten, Panzytopenie, Thrombozytose, erhöhte Lipase, verringerte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl bei jeweils einem Patienten.

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der MMR-Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation – Responderanalyse

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 45
Morbidität – MMR	
Responderanalyse – n (%)	
MMR insgesamt	24 (53,3)
MMR bis Woche 24 [90 %-KI]	17 (37,8) [23,8; 53,5]
MMR pro Zeitpunkt	
MMR zu Woche 48 – n*	45
ja	16 (35,6)
nein	29 (64,4)
MMR zu Woche 108 – n*	44
ja	15 (34,1)
nein	29 (65,9)
MMR zu Woche 156 – n*	45
ja	13 (28,9)
nein	32 (71,1)
MMR zu Woche 216 – n*	44
ja	11 (25,0)
nein	33 (75,0)
n*: Anzahl der Patienten mit MMR-Erhebung zum Zeitpunkt der Visite oder die vor der Visite die Studienbehandlung abgebrochen haben KI: Konfidenzintervall, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response) Das 90 %-Konfidenzintervall wurde mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet. a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.2.3.3	

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der MMR-Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation – Kaplan-Meier-Analyse

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 45
Morbidität – MMR	
Kaplan-Meier-Analyse	
Anzahl Patienten mit MMR	24
Anzahl Ereignisse/Zensiert	4/20
Median [95 %-KI]	NA (NA; NA)
25. – 75. Perzentile	NA – NA
Zeit bis zum ersten MMR (Wochen) – Kaplan-Meier-Analyse	
Anzahl Patienten mit MMR	24
Mittelwert (SD)	35,3 (59,14)
Median	16,2
Q1 – Q3	8,1 – 24,12
Min – Max	4 – 264
Dauer des ersten MMR (Wochen) – Kaplan-Meier-Analyse	
Geschätzte Rate [95 %-KI] bei	
24 Wochen	96 [87,3; 100]
48 Wochen	91 [79,3; 100]
96 Wochen	86 [71,9; 100]
144 Wochen	86 [71,9; 100]
216 Wochen	81 [63,9; 97,9]
KI: Konfidenzintervall, MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response), SD: Standardabweichung (standard deviation) a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.2.3.3	

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der weiteren Ergebnisse der Studie CABL001X2101 für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Asciminib 200 mg b.i.d. N = 48
Mortalität	
Todesfälle – n (%)	2 (4,2)
Nebenwirkungen	
Jegliche UE	48 (100)
Jegliche schwere UE (Grad ≥ 3)	29 (60,4)
Jegliche SUE	14 (29,2)
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	5 (10,4)
Jegliche UE, die zu Dosisanpassung/-unterbrechung führten	21 (43,8)
Jegliche UE, die eine weitere Therapie erforderlich machten	39 (81,3)
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	
a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.2.3.3	

Die Wirksamkeit von Asciminib bei Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation zeigt sich in den präsentierten Morbiditätsendpunkten. Die Analysen deuten darauf hin, dass diejenigen Patienten, die ein MMR erreichen, im Langzeitverlauf mit stabilem Ansprechen weiterleben und keine Krankheitsprogression erleben bzw. die Blastenkrise vermieden werden kann, was einen wichtigen Therapieerfolg – speziell in dieser vulnerablen Patientenpopulation – darstellt.

Die Bewertung der unter Asciminib aufgetretenen UE zeigt, dass die Behandlung in allen als Monotherapie getesteten Dosierungen (10 mg bis 200 mg b.i.d. und 80 mg bis 200 mg q.d.) sicher, verträglich und vergleichbar war, auch bei Patienten mit CML-CP mit T315I-Mutation, die mit 200 mg b.i.d. behandelt wurden. Dies spricht für eine insgesamt gute Verträglichkeit bei einem breiten therapeutischen Fenster. Im Vergleich zu der für CML-Patienten ohne T315I-Mutation empfohlenen Dosis von 40 mg b.i.d. zeigte die bei T315I-positiver CML empfohlene Dosis von 200 mg b.i.d. keine neuen oder sich verschlechternden Sicherheitsbefunde. In einer so stark vorbehandelten Patientenpopulation mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten ist Asciminib ein gut verträglicher TKI.

Die Gesamtdaten der Studie unterstützen den Einsatz von Asciminib als wirksame und sichere therapeutische Option für stark vorbehandelte CML-Patienten, einschließlich der Patienten mit T315I-Mutation. Bei dieser Patientengruppe besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an alternativen Therapien, wenn eine Behandlung mit Alternativen wie Ponatinib nicht mehr in Frage kommt. Asciminib stellt die derzeit einzige Therapieoption für eine Patientenpopulation, für die keinerlei Behandlungsmöglichkeiten mit ähnlicher positiver Langzeitprognose bei gleichzeitig hoher Sicherheit zur Verfügung steht, dar. Diesen Patienten verbleibt sonst nachrangig lediglich die Therapieoption einer allogenen Stammzelltransplantation, die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht und nicht für alle Patienten aufgrund ihres zugrunde liegenden Gesundheitszustands in Frage kommt. Ohne eine spezifische Therapie

endet die Erkrankung üblicherweise in der Blastenkrise, welche innerhalb von drei bis sechs Monaten einer tödlich verlaufenden akuten Leukämie entspricht.

Einordnung der Ergebnisse der Studie CABL001X2101 in die Asciminib-Daten nach Therapiesituationen

Um die Ergebnisse der Patienten mit T315I aus der Studie CABL001X2101 mit den Ergebnissen der Patienten aus unterschiedlichen Therapiesituationen (neu diagnostizierte CML bis hin zur Behandlung nach mindestens zwei Vortherapien) vergleichen zu können, sind im Folgenden zusätzlich die Patientencharakteristika, Expositionsdauer sowie relevante Endpunkte aus den Studien ASC4FIRST, ASC4START, ASC2ESCALATE und ASCSEMBL dargestellt (Studiendaten siehe Modul 5).

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen

Patienten- charakteristika	Studien				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCSEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023 N=48
Alter (Jahre)					
N	201	284	101	157	48
Mittelwert (SD)	50,8 (15,38)	48,3 (14,7)	51,2 (16,91)	51,0 (13,49)	55,3 (15,45)
Median	52,0	49,0	50,0	52,0	56,5
Spanne (Min - Max)	18,0-79,0	19,0-82,0	18-89	24-83	26-86
Geschlecht (n, %)					
Weiblich	70 (34,8)	107 (37,7)	44 (43,6)	75 (47,8)	11 (22,9)
Männlich	131 (65,2)	177 (62,3)	57 (56,4)	82 (52,2)	37 (77,1)
Abstammung (n, %)					
Indigene Völker Amerikas	0	1 (0,4)	1 (1,0)	1 (0,6)	0
Asiatisch	90 (44,8)	40 (14,1)	4 (4,0)	22 (14,0)	12 (25,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (1,0)	12 (4,2)	9 (8,9)	8 (5,1)	1 (2,1)
Keine Angabe	0	2 (0,7)	0	0	0
Weiß	108 (53,7)	227 (79,9)	83 (82,2)	118 (75,2)	28 (58,3)
Unbekannt	1 (0,5)	2 (0,7)	4 (4,0)	3 (1,9)	5 (10,4)
Andere	0	0	0	5 (3,2)	2 (4,2)

Patienten- charakteristika	Studien				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023 N=48
ECOG zu Baseline (n, %)					
Fehlender Wert	0	0	0	1 (0,6)	0
0	170 (84,6)	226 (79,6)	73 (72,3)	126 (80,3)	36 (75,0)
1	31 (15,4)	57 (20,1)	26 (25,7)	28 (17,8)	12 (25,0)
2	0	1 (0,4)	2 (2,0)	2 (1,3)	0
Gründe für dauerhafte Abbrüche (n, %)					
Unerwünschtes Ereignis	12 (6,0)	20 (7,0)	8 (7,9)	11 (7,0)	4 (8,3)
Tod	0	2 (0,7)	0	4 (2,5)	2 (4,2)
Entscheidung des Arztes	1 (0,5)	2 (0,7)	2 (2,0)	13 (8,3)	36 (75,0)
Schwangerschaft	0	0	0	1 (0,6)	0
Fortschreiten der Erkrankung	2 (1,0)	3 (1,1)	0	2 (1,3)	2 (4,2)
Protokollabweichung	1 (0,5)	2 (0,7)	0	1 (0,6)	1 (2,1)
Entscheidung des Patienten	1 (0,5)	1 (0,4)	4 (4,0)	6 (3,8)	2 (4,2)
Unzureichender Therapieeffekt	19 (9,5)	19 (6,7)	2 (2,0)	40 (25,5)	11 (22,9) ^b
PTA-Option	0	0	0	0	25 (52,1) ^b
Benötigte nicht erlaubte Begleitmedikation	0	0	0	0	0
Widerruf der Einverständniserklärung	0	1 (0,4)	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	2 (2,0)	1 (0,6)	0
Technische Probleme	0	0	0	0	1 (2,1)
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studie b: In der Studie CABL001X2101 setzte sich „Entscheidung des Arztes aus zwei Optionen zusammen: 11 (22,9) Patienten beendeten die Studie wegen „Unzureichendem Therapieeffekt“, die übrigen 25 (52,1) Patienten beendeten die Studie wegen „PTA-Option“ PTA: post-trial access					

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

Tabelle 4-64: Dauer der Exposition gegenüber Asciminib

Behandlungsdauer (in Wochen)	Studien ^a				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024	ASC4START DCO: 15.05.2025	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025	ASCEMBL DCO: 22.03.2023	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023
N (Safety Set)	200	284	101	156	48
Mittelwert (SD)	107,14 (34,29)	72,42 (26,156)	63,7 (25,72)	118,82 (83,142)	154,1 (99,04)
Median	115,79	73,21	63,4	156,00	181,7
Spanne (Min - Max)	0,70 – 154,71	1,4 - 126,1	6 - 139	0,1-256,3	2-312
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)					

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Endpunkte „Mortalität (Todesfälle) und „MMR“

Endpunkt n (%)	Studien ^a				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=201	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2023 N=157	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023 N=48 (OS) N=45 (MMR)
OS	2 (1,0)	2 (0,7)	0	14 (8,9)	2 (4,2)
MMR zu Woche 24	116 (57,7)	144 (50,7)	54 (53,5)	40 (25,5)	17 (37,8)
MMR zu Woche 48	136 (67,7)	164 (57,7)	60 (59,4)	46 (29,3)	16 (35,6)
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); MMR: gutes molekulares Ansprechen (major molecular response); N: Anzahl der Patienten; OS: Gesamtüberleben (overall survival)					

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“

UE – Gesamtraten n (%)	Studien ^a				
	neu diagnostizierte CML		genau 1 Vorbehandlung	≥ 2 Vorbe- handlungen	T315I
	ASC4FIRST DCO: 22.10.2024 N=200	ASC4START DCO: 15.05.2025 N=284	ASC2ESCALATE DCO: 13.08.2025 N=101	ASCEMBL DCO: 22.03.2022 N=156	CABL001X2101 DCO: 14.03.2023 N=48
Jegliche schwere UE (Schweregrad ≥ 3)	89 (44,5)	102 (35,9)	42 (41,6)	93 (59,6)	29 (60,4)
Jegliche SUE	29 (14,5)	47 (16,5)	13 (12,9)	34 (21,8)	14 (29,2)
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	10 (5,0)	23 (8,1)	8 (7,9)	13 (8,3)	5 (10,4)
a: Dargestellt wird jeweils der Asciminib-Behandlungsarm der Studien. DCO: Datenschnitt (Data cut off); N: Anzahl der Patienten; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis					

Die Gegenüberstellung der Studiendaten aus den unterschiedlichen Therapiesituationen zeigt, dass sich die Patienten unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika sehr ähnlich sind. Zudem erkennt man kontinuierlich die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Asciminib über die Therapiesituationen hinweg bis hin zu den meist stark vorbehandelten T315I-Patienten.

Auch in den Forest Plots (Abbildung 7 – Abbildung 9), die die jeweiligen Ereignisraten einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson darstellen, zeigt sich in allen Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse eine deutliche Überlappung der Konfidenzintervalle. Somit kann auch hinsichtlich der Sicherheit von Asciminib eine Kontinuität der Therapiesituationen bestätigt werden.

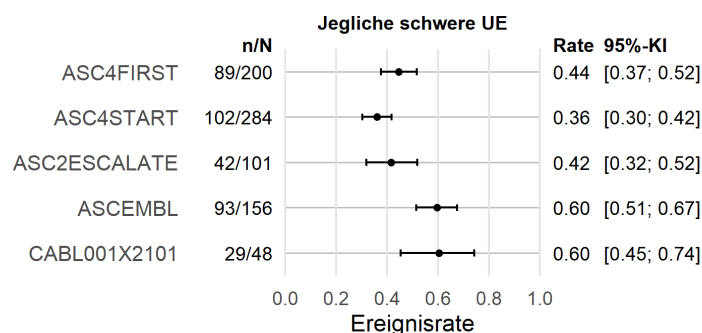


Abbildung 7: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche schwere UE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCSEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)

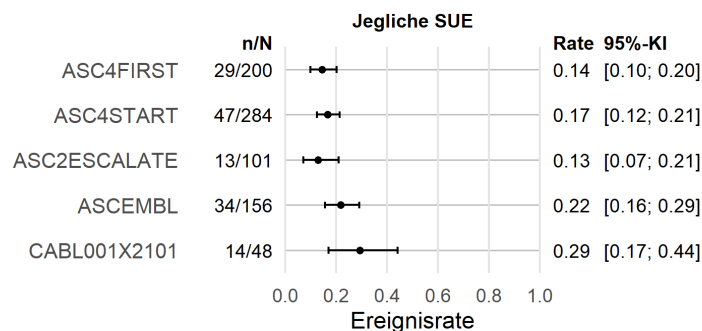


Abbildung 8: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche SUE“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCSEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)

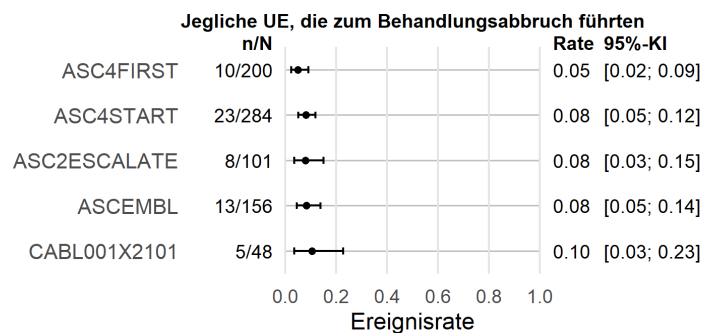


Abbildung 9: Ereignisraten mit 95%-KI (Clopper-Pearson) für Endpunkt „Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ für die Studien ASC4FIRST (DCO: 22.10.2024), ASC4START (DCO: 15.05.2025), ASC2ESCALATE (DCO: 13.08.2025), ASCSEMBL (DCO: 22.03.2022) und CABL001X2101 (DCO: 14.03.2023)

Für Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen, die für eine individualisierte Therapie mit Bosutinib geeignet sind, wurde bereits ein Zusatznutzen ausgesprochen. Für neu diagnostizierte Patienten wurde im Rahmen der IQWiG-Bewertung ebenfalls ein Zusatznutzen empfohlen. Somit und basierend auf den vorteilhaften Ergebnissen hinsichtlich Gesamtraten schwerer UE und UE, die zum Abbruch führten, der Studien ASC4FIRST, ASC4START und ASCSEMBL ist aufgrund der Konsistenz der oben dargestellten Ergebnisse davon auszugehen, dass auch für Patienten mit T315I-Mutation zumindest in dieser Endpunktkategorie ein Zusatznutzen von Asciminib besteht.

Fazit zum Zusatznutzen

In der Zusammenschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Kontinuität der Daten im Zusammenhang mit den anderen Therapiesituationen zeigt sich für Asciminib somit im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren patienten-relevanten Zusatznutzen**.

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 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) mit T315I-Mutation, die gegenüber Ponatinib resistent oder intolerant sind oder nicht für Ponatinib geeignet sind	nicht quantifizierbar

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei der zulassungsbegründenden Dosisfindungsstudie der Phase I CABL001X2101 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit einer kleinen Teilpopulation an Patienten (n = 48), die das relevante Kollektiv für das vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Da für Patienten mit CML-CP und T315I-Mutation keine großen RCT vorliegen, werden die Ergebnisse dieser Teilpopulation der CABL001X2101 für die Einschätzung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Mit Empfehlung des *off-label use* von Asciminib in den Leitlinien und der Zulassung in anderen Ländern basierend auf der hier präsentierten einarmigen Studie, ist davon auszugehen, dass eine randomisierte Studie gegen Ponatinib gefolgt von einer SZT oder gar gegen *best supportive care* weder in der Lage wäre, die Patientenpopulation im gesamten Anwendungsgebiet abzubilden, noch heute realistisch durchführbar wäre. Aus diesem Grund ist die hier präsentierte Studie CABL001X2101 als die beste verfügbare Evidenz zu berücksichtigen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

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 STE (Burzykowski 2006²²) 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

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) 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
- gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Scemblix Filmtabletten (Stand: 04/2026). 2026.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023 [Abgerufen am 22.04.2024]; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 08. April 2026. 2026 [Abgerufen am 07.05.2026]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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. Epub 2017/08/15.
8. 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. Epub 2017/03/09.
9. Hochhaus A, Brioli A, Brummendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Ernst T, et al. Onkopedia Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ponatinib. Datum der Veröffentlichung: 1. November 2013. 2013 [Abgerufen am 30.11.2023]; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-347/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bosutinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie) vom 19. November 2021. 2021 [Abgerufen 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.
12. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2014;197:11-29.
13. 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. *British journal of cancer*. 2004;91(3):504-11.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Bosutinib (D-692) Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Oktober 2021. 2021 [Abgerufen am 30.11.2023]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-703/2021-10-11_Wortprotokoll_Bosutinib_D-692.pdf.
15. Brummendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Viqueira A, Reisman A, et al. Relationship between molecular response and quality of life with bosutinib or imatinib for chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1241-9. Epub 2020/04/21.
16. A Phase I, Multicenter, Open-label Study of Oral ABL001 in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) [database on the Internet]. 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02081378>.
17. Novartis. CABL001X2101 - A phase I, multicenter, open-label study of oral ABL001 in patients with chronic myelogenous leukemia or Philadelphia Chromosome-positive

- acute lymphoblastic leukemia. Clinical Study Report - Primary analysis for RDE/MTD determination and efficacy of asciminib as single agent. 2021.
18. Novartis. CABL001X2101 - A phase I, multicenter, open-label study of oral ABL001 in patients with chronic myelogenous leukemia or Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Clinical Study Report - Final Analysis. 2024.
 19. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2315-26.
 20. Novartis. CABL001X2101 - Narratives of deaths, other serious and certain other significant adverse events - Clinical Study Report - Section 14.3.3. 2024.
 21. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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	29.04.2026	
Zeitsegment	1946 to April 28, 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	357
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	22963
3	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	48691
4	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	21431
5	or/2-4	53911
6	randomized controlled trial.pt.	659944
7	randomized.mp.	1201189
8	placebo.mp.	277771
9	or/6-8	1277977
10	and/1,5,9	24
11	remove duplicates from 10	24

Suche nach Asciminib in EMBASE

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2026	
Zeitsegment	1974 to 2026 April 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp asciminib/	1116
2	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	1235

²⁵ 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.

²⁶ 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.

3	or/1-2	1235
4	exp chronic myeloid leukemia/	59196
5	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	103033
6	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	38629
7	or/4-6	111957
8	random:.tw.	2639424
9	placebo:.mp.	661619
10	double-blind:.tw.	339201
11	or/8-10	2952543
12	and/3,7,11	142
13	remove duplicates from 12	139

Suche nach Asciminib in COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2026	
Zeitsegment	1991 to March 2026	
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.	129
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	709
3	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	3054
4	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	1710
5	or/2-4	3499
6	and/1,5	119
7	remove duplicates from 6	118

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**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	29.04.2026	
Zeitsegment	1946 to April 28, 2026	
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.	357
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	22963
3	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	48691
4	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	21431
5	or/2-4	53911
6	and/1,5	291
7	remove duplicates from 6	286

Suche nach Asciminib in EMBASE

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2026	
Zeitsegment	1974 to 2026 April 27	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp asciminib/	1116
2	(Asciminib* or ABL001 or "ABL 001" or ABL-001 or scemblix* or CTX-009 or "CTX 009" or CTX009).mp.	1235
3	or/1-2	1235
4	exp chronic myeloid leukemia/	59196
5	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	103033
6	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	38629
7	or/4-6	111957
8	and/3,7	981
9	remove duplicates from 8	948

Suche nach Asciminib in COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2026	
Zeitsegment	1991 to March 2026	
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.	129
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	709
3	(chron* AND (myelo* OR granulo*) AND (leuke* OR leukae*)).mp.	3054
4	(cml OR CML-CP OR CP-CML).mp.	1710
5	or/2-4	3499
6	and/1,5	119
7	remove duplicates from 6	118

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**ClinicalTrials**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	29.04.2026
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	58

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	29.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Asciminib, ABL001, ABL-001, ABL 001, scemblix, CTX-009, CTX009, CTX 009 [Contain any of these terms]
Treffer	11

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	29.04.2026
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

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**ClinicalTrials**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	29.04.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<i>Other terms:</i> Asciminib OR ABL001 OR "ABL 001" OR ABL-001 OR scemblix OR CTX-009 OR "CTX 009" OR CTX009
Treffer	58

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	29.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Asciminib, ABL001, ABL-001, ABL 001, scemblix, CTX-009, CTX009, CTX 009 [Contain any of these terms]
Treffer	11

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	29.04.2026
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

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
1	Pamuk GE, Chow ECY, Ionan AC, Chen H, Lee SL, 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. Clinical Cancer Research. 2024;30(19):4266-4271	Anderer Studientyp
2	Fan Z, Xie J, Su P, Tai J, Feng W, 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	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

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
1	Fan Z, Xie J, Su P, Tai J, Feng W, 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. <i>Therapeutic Advances in Hematology</i> . 2025;16:20406207251342203	Anderer Dokumentationstyp
2	Pamuk GE, Chow ECY, Ionan AC, Chen H, Lee SL, 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. <i>Clinical Cancer Research</i> . 2024;30(19):4266-4271	Anderer Dokumentationstyp
3	Combes FP, Sy SKB, Li YF, Lorenzo S, Dasgupta K, et al. Dose Justification for Asciminib in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia with and Without the T315I Mutation. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> . 2024;63(9):1301-1312	Andere Endpunkte
4	Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, Hughes TP, Etienne G, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥ 1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. <i>Leukemia</i> . 2024;38(7):1522-1533	Andere Intervention
5	Schollmann C Philadelphia chromosome-positive CML in the chronic phase. Asciminib: high efficacy and good tolerability over the long term. [German] Asciminib: Wirksamkeit & Verträglichkeit im Langzeitverlauf. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2024;47(6):316-317	Andere Patientenpopulation
6	Haddad FG, Sasaki K, Bidikian A, Issa GC, Kadia T, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre- and post-ponatinib era. <i>American Journal of Hematology</i> . 2023;98(10):1619-1626	Anderer Studientyp
7	Atallah E, Saini L, Maegawa R, Rajput T, Corbin R, et al. Therapy for patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia previously treated with 2 tyrosine kinase inhibitors: a systematic literature review. [Review]. <i>Therapeutic Advances in Hematology</i> . 2023;14:20406207221150305	Andere Patientenpopulation
8	Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia following the discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. <i>American Journal of Hematology</i> . 2022;97(7):856-864	Anderer Studientyp
9	Li YF, Combes FP, Hoch M, Lorenzo S, Sy SKB, et al. Population Pharmacokinetics of Asciminib in Tyrosine Kinase Inhibitor-Treated Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic and Acute Phases. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> . 2022;61(10):1393-1403	Andere Patientenpopulation

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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
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	Anderer Studientyp
4	NCT02081378	A Phase I Study of Oral Asciminib (ABL001) in Patients With CML or Ph+ ALL; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02081378	Anderer Studientyp
5	NCT07392957	Safety and Efficacy of CTX-009 With or Without CTX-471 for Recurrent Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07392957	Andere Patientenpopulation
6	NCT04216563	ABL001 for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Patients Who Are on Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitor; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04216563	Anderer Studientyp
7	NCT05513742	A Study of CTX-009 in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05513742	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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
9	NCT03595917	ABL001 + Dasatinib + Prednisone + Blinatumomab in BCR-ABL+ B-ALL or CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03595917	Andere Patientenpopulation
10	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
11	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
12	NCT07354074	Study to Determine the Efficacy and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Ph+ CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07354074	Andere Patientenpopulation
13	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779	Andere Patientenpopulation
14	NCT04948333	Asciminib Treatment Optimization in $\geq$ 3rd Line CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948333	Andere Patientenpopulation
15	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	Anderer Studientyp
16	NCT03605277	Pharmacokinetics Study of Asciminib in Subjects With Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03605277	Andere Patientenpopulation
17	NCT07387926	Safety and Efficacy of Asciminib in Pediatrics and Young Adults With Relapse/Refractory (r/r) Philadelphia Positive (Ph+) or ABL-class Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://clinicaltrials.gov/study/NCT07387926	Andere Patientenpopulation
18	NCT07040982	Asciminib as Maintenance Treatment After Cellular Therapies for Adults With Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07040982	Andere Patientenpopulation
19	NCT04838041	Protocol Number: HJKC3-0003. Treatment Free Remission After Asciminib Based Therapy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients Who Relapsed After a Prior Attempt at TKI Discontinuation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04838041	Anderer Studientyp
20	NCT04666259	Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666259	Andere Vergleichstherapie
21	NCT04925479	Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925479	Andere Patientenpopulation
22	NCT06236724	Phase II Study Assessing Efficacy and Safety of Asciminib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		Leukemia in Chronic Phase.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06236724	
23	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
24	NCT05413915	Asciminib Used in Consolidation With Imatinib vs. Imatinib to Achieve TFR in CP-CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05413915	Andere Intervention
25	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
26	NCT04877522	Asciminib Roll-over Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04877522	Anderer Studientyp
27	NCT06427811	Clinical Study of Asciminib in Previously Treated Indian Patients With Ph+ CML-CP Without T315I Mutation and in Patients With Ph+ CML-CP With T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427811	Anderer Studientyp
28	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	Andere Intervention
29	NCT05943522	Asciminib RMP Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05943522	Anderer Studientyp
30	NCT05143840	Asciminib as Initial Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05143840	Anderer Studientyp
31	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 Patientenpopulation
32	NCT05456191	A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456191	Andere Patientenpopulation
33	NCT03874858	A Study of Full Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03874858	Andere Patientenpopulation
34	NCT05384587	Asciminib Monotherapy, With Dose Escalation, for 2nd and 1st Line Chronic Myelogenous Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384587	Andere Patientenpopulation
35	NCT05421091	Special Drug Use-results Surveillance of Scemblix Tablets; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05421091	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
36	NCT07375355	Real-world Study of Scemblix in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in China; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07375355	Anderer Studientyp
37	NCT04971226	A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226	Andere Patientenpopulation
38	NCT03906292	Frontline Asciminib Combination in Chronic Phase CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03906292	Andere Patientenpopulation
39	NCT06684964	RWE,NIS,Prospective Study for the Effectiveness, Tolerability and Adherence of Asciminib in Saudi Arabia. (ASC4REAL); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06684964	Anderer Studientyp
40	NCT06629584	Phase II Study of Asciminib for Second-line Treatment of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629584	Andere Patientenpopulation
41	NCT06516029	Real-World Evaluation of Patient Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With CML-CP Treated With Asciminib; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06516029	Anderer Studientyp
42	NCT06368414	A Study of Treatment-free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06368414	Anderer Studientyp
43	NCT06409936	PEARL Study: PotEntial of Asciminib in the eaRly Treatment of CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409936	Andere Patientenpopulation
44	NCT07250087	Asciminib Maintenance Therapy Following alloHCT or CAR T to Prevent Relapse in Adults With Ph+ALL; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07250087	Anderer Studientyp
45	NCT07136428	Asciminib in HER2+ Breast Cancer Brain Metastases; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07136428	Andere Patientenpopulation
46	NCT07039760	Asciminib With or Without Sildenafil for Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07039760	Andere Patientenpopulation
47	NCT03549897	Bronchoprovocation Study to Evaluate the Pharmacodynamics of Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol, eq 90 mcg Base; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03549897	Andere Patientenpopulation
48	NCT07493408	Asciminib & Standard-of-Care Integration in Maintenance Therapy for POST Allogeneic Stem Cell Transplant (Allo-HSCT) of Patient With Ph+ B-ALL or Blastic Transformed CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07493408	Andere Patientenpopulation
49	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	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
50	NCT06211153	Real-world Effectiveness of Asciminib and Treatment Patterns in Patients With Chronic Myeloid Leukemia With T315I Mutation - a Chart Review Study of Patients Treated in the Asciminib Managed Access Program (MAP); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211153	Anderer Studientyp
51	NCT06148493	Real-World Usage of Asciminib Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase in the United States Using a Large Claims Database; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148493	Anderer Studientyp
52	NCT07549516	A Study on the Tolerability, Safety and Effectiveness of Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-positive Chronic Myeloid Leukemia in the Chronic Phase in Germany; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07549516	Anderer Studientyp
53	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
54	NCT07538401	ASCiminib, With or Without Dasatinib Combination, as a 2nd-Line Therapy to ADVANCE the Treatment for Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (ASC2ADVANCE); https://clinicaltrials.gov/study/NCT07538401	Anderer Studientyp
55	NCT07454850	A Study of Patient Characteristics, Co-Morbidities, and Treatment Patterns in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Kuwait; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07454850	Anderer Studientyp
56	NCT07188428	Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) in All Lines of Treatment; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07188428	Anderer Studientyp
57	NCT02643888	Pre-existing Kinase Domain Mutations in Ph-positive Leukemias; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02643888	Anderer Studientyp
58	NCT06985485	Full-Course Immunotherapy Consolidation for Unfit or Fit B-ALL Who Decline Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985485	Anderer Studientyp

Liste der ausgeschlossenen Studien aus Clinical Trials Information System (CTIS)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
1	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	Andere Intervention
2	2024-516049-38-00	A Phase II, multi-center, prospective, open-label study of Asciminib in patients with Chronic Myeloid Leukemia in	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		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	
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	Andere Patientenpopulation
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	Anderer Studientyp
5	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 Patientenpopulation
6	2024-510947-71-00	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; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510947-71-00	Andere Patientenpopulation
7	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
8	2025-522019-40-00	A multi-center, open-label, phase I/II study to evaluate the safety and efficacy of asciminib with chemotherapy followed by blinatumomab in pediatric, adolescent, and young adult patients with relapsed or refractory BCR::ABL1-positive (Ph+) or ABL-class Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522019-40-00	Andere Patientenpopulation
9	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 Patientenpopulation
10	2023-508838-33-00	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;	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508838-33-00	
11	2024-517478-68-01	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517478-68-01	Anderer Studientyp

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
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 Patientenpopulation
2	2021-001286-20	A multi-center, open-label study to determine the dose and safety of oral asciminib in pediatric patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph+ CML-CP), previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001286-20	Andere Patientenpopulation
3	2018-001594-24	A phase 2, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib added to imatinib versus continued imatinib versus switch to nilotinib in patients with CML-CP who have been previously treated with imatinib and have not achieved deep molecular response; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001594-24	Andere Intervention
4	2021-000602-17	An open label, multi-center asciminib roll-over study to assess long-term safety in patients who have completed a Novartis sponsored asciminib study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000602-17	Anderer Studientyp
5	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66	Andere Patientenpopulation
6	2021-000678-27	A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000678-27	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
7	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 Patientenpopulation
8	2022-000995-21	A phase IIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21	Andere Patientenpopulation
9	2016-000618-30	Phase 2 Clinical Trial with Ponatinib as a Second Line Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Resistant or Intolerant to prior First Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000618-30	Andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren UntersuchungenListe der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
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	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
4	NCT07392957	Safety and Efficacy of CTX-009 With or Without CTX-471 for Recurrent Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07392957	Andere Patientenpopulation
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 Patientenpopulation
6	NCT05513742	A Study of CTX-009 in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05513742	Andere Patientenpopulation
7	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
8	NCT03595917	ABL001 + Dasatinib + Prednisone + Blinatumomab in BCR-ABL+ B-ALL or CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03595917	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
11	NCT07354074	Study to Determine the Efficacy and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Ph+ CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07354074	Andere Patientenpopulation
12	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779	Andere Patientenpopulation
13	NCT04948333	Asciminib Treatment Optimization in ≥ 3rd Line CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948333	Andere Patientenpopulation
14	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	Anderer Dokumentationstyp
15	NCT03605277	Pharmacokinetics Study of Asciminib in Subjects With Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03605277	Andere Patientenpopulation
16	NCT07387926	Safety and Efficacy of Asciminib in Pediatrics and Young Adults With Relapse/Refractory (r/r) Philadelphia Positive (Ph+) or ABL-class Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://clinicaltrials.gov/study/NCT07387926	Andere Patientenpopulation
17	NCT07040982	Asciminib as Maintenance Treatment After Cellular Therapies for Adults With Philadelphia Chromosome	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07040982	
18	NCT04838041	Protocol Number: HJKC3-0003. Treatment Free Remission After Asciminib Based Therapy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Patients Who Relapsed After a Prior Attempt at TKI Discontinuation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04838041	Andere Patientenpopulation
19	NCT04666259	Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666259	Andere Patientenpopulation
20	NCT04925479	Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925479	Andere Patientenpopulation
21	NCT06236724	Phase II Study Assessing Efficacy and Safety of Asciminib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06236724	Andere Patientenpopulation
22	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
23	NCT05413915	Asciminib Used in Consolidation With Imatinib vs. Imatinib to Achieve TFR in CP-CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05413915	Andere Intervention
24	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
25	NCT04877522	Asciminib Roll-over Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04877522	Anderer Dokumentationstyp
26	NCT06427811	Clinical Study of Asciminib in Previously Treated Indian Patients With Ph+ CML-CP Without T315I Mutation and in Patients With Ph+ CML-CP With T315I Mutation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427811	Anderer Dokumentationstyp
27	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	Andere Intervention
28	NCT05943522	Asciminib RMP Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05943522	Anderer Studientyp
29	NCT05143840	Asciminib as Initial Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05143840	Andere Patientenpopulation
30	NCT06092879	Asciminib Prospective Non Interventional Study as 3rd Line Therapy or More to Treat Adult Patients With CML-CP in Real World Setting in France; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06092879	Anderer Studientyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
31	NCT05456191	A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥ 18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456191	Andere Patientenpopulation
32	NCT03874858	A Study of Full Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03874858	Andere Patientenpopulation
33	NCT05384587	Asciminib Monotherapy, With Dose Escalation, for 2nd and 1st Line Chronic Myelogenous Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384587	Andere Patientenpopulation
34	NCT05421091	Special Drug Use-results Surveillance of Scemblix Tablets; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05421091	Anderer Studientyp
35	NCT07375355	Real-world Study of Scemblix in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in China; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07375355	Anderer Studientyp
36	NCT04971226	A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226	Andere Patientenpopulation
37	NCT03906292	Frontline Asciminib Combination in Chronic Phase CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03906292	Andere Patientenpopulation
38	NCT06684964	RWE,NIS,Prospective Study for the Effectiveness, Tolerability and Adherence of Asciminib in Saudi Arabia. (ASC4REAL); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06684964	Anderer Studientyp
39	NCT06629584	Phase II Study of Asciminib for Second-line Treatment of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629584	Andere Patientenpopulation
40	NCT06516029	Real-World Evaluation of Patient Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With CML-CP Treated With Asciminib; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06516029	Anderer Studientyp
41	NCT06368414	A Study of Treatment-free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06368414	Anderer Dokumentationstyp
42	NCT06409936	PEARL Study: PotEntial of Asciminib in the eaRly Treatment of CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409936	Andere Patientenpopulation
43	NCT07250087	Asciminib Maintenance Therapy Following alloHCT or CAR T to Prevent Relapse in Adults With Ph+ALL; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07250087	Andere Patientenpopulation
44	NCT07136428	Asciminib in HER2+ Breast Cancer Brain Metastases; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07136428	Andere Patientenpopulation
45	NCT07039760	Asciminib With or Without Sildenafil for Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07039760	Andere Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
46	NCT03549897	Bronchoprovocation Study to Evaluate the Pharmacodynamics of Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol, eq 90 mcg Base; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03549897	Andere Patientenpopulation
47	NCT07493408	Asciminib & Standard-of-Care Integration in Maintenance Therapy for POST Allogeneic Stem Cell Transplant (Allo-HSCT) of Patient With Ph+ B-ALL or Blastic Transformed CML; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07493408	Andere Patientenpopulation
48	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	Anderer Studientyp
49	NCT06211153	Real-world Effectiveness of Asciminib and Treatment Patterns in Patients With Chronic Myeloid Leukemia With T315I Mutation - a Chart Review Study of Patients Treated in the Asciminib Managed Access Program (MAP); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211153	Anderer Studientyp
50	NCT06148493	Real-World Usage of Asciminib Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase in the United States Using a Large Claims Database; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148493	Anderer Studientyp
51	NCT07549516	A Study on the Tolerability, Safety and Effectiveness of Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-positive Chronic Myeloid Leukemia in the Chronic Phase in Germany; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07549516	Anderer Dokumentationstyp
52	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
53	NCT07538401	ASCiminib, With or Without Dasatinib Combination, as a 2nd-Line Therapy to ADVANCE the Treatment for Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (ASC2ADVANCE); https://clinicaltrials.gov/study/NCT07538401	Andere Intervention
54	NCT07454850	A Study of Patient Characteristics, Co-Morbidities, and Treatment Patterns in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Kuwait; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07454850	Andere Endpunkte
55	NCT07188428	Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) in All Lines of Treatment; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07188428	Anderer Studientyp
56	NCT02643888	Pre-existing Kinase Domain Mutations in Ph-positive Leukemias; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02643888	Anderer Studientyp
57	NCT06985485	Full-Course Immunotherapy Consolidation for Unfit or Fit B-ALL Who Decline Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985485	Andere Patientenpopulation

Liste der ausgeschlossenen Studien aus Clinical Trials Information System (CTIS)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
1	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	Anderer Intervention
2	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	Anderer Dokumentationstyp
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	Anderer Patientenpopulation
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	Anderer Patientenpopulation
5	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	Anderer Patientenpopulation
6	2024-510947-71-00	A phase IIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510947-71-00	Anderer Patientenpopulation
7	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	Anderer Patientenpopulation
8	2025-522019-40-00	A multi-center, open-label, phase I/II study to evaluate the safety and efficacy of asciminib with chemotherapy followed by blinatumomab in pediatric, adolescent, and young adult patients with relapsed or refractory BCR::ABL1-positive (Ph+) or ABL-class Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL);	Anderer Patientenpopulation

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522019-40-00	
9	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 Patientenpopulation
10	2023-508838-33-00	A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508838-33-00	Andere Patientenpopulation
11	2024-517478-68-01	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517478-68-01	Andere Patientenpopulation

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
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 Patientenpopulation
2	2021-001286-20	A multi-center, open-label study to determine the dose and safety of oral asciminib in pediatric patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph+ CML-CP), previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001286-20	Andere Patientenpopulation
3	2018-001594-24	A phase 2, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib added to imatinib versus continued imatinib versus switch to nilotinib in patients with CML-CP who have been previously treated with imatinib and have not achieved deep molecular response; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001594-24	Andere Intervention
4	2021-000602-17	An open label, multi-center asciminib roll-over study to assess long-term safety in patients who have completed a Novartis sponsored asciminib study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000602-17	Anderer Dokumentationstyp

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
5	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66	Andere Patientenpopulation
6	2021-000678-27	A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000678-27	Andere Patientenpopulation
7	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 Patientenpopulation
8	2022-000995-21	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; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21	Andere Patientenpopulation
9	2016-000618-30	Phase 2 Clinical Trial with Ponatinib as a Second Line Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Resistant or Intolerant to prior First Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000618-30	Andere Intervention

Anhang 4-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 4-68 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 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Methodik der eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 genannten Studie wird mit dem TREND-Statement beschrieben (siehe Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CABL001X2101 (TREND)^a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel Zusammenfassung	Titel A phase I, multicenter, open-label study of oral ABL001 in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) Zusammenfassung Es handelte sich um eine multizentrische, offene Dosisfindungsstudie zur Bestimmung der maximal verträglichen Dosis [<i>maximum tolerated dose</i> (MTD)] / empfohlenen Dosis für die Expansionsstudie [<i>recommended dose for expansion</i> (RDE)], der Sicherheit, Verträglichkeit und PK sowie zur Erbringung eines Nachweises der Wirksamkeit von Asciminib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Nilotinib, Imatinib oder Dasatinib. Die Studie wurde so konzipiert, dass sie 5 Arme umfasst: Arm 1: Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-CP/-AP (<i>chronic phase/accelerated phase</i>) Arm 2: Asciminib in Kombination mit Nilotinib bei Patienten mit CML-CP/-AP (eingeführt mit Protokolländerung 4) Arm 3: Asciminib in Kombination mit Imatinib bei Patienten mit CML-CP/-AP (eingeführt mit Protokolländerung 6) Arm 4: Asciminib in Kombination mit Dasatinib bei Patienten mit CML-CP/-AP (eingeführt mit Protokolländerung 6) Arm 5: Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-BP und Ph+ ALL Das Studiendesign umfasste die folgenden Zeiträume: <u>Screening-Phase:</u> Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung geprüft. <u>Behandlungszeitraum:</u> Dieser begann am ersten Tag des ersten Zyklus (jeder Zyklus wurde als 28 Tage definiert) der Studienbehandlung und endete nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Die Patienten wurden mit einer kontinuierlichen täglichen Dosis der Studienbehandlung behandelt, bis objektive Hinweise auf ein Fortschreiten der Krankheit oder das Auftreten inakzeptabler Toxizitäten auftreten. <u>Ende der Behandlung (EOT):</u> Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, mussten die EOT-Visite innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung absolvieren oder innerhalb von 14 Tagen nach der Entscheidung, die Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen, falls die Studienbehandlung aufgrund des unerwünschten Ereignisses bereits ausgesetzt worden war. <u>Nachbeobachtungszeit:</u> Bei allen Patienten wurden Sicherheitsbewertungen (UE, schwerwiegende UE, EKG, Begleitmedikation, einschließlich anschließender antineoplastischer Therapie) für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung durchgeführt. Jeder Arm begann mit einer Dosisescalationsphase zur Bestimmung der MTD oder der RDE(s) der Studienbehandlung, gefolgt von einer Expansionsphase zur weiteren Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit, falls dies als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		angemessen erachtet wurde. Mit Protokolländerung 9 wurde eine zusätzliche Erweiterung von Arm 1 aufgenommen, um Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-CP/-AP mit T315I-Mutation weiter zu untersuchen. In dieser Studie wurde ein Bayes'sches logistisches Regressionsmodell (BLRM) verwendet, um die Dosisescalation zu steuern und die MTD für Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-CP/-AP, Asciminib in Kombination mit entweder Nilotinib oder Imatinib oder Dasatinib bei Patienten mit CML-CP/-AP und Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-BP und Ph+ ALL zu bestimmen. Geplant waren insgesamt 330 Patienten; 326 Patienten wurden eingeschlossen und analysiert.
Einleitung		
2	Hintergrund	Chronische myeloische Leukämie (CML) und Philadelphia-Chromosom-positive (Ph+) akute lymphoblastische Leukämie (ALL) sind durch das Vorhandensein einer spezifischen genetischen Anomalie im Chromosom 22 (Philadelphia-Chromosom) der Leukämie-Blastzellen gekennzeichnet. Dieses Chromosom ist infolge einer reziproken Translokation t(9; 22)(q34; q11.2), die die Fusion des Abelson-Onkogens (ABL) auf Chromosom 9q34 mit dem Gen der Breakpoint-Cluster-Region (BCR) auf Chromosom 22q11.2 beinhaltet, defekt und kurz (Nowell, Hungerford 1960, Rowley 1973). Das daraus resultierende <i>BCR::ABL1</i>-Gen kodiert das BCR::ABL1-Onkoprotein, das konstitutiv ABL1-Kinase aktiviert, die eine Reihe von wichtigen Signalwegen beeinflussen kann, die an Zellüberleben, Proliferation, Adhäsion und Differenzierung in den leukämischen Zellen beteiligt sind (Manley, Stiefl 2017, Hantschel 2012). Die häufigste Ursache für Resistenz bei CML ist das Auftreten von Klonen, die mutierte Formen der BCR::ABL1-Kinase exprimieren. T315I ist die am häufigsten identifizierte Mutation bei Patienten mit TKI-resistenter CML (Soverini et al. 2006, Nicolini et al. 2013), und das Vorhandensein der T315I-Mutation ist mit deutlich schlechteren Ergebnissen bei Patienten mit CML-CP verbunden (Nicolini et al. 2013, Soverini et al. 2014). Ziel dieser Studie war es, die maximal verträgliche Dosis (MTD)/empfohlene Expansionsdosis (RDE) zu bestimmen, die Sicherheit und Verträglichkeit zu charakterisieren, das pharmakokinetische (PK) Profil und die Wirksamkeit von Asciminib als Einzelsubstanz und in Kombination mit entweder Nilotinib oder Imatinib oder Dasatinib bei Patienten mit CML-CP, -AP oder -BP und bei Ph+ ALL zu beurteilen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Probanden/ Patienten	Die Zielpopulation umfasste erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit zytogenetisch bestätigter, zuvor diagnostizierter Ph+ CML oder Ph+ ALL. Der Prüfarzt oder die beauftragte Person stellte sicher, dass nur Patienten an der Studie teilnehmen konnten, die innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung alle Einschlusskriterien erfüllten und keines der Ausschlusskriterien. Einschlusskriterien 1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren, die eines der folgenden Kriterien aufweisen: Für die Arme 1, 2, 3 und 4, entweder: - Patienten mit Ph+ CML in der CP oder AP, die vor Studienbeginn mit mindestens zwei verschiedenen TKIs behandelt wurden und einen Rückfall erlitten hatten, refraktär gegenüber den TKIs waren oder diese nicht vertragen haben, wie von den Prüfarzten bestimmt - ODER - Patienten mit CML in der CP oder AP, die nach mindestens einem TKI einen Krankheitsrückfall in Verbindung mit dem Vorhandensein der "Gatekeeper-Mutation" T315I aufwiesen, waren ebenfalls teilnahmeberechtigt, vorausgesetzt, es gibt keine andere wirksame Therapie (Kriterien eingeführt mit Protokolländerung 4). Es gab keine Beschränkung hinsichtlich der Anzahl der vorangegangenen Therapien, die den Patienten verabreicht wurden, und Patienten mit dem Status einer Post-Knochenmarktransplantation waren teilnahmeberechtigt, sofern sie die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Für Arm 5: - Patienten mit CML-BP oder Ph+ ALL, bei denen die Diagnose zytopathologisch bestätigt wurde und die auf mindestens einen früheren TKI rezidiert oder refraktär waren oder die TKI nicht vertragen. TKI-Versagen bei Ph+ ALL-Patienten war definiert als mindestens der Verlust von MR 4,5 ($\text{BCR}::\text{ABL1} \leq 0,0032\%$) ▪ CML-BP wurde nach den folgenden Kriterien definiert: - $\geq 30\%$ Blasten im peripheren Blut oder Knochenmarkaspirat oder - Auftreten einer extramedullären Beteiligung mit Ausnahme einer Hepatosplenomegalie, die durch eine Biopsie nachgewiesen wurde (z. B. Chlorom) ▪ Ph+ ALL-Patienten mit stabiler Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) waren teilnahmeberechtigt und wurden gleichzeitig mit intrathekalen (oder intra-Ommaya) Chemotherapie behandelt. Die intrathekale Therapie, bestehend aus Depozyten oder einer Dreifachtherapie mit Methotrexat (bis zu 15 mg), Ara C (bis zu 40 mg) und Kortikosteroiden, konnte bis zu 2 Wochen bzw. 1 Woche vor der ersten Dosis von Asciminib verabreicht werden. ▪ Ph+ ALL-Patienten, die sich im Status nach einer Knochenmarktransplantation befanden, waren teilnahmeberechtigt,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sofern sie die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus 0 bis 2 3. Bereitschaft und Fähigkeit, alle Studienverfahren einzuhalten 4. Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung vor allen Screening-Verfahren Ausschlusskriterien 1. Auswaschphase: a. Systemische antineoplastische Therapie (einschließlich zytotoxischer Chemotherapie, Alfa-Interferon und Toxin-Immunkonjugate) oder eine experimentelle Therapie innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist, vor der ersten Dosis der Studienbehandlung b. Therapie mit TKIs als Einzelsubstanz innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung c. Nicht konjugierte monoklonale Antikörpertherapien innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist, vor der ersten Dosis der Studienbehandlung 2. Patienten, die Asciminib in Kombination mit Nilotinib, Imatinib oder Dasatinib erhalten, bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber Nilotinib, Imatinib bzw. Dasatinib festgestellt wurde 3. Strahlentherapie mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von 4 Wochen oder Strahlentherapie mit einem begrenzten Bestrahlungsfeld zur Palliation innerhalb von 1 Woche nach der ersten Dosis der Studienbehandlung 4. ZNS-Bestrahlung bei meningealer Leukämie, es sei denn, die Strahlentherapie liegt mehr als 3 Monate zurück. Seit einer prophylaktischen ZNS-Bestrahlung, die als Teil eines Front-Line-Therapieschemas für ALL verabreicht wurde, müssen mindestens vier Wochen vergangen sein 5. Größere Operation innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung 6. Die folgenden klinischen Laborergebnisse innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung: a. Für CML-CP- und AP-Patienten: - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ - Hämoglobin $\leq 9,0 \text{ g/dL}$ - Thrombozyten $\leq 50 \times 10^9/L$ b. Für Ph+ ALL- und CML-BP-Patienten: - Periphere Blutblasten $> 50.000 \text{ Blasten/mm}^3$ c. Gesamtbilirubin $>$ das 1,5-Fache der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN), außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, die ausgeschlossen wurden, wenn das Gesamtbilirubin $>$ das 3-Fache des ULN oder das direkte Bilirubin $>$ das 1,5-Fache des ULN ist

		d. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > das 3-Fache des ULN e. Alkalische Phosphatase > das 2,5-Fache des ULN, es sei denn, es wird davon ausgegangen, dass sie keinen hepatischen Ursprung hat f. Kreatinin > 1,5 ULN g. Amylasewerte oberhalb des institutionellen ULN h. Lipasewerte über dem institutionellen ULN 7. Behandlung mit Medikamenten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft und die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Studienbehandlung und während der Dauer der Studie abgesetzt werden können: a. Starke Induktoren von CYP3A4/5 (Monotherapie und alle Kombinationsarme) b. Starke Inhibitoren von CYP3A4/5 (Kombination mit Nilotinib oder Dasatinib) c. Mäßige Inhibitoren von CYP3A4/5 (Kombination mit Nilotinib oder Dasatinib) d. CYP3A4/5-Substrate mit engem therapeutischen Index (alle Kombinationsarme) e. CYP2D6-Substrate mit engem therapeutischen Index (Kombination mit Nilotinib) f. H₂-Antagonisten/Protonenpumpenhemmer (nur in Kombination mit Dasatinib) g. Ph⁺ ALL-Patienten, die bei Studienbeginn stabile Dosen von G-CSF oder GM-CSF erhalten, können die Therapie fortsetzen (Monotherapie und Kombinationsarm) h. Medikamente, die typischerweise als Teil einer Erhaltungsbehandlung oder Vorphase der Ph⁺ ALL eingesetzt werden, wie Vincristin, Mercaptopurin, Thioguanin, niedrig dosiertes (< 15 mg/m²) Methotrexat und niedrig dosiertes (kumulative Dosis < 1 g/m²) Cyclophosphamid, können bis zu einer Woche vor der ersten Dosis der Studienbehandlung verabreicht werden 8. Patienten, die derzeit Glukokortikoide oder Hydroxyharnstoff zur Kontrolle der leukämischen Blasten im peripheren Blut erhalten und die Behandlung nicht mindestens 24 Stunden vor der Bestimmung der PD-Biomarker beim Screening/Baseline und während der Studie abgesetzt werden kann 9. Grapefruitsaft und Grapefruitprodukte waren während der Studie nicht erlaubt 10. Patienten, die derzeit mit Medikamenten behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern können, und bei denen die Behandlung vor Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments nicht sicher abgesetzt oder auf ein anderes Medikament umgestellt werden kann 11. Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion oder Magen-Darm-Erkrankungen, die die Aufnahme des Studienmedikaments erheblich beeinträchtigen können (z. B. ulzerative Erkrankungen, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Malabsorptionssyndrom). Patienten, die sich einer Gastrektomie unterzogen haben, wurden nicht ausgeschlossen. 12. Toxische Residualeffekte vom Grad 2 oder schlechter aus der vorangegangenen Therapie mit Ausnahme von Neurotoxizität,
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ototoxizität und Müdigkeit vom Grad 2 oder 3 oder Alopezie jeden Grades 13. Aktive Infektion, einschließlich Lungenentzündung, die eine systemische Therapie erfordert, oder andere schwere Infektion innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung 14. Vorgeschichte einer signifikanten angeborenen oder erworbenen Blutungsstörung, die nicht mit Krebs zusammenhängt 15. Bekanntes positives Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) (ein Test war nicht erforderlich) 16. Schwerwiegende medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die die Teilnahme an dieser klinischen Studie beeinträchtigen könnte 17. Korrigiertes QT-Intervall (QTc) von > 480 Millisekunden (ms) im Baseline-Elektrokardiogramm (EKG) (unter Verwendung des korrigierten QT-Intervalls nach Fridericia [QTcF] oder, falls QTcF nicht verfügbar ist, nach Bazett [QTcB]) 18. Unkontrollierter kardiovaskulärer Zustand, einschließlich anhaltender Herzrhythmusstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate 19. Vorgeschichte einer anderen aktiven malignen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor Studienbeginn, mit Ausnahme von früherem oder gleichzeitigem Basalzell-Hautkrebs und früherem Karzinom in situ, das kurativ behandelt wurde 20. Vorgeschichte einer akuten Pankreatitis innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn, einer chronischen Pankreatitis oder einer andauernden Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, die nicht im Zusammenhang mit den untersuchten malignen Erkrankungen steht 21. Akute oder chronische Lebererkrankung (einschließlich chronischer Hepatitis-B- und -C-Infektionen) 22. Anamnestisch bekannte oder bestehende pulmonale arterielle Hypertonie 23. Schwangere oder stillende Frauen - Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, es sei denn, sie wenden hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung an, und zwar während der Einnahme und für 3 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung bei Patienten, die in die Arme 1 und 5 eingeschlossen sind, für 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung bei Patienten, die in Arm 2 (Asciminib+Nilotinib) und Arm 3 (Asciminib+Imatinib) eingeschlossen sind, und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung bei Patienten, die in Arm 4 (Asciminib+Dasatinib) eingeschlossen sind. Wenn die örtlichen Vorschriften oder die örtlich genehmigten Verschreibungsinformationen strenger waren als die oben aufgeführten Verhütungsmethoden zur Verhütung einer Schwangerschaft, wurden die örtlichen Vorschriften oder die örtlich genehmigten Verschreibungsinformationen angewandt und in der Einwilligungserklärung (ICF) beschrieben. Wenn die örtlichen Vorschriften oder die örtlich genehmigten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verschreibungsinformationen strenger waren als die oben aufgeführten Verhütungsdauern, musste die längere Dauer eingehalten werden. Die gleichen Anforderungen wurden im ICF beschrieben. Nur für Patienten, die in Arm 4 (Asciminib + Dasatinib) eingeschlossen waren: Sexuell aktive Männer mussten während der Einnahme der Studienbehandlung und für 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung ein Kondom beim Geschlechtsverkehr benutzen und durften in diesem Zeitraum kein Kind zeugen.
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Asciminib wurde in 28-tägigen Zyklen verabreicht, zwischen den Zyklen war keine Verabreichungspause vorgesehen. Die Verabreichung erfolgte zweimal täglich in nüchternem Zustand (mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Verabreichung durfte keine Nahrung eingenommen werden) im Abstand von etwa zwölf Stunden oder einmal täglich morgens – stets zur ungefähr gleichen Uhrzeit. Asciminib wurde ursprünglich als feste Dispersion in Kapselform angeboten. Mit Protokolländerung 5 (vom 26. Juni 2015) wurde während der Studie die Formulierung von Kapseln auf Tabletten umgestellt. Da sich die Exposition durch die gewählte Tablettenformulierung unter nüchternen Bedingungen nicht wesentlich von der Kapselformulierung unterschied, konnten die mit Kapseln behandelten Patienten in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften auf Tabletten umgestellt werden. Asciminib wurde als Kapseln in den Dosierungen 5 mg, 20 mg und 50 mg sowie als Filmtabletten in den Dosierungen 20 mg, 40 mg und 50 mg angeboten (Tabletten wurden mit der Protokolländerung eingeführt). Imatinib wurde als Filmtabletten in den Dosierungen 100 mg und 400 mg angeboten. Nilotinib wurde als Hartgelatine kapseln in den Stärken 150 mg und 200 mg angeboten. Dasatinib wurde als Tabletten in den Stärken 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg und 100 mg angeboten. Die Zuweisung der Patienten zu einem bestimmten Arm erfolgte nicht nach dem Zufallsprinzip und wurde von Novartis koordiniert. Ursprünglich war die Studie darauf ausgelegt, Asciminib als Einzelsubstanz bei CML oder Ph+ ALL zu untersuchen. Die Behandlung mit Asciminib in Kombination mit Nilotinib wurde mit Protokolländerung 4 eingeführt, die Behandlung in Kombination mit Imatinib und Dasatinib mit Protokolländerung 6. Auf der Grundlage der Ausschlusskriterien des Protokolls wurden Patienten, die Nilotinib, Imatinib und Dasatinib nicht vertragen, nicht dem Asciminib + Nilotinib-Arm, dem Asciminib + Imatinib-Arm bzw. dem Asciminib + Dasatinib-Arm zugeteilt. Patienten, die Nilotinib, Imatinib und Dasatinib vertrugen, wurden einer der Behandlungsgruppen zugeteilt (Asciminib als Einzelsubstanz, Asciminib + Nilotinib, Asciminib + Imatinib oder Asciminib + Dasatinib). Da es sich um eine offene Studie handelte, war eine Verblindung der Behandlung nicht möglich. Bei Patienten, die das im Protokoll festgelegte Dosierungsschema nicht vertragen, war eine Dosisanpassung (entweder auf eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie) zulässig, damit der Patient die Studienbehandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		fortsetzen konnte. Wenn ein Patient die niedrigste mögliche Dosis der Studienbehandlung nicht vertrug, wurde die Studienbehandlung abgebrochen.
5	Ziele	Das Ziel dieser multizentrischen, offenen Dosisfindungsstudie war die Bestimmung der MTD/RDE (s), Sicherheit, Verträglichkeit, PK und der Nachweis der Wirksamkeit von Asciminib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit entweder Nilotinib oder Imatinib oder Dasatinib.
6	Zielkriterien	Primärer Endpunkt Bestimmung der maximal verträglichen Dosis (MTD) und/oder der empfohlenen Dosis für die Expansionsphase (RDE) von: - Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-Chronic Phase (CP)/-Accelerated Phase (AP) - Asciminib in Kombination mit Nilotinib bei Patienten mit CML-CP/-AP - Asciminib in Kombination mit Imatinib bei Patienten mit CML-CP/-AP - Asciminib in Kombination mit Dasatinib bei Patienten mit CML-CP/-AP - Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-Blast Phase (BP) und Ph+ ALL Sekundäre Endpunkte - Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Asciminib als Einzelsubstanz und in Kombination mit Nilotinib oder Imatinib oder Dasatinib - Bewertung der Anti-CML-Aktivität von Asciminib als Einzelsubstanz und in Kombination mit Nilotinib, Imatinib oder Dasatinib sowie der Anti-Ph+-ALL-Aktivität von Asciminib als Einzelsubstanz - Bewertung der pharmakokinetischen Profile aller Studienmedikamente in den Einzelsubstanz- und Kombinationsarmen im Plasma - Charakterisierung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-CP/-AP mit T315I-Mutation
7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Dosis-Eskalationen (Asciminib als Monotherapie, Asciminib + Nilotinib, Asciminib + Imatinib und Asciminib + Dasatinib) Die Kohorten für die Dosisescalation bestanden aus 3-6 auswertbaren Patienten. Bei Auftreten spezifischer Toxizitäten wurden Kohorten von 3 bis 6 auswertbaren Patienten rekrutiert, darunter mindestens sechs Patienten auf der MTD/RDE-Ebene. Mehrere Kohorten wurden nacheinander in dieselbe Dosisstufe aufgenommen. Zusätzliche Kohorten von 1 bis 6 Patienten sollten in jeder Dosisstufe unterhalb der geschätzten MTD/RDE (s) aufgenommen werden, um die Sicherheits- und PK-Parameter bei Bedarf weiter zu untersuchen. Mindestens 15 Patienten wurden im Einzelsubstanz-Arm und mindestens 12 Patienten in den Kombinations-Armen in der Dosis-Eskalationsphase behandelt, damit die jeweiligen Modelle angemessene Betriebseigenschaften in Bezug auf ihre MTD-Empfehlung aufweisen. Dosissteigerung (Einzelsubstanz Asciminib) Als im Rahmen des Dosisescalation-Meetings die Dosis-Eskalationsstufen für die empfohlene Einzelsubstanz-Asciminib-MTD/RDE(s) für Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																													
		CML-CP/-AP (Arm 1) erörtert wurden, sollten weiterhin mindestens 20 Patienten in jeder für Patienten mit CML-CP/-AP identifizierten Dosis und jedem Schema rekrutiert werden. Aufgrund der beobachteten Aktivität und der Notwendigkeit, die Sicherheit und Verträglichkeit bei den ausgewählten Dosierungen (und/oder Schemata) besser zu charakterisieren, wurde die Stichprobengröße für diese Expansion auf insgesamt etwa 60 Patienten erhöht, um die Nutzen-Risiko-Bewertung für Patienten mit CML zu unterstützen (Protokolländerung 6). Eine Stichprobengröße von 20 behandelten Patienten pro Dosis/Regime bietet eine hohe Wahrscheinlichkeit (88 %) für die Entdeckung eines UE mit einer tatsächlichen Inzidenz von 10 % (Tabelle 9-5). Dosissteigerung bei Patienten mit CML-CP/-AP mit der T315I-Mutation (Einzelsubstanz Asciminib) Nachdem die empfohlene Dosis für diese Patienten ermittelt worden war, sollten insgesamt etwa 65 Patienten mit CML-CP/-AP und der T315I-Mutation in Arm 1 in eine Monotherapie mit Asciminib 200 mg b.i.d. aufgenommen werden. Die Zahl von 65 wurde gewählt, um: - eine ungefähre Anzahl von 45-50 Patienten mit CML-CP, die die T315I-Mutation aufweisen, die zentral durch Sanger-Sequenzierung bestätigt wurde, zu erreichen, auswertbare molekulare Ansprechdaten haben und bei Studienbeginn kein MMR hatten; - ausreichend genaue 95%-KI der Schätzungen der MMR-Rate bis Woche 24 in der Population der CML-CP-Patienten, die bereits vor Studienbeginn Ponatinib erhalten haben oder die Ponatinib-naiv sind, zu erhalten, wie in Tabelle 9-4 dargestellt. <table><caption>Table 9-4 Precision and 95% CI to estimate the proportion of responders</caption><tr><th>Sample size</th><th>Response rate</th><th>Precision</th><th>Lower 95% CI</th><th>Upper 95% CI</th></tr><tr><td>45</td><td>0.20</td><td>0.250</td><td>0.096</td><td>0.346</td></tr><tr><td>45</td><td>0.30</td><td>0.282</td><td>0.173</td><td>0.455</td></tr><tr><td>45</td><td>0.40</td><td>0.300</td><td>0.257</td><td>0.557</td></tr><tr><td>45</td><td>0.50</td><td>0.306</td><td>0.347</td><td>0.653</td></tr><tr><td>50</td><td>0.20</td><td>0.237</td><td>0.100</td><td>0.337</td></tr><tr><td>50</td><td>0.30</td><td>0.267</td><td>0.179</td><td>0.446</td></tr><tr><td>50</td><td>0.40</td><td>0.284</td><td>0.264</td><td>0.548</td></tr><tr><td>50</td><td>0.50</td><td>0.290</td><td>0.355</td><td>0.645</td></tr></table> Calculations performed with PASS 2011 software, using an exact Clopper-Pearson confidence interval Unter der Annahme, dass etwa 2/3 der Patienten mit Ponatinib vorbehandelt waren, gab es eine ausreichende Anzahl von Patienten, um eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit mit angemessener Genauigkeit zu zeigen. Bei 35 auswertbaren Patienten beträgt die Genauigkeit zur Schätzung eines Anteils von 0,5 mit einem 90 %-KI beispielsweise 0,298 (90 %-KI: 0,351 - 0,649). Dosissteigerungen (Asciminib + Nilotinib, Asciminib + Imatinib und Asciminib +Dasatinib) Als im Rahmen des Dosisescalation-Meetings für jede MTD/RDE, die für Patienten mit CML in den Armen 2, 3 und 4 empfohlen wurde, Dosis-Eskalationsstufen besprochen wurden, sollten mindestens 10 Patienten mit der für Patienten mit CML festgelegten Dosis weiter rekrutiert werden. Eine Stichprobengröße von 10 Patienten, die mit der/den RDE(s) für jeden Arm	Sample size	Response rate	Precision	Lower 95% CI	Upper 95% CI	45	0.20	0.250	0.096	0.346	45	0.30	0.282	0.173	0.455	45	0.40	0.300	0.257	0.557	45	0.50	0.306	0.347	0.653	50	0.20	0.237	0.100	0.337	50	0.30	0.267	0.179	0.446	50	0.40	0.284	0.264	0.548	50	0.50	0.290	0.355	0.645
Sample size	Response rate	Precision	Lower 95% CI	Upper 95% CI																																											
45	0.20	0.250	0.096	0.346																																											
45	0.30	0.282	0.173	0.455																																											
45	0.40	0.300	0.257	0.557																																											
45	0.50	0.306	0.347	0.653																																											
50	0.20	0.237	0.100	0.337																																											
50	0.30	0.267	0.179	0.446																																											
50	0.40	0.284	0.264	0.548																																											
50	0.50	0.290	0.355	0.645																																											

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation																																								
		behandelt wurden, bietet eine hohe Wahrscheinlichkeit (65 %), ein UE mit einer tatsächlichen Inzidenz von 10 % zu entdecken (Tabelle 9-5). Table 9-5 Probability of detecting an adverse event with a specified incidence at the MTD/RD dose level <table><tr><th></th><th colspan="4">Number of patients</th></tr><tr><th>AE incidence</th><th>6</th><th>10</th><th>16</th><th>20</th></tr><tr><td>0.01</td><td>0.06</td><td>0.10</td><td>0.15</td><td>0.18</td></tr><tr><td>0.05</td><td>0.26</td><td>0.40</td><td>0.56</td><td>0.64</td></tr><tr><td>0.10</td><td>0.47</td><td>0.65</td><td>0.81</td><td>0.88</td></tr><tr><td>0.15</td><td>0.62</td><td>0.80</td><td>0.93</td><td>0.96</td></tr><tr><td>0.20</td><td>0.74</td><td>0.90</td><td>0.97</td><td>0.99</td></tr><tr><td>0.25</td><td>0.82</td><td>0.94</td><td>0.99</td><td>1.00</td></tr></table> Dosissteigerung bei CML-BP und Ph+ ALL (Einzelsubstanz Asciminib) Für die Dosisexploration wurden Kohorten von 3-6 Patienten rekrutiert, die wie oben beschrieben vorgingen. Mindestens 15 Patienten wurden im Rahmen der Dosis-Eskalation behandelt, damit das Modell angemessene Betriebseigenschaften in Bezug auf die MTD-Empfehlung aufweist. Dosissteigerung bei CML-BP und Ph+ ALL (Einzelsubstanz Asciminib) Als im Rahmen des Dosisescalation-Meetings die empfohlenen MTD/RDE(s) für CML-BP- und Ph+ ALL-Patienten erörtert wurden, wurden weitere 10 Patienten mit der für Ph+ ALL-Patienten festgelegten Dosis rekrutiert. Die Begründung war die gleiche wie für den CML-Arm oben und ist in Tabelle 9-5 wiedergegeben. Gesamtumfang der Stichprobe Es wurde erwartet, dass ca. 330 Patienten in die Studie aufgenommen werden würden. Die tatsächliche Zahl der eingeschlossenen Patienten betrug insgesamt 326.		Number of patients				AE incidence	6	10	16	20	0.01	0.06	0.10	0.15	0.18	0.05	0.26	0.40	0.56	0.64	0.10	0.47	0.65	0.81	0.88	0.15	0.62	0.80	0.93	0.96	0.20	0.74	0.90	0.97	0.99	0.25	0.82	0.94	0.99	1.00
	Number of patients																																									
AE incidence	6	10	16	20																																						
0.01	0.06	0.10	0.15	0.18																																						
0.05	0.26	0.40	0.56	0.64																																						
0.10	0.47	0.65	0.81	0.88																																						
0.15	0.62	0.80	0.93	0.96																																						
0.20	0.74	0.90	0.97	0.99																																						
0.25	0.82	0.94	0.99	1.00																																						
8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuweisung der Patienten zu einem bestimmten Arm erfolgte nicht nach dem Zufallsprinzip und wurde von Novartis koordiniert.																																								
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.																																								
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der einzelne Patient.																																								
11	Statistische Methoden	Datenschnitte Eine prädefinierte primäre Analyse der Studiendaten wurde vorgenommen, nachdem alle Patienten mit Asciminib als Monotherapie sechs Behandlungszyklen und die 24-Wochen-Wirksamkeitserhebung abgeschlossen hatten (Datenschnitt am 02. April 2020). Die finale Analyse erfolgte nach Studienende (LPLV 14. März 2023).																																								

		Relevante Analysepopulationen <i>FAS (Full Analysis Set)-Population</i> Der vollständige Analysesatz (FAS) bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Patienten wurden entsprechend der geplanten Behandlung analysiert. Das FAS wurde für alle Auflistungen von Rohdaten verwendet. Sofern nicht anders angegeben, wurde das FAS als Standard-Analyse-Set für alle Analysen verwendet. T315I-Mutationsanalyse: Untergruppe des FAS, bestehend aus CML-CP-Patienten mit zentral bestätigter T315I-Mutation (Sanger-Sequenzierung), die mit Asciminib 200 mg b.i.d. behandelt wurden, mit auswertbaren RQ-PCR-Daten (IS), die zu Studienbeginn nicht in MMR waren. <i>Sicherheitspopulation (Safety Set)</i> Das Safety Set bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Patienten wurden nach der Studienbehandlung analysiert, die sie tatsächlich erhielten. <i>Dosisbestimmender Analyseset</i> Das dosisbestimmende Analyseset (<i>dose determining set</i>, DDS) bestand aus allen Patienten aus dem Safety Set, die entweder das folgende Mindestexpositionskriterium erfüllten und über ausreichende Sicherheitsbewertungen während der ersten 28 Tage (Zyklus 1) der Verabreichung verfügten oder die Behandlung aufgrund von dosislimitierender Toxizität (<i>dose limiting toxicity</i>, DLT) früher abbrachen. Ein Patient erfüllte das Kriterium der Mindestexposition, wenn er/sie mindestens 75 % der geplanten Dosen der Studienbehandlung in den ersten 28 Tagen der Verabreichung erhielt. Bei einem b.i.d.-Schema entspricht dies einem Minimum von 42 der 56 geplanten Dosen. Bei einem q.d.-Schema entspricht dies einem Minimum von 21 der 28 geplanten Dosen. Bei Patienten, bei denen während des ersten Zyklus keine DLT auftrat, wurde davon ausgegangen, dass ausreichende Sicherheitsbewertungen vorliegen, wenn sie ≥ 28 Tage nach der ersten Dosis beobachtet wurden und sowohl Novartis als auch die Prüffärzte der Ansicht waren, dass genügend Sicherheitsdaten vorlagen, um zu dem Schluss zu kommen, dass keine DLT aufgetreten war. Patienten, die diese Mindestanforderungen an die Sicherheitsbewertung nicht erfüllten, kamen für das DDS nicht in Frage. Patienten, die in Erweiterungskohorten eingeschrieben waren, kamen für die Aufnahme in das DDS nicht in Frage. <i>Pharmakokinetisches Analyseset</i> Das pharmakokinetische Analyseset (PAS) bestand aus allen Patienten, bei denen mindestens eine Blutprobe ein auswertbares vollständiges PK-Profil lieferte (Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 1 Tag 15 oder Zyklus 2 Tag 1). Das PK-Profil galt als nicht auswertbar, wenn: - der Patient die Dosis des Studienmedikaments nicht erhalten hatte, - oder der Patient innerhalb von 4 Stunden nach Verabreichung der Asciminib-Dosis erbrochen hatte, - oder der Patient unzureichende Konzentrationsdaten aufwies. Ein Profil galt als mit unzureichenden Konzentrationsdaten versehen, wenn nicht mindestens ein entsprechender primärer oder sekundärer PK-Parameter durch den Experten für klinische Pharmakologie abgeleitet wurde. Alle
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Konzentrationsdaten, die sich aus nicht auswertbaren Profilen ergaben, wurden nur aufgelistet und nicht in die zusammenfassenden Tabellen und Abbildungen aufgenommen. Analyse des primären Endpunkts Der primäre Endpunkt war das Auftreten von DLT in Zyklus 1 (jeder Zyklus wurde als 28 Tage definiert). Die Schätzung der MTD/RDE der Behandlung basierte auf der Schätzung der Wahrscheinlichkeit einer DLT in Zyklus 1 für Patienten in der DDS. Die MTD wurde als die höchste Arzneimitteldosis definiert, bei der es unwahrscheinlich ist (< 25 % posteriore Wahrscheinlichkeit), dass bei 33 % oder mehr der behandelten Patienten im ersten Zyklus der Studienbehandlung unter diesem Schema eine DLT auftritt. <u>Dosiseskalation von Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-CP/-AP (Arm 1)</u> Ein adaptives 2-Parameter-BLRM, das sich am EWOC-Prinzip orientiert, wurde während der Dosiseskalation verwendet, um Dosisempfehlungen abzugeben und die MTD/RDE (s) während des Dosiseskalationsteils von Arm 1 zu schätzen. Dasselbe Modell wurde zur Bestimmung der MTD/RDE für Patienten in Arm 1 mit T315I-Mutation verwendet. Der Bayes'sche Ansatz erforderte die Festlegung von Vorabverteilungen für die Modellparameter. Es wurden alternative Dosierungsschemata für Asciminib (einmal tägliches Schema) untersucht, und für jedes untersuchte alternative Dosierungsschema wurde vor der Einführung des neuen Schemas ein zusätzliches BLRM entwickelt. In diese BLRM flossen Informationen aus den bestehenden Dosierungsschemata in eine schwach informative Vorverteilung ein. Die Anfangsdosis für das neue Regime wurde auf der Grundlage der verfügbaren Daten, einschließlich der Sicherheitsdaten, bestimmt und entsprach dem EWOC-Kriterium nach dem neu konstruierten Modell. <u>Kombinierte Dosiseskalation von Asciminib bei Patienten mit CML (Arme 2, 3 und 4)</u> Ein adaptives 5-Parameter-BLRM, das sich am EWOC-Prinzip orientiert, wurde verwendet, um Dosisempfehlungen abzugeben und die MTD/RDE (s) während der Dosiseskalationsphase der Arme 2, 3 und 4 zu schätzen. Für jeden Arm wurden getrennte BLRMs verwendet. Diese kombinierte Dosiseskalation begann, sobald die Anfangsdosis festgelegt war. Bei der Auswahl der Anfangsdosis für Asciminib wurden alle verfügbaren Daten berücksichtigt, einschließlich der Sicherheits- und PK-Daten aus der laufenden Dosiseskalation von Asciminib als Einzelsubstanz und des voraussichtlichen Risikos einer DDI bei Kombination mit Nilotinib, Imatinib oder Dasatinib. Für jede BLRM wurden Daten aus dem Teil der Studie verwendet, der sich mit der Dosis-Eskalation der Einzelsubstanz Asciminib (Arm 1) befasst. Zum Zeitpunkt jeder Analyse der Kombinations-Dosiseskalation wurden die DLT-Daten bis einschließlich der letzten abgeschlossenen Kohorte aus Arm 1 der Dosiseskalation in die BLRM für Arm 2, Arm 3 oder Arm 4 einbezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<u>Dosiseskalation von Asciminib als Einzelsubstanz bei Patienten mit CML-BP und Ph+ ALL (Arm 5)</u> Ein 2-Parameter-BLRM, das sich am EWOC-Prinzip orientiert, wurde verwendet, um Dosisempfehlungen auszusprechen und die MTD/RDE (s) während des Dosiseskalationsteils von Arm 5 zu schätzen. Bei der Auswahl der Anfangsdosis für Asciminib wurden alle verfügbaren Daten berücksichtigt, einschließlich der Daten zur Sicherheit und PK der Einzelsubstanz Asciminib bei Patienten mit CML. In dieser BLRM wurden Daten aus dem Dosis-Eskalations-Teil mit der Einzelsubstanz Asciminib (Arm 1) verwendet. Zum Zeitpunkt jeder Ph+ ALL- und CML-BP-Dosiseskalationsanalyse wurden DLT-Daten bis einschließlich der letzten abgeschlossenen Kohorte aus Arm 1-Dosiseskalation diskontiert und in eine schwach informative Prioritätsverteilung aufgenommen. Die Diskontierung wurde verwendet, um den Unterschied in den Populationen zwischen Arm 5 und Arm 1 zu berücksichtigen. <u>Dosisempfehlung</u> Nach jeder Patientenkohorte wurden die Posteriorverteilungen für die Wahrscheinlichkeiten der DLT-Raten bei verschiedenen Dosisstufen ermittelt. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden in Form der geschätzten Wahrscheinlichkeiten zusammengefasst, dass die tatsächliche DLT-Rate bei jeder Dosisstufe innerhalb der folgenden Intervalle liegt: • [0, 0,16) Unterdosierung • [0,16, 0,33) gezielte Toxizität • [0,33, 1,00] übermäßige Toxizität. Das Kriterium der Überdosierungskontrolle schreibt vor, dass jede Dosis der Studienbehandlung, bei der die DLT-Rate eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 25 % hat, übermäßig toxisch zu sein, d. h. 0,33 oder höher, nicht für die nächste Dosiskohorte in Betracht gezogen wird. Auch die endgültige Schätzung der MTD/RDE (s) erfüllte diese Bedingung. Man beachte, dass die Dosis, die die Posteriorwahrscheinlichkeit der angestrebten Toxizität maximiert, die beste Schätzung der MTD ist, aber keine zulässige Dosis gemäß dem Überdosierungskriterium sein kann, wenn die Datenmenge unzureichend ist. Wurden in den frühen Phasen der Studie vage Vorabinformationen für die Wahrscheinlichkeiten von DLT verwendet, musste dieses Eskalationsverfahren eine konservative Strategie widerspiegeln. Analyse der sekundären Endpunkte <u>Anti-CML-Aktivität der Einzelsubstanz Asciminib</u> <i>Molekulares Ansprechen</i> Die BCR::ABL1-Transkriptspiegel wurden gemäß Tabelle 9-2 nach Zeitpunkt und Dosis unter Verwendung der FAS zusammengefasst. <table><tr><th>Table 9-2</th><th>BCR::ABL1 transcript levels</th></tr><tr><td>MR4.5</td><td>BCR::ABL1 ≤ 0.0032%</td></tr><tr><td>MR4</td><td>BCR::ABL1 ≤ 0.01%</td></tr><tr><td>MR3 (MMR)</td><td>BCR::ABL1 ≤ 0.1%</td></tr><tr><td>MR1</td><td>BCR::ABL1 ≤ 10%</td></tr><tr><td>Failed molecular response</td><td>BCR::ABL1 > 10%</td></tr></table>	Table 9-2	BCR::ABL1 transcript levels	MR4.5	BCR::ABL1 ≤ 0.0032%	MR4	BCR::ABL1 ≤ 0.01%	MR3 (MMR)	BCR::ABL1 ≤ 0.1%	MR1	BCR::ABL1 ≤ 10%	Failed molecular response	BCR::ABL1 > 10%
Table 9-2	BCR::ABL1 transcript levels													
MR4.5	BCR::ABL1 ≤ 0.0032%													
MR4	BCR::ABL1 ≤ 0.01%													
MR3 (MMR)	BCR::ABL1 ≤ 0.1%													
MR1	BCR::ABL1 ≤ 10%													
Failed molecular response	BCR::ABL1 > 10%													

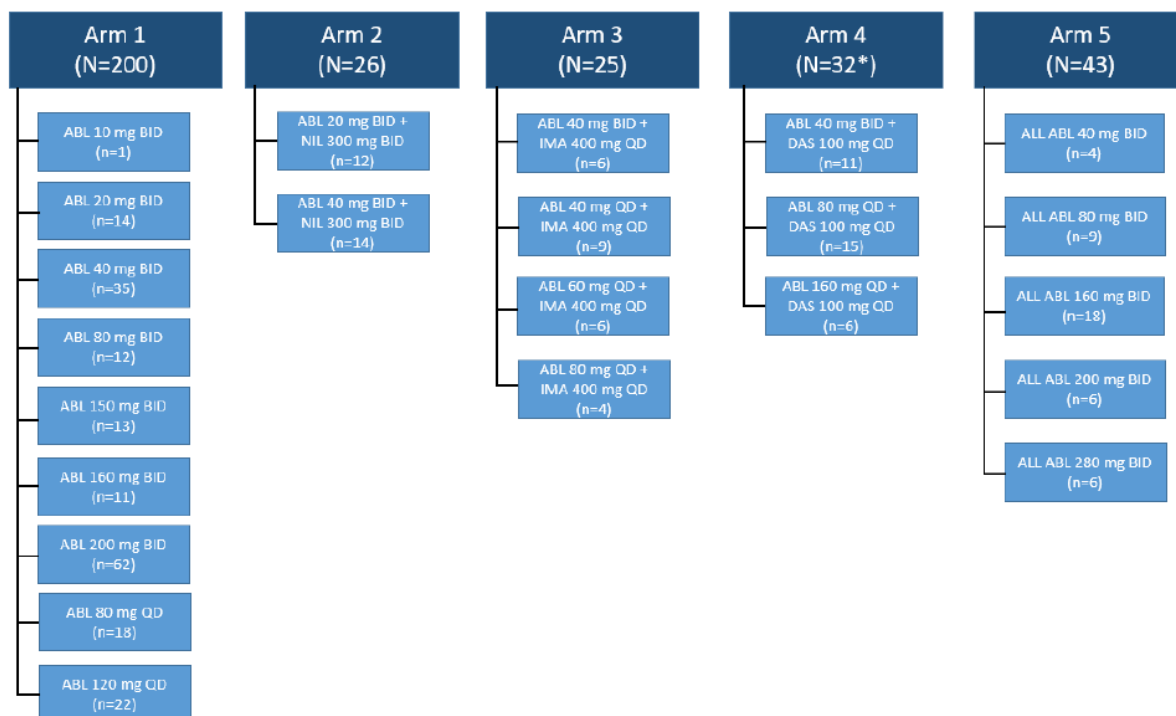
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) wurde definiert als ein Wert von $\leq 0,1$ % des BCR::ABL1-Verhältnisses auf der Internationalen Skala (IS). Die Dauer der ersten MMR wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt, an dem das erste BCR::ABL1-Verhältnis $\leq 0,1$ % (IS) beobachtet wurde, und dem Zeitpunkt des bestätigten Verlusts der MMR. MR4 und MR4,5 wurde definiert als ein Wert von $\leq 0,01$ % bzw. $\leq 0,0032$ % BCR::ABL1-Verhältnis bei IS. Die molekulare Ansprechrate zum geplanten Zeitpunkt war definiert als der Anteil der Patienten, die zum oder vor dem angegebenen Zeitpunkt eine MR erreichten. Die molekulare Ansprechrate zum geplanten Zeitpunkt wurde definiert als der Anteil der Patienten, die zum oder vor dem festgelegten Zeitpunkt eine MR erreichten und dieses Ansprechen bis zum festgelegten Zeitpunkt beibehalten konnten. Die Wirksamkeitsanalysen für jeden Behandlungsarm wurden unter Verwendung des FAS durchgeführt und nach Behandlungsgruppen dargestellt. Die folgenden Analysen wurden durchgeführt: • Erreichen der MMR bis zu geplanten Zeitpunkten (einschließlich Woche 24 und 48, insgesamt und nach Therapielinien) • Erreichen der MMR zu geplanten Zeitpunkten (einschließlich Woche 24 und Woche 48, insgesamt und nach Therapielinie) • Dauer der ersten MMR bei Patienten, die eine MMR erreichten • Zeit bis zur MMR bei den Patienten, die eine MMR erreicht haben. Für Patienten mit CML, die die T315I-Mutation in Arm 1 aufweisen, wurden die folgenden zusätzlichen Analysen durchgeführt: • MMR-Rate bis Woche 24 (95 %-KI) im gesamten T315I-Mutations-Analyseset • MMR-Rate zu Woche 24 (95 %-KI) im gesamten T315I-Mutations-Analyseset • MMR-Rate bis Woche 24 (90 %-KI) bei CML-CP/-AP- und CML-CP-Patienten, die zuvor Ponatinib erhielten und beim Screening kein MMR aufwiesen • MMR-Rate zu Woche 24 (90 %-KI) bei CML-CP/-AP- und CML-CP-Patienten, die zuvor Ponatinib erhalten hatten und beim Screening kein MMR aufwiesen • MMR-Rate bis Woche 24 (90 %-KI) bei CML-CP/-AP- und CML-CP-Ponatinib-naiven Patienten, die beim Screening kein MMR aufwiesen • MMR-Rate zu Woche 24 (90 %-KI) bei CML-CP/-AP und CML-CP-Ponatinib-naiven Patienten, die beim Screening kein MMR hatten • MMR-Raten bis und zu Woche 48 (90 %-KI) für die oben genannten Populationen mit mindestens 48 Wochen Follow-up • Zeit bis zum MMR einschließlich mit Ponatinib vorbehandelter und Ponatinib-naiver Patienten • Dauer des MMR einschließlich der mit Ponatinib vorbehandelten und der mit Ponatinib naiven Patienten. Die Konfidenzintervalle (KI) wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den Hauptwirkungsendpunkt (d. h. MMR-Rate bis Woche 24) bei Patienten mit CML-CP, die die T315I-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		Mutation aufweisen, durchgeführt. Der interessierende Analysesatz (d. h. der T315I-Mutationsanalysesatz) schloss Patienten aus, die aufgrund der Expression von p190/atypischen/unbekannten Transkripten eine nicht messbare Erkrankung (IS) hatten. Die Sensitivitätsanalyse schloss diese Patienten als Non-Responder ein (All-Treatment-Analyse). <i>Zytogenetisches Ansprechen</i> Das zytogenetische Ansprechen wurde als Prozentsatz der Ph+ Metaphasen im Knochenmark bewertet (Tabelle 9-3). Das Erreichen der zytogenetischen Ansprechkategorien wurde nach Zeitpunkten (einschließlich Woche 24 und Woche 48) und Behandlungsgruppe unter Verwendung der FAS zusammengefasst. Darüber hinaus wurden Analysen des zytogenetischen Ansprechens nach Zeitpunkten in der Untergruppe der Patienten durchgeführt, die bei Studienbeginn die T315I-Mutation in Arm 1 aufwiesen. <table><tr><th>Table 9-3</th><th>Cytogenetic response</th></tr><tr><td>Major (MCyR)</td><td>0% and ≤35%Ph+ metaphases</td></tr><tr><td>Complete (CCyR)</td><td>0% Ph+ metaphases</td></tr><tr><td>Partial (PCyR)</td><td>> 0% and ≤35% Ph+ metaphases</td></tr><tr><td>Minor (mCyR)</td><td>> 35% and ≤65% Ph+ metaphases</td></tr><tr><td>Minimal</td><td>> 65 and ≤95% PH+ metaphases</td></tr><tr><td>None</td><td>> 95% Ph+ metaphases</td></tr></table> <i>Komplettes hämatologisches Ansprechen</i> Ein vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR) wurde definiert, wenn alle der folgenden Kriterien bei einer beliebigen Beurteilung vorlagen und durch eine weitere Beurteilung nach mindestens 4 Wochen bestätigt wurden: • WBC-Zahl < 10 x 10⁹/L • Thrombozytenzahl < 450 x 10⁹/L • Keine extra-medulläre Beteiligung (Milz, Leber, Lymphknoten) • Myelozyten + Metamyelozyten < 5 % im peripheren Blut • Kein Nachweis von Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut. Die Informationen, die zur Ableitung des hämatologischen Ansprechens verwendet wurden, stammen aus den Daten, die auf spezifischen eCRF-Seiten (Labor und extramedulläre Beteiligung) gemeldet wurden, und nicht aus der Bewertung des hämatologischen Ansprechens auf der Grundlage der Berichte des Prüfarztes, da die Daten nur spärlich vorhanden sind (eCRF-Seite: Zusammenfassung des hämatologischen Ansprechens nach Einschätzung des Prüfarztes war für Patienten, die in und nach Protokolländerung 9 aufgenommen wurden, nicht anwendbar). Das Erreichen der CHR zu und nach Zeitpunkten (einschließlich Woche 24 und Woche 48) wurde nach Behandlungsgruppen unter Verwendung des FAS zusammengefasst. <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> Alle Sicherheitsanalysen basierten auf dem Sicherheitsset. Alle Auflistungen und Tabellen wurden nach Behandlungsgruppen dargestellt. In Arm 1 wurden die zusammenfassenden Analysen auch für die Untergruppe der Patienten mit CML-CP/-AP durchgeführt, die beim Screening die T315I-Mutation aufwiesen. <u>Pharmakokinetik</u>	Table 9-3	Cytogenetic response	Major (MCyR)	0% and ≤35%Ph+ metaphases	Complete (CCyR)	0% Ph+ metaphases	Partial (PCyR)	> 0% and ≤35% Ph+ metaphases	Minor (mCyR)	> 35% and ≤65% Ph+ metaphases	Minimal	> 65 and ≤95% PH+ metaphases	None	> 95% Ph+ metaphases
Table 9-3	Cytogenetic response															
Major (MCyR)	0% and ≤35%Ph+ metaphases															
Complete (CCyR)	0% Ph+ metaphases															
Partial (PCyR)	> 0% and ≤35% Ph+ metaphases															
Minor (mCyR)	> 35% and ≤65% Ph+ metaphases															
Minimal	> 65 and ≤95% PH+ metaphases															
None	> 95% Ph+ metaphases															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die PK-Parameter wurden für alle PK-auswertbaren Patienten mit Hilfe nicht-kompartimenteller Methoden unter Verwendung von Phoenix Version 8.3 (Pharsight, Mountain View, CA) bestimmt. Die PK-Parameter wurden geschätzt und angegeben, sofern dies möglich war. Die pharmakokinetischen Parameter wurden anhand deskriptiver Statistiken nach Analyten, Studienarm, Behandlungsgruppe und Studientag zusammengefasst. Für T_{max} wurden nur Medianwerte und Spannen angegeben. Darüber hinaus wurden die mittleren ($\pm$SD) und medianen Konzentrations-Zeit-Profile für Asciminib/Nilotinib/Imatinib/Dasatinib über die Zeit für jede Behandlungsgruppe grafisch auf der linearen und semi-logarithmischen Skala dargestellt. Die mittleren und medianen ($\pm$SD) C_{trough}-Werte von Asciminib/Nilotinib/Imatinib/Dasatinib im zeitlichen Verlauf wurden grafisch dargestellt. Die Bewertung der Dosisproportionalität und des Erreichens des Fließgleichgewichts für Asciminib als Einzelsubstanz und in Kombination mit Nilotinib/Imatinib/Dasatinib wurde durchgeführt. Zur Bewertung des Tageseffekts und der Dosisproportionalität wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) für log-transformierte AUCs und C_{max} (Zyklus 1 Tag 1, 15 und Zyklus 2 Tag 1) unter Verwendung linearer Mischeffektmodelle durchgeführt. Die inter- und intraindividuelle Variabilität (geometrischer CV%) der AUCs wurde bewertet.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 326 Patienten mit CML-CP/AP/BC oder Ph+ALL in die Studie aufgenommen und in 5 Studienarmen behandelt. Die Rekrutierung in allen Armen, mit Ausnahme der Asciminib + Dasatinib-Kohorte in Arm 4, wurde vor dem Stichtag der Primäranalyse abgeschlossen. Nach dem Stichtag der Primäranalyse wurden 9 neue Patienten in die Asciminib+Dasatinib-Kohorte aufgenommen. Die RDE für alle Arme mit Ausnahme der Asciminib + Dasatinib-Kohorte in Arm 4 wurde im CSR der Primäranalyse berichtet. Für die Kombination von Asciminib mit Dasatinib wurde die Dosis von Asciminib 80 mg q.d. + Dasatinib 100 mg q.d. als RDE angegeben. Alle 326 Patienten in allen Studienarmen erreichten das Ende der Studienbehandlung entweder durch vorzeitigen Abbruch der Behandlung oder durch Übergang zu PTA Optionen/Handelspräparat (bei Patienten, die noch einen klinischen Nutzen aus der Studienbehandlung zogen). Siehe auch Flussdiagramm unter der Tabelle.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Der erste Patient wurde am 24. April 2014 in die Studie aufgenommen (FPFV). Der primäre Datenschnitt erfolgte am 02. April 2020 (Cut-Off-Datum). Der finale Datenschnitt erfolgte am 14. März 2023 (LPLV).
a: nach TREND Statement b: Die in der Tabelle verwendeten Abkürzungen werden im Fließtext der Tabelle erläutert, sie sind ggf. nicht Bestandteil des allgemeinen Abkürzungsverzeichnisses.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Patientenfluss in der Studie CABL001X2101



* Including 9 new patients enrolled in the expansion cohort after Primary Analysis data cut-off.

Abbreviations: ABL=asciminib; NIL=nilotinib; IMA=imatinib; DAS=dasatinib; ALL=acute lymphoblastic leukemia

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel 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:
