

# Nutzenbewertung



**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Asciminib**

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2023

**Die vorliegende Version 1.1. vom 03. März 2023 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 02. Januar 2023.**

Version 1.1. enthält im Vergleich zu Version 1.0 folgende Änderungen:

Auf Seite 20 wurden redaktionelle Anpassungen vorgenommen. Zudem wurden Fußnoten für die Tabellen 16 und 26 ergänzt.

Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung.

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund .....	8
1 Fragestellung .....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	10
2.3 Endpunkte .....	17
2.3.1 Mortalität .....	18
2.3.2 Morbidität .....	18
2.3.3 Lebensqualität .....	24
2.3.4 Sicherheit .....	24
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte .....	27
2.4 Statistische Methoden .....	28
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	31
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	33
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	33
3.2 Mortalität .....	38
3.3 Morbidität .....	39
3.4 Lebensqualität .....	44
3.5 Sicherheit .....	44
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	56
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Asciminib .....	56
4.1 Mortalität .....	58
4.2 Morbidität .....	59
4.3 Lebensqualität .....	60
4.4 Sicherheit .....	60
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	62
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	63
Referenzen .....	66
Anhang .....	68

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ASCEMBL .....	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ASCEMBL ....	15
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen.....	16
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ASCEMBL .....	17
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 06.10.2021) .....	27
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ASCEMBL .....	31
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 06.10.2021) .....	32
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 06.10.2021) .....	33
Tabelle 10: Angaben zur Exposition und zu medianen Beobachtungs- und Behandlungszeiten; Studie ASCEMBL, Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 06.10.2021) .....	34
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation ASCEMBL (Datenschnitt: 06.10.2021) .....	35
Tabelle 12: Neoplastische Folgetherapien bei Therapieabbruch mit Inzidenz von mindestens 5 % in einer Behandlungsgruppe, FAS-Population (Datenschnitt: 06.10.2021) .....	37
Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021 .....	38
Tabelle 14: Ergebnisse für Zeit bis zur Progression in die Blastenkrise, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021.....	39
Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt MMR, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021 .....	41
Tabelle 16: Ergebnisse für MMRM-Analyse zu MDASI-CML, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021 .....	41
Tabelle 17: Ergebnisse für MMRM-Analyse zu EQ-5D-VAS, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021 .....	42
Tabelle 18: Ergebnisse für MMRM-Analyse für den Endpunkt PGI-C, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021.....	43
Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase der Studie ASCEMBL, Sicherheitspopulation, Datenschnitt 06.10.2021 .....	44
Tabelle 20: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie ASCEMBL, Datenschnitt: 06.10.2021; Sicherheitspopulation.....	45
Tabelle 21: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEMBL, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 06.10.2021.....	49

Tabelle 22: Schwerwiegende UE, die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEMBL; Sicherheitspopulation .....	50
Tabelle 23: UE von besonderem Interesse in der Studie ASCEMBL (soweit noch nicht in Tabelle 19 bis 21 aufgeführt: SOC-übergreifende UE-Auswertungen und seltene SOC bzw. PT), Studie ASCEMBL, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 06.10.2021 .....	50
Tabelle 24: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse zum Merkmal „Geschlecht“ für UE von besonderem Interesse, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021 .....	53
Tabelle 25: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse zum Merkmal „Geographische Region“, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021 .....	54
Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ASCEMBL (Interimsdatenschnitt: 06.10.2021) .....	63

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf der Studie ASCEMBL [10].....	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben; Studie ASCEMBL, FAS-Population (Interimsdatenschnitt: 06.10.2021) .....	39
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in die Blastenkrise; Studie ASCEMBL, FAS-Population (Interimsdatenschnitt: 06.10.2021).....	40
Abbildung 4: Überlebenszeitanalysen zu den Gesamtraten UE CTCAE-Grad 3, Sicherheitspopulation, ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 06.10.2021) .....	68
Abbildung 5: Überlebenszeitanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Sicherheitspopulation, ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 06.10.2021) .....	69
Abbildung 6: Überlebenszeitanalysen zu den Gesamtraten Therapieabbrüche aufgrund von UE, Sicherheitspopulation, ASCEMBL-Studie (Datenschnitt: 06.10.2021) .....	69

## Abkürzungsverzeichnis

AESI	Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse)
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Akzelerierte Phase
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
BCR::ABL	Breakpoint cluster-region-Abelson gene
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BK	Blastenkrise
CCyR	Complete cytogenetic response (komplettes zytogenetisches Ansprechen)
CHR	Complete hematologic response (komplettes hämatologisches Ansprechen)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
CyR	Cytogenetic response (zytogenetisches Ansprechen)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FAS	Full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response technology
IS	Internationale Skala
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MCyR	Major cytogenetic response (gutes zytogenetisches Ansprechen)
mCyR	Minor cytogenetic response (minores zytogenetisches Ansprechen)
MDASI	M.D. Anderson Symptom Inventory
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
minCyR	Minimal cytogenetic response (minimales zytogenetisches Ansprechen)
MMR	Major molecular response (gutes molekulares Ansprechen)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MW	Mittelwert
N	Anzahl

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCyR	Partial cytogenetic response (partiell zytogenetisches Ansprechen)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
Ph	Philadelphia-Chromosom
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFR	Treatment-free remission (behandlungsfreie Remission)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

## Hintergrund

Asciminib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asciminib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Asciminib in seiner Sitzung am 20. Dezember 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. September 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 02. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



## 1 Fragestellung

Asciminib (Scemblix®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [14]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 40 mg zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden. Die Anfangsdosis beträgt 40 mg zweimal täglich, während die reduzierte Dosis 20 mg zweimal täglich beträgt. Die Dosis kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Asciminib sollte bei Personen, die eine Dosis von 20 mg zweimal täglich nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
Studie CABL001A2301 (ASCEMBL) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht der Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

#### Zur Nutzenbewertung für Asciminib herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Asciminib [10]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen Studie ASCEMBL [11,12,13]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Asciminib basieren auf der Zulassungsstudie ASCEMBL. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ASCEMBL

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienphase III</li> <li>• Randomisiert</li> <li>• Offen</li> <li>• Multizentrisch</li> <li>• Vergleichsarme: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Asciminib vs. Bosutinib</li> <li>○ Randomisierungsverhältnis 2:1</li> <li>○ Stratifizierung anhand von 2 Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MCyR (komplettes (CCyR) oder partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)) und</li> <li>▪ Kein MCyR (mCyR, minCyR, kein zytogenetisches Ansprechen (CyR))</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Studienziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in chronischer Phase (CP), welche zuvor mit 2 oder mehr ATP-kompetitiven TKI behandelt wurden.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die primäre Analyse war geplant, sobald alle randomisierten Personen die Studienbehandlung 24 Wochen lang erhalten haben oder die Behandlung zuvor abgebrochen haben.</li> </ul> <p><u>Studienphasen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Screeningphase <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung sollen alle Screening-/Baseline-Untersuchungen stattfinden.</li> </ul> </li> <li>● Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlung erfolgt bis zu 96 Wochen nachdem die/der letzte Teilnehmende die erste Dosis erhalten hat oder bis zu 48 Wochen nach dem Wechsel der/des letzten Teilnehmenden von Bosutinib zu Asciminib (sofern nicht vorher die Behandlung abgebrochen wurde).</li> <li>○ Bei Therapieversagen (Kriterien gemäß Leitlinien des ELN 2013 [1]) musste in beiden Armen die Studientherapie beendet werden.</li> <li>○ Ein Wechsel der behandelten Personen der Kontrollgruppe (Bosutinib) zur Intervention (Asciminib) war bei Erfüllen prädefinierter Kriterien eines Therapieversagens möglich. Erhalt der Therapie bis zum Ende der Behandlungsphase.</li> </ul> </li> <li>● Nachbeobachtungsphase <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gilt für Teilnehmende, die die Therapie abgebrochen haben.</li> <li>○ Beginn am Tag 31 nach dem Erhalt der letzten Dosis und bis zu 5 Jahre (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (PFS)) beginnend ab dem Tag, an dem die/der letzte Teilnehmende die erste Dosis erhalten hat (unabhängig eines Crossovers).</li> </ul> </li> <li>● Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.</li> </ul>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Männer oder Frauen <math>\geq 18</math> Jahre mit Diagnose einer CML-CP</li> <li>● Folgende Laborwerte müssen zum Screening vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&lt; 15</math> % Blasten im peripheren Blut und im Knochenmark</li> <li>○ <math>&lt; 30</math> % Blasten plus Promyelozyten im peripheren Blut und im Knochenmark</li> <li>○ <math>&lt; 20</math> % Basophile im peripheren Blut</li> <li>○ <math>\geq 50 \times 10^9/L</math> (<math>\geq 50.000/mm^3</math>) Blutplättchen</li> <li>○ Vorübergehende therapiebedingte Thrombozytopenie (<math>&lt; 50.000/mm^3</math> für <math>\leq 30</math> Tage vor dem Screening) ist akzeptabel</li> <li>○ Keine Anzeichen einer extramedullären leukämischen Beteiligung, mit Ausnahme von Hepatosplenomegalie</li> </ul> </li> <li>● Personen mit Therapieversagen unter der letzten TKI-Therapie sollten bei einem BCR::ABL-Transkriptspiegel <math>&gt; 0,1</math> % zum Screening (Zentrallabor)</li> <li>● Vorherige Therapie mit mindestens 2 ATP-kompetitiven TKI (d. h. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Radotinib oder Ponatinib)</li> <li>● Therapieversagen gemäß 2013-ELN-Leitlinien [1] oder Intoleranz gegenüber der vorherigen TKI-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>● Therapieversagen liegt bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien vor: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 Monate nach Initiierung der Therapie: Keine CHR oder <math>&gt; 95</math> % Ph+-Metaphasen</li> <li>○ 6 Monate nach Beginn der Therapie: BCR::ABL1-Verhältnis <math>&gt; 10</math> % IS und/oder <math>&gt; 65</math> % Ph+-Metaphasen</li> <li>○ 12 Monate nach Beginn der Therapie: BCR::ABL1-Verhältnis <math>&gt; 10</math> % IS und/oder <math>&gt; 35</math> % Ph+-Metaphasen</li> <li>○ Zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Therapie Verlust von CHR, CCyR oder PCyR</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Therapie: Entwicklung neuer BCR::ABL1-Mutationen, die möglicherweise eine Resistenz gegen die derzeitige Behandlung verursachen</li> <li>○ Zu jedem Zeitpunkt nach Beginn der Therapie bestätigter Verlust von MMR in 2 aufeinanderfolgenden Tests, von denen 1 ein BCR::ABL1-Verhältnis von <math>\geq 1\%</math> IS aufweisen muss</li> <li>○ Zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Therapie: neue klonale Chromosomenanomalien in Ph<sup>+</sup>-Zellen: CCA/Ph<sup>+</sup></li> <li>● Intoleranz ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht-hämatologische Unverträglichkeiten: Personen mit Toxizität des Grades 3 oder 4 während der Therapie oder mit anhaltender Toxizität des Grades 2, die nicht auf eine optimale Behandlung, einschließlich Dosisanpassungen, ansprechen (es sei denn, eine Dosisreduzierung ist nicht im besten Interesse der Person, wenn das Ansprechen bereits suboptimal ist)</li> <li>○ Hämatologische Unverträglichkeit: Personen mit Toxizität des Grades 3 oder 4 (absolute Neutrophilenzahl [ANC] oder Thrombozyten) während der Therapie, die nach einer Dosisreduktion auf die niedrigste vom Hersteller empfohlene Dosis erneut auftritt</li> </ul> </li> <li>● ECOG-Performance Status <math>\leq 2</math></li> <li>● Adäquate Leber- und Nierenfunktion (gemäß Zentrallabor)</li> <li>● Elektrolyte einschließlich Kalium, Calcium und Magnesium innerhalb normaler Werte oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation mittels Nahrungsergänzungsmitteln auf Normalwerte korrigiert</li> <li>● Nachweis von typischem BCR::ABL1-Transkript [e14a2 und/oder e13a2] beim Screening</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bekannte T315I-Mutation oder V299L-Mutation im BCR::ABL1 zu jeder Zeit vor Studieneintritt</li> <li>● Bekannte zweite CP der CML nach vorheriger Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise</li> <li>● Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation oder geplante allogene Stammzelltransplantation</li> <li>● Vorliegen kardialer oder kardialer Repolarisations-Abnormalitäten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myokardinfarkt (MI), Angina pectoris, Koronararterien-Bypass-Transplantation (CABG) in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung</li> <li>○ Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen</li> <li>○ QTcF beim Screening <math>\geq 450</math> msec (männliche Patienten), <math>\geq 460</math> msec (weibliche Teilnehmende)</li> <li>○ Langes QT-Syndrom, idiopathischer plötzlicher Tod oder kongenitales langes QT-Syndrom in der Familienanamnese oder eines der folgenden Merkmale</li> </ul> </li> <li>● Schwere und/oder unkontrollierte gleichzeitige Erkrankung, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals unzulässige Sicherheitsrisiken darstellt oder die Einhaltung des Studienprotokolls beeinträchtigen kann (z. B. unkontrollierter Diabetes, aktive oder unkontrollierte Infektion, pulmonale Hypertension)</li> <li>● Anamnestische akute Pankreatitis (innerhalb von einem Jahr vor Studieneintritt oder chronische Pankreatitis in der Anamnese), akute oder chronische Lebererkrankung, Infektionen (einschließlich Human Immunodeficiency Virus (HIV), chronische Hepatitis B oder C),</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktion oder gastrointestinale Erkrankung oder andere aktive maligne Erkrankung in den letzten 3 Jahren vor Studieneintritt ausgenommen vorangegangenes oder vorliegendes Basalzellkarzinom der Haut und kurativ behandelte In-situ-Karzinome.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen einer bedeutsamen angeborenen oder erworbenen Blutungsstörung, die nicht Krebs-bezogen ist</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten; Datenschnitte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gescreent gesamt: N = 319</li> <li>• Randomisiert/eingeschlossen: N = 233</li> <li>• Intervention (Asciminib): N = 157</li> <li>• Kontrolle (Bosutinib): N = 76</li> </ul> <p><u>Datenschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Datenschnitt 25.05.2020: Analyse des primären Endpunktes, zu Behandlungswoche 24 bzw. vorzeitigem Abbruch (a priori geplant)</li> <li>• 2. Datenschnitt 06.01.2021: Zu Behandlungswoche 48 Wochen bzw. vorzeitigem Abbruch (nicht a priori geplant, von der EMA gefordert)</li> <li>• 3. Datenschnitt 06.10.2021: Zu Behandlungswoche 96 Wochen bzw. vorzeitigem Abbruch (a priori geplant)</li> <li>• Erwartet für Ende 2022<sup>1</sup>: Ende der Studienbehandlung + 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung (a priori geplant)</li> <li>• Erwartet für 04.12.2024: Aktualisierte Analyse für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, 5 Jahre nachdem die letzte randomisierte Person die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Die/der letzte Teilnehmende wurde am 04.12.2019 randomisiert (a priori geplant).</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studienzentren</b> 87 Zentren in 25 Ländern mit gescreenten Patientinnen und Patienten (Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Libanon, Mexiko, Niederlande, Rumänien, Russland, Saudi Arabien, Schweiz, Serbien, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland, USA)</p> <p><b>Studienzeitraum</b> Erste/r Patient/in, erste Visite: 26.10.2017 Randomisierung der/des ersten Teilnehmenden: 15.11.2017 Letzte/r Patient/in, erste Visite: 22.10.2019 Randomisierung der/des letzten Teilnehmenden: 04.12.2019 Studienende: k. A.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response, MMR-Rate) zu Woche 24 (Datenschnitt: 25.05.2020)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zentrales sekundäres Studienziel: MMR-Rate an Woche 96</li> <li>• Rate des zytogenetischen Ansprechens (CCyR, PCyR, mCyR, minCyR, kein CyR) an und bis zu allen Erhebungszeitpunkten, einschließlich Woche 24, 48 und 96 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Partielles zytogenetisches Ansprechen (partial cytogenetic response, PCyR)</li> <li>○ Komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response, CCyR)</li> </ul> </li> <li>• MMR an allen Erhebungszeitpunkten in der Studie (ausgenommen Woche 24 und 96)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMR bis zu allen Erhebungszeitpunkten, einschließlich Woche 24, 48 und 96 (d. h. ein Ansprechen wird gewertet, soweit es an oder vor dem jeweiligen Zeitpunkt aufgetreten ist, unabhängig davon, ob es später verloren gegangen ist)</li> <li>• Tiefes Molekulares Ansprechen</li> <li>• Zeit bis zum Therapieversagen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Pharmakokinetik-Analyse</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfluss von u. a. CyR zu Studienbeginn, Versagen/Unverträglichkeit vorheriger TKI, Therapielinie, Geschlecht, Alter und Abstammung auf die Wirksamkeit von Asciminib in Bezug auf den primären Endpunkt MMR-Rate zu Woche 24</li> <li>• Analysen bezüglich des Zusammenhangs von Exposition und Sicherheit sowie von Exposition und Pharmakodynamik</li> <li>• Bestimmung der BCR::ABL1-Genmutationen zu Woche 1 Tag 1, bei bestätigtem Verlust des molekularen Ansprechens und/oder am Behandlungsende</li> <li>• Charakterisierung von Knochenmarksbiopsien für die adaptive Immunantwort</li> <li>• Bewertung niedriger BCR::ABL1-Mutationsprofile, welche bei bestätigtem Verlust des MMR und/oder am Behandlungsende mittels Massenspektrometrie an Woche 1 Tag 1 gemessen werden</li> <li>• Zytokinexpression im Plasma zu Studienbeginn und diesbezügliche Veränderung gegenüber Studienbeginn</li> <li>• Symptomlast und Beeinträchtigung zu Studienbeginn und im Zeitverlauf mittels MDASI-CML</li> <li>• Einschätzung der CML-Symptomatik mittels PGI-C; Nutzwerte</li> <li>• Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L</li> <li>• Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkung mittels WPAI</li> <li>• Vergleich der Auswirkungen der Behandlung auf die Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens zwischen den Behandlungsarmen bei allen Patientinnen und Patienten</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Asciminib als Behandlung nach Versagen von Bosutinib gemäß den ELN-Leitlinien 2013 [1] (Rate des zytogenetischen Ansprechens (CCyR, PCyR, MCyR, mCyR, minCyR, kein CyR) an und bis zu allen Erhebungszeitpunkten; MMR an und bis zu allen Erhebungszeitpunkten; Zeit bis zum MMR; Dauer des MMR; Zeit bis zum CCyR; Dauer des CCyR; Zeit bis zum Therapieversagen)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Datenschnitt lag zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung nicht vor.

Abkürzungen: 2GTKI: TKI der 2. Generation; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; AP: Akzelerierte Phase; ATP: Adenosintriphosphat; BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; CYP: Cytochrom P450; CyR: Zytogenetisches Ansprechen; DMR: Tiefes molekulares Ansprechen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HLGs: High level group terms; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLTs: High level terms; HR: Hazard Ratio; IRT: Interaktive Antworttechnologie; IS: Internationale Skala; MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; mCyR: minores CyR; minCyR: minimales CyR; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR: Molekulares Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; Ph: Philadelphia-Chromosom; TFR: Behandlungsfreie Remission; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

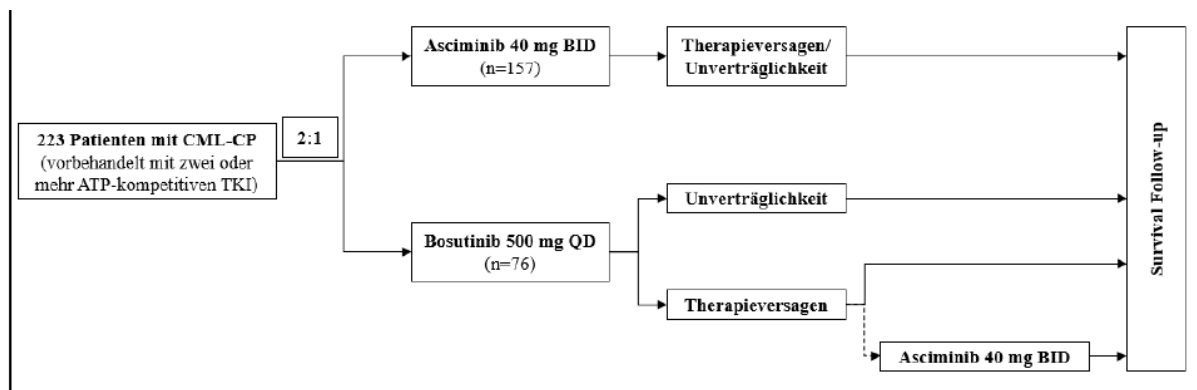


Abbildung 1: Studienablauf der Studie ASCEMBL [10]

### Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 08.02.2017 vorgenommen.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ASCEMBL

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2 vom 13.07.2018, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Häufigkeit der Erhebung von Knochenmarkaspiraten zur Durchführung zytogenetischer Analysen wurde verringert in Übereinstimmung mit den Behandlungsleitlinien ELN 2013 [1] und NCCN [9]. Ursprünglich waren Knochenmarkaspirate bei Studienbeginn, anschließend alle 24 Wochen und zum Ende der Studie vorgesehen. Danach waren Knochenmarkaspirate für Personen mit MMR nur noch zum Ende der Studie für Biomarkeranalysen erforderlich.</li> <li>Erhöhung der Lipase-Grenzwerte beim Screening von <math>\leq</math> ULN auf <math>\leq</math> 1,5-mal ULN (CTCAE-Version 4.03 Grad 1)</li> </ul>
Version 3 vom 14.12.2018 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion des BCR::ABL1 <math>\geq</math> 1 % auf BCR::ABL1 <math>&gt;</math> 0,1 % IS für Teilnehmende mit Unverträglichkeit gegenüber der letzten TKI-Behandlung</li> <li>Patienten und Patientinnen mit Therapieversagen unter Bosutinib wurde angeboten, die Studie mit Asciminib fortzusetzen, sofern prädefinierte Kriterien (in Orientierung an ELN-Leitlinie 2013 [1]) erfüllt waren und dies nach Maßgabe des medizinischen Prüfpersonals im Interesse des Patienten oder der Patientin ist.</li> <li>Aufgrund der COVID-19-Pandemie mussten Änderungen bei der Studiendurchführung vorgenommen werden, einschließlich Fernvisiten anstelle Vor-Ort-Visiten, Entnahme von BCR::ABL1 zu Hause, Änderungen bei geplanten Visiten und Lieferung der Studienmedikation. In diesem Zusammenhang wurden folgende neue Analysen einbezogen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Neue Übersichtstabelle zu COVID-19 bezogenen Protokollverletzungen</li> <li>COVID-19-Sensitivitätsanalysen für den primären und den zentralen sekundären Studienendpunkt</li> </ul> </li> </ul>

Abkürzungen: BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ELN European LeukemiaNet; IS: Internationale Skala; k. A.: keine Angaben; MMR: gutes molekulares Ansprechen; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ULN: Upper Limit of Normal

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen

Intervention	Kontrolle
<p><b>Asciminib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asciminib 40 mg BID zur oralen Einnahme als Tablette</li> <li>• Asciminib sollte nüchtern eingenommen werden. Mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme sollte auf Essen verzichtet werden. Das Trinken von Wasser war erlaubt.</li> <li>• Dauer der Intervention: bis zum Ende der Behandlungsphase, d. h. bis zu 96 Wochen nachdem die letzte Person die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat, oder bis zu 48 Wochen, nachdem die letzte Person von Bosutinib zu Asciminib gewechselt hat, je nachdem was länger andauerte, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde</li> <li>• Dosisunterbrechungen waren erlaubt. Gemäß Protokoll sollte die Dosis unterbrochen werden bei vordefinierten hämatologischen, nicht-hämatologischen UE Grad 3 oder höher. Bei einer Dosisunterbrechung von mehr als 28 Tagen sollte ein Abbruch der Studienmedikation vorgenommen werden.</li> <li>• Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für Asciminib war nur eine Dosisreduktion bei Auftreten einer Toxizität erlaubt (40 mg BID auf 20 mg BID)</li> <li>○ Eine Dosiserhöhung war nicht erlaubt.</li> </ul> </li> <li>• Studienspezifische Regeln zum Abbruch der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Auftreten einer T315I- oder V299L-Mutation zu jedwedem Zeitpunkt</li> <li>○ Trat eine Schwangerschaft auf und die Patientin wollte die Schwangerschaft fortführen, musste die Studienmedikation beendet werden. Im Falle einer Fehlgeburt oder eines bewussten Schwangerschaftsabbruchs konnte die Behandlung fortgesetzt werden.</li> <li>○ Therapieversagen gemäß ELN-Kriterien [1]<sup>1)</sup></li> <li>○ Bei Progress der CML-Erkrankung (CML-bezogener Tod, AP, BK)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Bosutinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bosutinib 500 mg QD zur oralen Einnahme als Tablette</li> <li>• Bosutinib sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden.</li> <li>• Dauer der Intervention: siehe Intervention</li> <li>• Dosisunterbrechungen waren erlaubt. Gemäß Protokoll sollte die Dosis unterbrochen werden bei vordefinierten hämatologischen, nicht-hämatologischen UE Grad 3 oder höher. Bei einer Dosisunterbrechung von mehr als 28 Tagen sollte ein Abbruch der Studienmedikation vorgenommen werden.</li> <li>• Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dosisreduktion war auf 400 mg QD (Level 1) und 300 mg QD (Level 2) bei Auftreten einer Toxizität erlaubt.</li> <li>○ Erhöhung der Dosis auf 600 mg QD war erlaubt, sofern keine UE <math>\geq</math> Grad 3 auftraten und bis zu Woche 8 kein CHR oder bis zu Woche 12 kein CCyR erreicht wurde.</li> </ul> </li> <li>• Studienspezifische Regeln zum Abbruch der Studienmedikation: siehe Intervention sowie zusätzlich <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei Versagen der Therapie war ein Wechsel der Therapie zu Asciminib möglich, sofern prädefinierte Kriterien erfüllt waren.</li> <li>○ Die Behandlung konnte bis zum Ende der Behandlungsphase fortgesetzt werden.</li> </ul> </li> </ul>



Intervention	Kontrolle
<b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asciminib: Andere Anti-Tumor-Medikamente; starke Hemmer/Induktoren von CYP3A4/5 und starke Induktoren von UGT1A/2B; Wirkstoffe mit bekanntem, möglichem oder konditionalem Risiko für Torsades de Pointes; pflanzliche Präparate/Medikationen</li> <li>• Bosutinib: Andere Anti-Tumor-Medikamente; starke oder moderate Hemmer/Induktoren von CYP3A; pH-verändernde Medikationen</li> </ul>	
<b>Erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede Begleitmedikation, die zur unterstützenden Behandlung der Patientin oder des Patienten als notwendig erachtet wurde, war erlaubt.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Es werden folgende Kriterien für ein Therapieversagen definiert: Keine CHR oder > 95 % Ph+-Metaphasen  $\geq$  3 Monate nach Therapiebeginn, BCR::ABL1-Verhältnis > 10 % IS und/oder > 65 % Ph+-Metaphasen  $\geq$  6 Monate nach Therapiebeginn, BCR::ABL1-Verhältnis > 10 % IS und/oder > 35 % Ph+-Metaphasen  $\geq$  12 Monate nach Beginn der Therapie, Verlust von CHR, CCyR oder PCyR zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Therapie, Nachweis neuer BCR::ABL1-Mutationen, die möglicherweise eine Resistenz gegen die Studienbehandlung (Asciminib oder Bosutinib) verursachen, zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Therapie, bestätigter Verlust von MMR in 2 aufeinanderfolgenden Tests, neue klonale Chromosomenanomalien in Ph+-Zellen: CCA/Ph+: zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Therapie

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BID: Bis in die (zweimal täglich); BK: Blastenkrise; BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; CML: Chronische Myeloische Leukämie; ELN: European LeukemiaNet; IS: Internationale Skala; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph: Philadelphia-Chromosom; QD: quaque die (einmal täglich); UE: Unerwünschtes Ereignis

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ASCEMBL*

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben	Morbidität	Ja	Nein
Progression in die Blastenkrise		Ja	Ja
Zeit bis Therapieversagen		Ja	Nein
Ansprechen Gutes molekulares Ansprechen <sup>1)</sup> Tiefes molekulares Ansprechen Komplettes zytogenetisches Ansprechen		Ja Ergänzend Ergänzend	Ergänzend Nein Nein
MDASI-CML – Symptomatik		Ja	Ja
EQ-5D-VAS – Gesundheitszustand		Ja	Ja

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
PGI-C – Gesundheitszustand		Ja	Ja
WPAI-CML		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt: MMR zu Woche 24

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response); PGI-C: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache.

Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wurden zum letzten Kontaktzeitpunkt vor dem Datenschnitt zensiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunktes wird als valide angesehen.

### 2.3.2 Morbidität

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt. Er ist definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise bzw. Zeitpunkt des Versterbens jeglicher Ursache (inklusive des Auftretens eines Ereignisses in der Nachbeobachtungsphase).

Progression in die akzelerierte Phase ist definiert als mindestens 15 %, jedoch < 30 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmarkschnitt, mindestens 30 % Blasten + Promyelozyten im peripheren Blut oder Knochenmarkschnitt und weniger als 30 % Blasten im peripheren Blut und Knochenmarkprobe, mindestens 20 % Basophile im peripheren Blut oder Thrombozytopenie (< 100\*10<sup>9</sup>/L), die nicht in Verbindung mit der Therapie steht. Progression in die Blastenkrise ist definiert als ≥ 30 % Blasten im Blut oder Knochenmarkaspirat. Eine

Progression in die Blastenkrise geht mit einer für den Patienten oder die Patientin direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einher. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase kaum mit Symptomen einher. Der Endpunkt PFS setzt sich daher aus patientenrelevanten Komponenten (Tod, Progression in Blastenkrise) und nicht patientenrelevanten Komponenten (Progression in akzelerierte Phase) zusammen und wird in der Gesamtschau als nicht patientenrelevant bewertet. Gesamtüberleben und Progression in die Blastenkrise werden als eigenständige Endpunkte in der Nutzenbewertung erfasst.

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes PFS nicht beurteilt.

### **Progression in die Blastenkrise**

Der Endpunkt Progression in die Blastenkrise wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Progression in die Blastenkrise ist in der Studie ASCEMBL definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die Blastenkrise ( $\geq 30\%$  Blasten in Blut oder Knochenmarkaspirat).

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Ein Übergang in die Blastenkrise geht mit einer für die Patientin, den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einher. Daher wird das Eintreten einer Blastenkrise, in Anlehnung zum Beschluss von Bosutinib bei CML in der chronischen Phase aus dem Jahr 2021 [4], als patientenrelevant angesehen.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunktes wird als valide angesehen.

### **Zeit bis zum Therapieversagen**

Der Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Patientenrelevanz.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Zeit bis zum Therapieversagen ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens eines Therapieversagens.

Therapieversagen wurde in Anlehnung an die ELN-Kriterien [1] definiert als

- Kein CHR oder  $> 95\%$  Ph+-Metaphasen 3 Monate oder später nach Beginn der Therapie
- BCR::ABL1-IS  $> 10\%$  und/oder  $> 65\%$  Ph+-Metaphasen 6 Monate oder später nach Beginn der Therapie
- BCR::ABL1-IS  $> 10\%$  und/oder  $> 35\%$  Ph+-Metaphasen 12 Monate oder später nach Beginn der Therapie
- Verlust des CHR, CCyR oder PCyR zu jeglichem Zeitpunkt nach Beginn der Therapie

- Auftreten einer neuen BCR::ABL1-Mutation mit potentieller Resistenz gegenüber der Studienbehandlung (T315I und V299L) zu mindestens einem Zeitpunkt nach Beginn der Therapie
- Bestätigter Verlust des MMR in 2 aufeinanderfolgenden Tests
- Neue klonale chromosomale Aberrationen in Ph<sup>+</sup>-Zellen zu mindestens einem Zeitpunkt nach Beginn der Therapie
- Abbruch der in der Randomisierung zugeteilten Behandlung aufgrund jeglicher Ursache

Bei dem Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der überwiegend durch Laborbefunde bzw. hämatologische Parameter erhoben wird, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Der Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen wird u. a. durch das molekulare Ansprechen bzw. das zytogenetische Ansprechen als eigenständige Endpunkte in der Nutzenbewertung erfasst. Das Auftreten eines Therapieversagens wird zudem unter anderem durch die oben genannten Endpunkte im Rahmen einer Therapiesteuerung überwacht. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.

### **Ansprechen**

Der Endpunkt molekulares Ansprechen (MMR) wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität als Surrogatparameter.

Die Endpunkte tiefes molekulares Ansprechen (DMR) und komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) werden in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Für den Endpunkt Ansprechen werden die Operationalisierungen „gutes molekulares Ansprechen“ und ergänzend das „tiefe molekulare Ansprechen“ sowie das „komplette zytogenetische Ansprechen“ vom pU im Dossier Modul 4 dargestellt.

#### Gutes molekulares Ansprechen

Gutes molekulares Ansprechen ist definiert als BCR::ABL1-IS  $\leq 0,1$  % mittels RQ-PCR.

#### Tiefes molekulares Ansprechen (MR<sub>4</sub>; MR<sub>4,5</sub>)

- Tiefes molekulares Ansprechen ist definiert als BCR::ABL1-IS  $\leq 0,01$  % (MR<sub>4</sub>) bzw.  $\leq 0,0032$  % (MR<sub>4,5</sub>) mittels RQ-PCR.

#### Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)

- Komplettes zytogenetisches Ansprechen ist definiert als keine Ph<sup>+</sup>-Metaphasen im Knochenmark (mindestens 20 analysierte Metaphasen).

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Die Endpunkte MMR, DMR und CCyR beruhen auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR::ABL-Transkripte im peripheren Blut bzw. auf der Untersuchung von Ph<sup>+</sup>-Metaphasen im Knochenmark und basieren somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

Ein dauerhaftes molekulares Ansprechen (TFR: „treatment free remission“) wird als Therapieziel definiert. Als Voraussetzung finden sich in der ELN-Leitlinie Empfehlungen nur für die Behandlung mit TKI in der Erstlinie bzw. Zweitlinie bei TKI-Intoleranz [6]. Ein BCR::ABL1-

Level  $\leq 1\%$  wird als Äquivalent zum vollständigen zytogenetischen Ansprechen angesehen [6,9]. Gemäß Leitlinien soll nach Erreichen eines MMR das molekulare Ansprechen weiterhin überwacht werden, um die Eignung für ein Absetzen der TKI-Therapie zu evaluieren. Im Gegensatz zum zytogenetischen Ansprechen wird gemäß der ELN-Leitlinie 2020 [6] das molekulare Ansprechen verstärkt als Prognosefaktor und zur Therapieplanung eingesetzt. Eine Änderung der Therapie sollte bei einer TKI-Intoleranz oder einem Verfehlen von therapeutischen Meilensteinen in Hinblick auf das molekulare Ansprechen eingesetzt werden [6].

Der pU reicht 2 Studien [5,7] zur Validierung des Endpunktes MMR als Surrogat für Gesamtüberleben bei Patienten und Patientinnen mit CML in der chronischen Phase, die als Erstlinientherapie Imatinib im Vergleich zu einer Behandlung, bei der kein weiteres TKI eingesetzt wurde, ein. Es konnte, insbesondere in der Studie von Hehlmann et al., 2017 [5], ein höherer Anteil an lebenden Personen zu Jahr 12 mit einem MMR zu Monat 12 als ohne Erreichen eines MMR (80,6 % vs. 73,6 %) beobachtet werden [5]. Aufgrund des fehlenden Einsatzes eines weiteren TKI in der Kontrollgruppe werden die Studien zur Untersuchung des MMR als Surrogatparameter als nicht geeignet angesehen. Des Weiteren fehlen für die Surrogatvalidierung notwendige Korrelationsanalysen [8]. In der IRIS-Studie [7] wurden zudem Analysen nur mit Imatinib-behandelten Personen ausgewertet. In einer Publikation von Brümmendorf et al., 2020 [2] zur BFORE-Studie bei CML-Patienten und -Patientinnen in der chronischen Phase konnten nur heterogene Ergebnisse für einen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität, gemessen mittels FACT-Leu, und molekularem Ansprechen gezeigt werden.

Insgesamt kann MMR nicht als validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunktes angesehen werden. Anders als das zytogenetische Ansprechen wird das molekulare Ansprechen als wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung angesehen. Jedoch ist ein molekulares Ansprechen nicht unmittelbar einem Therapieerfolg gleichzusetzen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das MMR zu Woche 24 bzw. zu Woche 96 ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, auch wenn die Erhebung des Endpunktes nicht unmittelbar patientenrelevant ist.

## **MDASI-CML**

Der Endpunkt MDASI-CML wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der MDASI-CML ist ein patientenberichteter Fragebogen für erwachsene Personen mit CML. Von den insgesamt 26 Items wird mit 20 Items die Schwere krankheitsbezogener Symptome auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (so schlimm, wie man es sich vorstellen kann) erfasst. Mit 6 Items wird die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Symptome auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständig beeinträchtigt) gemessen. Der MDASI-CML umfasst 13 Items des Core-Moduls und 7 CML-spezifische Fragen zu Diarrhö, Schwellungen, Hautausschlag/-veränderung, Muskelkater/-krämpfe, Blutergüsse bzw. leichtes Bluten, Unwohlsein und Kopfschmerzen. Der Bezugszeitraum sind die letzten 24 Stunden.

Der Fragebogen soll zu Beginn vor studienbezogenen Maßnahmen zu jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Eine Erhebung über das Behandlungsende in der Nachbeobachtungsphase war nicht vorgesehen.

Für das Dossier Modul 4 wurden Responderanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt. Als Relevanzschwelle für

eine Spannweite von 15 % wurden für die einzelnen Items  $\geq 2$  Punkte bzw. für den Gesamtscore  $\geq 1,5$  Punkte definiert.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Erhebung des Endpunktes war nur bis zum Behandlungsende vorgesehen.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Validität des MDASI-Grundmoduls wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in einer Vielzahl an AWG bewertet und die Validierung des Endpunktes ist auf das vorliegende AWG übertragbar. Der MDASI-CML (inklusive des krankheitsspezifischen Items zu CML) wurde zudem im Krankheitsbild der CML in der chronischen Phase anhand von 135 Patientinnen und Patienten bewertet. Die Validierungsstudie von Williams et al., 2013 [16] beschreibt die Entwicklung der CML-spezifischen Items. Es konnte eine gute Reliabilität und erste Ergebnisse zur Validität und Änderungssensitivität gezeigt werden. Limitationen sind heterogene Ergebnisse bezüglich der Known-groups-Validität und bezüglich der Konstruktvalidität mittels Faktoranalyse eine Lösung mit 3 Faktoren (generelle Symptome, krankheitsspezifische Symptome und gastrointestinale Symptome) anstelle der vorab definierten 2-Faktor-Lösung. Bei einem Erhebungszeitraum von 1 Jahr konnten keine Änderungen im Schweregrad der Symptomatik gezeigt werden. Das Ergebnis ist für die chronische Phase plausibel. Um eine Änderungssensitivität hinreichend untersuchen zu können, ist eine Untersuchung bei Teilnehmenden im Übergang zu einer akzelerierten Phase bzw. zu einer Blastenkrise notwendig.

Der Fragebogen MDASI-CML wird trotz der oben genannten Limitationen in der Nutzenbewertung dargestellt.

#### **EQ-5D-VAS**

Der Endpunkt EQ-5D-VAS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Mit der EQ-5D-VAS bewerten die Teilnehmenden bezogen auf den aktuellen Tag den eigenen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) [15].

Die Erhebung soll zu Beginn vor studienbezogenen Maßnahmen zu jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Eine Erhebung über das Behandlungsende in der Nachbeobachtungsphase war nicht vorgesehen.

Es wurden neben Auswertungen mittel MMRM Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzw. bis zur ersten Verschlechterung post hoc für das Dossier Modul 4 vorgelegt. Als Relevanzschwelle wurden  $\geq 15$  Punkte (15 % der Skalenspannweite) definiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Erhebung des Endpunktes war nur bis zum Behandlungsende vorgesehen. Eine Erhebung darüber hinaus in der Nachbeobachtungszeit wird befürwortet.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

### Validität

Die Validität des Instruments EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und das Instrument wird im zugrundeliegenden AWG als valide eingeschätzt.

### **Globalbeurteilung gemäß PGI-C**

Der Endpunkt PGI-C wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der PGI-C-Fragebogen besteht aus einer einzelnen Frage, mit Hilfe derer die Ansicht des Patienten bzw. der Patientin bezüglich einer Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik unter der Behandlung erfasst wird. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1 (viel besser) bis 7 (viel schlechter).

Die Erhebung soll zu Beginn vor studienbezogenen Maßnahmen zu jeder Visite während der Behandlungsphase bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Eine Erhebung über das Behandlungsende in der Nachbeobachtungsphase war nicht vorgesehen.

Der pU legt Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten und dauerhaften Verschlechterung von 5, 6, 7 Punkten vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Kritisch gesehen wird das Ende der Erhebung zum Behandlungsende.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

### Validität

Die Validität des Endpunktes PGI-C wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in einer Vielzahl an AWG bewertet und die Validierung des Endpunktes ist auf das vorliegende AWG übertragbar.

### **WPAI-CML**

Der Endpunkt WPAI-CML wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Bei dem Endpunkt „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Chronic Myeloid Leukemia“ (WPAI-CML) handelt sich um einen Fragebogen zur Erfassung primär gesundheitsökonomischer Aspekte in Bezug auf die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken, und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden. Der Fragebogen misst den selbstberichteten Produktivitätsverlust im Zusammenhang mit der Erkrankung während der letzten 7 Tage. Er besteht aus Fragen zur Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Erkrankung, zu den am Arbeitsplatz verbrachten

Stunden, der aufgrund der Erkrankung zurückzuführenden Verminderung in der Produktivität und Einschränkungen bei der Ausübung normaler Tätigkeiten.

Die Ergebnisse werden als Prozentwerte bezogen auf die Beeinträchtigung angegeben, wobei höhere Prozentwerte eine höhere Beeinträchtigung und eine geringere Produktivität anzeigen.

Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert im Gegensatz zu den anderen 5 Items einen patientenrelevanten Aspekt. Dieser wird jedoch bereits über den MDASI-CML abgedeckt, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse zu Item 6 in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet wird.

### **2.3.3 Lebensqualität**

Es wurden keine bewertungsrelevanten Daten eingereicht.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

##### Definition unerwünschter Ereignisse

Ein UE war definiert als das Auftreten eines (oder die Verschlechterung eines bestehenden) unerwünschten Anzeichens, Symptoms oder eines medizinischen Zustands nach dem Unterzeichnen der schriftlichen Einverständniserklärung. Hierzu gehören auch abnormale Laborwerte oder Testergebnisse, sofern sie klinische Anzeichen oder Symptome hervorrufen, als klinisch bedeutsam bewertet werden, einen Behandlungsbedarf oder eine Änderung der Studienmedikation bewirken. Es wurden UE vom ersten Tag des Erhalts der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung erfasst.

UE wurden ursprünglich gemäß MedDRA Version 23.0 (Version 24.1 für den Datenschnitt vom 06.10.2021) dokumentiert und gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 in Schweregrade von 1–5 eingeteilt, die gemäß SAP einer Einteilung in mild, moderat, schwerwiegend, lebensbedrohlich oder tödlich entspricht. Gemäß Modul 4 war, sofern für ein UE keine Einteilung gemäß CTCAE verfügbar war, eine vergleichbare Einordnung in mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder tödlich vorgesehen, wobei genaue Vorgaben nicht identifiziert werden konnten.

Die folgenden Operationalisierungen werden dargestellt:

- Alle UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende UE
- Therapieabbruch aufgrund UE

##### Schwere UE

- Operationalisierung mittels “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) Version 4.03

##### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Tödlich oder lebensbedrohlich
- Führt zu andauernder oder bedeutsamer Behinderung/Unfähigkeit
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler



- Medizinisch bedeutsam, d. h. das Ereignis gefährdet die Person oder erfordert eine Intervention, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern
- Bedarf einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung, ausgenommen
  - Routinebehandlung oder Kontrolle der CML-Erkrankung, die nicht mit einer Verschlechterung derselben assoziiert ist
  - Elektive oder vorab geplante Behandlung einer zuvor bestehenden Erkrankung, die keinen Bezug zur CML-Erkrankung hat und die sich seit dem Unterzeichnen der schriftlichen Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat
  - Soziale Gründe oder Kurzzeitpflege ohne jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Person
- Eine ambulante Notfallbehandlung, die nicht in einer Krankenhauseinweisung resultiert und wegen eines Ereignisses erfolgte, das keines der oben genannten Kriterien erfüllt hat, war kein schwerwiegendes UE.

#### Nichtberücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung

Gemäß SAP, a priori definiert, sollte keine Erfassung von Ereignissen aufgrund der Grunderkrankung erfolgen. Eine Progression oder Verschlechterung der CML-Erkrankung (Verlust des Ansprechens, Progression in die AP/BK oder Tod aufgrund einer Progression der Erkrankung) wird im Rahmen der Wirksamkeit erfasst und durfte nicht als (S)UE dokumentiert werden.

Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sollten nicht als UE dokumentiert werden, es sei denn, sie treten neu auf (d. h. sie wurden zuvor bei der Person nicht beobachtet), werden vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft. War es unklar, ob ein UE allein durch die CML-Erkrankung hervorgerufen wurde, sollte das UE als UE bzw. SUE dokumentiert werden.

#### UE von besonderem Interesse (AESI)

Da sich die Liste der berücksichtigten MedDRA-Begriffe durch die regelmäßigen Aktualisierungen des MedDRA ändern kann, wurde für die in Modul 4 dargestellten AESI die letzte Version der CRS herangezogen, die auf der Version 24.1 des MedDRA basiert.

Als AESI waren folgende Ereignisse definiert:

- Herzversagen (klinische Ereignisse)
- Ödem und Flüssigkeitsretention
- Gastrointestinale Toxizität
- Blutung
- Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)
- Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)
- Überempfindlichkeit
- Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems
  - Ischämie des Herzens
  - Ischämie des zentralen Nervensystems
- Myelosuppression
  - Erythropenie
  - Neutropenie
  - Leukopenie
  - Thrombozytopenie
  - Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft

- Pankreatische Toxizität
- Verlängerung des QTc-Intervalls
- Reproduktionstoxizität
- Reaktivierung Hepatitis-B-Virus
- Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)
- Phototoxizität

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar. Es konnten Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sofern sie neu auftreten (d. h. sie wurden zuvor bei der Person nicht beobachtet), vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft werden, als UE erfasst werden. Eine Beschreibung der Anzeichen und Symptome konnte nicht identifiziert werden.

Sofern für ein UE keine Einteilung gemäß CTCAE verfügbar war, erfolgte eine vergleichbare Einordnung in mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder tödlich, wobei genaue Vorgaben nicht identifiziert werden konnten.

#### Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunktes wird als valide angesehen. In bestimmten Fällen konnten Ereignisse der Grunderkrankung als UE erfasst werden. Diese können einer subjektiven Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals unterliegen. Eine genaue Beschreibung der Anzeichen oder Symptome konnte nicht identifiziert werden.

### 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 06.10.2021)

Studien- visite (Woche) Endpunkt	Vor der Behand- lung	96-wöchige Behandlungsphase												5-Jährige Nachbeob- achtungs- phase
	Screen- ing/ Base- line <sup>1)</sup>	Woche 1	Woche 2	Alle 2 Wochen W2 bis W16	Alle 4 Wochen Baseline bis W 16	Woche 16	Alle 4 Wochen W16 bis W96	Woche 24	Alle 12 Wochen W24 bis W48	Woche 48	Alle 12 Wochen W48 bis W96	Woche 96	EOT/ vor- zeitiger Abbruch	Alle 12 Wochen
Gesamt- überleben		x												x
Progression in die Blastenkrise	x	x	x	x		x	x	x		x		x	x	x
MMR <sup>2)</sup>	x				x	x		x	x	x	x	x	x	
MDASI- CML <sup>3)</sup>	x				x	x		x	x	x		x		
EQ-5D-VAS <sup>3)</sup>	x				x	x		x	x	x		x		
PGI-C <sup>3)</sup>					x	x		x	x	x		x		
Sicherheit <sup>4)</sup>		x												

<sup>1)</sup> Tag -21 bis -1 vor Randomisierung/Baseline

<sup>2)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>3)</sup> Die Erhebung fand zu Beginn der Visiten vor jeder studienbezogenen Maßnahme statt.

<sup>4)</sup> Die Erhebung der Sicherheit fand bis zum Behandlungsende bzw. beim vorzeitigen Beenden der Therapie + 30 Tage statt.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (major molecular response); PGI-C: Patient Global Impression of Change; VAS: Visuelle Analogskala; W: Woche

## 2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden beziehen sich auf die finale Version des SAP zur Behandlungswoche 96.

### Analysepopulationen

- Full Analysis Set: Alle Personen, die zum ursprünglichen Behandlungsarm randomisiert wurden.
- Sicherheits-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Auswertungen beziehen sich auf die Behandlung, die tatsächlich erhalten wurde. Diese ist definiert als die Behandlung, zu der die/der Teilnehmende randomisiert wurde oder die erste Behandlung, die der Patient oder die Patientin erhalten hat, sofern er oder sie die bei der Randomisierung zugeteilte Intervention nie erhalten hat.

### Datenschnitte

Es wird der aktuelle Interimsdatenschnitt vom 06.10.2021 zum Behandlungsende zu Woche 96 (letzte/r Teilnehmende/r, erste Visite + 96 Wochen) verwendet.

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Für die Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheit wurden deskriptive Analysen gemäß SAP durchgeführt.

Es wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progression in die Blastenkrise und Sicherheit Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Das Hazard Ratio wurde (für Gesamtüberleben präspezifiziert) anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariable Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet. Für die Endpunkte Progression in die Blastenkrise und Sicherheit erfolgte die Berechnung post hoc für das Dossier Modul 4.

### MMR

Als primärer Endpunkt war das Erreichen eines MMR zu Woche 24 und als wichtiger sekundärer Endpunkt zu Woche 96 definiert. Es werden ergänzend nur diese Ergebnisse dargestellt.

Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt MMR werden vom pU dargestellt:

- Als Ansprechen war das Erreichen eines MMR zu Woche 24 (primärer Endpunkt) bzw. zu Woche 96 (wichtiger sekundärer Endpunkt) ohne das Erfüllen eines der Kriterien zum Therapieabbruch definiert.
- Als Non-Responder wurden Patienten und Patientinnen, die die Studienbehandlung aus jeglichem Grund (u. a. Unverträglichkeit der Therapie, Therapieversagen, Tod etc.) vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt abgebrochen haben oder Personen ohne vorhandene Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als Personen ohne MMR gewertet. Beides war als konkurrierendes Ereignis definiert.
- Als „fehlend“ wurden folgende Fälle gewertet: laufende Fälle (d. h. Patientinnen und Patienten ohne Erhebung am jeweiligen Zeitpunkt, die die Studienbehandlung nicht abgebrochen haben und die noch nicht ausreichend lange für die Auswertung am jeweiligen Zeitpunkt behandelt worden sind); Abbruch wegen Progress der Erkrankung / Tod vor dem jeweiligen Zeitpunkt; Abbruch wegen eines anderen Grundes vor dem jeweiligen Zeitpunkt.

### Patientenberichtete Endpunkte (MDASI-CML, EQ-5D-VAS, PGI-C)

Die Datenerhebung erfolgte bis zum Ende der Behandlung. Für den PGI-C war eine Erhebung zu Baseline nicht vorgesehen.

Gemäß SAP war für die patientenberichteten Endpunkte MDASI-CML und EQ-5D-VAS eine Auswertung mittels MMRM mit den abhängigen Variablen Behandlungsarm, Studienaufenthalt, Baseline-Wert und dem IRT-Stratifizierungsfaktor des zytogenetischen Ansprechens als Kovariaten und Behandlungsarm\*Studienaufenthalt-Interaktionsterm als feste Effekte (fixed effect), wobei der Studienaufenthalt als wiederholter Effekt (repeated effect) behandelt wurde (wiederholt nach Proband/in), geplant. Die Modelle wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix durchgeführt. Es gingen Personen in die Auswertung ein, die zu Baseline und zu mindestens einer Visite den Fragebogen ausgefüllt haben.

Für den Endpunkt PGI-C wird ein MMRM mit den abhängigen Variablen Behandlungsarm, Studienaufenthalt und dem IRT-Stratifizierungsfaktor des zytogenetischen Ansprechens als Kovariablen und Behandlungsarm\*Studienaufenthalt-Interaktionsterm als feste Effekte (fixed effect), wobei der Studienaufenthalt als wiederholter Effekt (repeated effect) behandelt wurde (wiederholt nach Proband/in), ausgewertet. Die Modelle wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix durchgeführt. Es wurden für den PGI-C keine Baseline-Werte erhoben. Die erste Erhebung beginnt mit Visite zu Monat 1.

### Sensitivitätsanalysen

Es waren keine a priori definierten Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte definiert. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt MMR werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

### Subgruppenanalysen

Es wurden post hoc für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progression in die Blastenkrise, jedoch nicht für die patientenberichteten Endpunkte (MMRM-Analysen), für das Dossier Modul 4 Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern sich im Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte:

- Stratifizierungsfaktor gemäß IRT: MCyR vs. kein MCyR
- Geschlecht: weiblich vs. männlich
- Abstammung: asiatisch vs. kaukasisch vs. andere
- Altersklasse:  $\geq 18$  bis  $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre
- Grund für den Abbruch der letzten TKI-Therapie: Therapieversagen vs. Unverträglichkeit
- Anzahl vorheriger TKI-Therapien: 2 vs. 3 vs.  $\geq 4$
- Linie der randomisierten Therapie: Drittlinie vs. Viertlinie vs. Fünftlinie
- Mit oder ohne BCR::ABL1-Mutation (außer T315I oder V299L) an Woche 1 Tag 1: Wildtyp vs. mutiert
- BCR::ABL-Rate zu Studienbeginn:  $\geq 1$  % vs.  $< 1$  %
- Geographische Region (Europa vs. andere)

Subgruppenanalysen für den ergänzend dargestellten Endpunkt MMR werden nicht dargestellt.

## **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

### MMR zu Woche 24 und Woche 96

Wurde zu Woche 24 keine Erhebung des Ansprechens vorgenommen, wurde der Patient oder die Patientin als Non-Responder gewertet. Sofern Ergebnisse zu Woche 16 und zu Woche 36 vorlagen, wurde angenommen, dass das MMR zwischen diesen beiden Zeitpunkten angehalten hat. In diesem Fall erfolgte eine Imputation für den Zeitpunkt Woche 24, bei dem die Patienten/Patientinnen als Patienten/Patientinnen mit Ansprechen gewertet wurden.

Wird ein Ansprechen zwischen Woche 84 und Woche 108 erreicht, jedoch das Ansprechen nicht zu Woche 96 erfasst, wird ebenfalls von einem Ansprechen zu Woche 96 ausgegangen. Bei Studienabbruch vor Woche 24 oder 96 werden Personen als Non-Responder gewertet. Sofern vor Woche 24 ein Ansprechen erreicht wird, dieses jedoch zu Woche 24 oder Woche 96 nicht mehr vorliegt, wird dieses als Non-Responder gewertet.

## **Einschätzung der statistischen Auswertungen**

### Gesamtüberleben

Die a priori definierte Überlebenszeitanalyse wird als geeignet angesehen und in der Nutzenbewertung dargestellt.

### Progression in die Blastenkrise

Progression in die Blastenkrise ist Bestandteil des kombinierten Endpunktes Zeit bis zur Krankheitsprogression und Überlebenszeitanalysen wurden für das Modul 4 post hoc durchgeführt. Die Analysen werden als geeignet angesehen und in der Nutzenbewertung dargestellt.

### MMR

Es werden ergänzend die Ergebnisse für den primären bzw. sekundären Endpunkt MMR-Rate an Woche 24 und 96 ergänzend dargestellt. Obwohl die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt im Interventionsarm mit 22,0 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm mit im Median 5,6 Monaten länger war, gehen Therapieabbrüche u. a. aufgrund Unverträglichkeit der Therapie, Therapieversagen oder Tod als Non-Responder in die Analyse ein. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann jedoch aufgrund einer steigenden Anzahl fehlender Daten zu späteren Erhebungszeitpunkten vorliegen. Die Analyse wird trotz dieser Limitation als adäquat angesehen. Auf eine Darstellung weiterer Auswertungen wird für den ergänzend dargestellten Endpunkt verzichtet.

### Patientenberichtete Endpunkte

Es wurden vom pU präspezifiziert ein MMRM-Modell sowie post hoc Responderanalysen zu den Endpunkten MDASI-CML, EQ-5D-VAS, PGI-C vorgelegt. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte in der Interventionsgruppe (Median ca. 11,3 Monate) sind ca. doppelt so lang im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 5,5 Monaten. Rücklaufquoten  $\geq 70\%$  waren in beiden Behandlungsarmen nur bis Woche 16 im Interventions- und Woche 12 (PGI-C) bzw. zu Woche 8 (MDASI-CML, EQ-5D-VAS) bezogen auf die Veränderung zu Baseline im Kontrollarm zu beobachten. Aufgrund des geringen Rücklaufs im Vergleich zu den medianen Beobachtungszeiten gehen weniger Daten in die Überlebenszeitanalysen ein, weshalb eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen ist. Aus diesem Grund werden die im SAP präspezifizierten Auswertungen zu MMRM dargestellt.

Sicherheit

Die vom pU vorgelegten Auswertungen, inklusive post hoc durchgeführter Überlebenszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte werden als geeignet angesehen und in der Nutzenbewertung dargestellt.

**2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ASCEMBL

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ASCSEMBL	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Nein <sup>2)</sup>	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)5)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Als Randomisierungsstratum wurde das Vorliegen eines MCyR zu Studienbeginn nach IRT (ja: vollständiges oder partielles zytogenetisches Ansprechen und nein: kein zytogenetisches Ansprechen) definiert. Gemäß IRT bzw. CRF wurde bei 29 % bzw. 28 % der Teilnehmenden im Asciminib-Arm und 29 % bzw. 28 % der Personen im Bosutinib-Arm ein MCyR festgestellt. Es fehlten gemäß CRF Angaben zum MCyR-Status bei 22 % der Personen im Asciminib-Arm und 12 % der Personen im Bosutinib-Arm zu Studienbeginn, da Knochenmarkaspirate fehlten, von unzureichender Qualität waren oder weniger als 20 Metaphasen untersucht wurden. Eine vom pU post hoc durchgeführte Konkordanzuntersuchung ergab eine Übereinstimmung von ca. 85 % zwischen IRT und CRF. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wie die Diskrepanz zwischen IRT und CRF zustande kam und inwiefern dies die Behandlungszuteilung beeinflusst hat. Es ist unklar, inwiefern eine Zuteilung der Teilnehmenden gemäß der Stratifizierung nach MCyR (ja/nein) bei fehlenden Knochenmarkaspiraten vorgenommen werden konnte. Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen, da post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen mit MCyR-Status gemäß CRF auf vergleichbare Ergebnisse hinweisen.

<sup>2)</sup> Offenes Studiendesign

<sup>3)</sup> Ein Therapiewechsel war nur bei einem Therapieversagen möglich, das auf objektiven Kriterien beruht. Es kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei dem offenen Studiendesign die Kenntnis der zugewiesenen Behandlung einen Einfluss auf einen Therapiewechsel hat. Zudem haben 12 % des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Asciminib erhalten, bei denen unklar ist, ob die Kriterien eines Therapieversagens erfüllt sind.

<sup>4)</sup> Es konnten Imbalancen bezüglich der Vorbehandlung mit TKI beobachtet werden: Im Interventionsarm war der Anteil an Personen, die 2 TKI vor Studienbeginn erhalten, höher als im Kontrollarm (Asciminib: 57 % und Bosutinib: 43 %), während der Anteil der Personen mit 3 TKI vor Studienbeginn im Kontrollarm geringfügig höher war im Vergleich zum Interventionsarm (34 % vs. 43 %). Die Auswahl eines geeigneten TKI mit steigender Therapielinie ist limitiert [6]. Dies kann eine Verzerrung zugunsten der Intervention verursachen.

<sup>5)</sup> Der Anteil an Personen mit mindestens 1 Dosisunterbrechung war im Bosutinib-Arm mit 74 % höher als im Asciminib-Arm (56 %). Es ist unklar, inwiefern ein Einfluss auf das Verzerrungspotential besteht.

Abkürzungen: CRF: Case report form; IRT: Interactive Response technology; MCyR: Major cytogenetic response (vollständiges zytogenetisches Ansprechen); pU: Pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

**Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ASCEMBL (Datenschnitt: 06.10.2021)**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnis-gesteuerte Bericht-erstattung	Sonstige, das Verzerrungs-potential beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potential
Gesamtüberleben	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Hoch
Progression in die Blastenkrise	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>3)</sup>	Hoch
MMR <sup>4)</sup>	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>5)</sup>	Hoch
MDASI-CML	Nein <sup>6)</sup>	Nein <sup>7)</sup>	Nein	Nein	Hoch
EQ-5D-VAS	Nein <sup>6)</sup>	Nein <sup>7)</sup>	Nein	Nein	Hoch
PGI-C	Nein <sup>6)</sup>	Nein <sup>7)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Sicherheit	Nein <sup>6)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>8)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Offenes Studiendesign. Es handelt sich um einen Endpunkt, der aufgrund seiner objektivierbaren Ereignisse (unabhängig von subjektiver Interpretierbarkeit) im Allgemeinen gering beeinflussbar ist.

<sup>2)</sup> Aufgrund des Wechsels von 32 % der Teilnehmenden des Kontrollarms im Median 7 Monate nach Randomisierung bei offenem Design kann eine Verzerrung der Ergebnisse vorliegen. Die Beobachtungszeiten waren für beide Behandlungsgruppen mit im Median 28 Monaten vergleichbar.

<sup>3)</sup> Eine Erhebung war über die Behandlungsphase hinaus vorgesehen. Die mediane Beobachtungszeit in der FAS-Population war im Interventionsarm (22,1 Monate) länger als im Kontrollarm (13,5 Monate). Es wird jedoch die gleiche Beobachtungszeit wie für den Endpunkt PFS angegeben. Es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund des Erhalts der Intervention im Kontrollarm eine Verzerrung der Ergebnisse vorliegt.

<sup>4)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>5)</sup> Für den Endpunkt wird trotz unterschiedlicher Beobachtungszeiten (Woche 96: Unterschied im Median ca. 12 Monate) das relative Risiko angegeben. In die als konservativ gewertete Auswertung zum Endpunkt MMR-Rate zu Woche 24 (primärer Endpunkt) und Woche 96 (wichtiger sekundärer Endpunkt) werden Personen, die u. a. aus jeglichem Grund vor dem Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung abgebrochen haben bzw. ohne vorhandene Erhebung, als Personen ohne MMR gewertet. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann insbesondere zu späteren Erhebungszeitpunkten aufgrund einer steigenden Anzahl von fehlenden Werten und des Nichterreichens eines MMR per Operationalisierung vorliegen.

<sup>6)</sup> Es handelt sich um einen subjektiven Endpunkt, bei dem die Kenntnis der Behandlung einen Einfluss auf die Beantwortung haben kann.

<sup>7)</sup> Es gingen nur Personen in die Auswertung ein, die den Fragebogen zu Baseline und zu einer darauffolgenden Visite ausgefüllt haben. Der Endpunkt wurde bis Behandlungsende oder Abbruch der Studienmedikation erhoben. Ein Abbruch der Studienmedikation war aufgrund u. a. von Krankheitsprogression, Therapieversagen oder Unverträglichkeit der Behandlung möglich, was einen Einfluss auf die Symptomatik bzw. Lebensqualität haben kann. Infolge der informativ zensierten Erhebung ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt und die Möglichkeit für Attrition Bias gegeben. Im Interventionsarm (11,3 Monate) konnte eine längere mediane Beobachtungszeit gegenüber dem Kontrollarm (5,3 Monate) beobachtet werden. Nur bis Woche 8 zur Änderung zu Baseline waren die Rücklaufquoten (außer PGI-C: Woche 12) bei mindestens 70 % im Kontrollarm, weshalb die gemäß SAP präspezifizierten Analysen mittels MMRM dargestellt werden. Eine Erhebung über das Behandlungsende bzw. den Studienabbruch war nicht vorgesehen. Die Annahme einer „Missing at random“ ist nicht erfüllt. Das Verzerrungspotential wird als hoch angesehen.

<sup>8)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation u. a. bis zum Auftreten eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit der Behandlung. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus diesem Grund kann die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt sein.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FAS: Full analysis set; ITT: Intention-to-treat; MCyR: vollständiges zytogenetisches Ansprechen; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Major molecular response; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; PFS: progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala



### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 9 werden die Studiencharakteristika der Studie ASCSEMBL für den Interimsschnitt vom 06.10.2021 zum Ende der Behandlungsphase dargestellt.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie ASCSEMBL (Datenschnitt: 06.10.2021)

Studie ASCSEMBL	Asciminib N = 157 n (%)	Bosutinib N = 76 n (%)
FAS <sup>1)</sup>	157 (100,0)	76 (100,0)
Safety-Population <sup>2)</sup>	156 (99,4)	76 (100,0)
Wechsel zur Intervention	-	24 (31,6) <sup>3)</sup>
Behandlung zum Datenschnitt andauernd	84 (53,5)	15 (19,7)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	72 (45,9)	61 (80,3)
Aufgrund von:		
UE	11 (7,0)	19 (25,0)
Krankheitsprogression	1 (0,6)	3 (3,9)
Keine Wirksamkeit	38 (24,2)	27 (35,5)
Entscheidung Ärztin/Arzt	14 (8,9)	6 (7,9)
Lost to Follow-up	1 (0,6)	2 (2,6)
Tod	1 (0,6)	0 (0,0)
Protokollverletzung	1 (0,6)	0 (0,0)
Entzug der Einverständniserklärung	5 (3,2)	4 (5,3)
Protokollverletzungen <sup>4)</sup>	118 (75,2)	47 (61,8)
Andere Protokollverletzungen	96 (61,1)	31 (40,8)
Abweichungen in der Behandlung	53 (33,8)	25 (32,9)
Einnahme nicht erlaubter Medikation	25 (15,9)	12 (15,8)
Ausschlussgründe nicht erfüllt	13 (8,3)	4 (5,3)
Einschlussgründe nicht erfüllt	13 (8,3)	2 (2,6)
Nicht Protokoll-konformer Ausschluss eines Teilnehmenden	13 (8,3)	4 (5,3)
Mindestens 1 Dosisreduktion	65 (41,7)	35 (46,1)
1 Dosisreduktion	40 (25,6)	17 (22,4)
2 Dosisreduktionen	14 (9,0)	16 (21,1)
> 2 Dosisreduktionen	11 (7,1)	2 (2,6)
Mindestens 1 Dosisunterbrechung		
Keine Unterbrechung	69 (44,2)	20 (26,3)
Mindestens 1 Unterbrechung	87 (55,8)	56 (73,7)
Nur 1 Unterbrechung	40 (25,6)	26 (34,2)
2 Unterbrechungen	19 (12,2)	14 (18,4)
Mindestens 2 Unterbrechungen	28 (17,9)	16 (21,1)

<sup>1)</sup> Alle randomisierten Personen.

<sup>2)</sup> Alle Personen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 1 Person wurde aufgrund der Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals nicht behandelt.

<sup>3)</sup> Als Grund für den Wechsel in die Interventionsstudie wird angegeben: BCR::ABL1-Ratio > 10 % IS und/oder > 65 % Ph+-Metaphasen nach 6 Monaten Behandlung bei 19 Personen, kein CHR oder > 95 % Ph+-Metaphasen nach 3 Monaten bei 2 Personen, kein CHR, CCyR oder PCyR nach Beginn der Therapie bei 3 Personen.

<sup>4)</sup> Der Anteil an Personen mit Protokollabweichungen aufgrund COVID-19 war im Asciminib-Arm mit 37,6 % höher als im Bosutinib-Arm mit 22,4 % in der FAS-Population. Die Protokollabweichungen (mindestens 10 % in einem Behandlungsarm) umfassen Visiten außerhalb des Studienzentrums (Asciminib: 22,9 % vs. Bosutinib: 14,5 %), Änderungen in der Art der Versorgung/Lieferung des Prüfpräparats (Asciminib: 22,3 % vs. Bosutinib: 15,8 %) sowie Änderungen in den Untersuchungen/Verfahren (Asciminib: 19,1 % vs. Bosutinib: 10,5 %), nicht wahrgenommene Visiten (Asciminib: 3,2 % vs. Bosutinib: 2,6 %).

Abkürzungen: BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; IS: Internationale Skala; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph: Philadelphia-Chromosom; UE: Unerwünschtes Ereignis

## Beobachtungszeiten

Angaben zu den Expositions- und Beobachtungszeiten der Studie ASCEMBL bis zum Datenschnitt vom 06.10.2021 sind in Tabelle 10 dargestellt. Die mediane Behandlungszeit, abzüglich Dosisunterbrechungen, war im Interventionsarm mit 103 Wochen länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 31 Wochen. Die mediane Beobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse wurde ab der ersten Dosis der Studienmedikation erhoben bis zum Versterben, Datenschnitt oder letztem Datum unter der Studienmedikation + 30 Tage. Für die Kontrollgruppe wurde eine mediane Zeit von 13 Monaten angegeben, die deutlich länger ist als die Behandlungszeit von 31 Wochen.

*Tabelle 10: Angaben zur Exposition und zu medianen Beobachtungs- und Behandlungszeiten; Studie ASCEMBL, Sicherheitspopulation (Interimsdatenschnitt: 06.10.2021)*

Studie ASCEMBL	Asciminib N = 156	Bosutinib N = 76
Mediane Behandlungsdauer, Wochen (min; max) <sup>1)</sup>	103,1 (0,1; 201,1) <sup>2)</sup>	30,5 (1,0; 188,3) <sup>2)3)</sup>
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)		
Unerwünschte Ereignisse <sup>4)</sup>	23,8 (1; 46)	13,4 (1; 43) <sup>5)6)</sup>
Gesamtüberleben <sup>7)</sup>	27,6 (0; 45)	28,0 (0; 44)
Progression in die Blastenkrise <sup>8)9)</sup>	22,1 (0; 44)	13,5 (0; 41)
MMR <sup>9)</sup>	22,0 (0; 44)	5,6 (0; 41)
MDASI-CML <sup>10)</sup>	11,3 (0,7; 22,8)	5,5 (0,8; 22,6)
EQ-5D-VAS <sup>10)</sup>	11,2 (0,7; 22,8)	5,5 (0,8; 22,6)
PGI-C <sup>10)</sup>	11,3 (0,7; 22,8)	5,5 (0,8; 22,6)

<sup>1)</sup> Die Behandlungszeit wurde wie folgt berechnet: (Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation) - (Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation) + 1 - Anzahl an Tagen mit Dosisunterbrechungen) / 7.

<sup>2)</sup> Die mediane Behandlungszeit abzüglich Dosisunterbrechungen betrug im Median ca. 23,7 Monate (min; max: ca. 0,0; 46,2) im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate (min; max: ca. 0,3; 43,3) im Bosutinib-Arm.

<sup>3)</sup> Für die 24 Personen der Kontrollgruppe, die in die Interventionsgruppe gewechselt sind, betrug die mediane Beobachtungsdauer 40,5 Wochen (min; max: 10; 128) bis zum Datenschnitt bzw. im Median ca. 9,31 Monate.

<sup>4)</sup> Die mediane Beobachtungszeit wurde wie folgt berechnet: (Zeitpunkt der letzten Erhebung von UE - Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation + 1) / 30,4375. Als Zeitpunkt der letzten Erhebung wurde definiert, je nachdem welches Ereignis als erstes auftrat: (Tod, Datenschnitt oder letztes Datum unter Studienmedikation) + 30 Tage.

<sup>5)</sup> Für die 24 Personen der Kontrollgruppe, die in die Interventionsstudie wechselten, betrug die mediane Zeit bis zum Crossover 7,2 Monate (min; max: 4; 18). Die Berechnung wurde wie folgt vorgenommen: Zeitpunkt der letzten Erhebung von UE - letzter Zeitpunkt der letzten Einnahme Bosutinib + 1) / 30,4375.

<sup>6)</sup> Die mediane Beobachtungszeit für die 24 Personen des Kontrollarms, die Asciminib erhalten haben, betrug ab Erhalt von Asciminib im Median 9,8 Monate (min; max: 3; 30).

<sup>7)</sup> Die mediane Beobachtungszeit wurde wie folgt berechnet: (Zeitpunkt des Versterbens oder der letzten Erhebung vor Datenschnitt - Zeitpunkt der Randomisierung + 1) / 30,4375.

<sup>8)</sup> Gemäß Modul 4 werden die gleichen Beobachtungszeiten für PFS (Progression zur akzelerierten Phase oder Blastenkrise oder Versterben) und Progression in die Blastenkrise angegeben.

<sup>9)</sup> Die mediane Beobachtungszeit wurde wie folgt berechnet: Zeitpunkt der letzten Erhebung - Zeitpunkt der ersten Administration der Studienmedikation + 1) / 30,4375. Als letzter Zeitpunkt der Erhebung war definiert, je nachdem was zuerst auftrat: Zeitpunkt des Versterbens, Datenschnitt, Abbruch der Studienmedikation.

<sup>10)</sup> Es fand die Erhebung bis Behandlungsende/Abbruch der Studienmedikation statt.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; EQ-5D-VAS: EuroQol - 5 Dimensions Visuelle Analogskala; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (Major molecular response); PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 11 dargestellt. Es konnten Imbalancen bei der medianen Zeit bis zur Diagnosestellung, Therapielinie zum Zeitpunkt der Randomisierung, Gründe für den Abbruch der vorherigen TKI-Therapie, Anzahl an vorherigen TKI festgestellt werden.

Es werden neben den Angaben zum Stratifizierungsfaktor MCyR gemäß IRT auch Angaben zum MCyR gemäß CRF vorgenommen. Es konnten zwischen beiden Erhebungen diskrepante Ergebnisse beobachtet werden.

*Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation ASCEMBL (Datenschnitt: 06.10.2021)*

<b>Studie ASCEMBL</b>	<b>Asciminib N = 157</b>	<b>Bosutinib N = 76</b>
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	51,0 (13,5)	51,0 (14,0)
Median (min; max)	52,0 (24; 83)	52,0 (19; 77)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
18 bis < 65	128 (81,5)	61 (80,3)
≥ 65	29 (18,5)	15 (19,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	75 (47,8)	45 (59,2)
Weiblich	82 (52,2)	31 (40,8)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Asiatisch	22 (14,0)	11 (14,5)
Europäisch	119 (75,8)	57 (75,0)
Andere	16 (10,2)	8 (10,5)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa <sup>1)</sup>	90 (57,3)	45 (59,2)
Andere	67 (42,7)	31 (40,8)
<i>Ethnizität, n (%)</i>		
Hispanisch oder Latino	15 (9,6)	17 (22,4)
Weder Hispanisch noch Latino	102 (65,0)	43 (56,6)
Keine Angaben	23 (14,6)	11 (14,5)
Unbekannt	17 (10,8)	5 (6,6)
<i>Stratifizierungsfaktor nach IRT<sup>2)3)</sup>, n (%)</i>		
MCyR	46 (29,3)	22 (28,9)
Kein MCyR	111 (70,7)	54 (71,1)
<i>Stratifizierungsfaktor nach CRF<sup>3)</sup>, n (%)</i>		
MCyR	57 (36,3)	25 (32,9)
Kein MCyR	100 (63,7)	51 (67,1)
<i>Zeit ab Diagnose bis Baseline, Jahre</i>		
Mittelwert (SD)	6,2 (5,8)	7,0 (5,6)
Median (min; max)	3,8 (1; 28)	5,1 (1; 21)
<i>Extramedulläre Beteiligung, n (%)</i>		
Milz	8 (5,1) <sup>4)</sup>	4 (5,3) <sup>4)</sup>
Leber	8 (5,1)	4 (5,3)
	1 (0,6)	1 (1,3)
<i>Therapielinie zum Zeitpunkt der Randomisierung, n (%)</i>		
3	82 (52,2)	30 (39,5)
4	44 (28,0)	29 (38,2)
≥ 5	31 (19,7)	17 (22,4)

<b>Studie ASCEMBL</b>	<b>Asciminib N = 157</b>	<b>Bosutinib N = 76</b>
<i>Vorherige TKI, n (%)</i>		
Dasatinib	131 (83,4)	65 (85,5)
Imatinib	130 (82,8)	63 (82,9)
Nilotinib	104 (66,2)	56 (73,7)
Ponatinib	23 (14,6)	18 (23,7)
Andere	5 (3,2)	4 (5,3)
Radotinib	4 (2,5)	2 (2,6)
<i>Gründe für den Abbruch der vorherigen TKI-Therapie, n (%)</i>		
Mangelnde Wirksamkeit	95 (60,5)	54 (71,1)
Unverträglichkeit	59 (37,6)	22 (28,9)
Andere	3 (1,9)	0 (0,0)
<i>Anzahl vorheriger TKI, n (%)</i>		
2	89 (56,7)	33 (43,4)
3	53 (33,8)	33 (43,4)
4	14 (8,9)	7 (9,2)
≥ 5	1 (0,6)	3 (3,9)
<i>Vorherige Nicht-TKI-Therapie, n (%)</i>	56 (35,7)	25 (23,9)
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
0	126 (80,3)	62 (81,6)
1	28 (17,8)	14 (18,4)
2	2 (1,3)	0 (0,0)
Fehlend	1 (0,6)	0 (0,0)
<i>BCR::ABL1-Mutation, n (%)</i>		
Wildtyp	125 (79,6)	63 (82,9)
Mutiert	17 (10,8)	8 (10,5)
Fehlend	15 (9,6)	5 (6,6)
<i>BCR::ABL-Verhältnis zu Studienbeginn, n (%)</i>		
≥ 1 %	142 (90,4)	72 (94,7)
< 1 %	15 (9,6)	4 (5,3)
<i>Blasten im Knochenmark zu Baseline</i>		
n	139	69
Mittelwert (SD)	1,4 (1,7)	1,7 (2,2)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 11,0)	1,0 (0,0; 14,8)
<i>Blasten im Knochenmark, n (%)</i>		
0 %	34 (21,7)	9 (11,8)
> 0 % bis < 5 %	97 (61,8)	56 (73,7)
≥ 5 % bis < 15 %	8 (5,1)	4 (5,3)
≥ 15 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	18 (11,5)	7 (9,2)
<i>Promyelozyten im Knochenmark</i>		
n	134	68
Mittelwert (SD)	3,6 (4,2)	2,8 (3,0)
Median (min; max)	2,0 (0,0; 26,0)	2,0 (0,0; 11,0)
<i>Blasten und Promyelozyten im Knochenmark</i>		
n	140	71
Mittelwert (SD)	4,8 (4,6)	4,4 (3,9)
Median (min; max)	4,0 (1,4; 7,2)	3,0 (0,0; 11,0)

Studie ASCEMBL	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
<i>Jegliche andere Chromosomenaberration in Ph-Metaphasen, n (%)</i>		
Ja	11 (7,0)	9 (11,8)
Nein	134 (85,4)	65 (85,5)
Fehlend	12 (7,6)	2 (2,6)
<i>Ph+-Metaphasen im Knochenmark</i>		
n	122	67
Mittelwert (SD)	61,63 (39,481)	64,67 (38,754)
Median (min; max)	75,00 (0,0; 100,0)	85,00 (0,0; 100,0)
<i>Ph+-Metaphasen im Knochenmark, n (%)</i>		
> 95 %	41 (26,1)	25 (32,9)
> 65 % bis 95 %	26 (16,6)	13 (17,1)
> 35 % bis 65 %	11 (7,0)	8 (10,5)
> 0 % bis 35 %	25 (15,9)	16 (21,1)
0 %	19 (12,1)	5 (6,6)
Fehlend	35 (22,3)	9 (11,8)

<sup>1)</sup> Einschließlich Türkei und Russland

<sup>2)</sup> Stratifizierung gemäß IRT wurde im Studienprotokoll präspezifiziert: MCyR war definiert als komplettes (CCyR) oder partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR) und kein MCyR (geringes, minimales, kein zytogenetisches Ansprechen).

<sup>3)</sup> Es fehlten Angaben des MCyR-Status bei 22,3 % der Personen im Asciminib-Arm und 11,8 % der Personen im Bosutinib-Arm zu Studienbeginn, da Knochenmarkaspirate fehlten, von unzureichender Qualität waren oder weniger als 20 Metaphasen untersucht wurden. Eine vom pU post hoc durchgeführte Konkordanzuntersuchung ergab eine Übereinstimmung von ca. 85 % zwischen IRT und CRF.

<sup>4)</sup> Bei 8 Personen (5,1 %) konnte eine extramedulläre Beteiligung in der Milz und bei 1 Person (0,6 %) in der Leber festgestellt werden.

Abkürzungen: BCR::ABL: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; CML: Chronische myeloische Leukämie; CRF: Case report form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRT: Interactive Response technology; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; Ph: Philadelphia-Chromosom; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

## Folgetherapien

In Tabelle 12 sind die antineoplastischen Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation dargestellt.

*Tabelle 12: Neoplastische Folgetherapien bei Therapieabbruch mit Inzidenz von mindestens 5 % in einer Behandlungsgruppe, FAS-Population (Datenschnitt: 06.10.2021)*

Studie ASCEMBL ATC-Klasse Preferred Term	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
Mindestens 1 Person, n (%)	49 (31,2)	38 (50,0)
Anzahl an Folgetherapien, n (%)	k. A.	k. A.
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, n (%)	49 (31,2)	38 (50,0)
Ponatinib	20 (12,7)	17 (22,4)
Bosutinib	10 (6,4)	5 (6,6)
Fludarabin	10 (6,4)	4 (5,3)
Hydroxycarbamid	9 (5,7)	5 (6,6)
Busulfan	8 (5,1)	3 (3,9)
Imatinib	8 (5,1)	2 (2,6)
Dasatinib	5 (3,2)	8 (10,5)

Studie ASCEMBL ATC-Klasse Preferred Term	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
Nilotinib	3 (1,9)	4 (5,3)
Asciminib	1 (0,6)	9 (11,8)
Andere, n (%)	3 (1,9)	9 (11,8)
Asciminib	1 (0,6)	9 (11,8)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; FAS: Full analysis set; k. A.: keine Angabe

## 3.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Gesamtüberleben war als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll definiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021

Gesamtüberleben <sup>1)</sup>	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
Ereignisse, n (%)	5 (3,2)	2 (2,6)
Zensierungen <sup>2)</sup> , n (%) Gründe	152 (96,8) k. A.	74 (97,4) k. A.
Mediane Beobachtungszeit, Monate (min; max) <sup>3)</sup>	27,6 (0; 45)	28,0 (0; 44)
Mediane Zeit bis zum Ereignis, Jahre [95%-KI] <sup>4)</sup>	n. e.	n. e.
HR [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>6)</sup>		2,29 [0,27; 19,59] 0,438

<sup>1)</sup> Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.

<sup>2)</sup> Patienten und Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wurden zum letzten Kontaktzeitpunkt vor dem Datenschnitt zensiert.

<sup>3)</sup> Die mediane Behandlungsdauer beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.

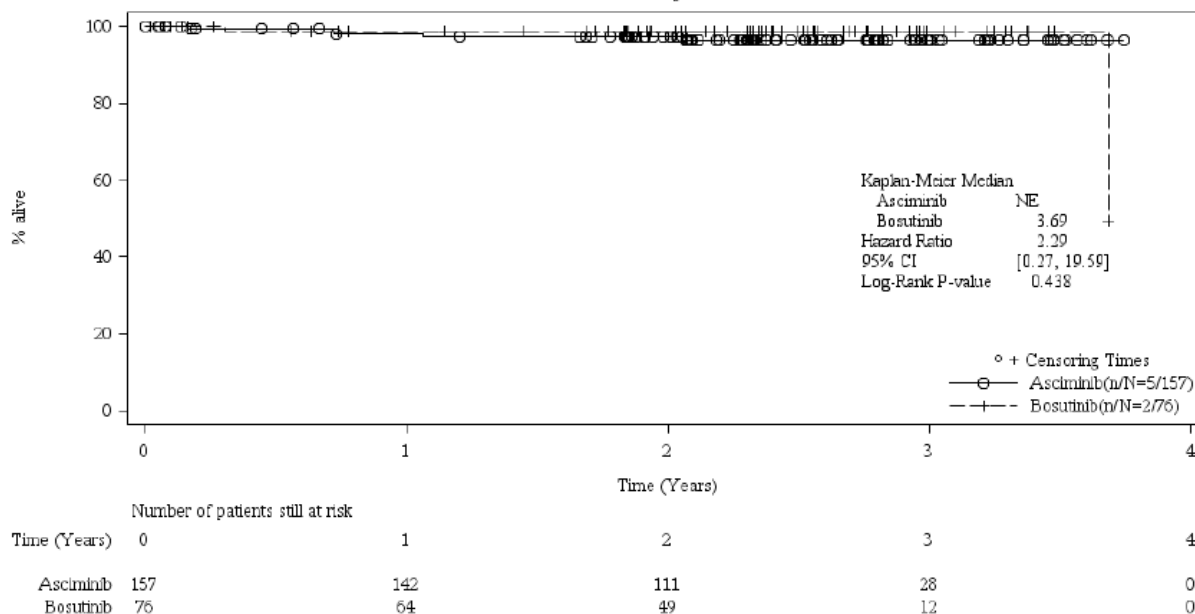
<sup>4)</sup> Berechnung der Dauer des Gesamtüberlebens (Monate): (Zeitpunkt des Versterbens oder Zensierung - Zeitpunkt Randomisierung + 1 Tag) / 30,4375.

<sup>5)</sup> Cox-Regressionsmodell (Hazard Ratio) stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT. 95%-Konfidenzintervalle wurden berechnet mittels Brookmeyer und Crowley (1982).

<sup>6)</sup> Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Majores zytogenetisches Ansprechen; n. e.: nicht erreicht

Figure 2-1.1 (Page 1 of 1)  
Overall Survival: Kaplan Meier plot of time to event  
Full Analysis Set



Median (time to event) and its 95% CI are generated by KJM estimation.  
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test (both adjusted for stratification factor, cytogenetic response status (MCyR vs no MCyR) at screening as per IRT).  
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event, N: Number of patients included in the analysis. Patients who are alive at the time of analysis data cutoff date will be censored at the date of last contact before the cut-off date, regardless of subsequent intake of treatment(s) after randomization. NE: Not Estimable.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben; Studie ASCEMBL, FAS-Population (Interimsdatenschnitt: 06.10.2021) [10]

## Subgruppenanalysen

Es zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikationen.

## 3.3 Morbidität

### Progression in die Blastenkrise

Die Ergebnisse für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise sind in Tabelle 14 und in Abbildung 3 dargestellt. Der Endpunkt wurde post hoc für das Dossier Modul 4 ausgewertet und ist ein Endpunkt des kombinierten Endpunktes PFS.

Tabelle 14: Ergebnisse für Zeit bis zur Progression in die Blastenkrise, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021

Progression in die Blastenkrise <sup>1)</sup>	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
Zeit bis zur Progression in die Blastenkrise		
Anzahl an Personen mit einem Ereignis, n (%)	3 (1,9)	4 (5,3)
Zensurierungen <sup>2)</sup> , n (%)	154 (98,1)	72 (94,7)
Gründe	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungszeit, Monate (min; max) <sup>3)4)</sup>	22,1 (0; 44)	13,5 (0; 41)
Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI]	n. e.	n. e.

Progression in die Blastenkrise <sup>1)</sup>	Asciminib N = 157	Bosutinib N = 76
HR [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>6)</sup>		0,29 [0,06; 1,32] 0,089

- <sup>1)</sup> Progression in die Blastenkrise ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die Blastenkrise (≥ 30 % Blasten in Blut oder Knochenmark).
- <sup>2)</sup> Personen, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Progression in die Blastenkrise) aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt (PCR, zytogenetisch, hämatologisch oder extramedullär) bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert. Eine Darstellung der Zensierungsgründe für die Behandlungsarme konnte nicht identifiziert werden.
- <sup>3)</sup> Die mediane Behandlungsdauer beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.
- <sup>4)</sup> Vom pU werden zum PFS (Progression in die Blastenkrise, akzelerierte Phase oder CML-assoziierte Todesfälle) und Progression in die Blastenkrise die gleichen Beobachtungszeiten angegeben.
- <sup>5)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.
- <sup>6)</sup> Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; n. e.: nicht erreicht; PCR: Polymerase-Chain-Reaktion; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: Pharmazeutischer Unternehmer

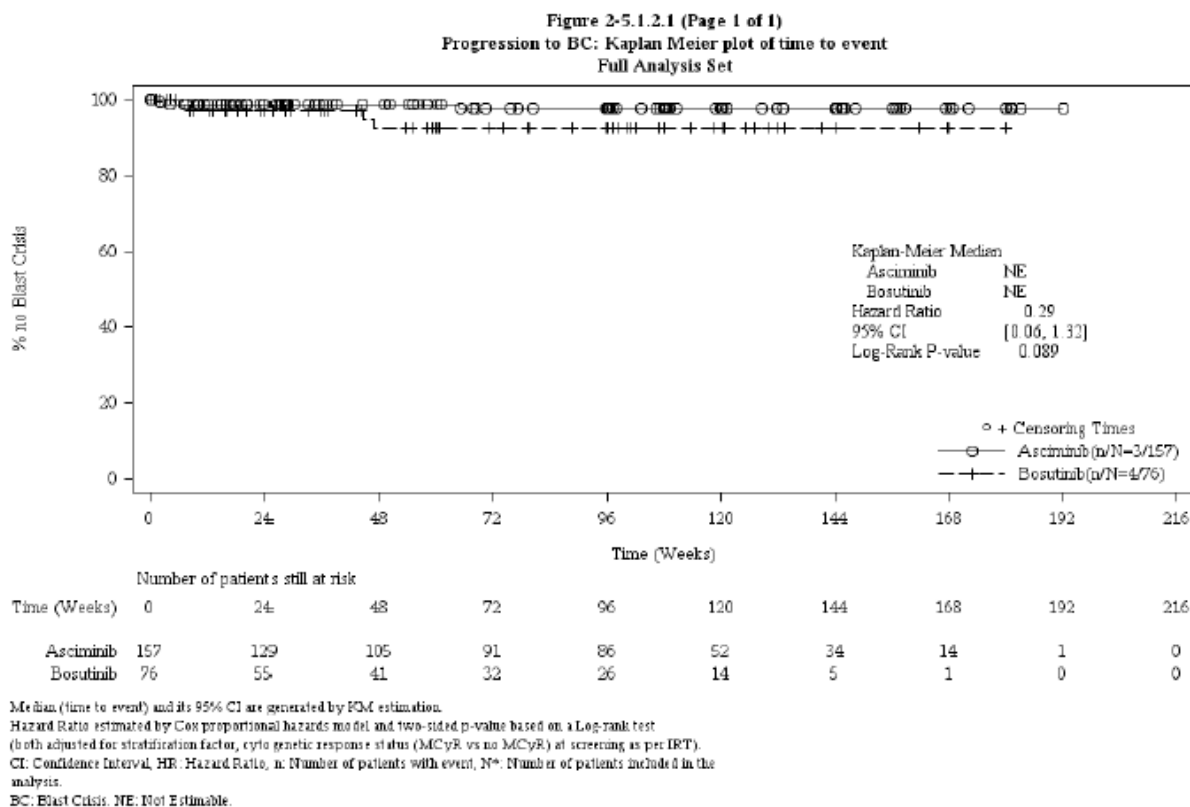


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in die Blastenkrise; Studie ASCEMBL, FAS-Population (Interimsdatenschnitt: 06.10.2021) [10]



**MMR****MMR-Rate zu Woche 24 und 96**

*Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt MMR, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021*

<b>MMR<sup>1)</sup></b>	<b>Asciminib N = 157</b>	<b>Bosutinib N = 76</b>
<b>MMR-Rate zu Woche 24<sup>2)</sup></b>		
Ereignisse, n (%)	40 (25,5)	10 (13,2)
Mediane Beobachtungszeit, Wochen (min; max) <sup>3)4)</sup>	43,4 (0,1; 130)	29,2 (1,0; 117)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>	1,93 [1,03; 3,62] 0,029	
<b>MMR-Rate zu Woche 96</b>		
Ereignisse, n (%)	59 (37,6)	12 (15,8)
Mediane Beobachtungszeit, Monate (min; max) <sup>3)4)</sup>	22,0 (0; 44)	5,6 (0; 41)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>	2,38 [1,36; 4,16] < 0,001	

<sup>1)</sup> Gutes molekulares Ansprechen ist definiert als BCR::ABL1-IS  $\leq$  0,1 % mittels RQ-PCR. Personen, die die Studienbehandlung aus jeglichem Grund vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt abgebrochen haben oder Personen ohne vorhandene Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt werden als Personen ohne MMR gewertet („Non-Responder“).

<sup>2)</sup> Primärer Endpunkt

<sup>3)</sup> Berechnung der Beobachtungsdauer des Endpunktes MMR (Monate): (Zeitpunkt der letzten Visite - Zeitpunkt erster Tag der Einnahme der Studienmedikation + 1 Tag) / 30,4375.

<sup>4)</sup> Die mediane Behandlungsdauer beträgt, abzüglich Dosisunterbrechungen, ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.

<sup>5)</sup> Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

Abkürzungen: BCR::ABL1: Breakpoint cluster-region-Abelson gene; FAS: Full analysis set; IRT: Interactive response technology; IS: Internationale Skala; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RR: Relatives Risiko

**MDASI-CML**

Die Rücklaufquoten zum MDASI-CML lagen bei  $\geq$  70 % bezogen auf die FAS-Population (Asciminib: N = 157; Bosutinib: N = 76) im Interventionsarm zu Woche 16 und im Kontrollarm bis Woche 8 bezogen auf die Änderung zu Baseline.

Die Ergebnisse zu den MMRM-Analysen sind in Tabelle 16 dargestellt.

*Tabelle 16: Ergebnisse für MMRM-Analyse zu MDASI-CML, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021*

<b>MDASI-CML<sup>1)</sup></b>	<b>Asciminib<sup>2)</sup> N = 157</b>	<b>Bosutinib<sup>2)</sup> N = 76</b>
<b>Score „Schwere krankheitsbezogener Symptome“<sup>3)</sup></b>		
Baseline <sup>4)</sup> n (%)	152 (96,8)	70 (92,1)
Mittelwert (SD)	2,0 (1,8)	1,9 (1,7)
Median (min; max)	1,5 (0,0; 7,5)	1,5 (0,0; 6,5)

<b>MDASI-CML<sup>1)</sup></b>	<b>Asciminib<sup>2)</sup> N = 157</b>	<b>Bosutinib<sup>2)</sup> N = 76</b>
Änderung zu Woche 8 n (%) LS means Differenz [95%-KI]	131 (83,4) -0,4 [-0,6; -0,2]	57 (75,0) 0,1 [-0,2; 0,4]
LS Means MWD [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>		-0,5 [-0,9; -0,1] <sup>6)</sup> 0,007
<b>Score „Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben“<sup>7)</sup></b>		
Baseline <sup>4)</sup> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	152 (96,8) 2,2 (2,6) 1,2 (0,0; 9,2)	70 (92,1) 2,5 (2,7) 1,3 (0,0; 9,3)
Änderung zu Woche 8 n (%) LS means Differenz [95%-KI]	131 (83,4) -0,2 [-0,6; 0,1]	57 (75,0) -0,1 [-0,6; 0,4]
LS Means MWD [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>		-0,1 [-0,7; 0,5] 0,769

<sup>1)</sup> MDASI-CML ist ein patientenberichteter Fragebogen für erwachsene Personen mit CML, der insgesamt 26 Items umfasst, der auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständig beeinträchtigt) erhoben wird.

<sup>2)</sup> Die mediane Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt betrug im Interventionsarm 11,3 Monate (min; max: 0,7; 22,8) und im Kontrollarm 5,5 Monate (0,8; 22,6). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm. Der Endpunkt wurde bis zum Behandlungsende zu Woche 96 bzw. bis zum Abbruch der Studienmedikation erhoben.

<sup>3)</sup> Symptome werden anhand von 20 Items erfasst. Es können Werte zwischen 0–10 erreicht werden, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung bedeutet.

<sup>4)</sup> Anzahl an Personen mit verfügbaren Angaben zu Baseline.

<sup>5)</sup> Es wurde ein MMRM mit Behandlung, MCyR gemäß IRT, Baseline-Wert, Alter, Zeit und Zeit\*Behandlung als fixe Terme eingesetzt.

<sup>6)</sup> Der pU legt keine eigenen Berechnungen zum Hedges' g vor. Daher wurde eine eigene Berechnung des Hedges' g vorgenommen: -0,35 [95% KI: -0,64; -0,07].

<sup>7)</sup> Das Ausmaß der Beeinträchtigung auf das alltägliche Leben wird anhand von 6 Items erhoben. Es können Werte zwischen 0–10 erreicht werden, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung bedeutet

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; IRT: Interactive Response technology; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MDASI-CML: M.D. Anderson Symptom Inventory - Chronische myeloische Leukämie; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung

### EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)

Für die FAS-Population (Asciminib: N = 157; Bosutinib: N = 76) lagen die Rücklaufquoten bei  $\geq 70\%$  im Interventionsarm bis Woche 16 und im Kontrollarm bis Woche 8 bezogen auf die Änderung zu Baseline für den Endpunkt EQ-5D-VAS.

Die Ergebnisse zu den MMRM-Analysen sind in Tabelle 17 dargestellt.

*Tabelle 17: Ergebnisse für MMRM-Analyse zu EQ-5D-VAS, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021*

<b>EQ-5D-VAS<sup>1)</sup></b>	<b>Asciminib<sup>2)</sup> N = 157</b>	<b>Bosutinib<sup>2)</sup> N = 76</b>
Baseline <sup>3)</sup> n (%)	150 (95,5)	69 (90,8)

EQ-5D-VAS <sup>1)</sup>	Asciminib <sup>2)</sup> N = 157	Bosutinib <sup>2)</sup> N = 76
Mittelwert (SD) Median (min; max)	71,5 (21,7) 79,0 (10,0; 100,0)	74,2 (18,8) 80,0 (10; 100,0)
LS Means zu Woche 8 n (%) LS means Differenz [95%-KI]	128 (81,5) 1,5 [-1,6; 4,7]	55 (72,4) -0,6 [-5,3; 4,1]
LS Means MWD [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>		2,1 [-3,4; 7,6] 0,450

<sup>1)</sup> Mit dem EQ-5D-VAS bewertet die/der Teilnehmende, bezogen auf den aktuellen Tag, den eigenen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).

<sup>2)</sup> Die mediane Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt betrug im Interventionsarm 11,3 Monate (0,7; 22,8) und im Kontrollarm 5,5 Monate (0,8; 22,6). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm. Der Endpunkt wurde bis zum Behandlungsende zu Woche 96 bzw. bis zum Abbruch der Studienmedikation erhoben.

<sup>3)</sup> Anzahl an Personen mit verfügbaren Angaben zu Baseline.

<sup>4)</sup> Es wurde ein MMRM mit Behandlung, MCyR gemäß IRT, Baseline-Wert, Alter, Zeit und Zeit\*Behandlung als fixe Terme eingesetzt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – Visuelle Analogskala; FAS: Full analysis set; IRT: Interactive Response technology; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung

## PGI-C

Für die FAS-Population (Asciminib: N = 157; Bosutinib: N = 76) lagen die Rücklaufquoten bei  $\geq 70\%$  im Interventionsarm bis Woche 16 und im Kontrollarm bis Woche 12 für den Endpunkt PGI-C. Der Endpunkt wurde nicht zu Baseline erhoben.

Die Ergebnisse werden in Tabelle 18 dargestellt.

*Tabelle 18: Ergebnisse für MMRM-Analyse für den Endpunkt PGI-C, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021*

PGI-C <sup>1)3)</sup>	Asciminib <sup>2)</sup> N = 157	Bosutinib <sup>2)</sup> N = 76
LS means – Woche 12 n (%) LS means [95%-KI]	125 (79,6) 2,7 [2,5; 2,9]	54 (71,0) 3,0 [2,7; 3,3]
LS Means MWD [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>		-0,3 [-0,7; 0,0] 0,060

<sup>1)</sup> Der PGI-C-Fragebogen besteht aus einer einzelnen Frage, mit Hilfe derer die Ansicht der Person bezüglich einer Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik unter der Behandlung erfasst wird. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1 (viel besser) bis 7 (viel schlechter). Werte von 1–3 repräsentieren eine Verbesserung, der Wert 4 keine Veränderung und 5–7 eine Verschlechterung.

<sup>2)</sup> Die mediane Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt betrug 11,3 Monate (min; max: 0,7; 22,9) und im Kontrollarm 5,5 (3,7; 11,1). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm. Der Endpunkt wurde bis zum Behandlungsende zu Woche 96 bzw. bis zum Abbruch der Studienmedikation erhoben.

<sup>3)</sup> Es erfolgte keine Erhebung zu Baseline.

<sup>4)</sup> Es wurde ein MMRM mit Behandlung, MCyR gemäß IRT, Alter, Zeit und Zeit\*Behandlung als fixe Terme eingesetzt. Die Auswertung enthält nur Daten bis Woche 96 oder den Zeitpunkt, bei dem Daten von mindestens 15 Personen verfügbar sind in jeder Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; IRT: Interactive response technology; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; MWD: Mittelwertdifferenz; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung

### Subgruppenanalyse

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progression in die Blastenkrise wurde kein Hinweis auf eine Effektmodifikation gezeigt.

Für die Endpunkte MDASI-CML, EQ-5D-VAS und PGI-C wurden für die MMRM-Analysen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### 3.4 Lebensqualität

Es wurden keine bewertungsrelevanten Daten eingereicht.

### 3.5 Sicherheit

Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten werden in den folgenden Tabellen dargestellt. Die mediane Beobachtungszeit war im Interventionsarm mit 23,8 Monaten länger als im Kontrollarm mit 13,4 Monaten. Es wurden Überlebenszeitanalysen vorgelegt.

Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Es konnten Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sofern sie neu auftreten (d. h. sie wurden zuvor bei der Person nicht beobachtet), vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft wurden, als UE erfasst werden.

*Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase der Studie ASCEMBL, Sicherheitspopulation, Datenschnitt 06.10.2021*

Personen mit mindestens einem ...	Asciminib <sup>1)2)</sup> N = 156	Bosutinib <sup>1)2)3)</sup> N = 76	HR [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>
UE, n (%)	142 (91)	74 (97,4)	-
Mediane Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI]	0,66 [0,26; 0,95]	0,66 [0,26; 0,95]	
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	88 (56,4)	52 (68,4)	
Zensierungen, n (%)			
Abbruch der Studienmedikation	27 (17,3)	10 (13,2)	0,68 [0,48; 0,96]
Ohne Ereignis	41 (26,3)	6 (7,9)	
Behandlungswechsel	0	8 (10,5)	0,028
Mediane Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI]	9,26 [3,25; 21,19]	3,48 [1,84; 8,31]	
SUE, n (%)	28 (17,9)	20 (26,3)	
Zensierungen, n (%)			
Abbruch der Studienmedikation	60 (38,5)	26 (34,2)	0,50 [0,28; 0,90]
Ohne Ereignis	68 (43,6)	11 (14,5)	
Behandlungswechsel	0	19 (25,0)	0,018
Mediane Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI]	n. e.	n. e.	

Personen mit mindestens einem ...	Asciminib <sup>1)2)</sup> N = 156	Bosutinib <sup>1)2)3)</sup> N = 76	HR [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>6)</sup> , n (%)	12 (7,7)	20 (26,3)	0,21 [0,10; 0,44] < 0,001
Zensierungen, n (%)			
Tod	1 (0,6)	1 (1,3)	
Abbruch der Studienmedikation	58 (37,2)	17 (22,4)	
Ohne Ereignis	85 (54,5)	14 (18,4)	
Behandlungswechsel	0	24 (31,6)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI]	n. e.	n. e.	

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungszeit betrug im Interventionsarm 23,8 Monate (min; max: 1; 46) und im Kontrollarm 13,4 (min; max: 1; 43). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.

<sup>2)</sup> Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Es konnten Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sofern sie neu auftreten (d. h. sie wurden zuvor bei der Person nicht beobachtet), vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft wurden, als UE erfasst werden. Die Beurteilung konnte ggf. subjektiv durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin vorgenommen werden. Eine Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome konnte nicht identifiziert werden.

<sup>3)</sup> Es sind 24 Personen des Kontrollarms (31,6 %) nach Therapieversagen in den Interventionsarm während der Behandlungsphase gewechselt. Die mediane Zeit bis zum Crossover betrug 7,2 Monate (min; max: 4; 18). Aufgrund des Therapiewechsels können die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden.

<sup>4)</sup> HR berechnet post hoc mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariable Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>5)</sup> Berechnung des zweiseitigen p-Werts post hoc aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>6)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; n. e.: nicht erreicht; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 20: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % in der Studie ASCSEMBL, Datenschnitt: 06.10.2021; Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Asciminib <sup>1)2)</sup> N = 156 n (%)	Bosutinib <sup>1)2)</sup> N = 76 n (%)	HR [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>54 (34,6)</b>	<b>24 (31,6)</b>	<b>1,08 [0,67; 1,75] 0,767</b>
Anämie	16 (10,3)	6 (7,9)	1,24 [0,48; 3,17] 0,656
Neutropenie	30 (19,2)	13 (17,1)	1,07 [0,56; 2,06] 0,836
Thrombozytopenie	36 (23,1)	11 (14,5)	1,59 [0,81; 3,12] 0,179
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>16 (10,3)</b>	<b>6 (7,9)</b>	<b>0,96 [0,37; 2,49] 0,941</b>



<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Asciminib<sup>1)2)</sup></b> N = 156 n (%)	<b>Bosutinib<sup>1)2)</sup></b> N = 76 n (%)	<b>HR [95%-KI]<sup>3)</sup></b> p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>15 (9,6)</b>	<b>6 (7,9)</b>	<b>0,99 [0,38; 2,57]</b> <b>0,986</b>

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Asciminib<sup>1)2)</sup></b> N = 156 n (%)	<b>Bosutinib<sup>1)2)</sup></b> N = 76 n (%)	<b>HR [95%-KI]<sup>3)</sup></b> p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>66 (42,3)</b>	<b>61 (80,3)</b>	<b>0,22 [0,15; 0,32]</b> <b>&lt; 0,001</b>
Abdominalschmerz	14 (9,0)	12 (15,8)	0,39 [0,18; 0,87] 0,017
Diarrhö	20 (12,8)	55 (72,4)	0,09 [0,05; 0,15] < 0,001
Dyspepsie	11 (7,1)	3 (3,9)	1,46 [0,40; 5,26] 0,564
Übelkeit	18 (11,5)	35 (46,1)	0,16 [0,09; 0,29] < 0,001
Erbrechen	12 (7,7)	20 (26,3)	0,22 [0,11; 0,46] < 0,001
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>48 (30,8)</b>	<b>23 (30,3)</b>	<b>0,79 [0,48; 1,30]</b> <b>0,350</b>
Asthenie	13 (8,3)	1 (1,3)	4,45 [0,57; 34,39] 0,118
Ermüdung	23 (14,7)	7 (9,2)	1,26 [0,53; 2,97] 0,597
Ödem peripher	11 (7,1)	2 (2,6)	2,20 [0,48; 10,04] 0,296
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>69 (44,2)</b>	<b>21 (27,6)</b>	<b>1,36 [0,83; 2,23]</b> <b>0,215</b>
Nasopharyngitis	17 (10,9)	3 (3,9)	2,32 [0,68; 7,94] 0,167
Infektion der oberen Atemwege	11 (7,1)	4 (5,3)	1,06 [0,33; 3,38] 0,916
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>24 (15,4)</b>	<b>6 (7,9)</b>	<b>1,48 [0,60; 3,65]</b> <b>0,387</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>55 (35,3)</b>	<b>40 (52,6)</b>	<b>0,51 [0,34; 0,77]</b> <b>0,001</b>
Alaninaminotransferase erhöht	7 (4,5)	23 (30,3)	0,10 [0,04; 0,25] < 0,001
Aspartataminotransferase erhöht	9 (5,8)	16 (21,1)	0,20 [0,09; 0,47] < 0,001
Thrombozytenzahl vermindert	10 (6,4)	4 (5,3)	1,20 [0,38; 3,83] 0,756
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>32 (20,5)</b>	<b>14 (18,4)</b>	<b>0,98 [0,52; 1,84]</b> <b>0,944</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>54 (34,6)</b>	<b>17 (22,4)</b>	<b>1,37 [0,79; 2,36]</b> <b>0,262</b>
Arthralgie	20 (12,8)	3 (3,9)	2,71 [0,80; 9,18] 0,096
Rückenschmerzen	12 (7,7)	3 (3,9)	1,50 [0,42; 5,36] 0,534

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Asciminib<sup>1)2)</sup></b> N = 156 n (%)	<b>Bosutinib<sup>1)2)</sup></b> N = 76 n (%)	<b>HR [95%-KI]<sup>3)</sup></b> p-Wert <sup>4)</sup>
Myalgie	10 (6,4)	2 (2,6)	2,07 [0,45; 9,54] 0,341
Schmerz in einer Extremität	14 (9,0)	5 (6,6)	1,08 [0,39; 3,04] 0,878
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>52 (33,3)</b>	<b>17 (22,4)</b>	<b>1,30 [0,75; 2,26]</b> <b>0,347</b>
Schwindel	11 (7,1)	2 (2,6)	2,37 [0,52; 10,71] 0,249
Kopfschmerzen	31 (19,9)	12 (15,8)	1,04 [0,53; 2,03] 0,911
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>22 (14,1)</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>2,36 [0,81; 6,88]</b> <b>0,104</b>
Schlaflosigkeit	11 (7,1)	1 (1,3)	4,60 [0,59; 35,84] 0,110
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>10 (6,4)</b>	<b>5 (6,6)</b>	<b>0,68 [0,23; 2,01]</b> <b>0,481</b>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<b>14 (9,0)</b>	<b>5 (6,6)</b>	<b>1,00 [0,36; 2,81]</b> <b>0,999</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>35 (22,4)</b>	<b>13 (17,1)</b>	<b>1,03 [0,54; 1,96]</b> <b>0,919</b>
Husten	13 (8,3)	5 (6,6)	0,98 [0,35; 2,76] 0,964
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>57 (36,5)</b>	<b>33 (43,4)</b>	<b>0,72 [0,46; 1,10]</b> <b>0,125</b>
Ausschlag	14 (9,0)	18 (23,7)	0,26 [0,13; 0,54] < 0,001
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>30 (19,2)</b>	<b>6 (7,9)</b>	<b>1,98 [0,82; 4,77]</b> <b>0,121</b>
Hypertonie	21 (13,5)	4 (5,3)	2,05 [0,70; 6,01] 0,179

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungszeit betrug im Interventionsarm 23,8 Monate (min; max: 1; 46) und im Kontrollarm 13,4 (min; max: 1; 43). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.

<sup>2)</sup> Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Es konnten Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sofern sie neu auftreten (d. h. sie wurden zuvor bei der Person nicht beobachtet), vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft werden, als UE erfasst werden. Die Beurteilung konnte ggf. subjektiv durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin vorgenommen werden. Eine Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome konnte nicht identifiziert werden.

<sup>3)</sup> HR berechnet post hoc mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>4)</sup> Berechnung des zweiseitigen p-Werts post hoc mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.



*Tabelle 21: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCSEMBL, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 06.10.2021*

<b>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Asciminib<sup>1)2)</sup> N = 156 n (%)</b>	<b>Bosutinib<sup>1)2)</sup> N = 76 n (%)</b>	<b>HR [95%-KI]<sup>3)</sup> p-Wert<sup>4)</sup></b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>28 (17,9)</b>	<b>24 (31,6)</b>	<b>0,45 [0,26; 0,79] 0,004</b>
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,6)	11 (14,5)	0,04 [0,01; 0,31] < 0,001
Aspartataminotransferase erhöht	3 (1,9)	5 (6,6)	0,23 [0,05; 0,95] 0,027
Lipase erhöht	6 (3,8)	4 (5,3)	0,61 [0,17; 2,16] 0,435
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>6 (3,8)</b>	<b>12 (15,8)</b>	<b>0,18 [0,06; 0,48] &lt; 0,001</b>
Diarrhö	0	8 (10,5)	n. b.
<b>Gefäß Erkrankungen</b>	<b>14 (9,0)</b>	<b>3 (3,9)</b>	<b>1,67 [0,47; 5,87] 0,421</b>
Hypertonie	10 (6,4)	3 (3,9)	1,27 [0,35; 4,68] 0,718
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>36 (23,1)</b>	<b>14 (18,4)</b>	<b>1,31 [0,71; 2,43] 0,398</b>
Neutropenie	24 (15,4)	9 (11,8)	1,31 [0,61; 2,82] 0,492
Thrombozytopenie	28 (17,9)	5 (6,6)	2,79 [1,08; 7,23] 0,027
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>11 (7,1)</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>1,15 [0,36; 3,61] 0,816</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>0</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>n. b.</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>1 (0,6)</b>	<b>8 (10,5)</b>	<b>0,06 [0,01; 0,45] &lt; 0,001</b>

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungszeit betrug im Interventionsarm 23,8 Monate (min; max: 1; 46) und im Kontrollarm 13,4 (min; max: 1; 43). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 6,9 Monate im Bosutinib-Arm.

<sup>2)</sup> Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Es konnten Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sofern sie neu auftreten (d. h. sie wurden zuvor bei der Person nicht beobachtet), vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft wurden, als UE erfasst werden. Die Beurteilung konnte ggf. subjektiv durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin vorgenommen werden. Eine Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome konnte nicht identifiziert werden.

<sup>3)</sup> HR berechnet post hoc mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>4)</sup> Berechnung des zweiseitigen p-Werts post hoc mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR), gemäß IRT.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Schwerwiegende UE

*Tabelle 22: Schwerwiegende UE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEMBL; Sicherheitspopulation*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Asciminib <sup>1)2)</sup> N = 156 n (%)	Bosutinib <sup>1)2)</sup> N = 76 n (%)	HR [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>0</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>n. b.</b>

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungszeit betrug im Interventionsarm 23,8 Monate (min; max: 1; 46) und im Kontrollarm 13,4 (min; max: 1; 43). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.

<sup>2)</sup> Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Es konnten Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sofern sie neu auftreten (d. h. sie wurden zuvor bei der Person nicht beobachtet), vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft wurden, als UE erfasst werden. Die Beurteilung konnte ggf. subjektiv durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin vorgenommen werden. Eine Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome konnte nicht identifiziert werden.

<sup>3)</sup> HR berechnet post hoc mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>4)</sup> Berechnung des zweiseitigen p-Werts post hoc mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## UE von besonderem Interesse

*Tabelle 23: UE von besonderem Interesse in der Studie ASCEMBL (soweit noch nicht in Tabelle 19 bis 21 aufgeführt: SOC-übergreifende UE-Auswertungen und seltene SOC bzw. PT), Studie ASCEMBL, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 06.10.2021*

UE von besonderem Interesse <sup>5)</sup>	Asciminib <sup>1)2)</sup> N = 156 n (%)	Bosutinib <sup>1)2)</sup> N = 76 n (%)	HR [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Herzversagen (klinische Ereignisse)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (1,9)	1 (1,3)	1,16 [0,12; 11,30] 0,898
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	3 (1,9)	1 (1,3)	1,16 [0,12; 11,30] 0,898
SUE	3 (1,9)	1 (1,3)	1,16 [0,12; 11,30] 0,898
<b>Ödem und Flüssigkeitsretention</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	16 (10,3)	7 (9,2)	0,88 [0,36; 2,17] 0,788
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	3 (3,9)	n. b.
SUE	0	2 (2,6)	n. b.

<b>UE von besonderem Interesse<sup>5)</sup></b>	<b>Asciminib<sup>1)2)</sup></b> N = 156 n (%)	<b>Bosutinib<sup>1)2)</sup></b> N = 76 n (%)	<b>HR [95%-KI]<sup>3)</sup></b> <b>p-Wert<sup>4)</sup></b>
<b>Gastrointestinale Toxizität</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	52 (33,3)	60 (78,9)	0,18 [0,12; 0,27] < 0,001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	4 (2,6)	9 (11,8)	0,18 [0,05; 0,58] 0,001
SUE	2 (1,3)	1 (1,3)	0,77 [0,07; 8,70] 0,834
<b>Blutung</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	19 (12,2)	8 (10,5)	0,93 [0,40; 2,14] 0,862
Schwere UE (Grad ≥ 3)	3 (1,9)	1 (1,3)	1,12 [0,11; 11,03] 0,923
SUE	2 (1,3)	0	n. b.
<b>Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	17 (10,9)	25 (32,9)	0,23 [0,12; 0,44] < 0,001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	3 (1,9)	13 (17,1)	0,09 [0,03; 0,32] < 0,001
SUE	0	0	n. b.
<b>Hepatotoxizität (klinische Ereignisse)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	0	n. b.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0	0	n. b.
SUE	0	0	n. b.
<b>Überempfindlichkeit</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	32 (20,5)	26 (34,2)	0,45 [0,26; 0,76] 0,002
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (0,6)	7 (9,2)	0,06 [0,01; 0,53] < 0,001
SUE	0	4 (5,3)	n. b.
<b>Ischämien des Herzens und des zentralen Nervensystems</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	10 (6,4)	4 (5,3)	0,91 [0,28; 2,93] 0,878
Schwere UE (Grad ≥ 3)	5 (3,2)	2 (2,6)	0,90 [0,17; 4,72] 0,904
SUE	3 (1,9)	1 (1,3)	1,15 [0,12; 11,33] 0,902
<b>Myelosuppression (Erythropenie)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	16 (10,3)	7 (9,2)	1,06 [0,43; 2,58] 0,903
Schwere UE (Grad ≥ 3)	2 (1,3)	3 (3,9)	0,30 [0,05; 1,79] 0,161
SUE	0	0	n. b.

<b>UE von besonderem Interesse<sup>5)</sup></b>	<b>Asciminib<sup>1)2)</sup></b> <b>N = 156</b> n (%)	<b>Bosutinib<sup>1)2)</sup></b> <b>N = 76</b> n (%)	<b>HR [95%-KI]<sup>3)</sup></b> <b>p-Wert<sup>4)</sup></b>
<b>Myelosuppression (Neutropenie)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	36 (23,1)	16 (21,1)	1,05 [0,58; 1,89] 0,874
Schwere UE (Grad ≥ 3)	29 (18,6)	11 (14,5)	1,29 [0,64; 2,58] 0,476
SUE	0	0	n. b.
<b>Myelosuppression (Leukopenie)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	36 (23,1)	17 (22,4)	0,98 [0,55; 1,74] 0,945
Schwere UE (Grad ≥ 3)	29 (18,6)	11 (14,5)	1,29 [0,64; 2,58] 0,476
SUE	1 (0,6)	0	n. b.
<b>Myelosuppression (Thrombozytopenie)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	46 (29,5)	15 (19,7)	1,52 [0,85; 2,72] 0,160
Schwere UE (Grad ≥ 3)	35 (22,4)	7 (9,2)	2,58 [1,14; 5,80] 0,018
SUE	2 (1,3)	0	n. b.
<b>Myelosuppression (Zytopenie, die mehrere Blutzelllinien betrifft)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (1,3)	n. b.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0	1 (1,3)	n. b.
SUE	0	1 (1,3)	n. b.
<b>Pankreatische Toxizität</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	13 (8,3)	7 (9,2)	0,77 [0,31; 1,94] 0,577
Schwere UE (Grad ≥ 3)	6 (3,8)	4 (5,3)	0,61 [0,17; 2,16] 0,435
SUE	0	0	n. b.
<b>Verlängerung des QTc-Intervalls</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	6 (3,8)	1 (1,3)	2,12 [0,25; 17,89] 0,480
Schwere UE (Grad ≥ 3)	4 (2,6)	0	n. b.
SUE	2 (1,3)	0	n. b.
<b>Reproduktionstoxizität</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (1,9)	1 (1,3)	1,12 [0,12; 10,83] 0,924
Schwere UE (Grad ≥ 3)	2 (1,3)	0	n. b.
SUE	0	0	n. b.

UE von besonderem Interesse <sup>5)</sup>	Asciminib <sup>1)2)</sup> N = 156 n (%)	Bosutinib <sup>1)2)</sup> N = 76 n (%)	HR [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Reaktivierung Hepatitis-B-Virus</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	0	-.
<b>Pankreatische Toxizität (klinische Ereignisse)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	0	-
<b>Phototoxizität</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	0	-

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungszeit betrug im Interventionsarm 23,8 Monate (min; max: 1; 46) und im Kontrollarm 13,4 (min; max: 1; 43). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.

<sup>2)</sup> Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Es konnten Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sofern sie neu auftreten (d. h. sie wurden zuvor bei der Person nicht beobachtet), vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft wurden, als UE erfasst werden. Die Beurteilung konnte ggf. subjektiv durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin vorgenommen werden. Eine Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome konnte nicht identifiziert werden.

<sup>3)</sup> HR berechnet post hoc mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>4)</sup> Berechnung des zweiseitigen p-Werts post hoc mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>5)</sup> In den Studienunterlagen des Dossiers wird der Begriff „events of interest“ bzw. „UE von Interesse“ verwendet.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term/s; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Subgruppenanalysen

Es werden nur die Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert < 0,05) gezeigt werden konnte und bei denen mindestens 10 Personen bzw. 10 Ereignisse in einer Subgruppe vorlagen.

### Merkmal „Geschlecht“

*Tabelle 24: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse zum Merkmal „Geschlecht“ für UE von besonderem Interesse, Studie ASCEMBL, FAS-Population, Interimsschnitt: 06.10.2021*

UE von besonderem Interesse <sup>5)</sup>	Geschlecht: weiblich		Geschlecht: männlich		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	Asciminib N = 75 <sup>1)</sup>	Bosutinib N = 45 <sup>1)</sup>	Asciminib N = 81 <sup>1)</sup>	Bosutinib N = 31 <sup>1)</sup>	
<b>Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)</b>					
Ereignis, n (%)	6 (8,0)	17 (37,8)	11 (13,6)	8 (25,8)	0,044
Zensurierungen <sup>2)</sup> , n (%)	69 (92,0)	28 (62,2)	70 (86,4)	23 (74,2)	
Mediane Beobachtungszeit (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Zeit bis zum Ereignis, Wochen [95%-KI]	n. e.	n. e. (38,70; n. e.)	n. e. (1,87; n. e.)	n. e.	

UE von besonderem Interesse <sup>5)</sup>	Geschlecht: weiblich		Geschlecht: männlich		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	Asciminib N = 75 <sup>1)</sup>	Bosutinib N = 45 <sup>1)</sup>	Asciminib N = 81 <sup>1)</sup>	Bosutinib N = 31 <sup>1)</sup>	
HR [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>	0,11 [0,04; 0,32] < 0,001		0,44 [0,17; 1,11] 0,074		

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungszeit betrug im Interventionsarm 23,8 Monate (min; max: 1; 46) und im Kontrollarm 13,4 (min; max: 1; 43). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, beträgt ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.

<sup>2)</sup> Personen, bei denen während der Therapie kein UE aufgetreten war, wurden zu folgendem Zeitpunkt zensiert (je nachdem, was früher auftrat): Tod, Ende des Zeitraums unter Therapie + 30 Tage, Datenschnitt, Zeitpunkt des Crossovers, sofern eine Person vom Kontroll- in den Interventionsarm gewechselt ist.

<sup>3)</sup> HR berechnet post hoc mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>4)</sup> Berechnung des zweiseitigen p-Werts post hoc mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>5)</sup> In den Studienunterlagen des Dossiers wird der Begriff „events of interest“ bzw. „UE von Interesse“ verwendet.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschte Ereignisse

### Merkmal „geographische Region“

*Tabelle 25: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse zum Merkmal „Geographische Region“, Studie ASCSEMBL, FAS-Population, Interimsdatenschnitt: 06.10.2021*

	Geographische Region: Europa		Geographische Region: Andere		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	Asciminib N = 89 <sup>1)</sup>	Bosutinib N = 45 <sup>1)</sup>	Asciminib N = 67 <sup>1)</sup>	Bosutinib N = 31 <sup>1)</sup>	
<b>UE – Übelkeit</b>					
Ereignis, n (%)	5 (5,6)	20 (44,4)	13 (19,4)	15 (48,4)	0,032
Zensierungen <sup>2)</sup> , n (%)	84 (96,4)	25 (56,4)	54 (80,6)	16 (52,6)	
Mediane Beobachtungszeit, Wochen (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Zeit bis zum Ereignis, Wochen [95%-KI]	n. e.	n. e. [0,49; n. e.]	n. e.	3,45 [1,35; n. e.]	
HR [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>	0,08 [0,03; 0,23] < 0,001		0,30 [0,14; 0,66] 0,001		
<b>AESI<sup>5)</sup> - Toxizitäten des Gastrointestinal-Traktes</b>					
Ereignis, n (%)	17 (19,1)	32 (71,1)	35 (52,2)	28 (90,3)	0,011
Zensierungen <sup>2)</sup> , n (%)	72 (80,9)	13 (28,9)	32 (47,8)	3 (9,7)	
Mediane Beobachtungszeit, Wochen (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Zeit bis zum Ereignis, Wochen [95%-KI]	n. e.	0,16 [0,07; 0,49]	13,77 [3,91; n. e.]	0,26 [0,07; 0,33]	
HR [95%-KI] <sup>3)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>	0,10 [0,05; 0,20] < 0,001		0,31 [0,18; 0,52] < 0,001		

- <sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungszeit betrug im Interventionsarm 23,8 Monate (min; max: 1; 46) und im Kontrollarm 13,4 (min; max: 1; 43). Die mediane Behandlungsdauer, abzüglich Dosisunterbrechungen, betrug ca. 23,7 Monate im Asciminib-Arm und ca. 7,0 Monate im Bosutinib-Arm.
- <sup>2)</sup> Personen, bei denen während der Therapie kein UE aufgetreten war, wurden zu folgendem Zeitpunkt zensiert (je nachdem, was früher auftrat): Tod, Ende des Zeitraums unter Therapie + 30 Tage, Datenschnitt, Zeitpunkt des Crossovers, sofern eine Person vom Kontroll- in den Interventionsarm gewechselt ist.
- <sup>3)</sup> HR berechnet post hoc mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Kovariate Behandlung, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.
- <sup>4)</sup> Berechnung des zweiseitigen p-Werts post hoc mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.
- <sup>5)</sup> In den Studienunterlagen des Dossiers wird der Begriff „events of interest“ bzw. „UE von Interesse“ verwendet.

Abkürzungen: AESI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); FAS: Full analysis set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschte Ereignisse

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Asciminib

Asciminib (Scemblix®) ist zugelassen zur Behandlung einer Philadelphia-positiven chronischen myeloischen Leukämie in der chronischen Phase bei erwachsenen Patienten und Patientinnen, die zuvor mit 2 oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 40 mg zweimal täglich nüchtern im Abstand von etwa 12 Stunden. Die Dosis kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Asciminib sollte bei Patienten und Patientinnen, die eine Dosis von 20 mg zweimal täglich nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden [14].

Gemäß EPAR handelt es sich bei Asciminib um einen neuen Wirkstoff, der 2022 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen wurde. Es werden nach Zulassung Ergebnisse folgender Studien beauftragt: finaler Datenschnitt der zulassungsbegründenden Studie ASCSEMBL (Studie CABL001A2301: bis 31. Juli 2025); Datenschnitt zu einer Phase I, multizentrischen, offenen Studie bei Personen mit CML oder Ph-positiver ALL (CABL001X2101: bis 30. September 2024); offene, multizentrische „rollover“ Studie zur Untersuchung der Sicherheit bei Teilnehmenden aus vorhergehenden Asciminib-Studien, die von einer Weiterbehandlung mit Asciminib gemäß ärztlichem Prüfpersonal profitieren können (CABL001A2991B: bis 31. Dezember 2028) sowie einer Phase IIIB, multizentrischen, offenen Studie zur Untersuchung einer Therapieoptimierung von Asciminib bei Personen mit CML-CP, die vorher mit mindestens 2 TKI vorbehandelt sind (CABL001A2302 bis 11. März 2027) [3].

Es wurden Ergebnisse für den Interimsdatenschnitt vom 06.10.2021 der pivotalen Studie ASCSEMBL eingereicht. An der Studie ASCSEMBL konnten Ph+-positive Personen mit CML-CP ab 18 Jahren mit Therapieversagen (Definition in Orientierung an die ELN-Leitlinie 2013 [1]) oder Unverträglichkeit nach 2 oder mehr TKI teilnehmen. Als Unverträglichkeit waren nicht-hämatologische und hämatologische Unverträglichkeiten definiert.

Der BCR::ABL1-Ratio war gemäß aktuellem Studienprotokoll Amendment 3 definiert als  $> 0,1$  % zum Screening. Personen, die von einer akzelerierten Phase bzw. Blastenkrise wieder in die chronische Phase übergegangen waren oder mit vorhergehender oder geplanter allogener Stammzelltransplantation, konnten an der Studie nicht teilnehmen. Personen mit einer T3252- oder V299L-Mutation waren ausgeschlossen, da Bosutinib keine Aktivität bei den vorliegenden Mutationen zeigt [3]. Das zugelassene AWG erscheint damit breiter als die Studienpopulation der ASCSEMBL-Studie.

Im Interventionsarm haben 16 % der Personen im Asciminib-Arm mindestens 2 Dosisreduktionen erhalten, welche gemäß Zulassung nicht erlaubt sind, da bereits nach Unverträglichkeit einer einmaligen Dosisreduktion die Behandlung abgebrochen werden soll.

Das mediane Alter in beiden Behandlungsarmen war 52 Jahre und ca. 80 % der Teilnehmenden wurden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. In beiden Behandlungsarmen wurden 57–59 % der Personen aus Europa bzw. mit europäischer Abstammung (75 %) eingeschlossen. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum erscheint plausibel.

#### Studiendesign

Bei der Studie ASCSEMBL handelt es sich um eine pivotale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, bei der Asciminib mit Bosutinib verglichen wurde. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1, stratifiziert nach MCyR (vollständiges oder partielles zytogenetisches Ansprechen (ja/nein) gemäß IRT. Die Studie bestand aus einer bis



zu 21-tägigen Screeningphase vor Randomisierung/Baseline und einer 96-wöchigen Behandlungsphase. Die Behandlung sollte bei Therapieversagen (gemäß ELN-2013-Kriterien [1]) oder Unverträglichkeit abgebrochen werden. Bei Personen des Kontrollarms war ein Wechsel zur Interventionsgruppe möglich, sofern ein Therapieversagen, nicht jedoch eine Unverträglichkeit vorlag. Die Behandlung erfolgt bis zu 96 Wochen, nachdem die/der letzte Teilnehmende die erste Dosis erhalten hat oder bis zu 48 Wochen nach dem Wechsel der/des letzten Teilnehmenden von Bosutinib zu Asciminib (sofern nicht vorher die Behandlung abgebrochen wurde). Bei Abbruch der Studienmedikation gingen die Personen in die Nachbeobachtungsphase über, in der für bis zu 5 Jahre Daten zum Gesamtüberleben und PFS erhoben werden. Der primäre Endpunkt war definiert als MMR zu Woche 24, zudem wurde als weiterer wichtiger sekundärer Endpunkt ein MMR zu Woche 96 definiert.

Es werden Auswertungen anhand aller randomisierten Patienten und Patientinnen (FAS-Population) für die Wirksamkeitsendpunkte und anhand aller Personen, die die bei der Randomisierung zugeteilte Intervention erhalten haben, für die Sicherheitsendpunkte (Sicherheitspopulation) dargestellt.

### **Studien- und Patientenpopulation**

Es werden Ergebnisse für den Interimsdatenschnitt zur 96-wöchigen Behandlungsphase vom 06.10.2021 in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Die mediane Behandlungszeit, abzüglich von Dosisunterbrechungen, war im Asciminib-Arm mit im Median ca. 24 Monaten länger als im Bosutinib-Arm mit ca. 7 Monaten. Auch ist die mediane Beobachtungszeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation (+ 30 Tage), ohne Berücksichtigung von Dosisunterbrechungen, im Interventionsarm mit 24 Monaten länger als im Kontrollarm (13 Monate). Anders als im Interventionsarm ist im Kontrollarm die Behandlungszeit, abzüglich Dosisunterbrechungen, mit ca. 6 Monaten Unterschied kürzer als die gesamte Beobachtungsdauer.

Es wurden 157 Personen in den Interventions- und 76 Personen in den Kontrollarm randomisiert (FAS-Population). Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die das Prüfpräparat gemäß Randomisierung erhalten haben (Asciminib: N = 156 und Bosutinib: N = 76). Zum Interimsdatenschnitt brachen 46 % der Personen im Interventions- und 80 % der Personen im Kontrollarm die Studienmedikation ab. Der häufigste Grund war in beiden Behandlungsarmen fehlende Wirksamkeit (Asciminib-Arm: 24 % vs. Bosutinib-Arm: 36 %). Im Kontrollarm wurde zudem die Behandlung bei 25 % der Teilnehmenden aufgrund von UE abgebrochen, während dies bei nur 7 % im Interventionsarm zu beobachten war.

Nach Einschluss des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin (26.10.2017) wurde mit dem Protokollamendment Version 3 vom 14.12.2018 das Einschlusskriterium  $BCR::ABL1 \geq 1\%$  auf  $BCR::ABL1 > 0,1\%$  reduziert. Es wurden 10 % der Personen im Asciminib-Arm bzw. 5 % der Personen im Bosutinib-Arm mit einem  $BCR::ABL$ -Verhältnis von  $< 1\%$  eingeschlossen.

Mit dem Protokoll-Amendment Version 3 wurde zudem die Möglichkeit eines Wechsels der Teilnehmenden der Kontrollgruppe in den Interventionsarm bei Therapieversagen ermöglicht. Es bleibt unklar, wie viele Personen vor dem Protokollamendment bereits in die Studie eingeschlossen wurden. Die Kriterien eines Therapieversagens beruhten auf objektiven Kriterien, u. a. anhand molekulargenetischer/hämatologischer Befunde. Es kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei dem offenen Studiendesign die Kenntnis der zugeteilten Behandlung einen Einfluss auf einen Therapiewechsel und damit einen möglichen Einfluss auf das Verzerrungspotential hat.

In beiden Behandlungsarmen haben Personen bei Abbruch der Studienmedikation eine antineoplastische Folgetherapie erhalten können. Im Kontrollarm war der Anteil an Personen

um 19 % höher als im Interventionsarm. Jedoch war auch der Anteil an Personen im Kontrollarm, die die Studienmedikation abgebrochen haben, ca. 34 % höher als im Interventionsarm. Nach Abbruch der Studienmedikation haben 12 % des Kontrollarms die Intervention Asciminib erhalten, obwohl 32 % der Teilnehmenden in den Interventionsarm wechselten. Es bleibt unklar, inwiefern die 12 % der Teilnehmenden mit Asciminib als Folgetherapie bei den 32 % der Teilnehmenden, die die Intervention Asciminib aufgrund eines Therapieversagens erhalten haben, mitumfasst sind oder ob diese Teilnehmenden unabhängig eines Therapieversagens die Intervention erhalten haben. Ca. 7 % der Teilnehmenden im Interventionsarm haben nach Abbruch der Einnahme von Asciminib eine Folgetherapie mit Bosutinib erhalten und damit einen Wechsel von Intervention zur Kontrollgruppe vollzogen.

Es wurden Diskrepanzen für das Stratifizierungsmerkmal MCyR-Status gemäß IRT bei Randomisierung und den Angaben im CRF beobachtet. Gemäß pU beträgt die Übereinstimmungsrate zwischen Stratum gemäß IRT und Stratum gemäß CRF 85 %. Es lagen bei 22 % der Teilnehmenden im Asciminib-Arm und 12 % der Personen im Bosutinib-Arm keine Angaben zum MCyR-Status zu Studienbeginn vor, da Knochenmarkaspirate fehlten, von unzureichender Qualität waren oder weniger als 20 Metaphasen untersucht wurden. Es ist unklar, inwiefern eine Zuteilung der Teilnehmenden gemäß der Stratifizierung nach MCyR (ja/nein) bei fehlenden Knochenmarkaspiraten vorgenommen werden konnte. Post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen mit MCyR-Status gemäß CRF zeigten vergleichbare Ergebnisse zu Analysen mit MCyR-Status gemäß IRF. Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Es konnten Imbalancen bei den Patientencharakteristika, u. a. höherer Anteil an Personen mit 0 % Blasten im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm, beobachtet werden. Die Imbalancen können durch eine 2:1-Randomisierung zustande gekommen sein. Im Interventionsarm war der Anteil an Personen, die 2 TKI vor Studienbeginn erhalten haben, höher als im Kontrollarm (Asciminib: 57 % und Bosutinib: 43 %), während der Anteil der Personen mit 3 TKI vor Studienbeginn im Kontrollarm geringfügig höher war im Vergleich zum Interventionsarm (34 % vs. 43 %). Die Auswahl eines geeigneten TKI mit steigender Therapielinie ist limitiert [6]. Dies kann eine Verzerrung zugunsten der Intervention verursachen.

Das Verzerrungspotential für die Studie ASCSEMBL wird als hoch angesehen.

#### **4.1 Mortalität**

In der Studie ASCSEMBL wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben und es wurden Überlebenszeitanalysen für den Datenschnitt vom 06.10.2021 zum 96-wöchigen Behandlungsende dargestellt. Es erfolgte eine Erhebung des Endpunktes in der Nachbeobachtungsphase. Die mediane Beobachtungszeit betrug in beiden Armen ca. 28 Monate.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib vor. Es wurden in beiden Behandlungsarmen nur wenige Todesfälle beobachtet: 5 (3,2 %) bzw. 2 Todesfälle (2,6 %) im Interventions- bzw. Kontrollarm.

Die Beobachtungszeiten bis zum Datenschnitt (06.10.2021) waren mit im Median 28 Monaten vergleichbar. Im Kontrollarm wechselten 32 % in die Interventionsgruppe aufgrund eines Therapieversagens im Median 7 Monate nach Randomisierung. Es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund des Crossovers von der Kontrollgruppe zur Intervention eine Verzerrung der Ergebnisse vorliegt. Ein geringer Anteil an Personen im Interventionsarm hat nach Abbruch

der Einnahme von Asciminib eine Folgetherapie mit Bosutinib und damit einen Wechsel von der Intervention zur Kontrollgruppe vollzogen. Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingeschätzt.

Es liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet einer CML im chronischen Stadium mit dem Interimsdatenschnitt zur Behandlungswoche 96 noch keine Daten mit ausreichend langer Beobachtungszeit zur Erhebung von aussagekräftigen Daten für den Endpunkt vor. Daher ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu beachten, dass aufgrund der geringen Ereigniszahlen die Überlebensdaten noch unreif sind und somit die Aussagesicherheit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

## 4.2 Morbidität

### Progression in die Blastenkrise

Der Endpunkt wurde post hoc ausgewertet und ist Bestandteil des kombinierten Endpunktes PFS. Er ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die Blastenkrise ( $\geq 30\%$  Blasten in Blut oder Knochenmark). Ein Übergang in die Blastenkrise geht mit einer für den Patienten oder die Patientin direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einher. Daher wird das Eintreten einer Blastenkrise als patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib vor. Es traten in beiden Behandlungsarmen nur wenige Ereignisse auf (2 % im Asciminib- bzw. 5 % im Bosutinib-Arm).

Ähnlich wie beim Gesamtüberleben wurde der Endpunkt auch nach dem Behandlungsende bzw. Therapieabbruch weiter erhoben. Jedoch wurde der Zeitraum zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression, Gesamtüberleben bzw. Datenschnitt erfasst. Es werden zudem für den Endpunkt PFS und Progression in die Blastenkrise die gleichen Angaben zur medianen Beobachtungszeit vorgegeben. Die mediane Beobachtungszeit war im Interventionsarm mit 22 Monaten länger als im Kontrollarm mit 14 Monaten. Angaben zu der medianen Beobachtungszeit für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise konnten nicht identifiziert werden. Im Kontrollarm wechselten 32 % in die Interventionsgruppe aufgrund eines Therapieversagens nach im Median 7 Monaten. Es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund des Wechsels von 32 % der Teilnehmenden der Kontrollgruppe zur Intervention eine Verzerrung der Ergebnisse vorliegt. Ein geringer Anteil an Personen der Interventionsgruppe hat nach Abbruch der Einnahme von Asciminib eine Folgetherapie mit Bosutinib und damit einen Wechsel von der Intervention zur Kontrollgruppe vollzogen.

Die Aussagesicherheit ist aufgrund der geringen Ereigniszahl in beiden Behandlungsgruppen eingeschränkt.

### Patientenberichtete Endpunkte

#### MDASI-CML

Der MDASI-CML ist ein patientenberichteter Fragebogen für erwachsene Personen mit CML. Die Schwere krankheitsbezogener Symptome wird mit 20 und Einschränkungen des täglichen Lebens mit 6 Items auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (so schlimm, wie man es sich vorstellen kann) erfasst. Der Bezugszeitraum sind die letzten 24 Stunden.

Gemäß der a priori spezifizierten MMRM-Analyse liegt zu Woche 8 nur für den Score Symptome (MWD [95%-KI]: -0,5 [-0,9; -0,21]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib vor.

### EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS liegt zu Woche 8 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib vor. Aufgrund der geringeren Rücklaufquote konnten spätere Erhebungszeitpunkte bzw. die Überlebenszeitanalysen für die Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### PGI-C

Für den Endpunkt PGI-C liegt zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asciminib und Bosutinib vor. Aufgrund der geringeren Rücklaufquote konnten spätere Erhebungszeitpunkte bzw. die Überlebenszeitanalysen für die Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die Endpunkte MDASI-CML, EQ-5D-VAS und PGI-C werden aufgrund der geringeren Rücklaufquoten (Rücklaufquote mindestens 70 % bis Woche 8 bzw. 12 (PGI-C)) die Überlebenszeitanalysen für die Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es werden die Ergebnisse für die gemäß SAP präspezifizierten Analysen mittels MMRM herangezogen.

Die patientenberichteten Endpunkte wurden nur bis Behandlungsende oder Abbruch der Studienmedikation erhoben. Die Annahme eines „missing at random“ ist nicht erfüllt. Ein Abbruch der Studienmedikation war aufgrund u. a. von Krankheitsprogression, Therapieversagen oder Unverträglichkeit der Behandlung möglich, was einen Einfluss auf die Symptomatik bzw. Lebensqualität haben kann. Infolge der informativ zensierten Erhebung ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt und die Möglichkeit für Attrition Bias gegeben.

Es wechselten 32 % der Teilnehmenden des Kontrollarms aufgrund eines Therapieversagens nach im Median 7 Monaten in die Interventionsgruppe. Da die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt (Asciminib ca. 11 Monate und Bosutinib 6 Monate) kürzer ist als die mediane Zeit bis zum Crossover, wird von einem geringen Verzerrungspotential aufgrund eines Crossovers ausgegangen. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die Endpunkte MDASI-CML, EQ-5D-VAS und PGI-C ist aufgrund des offenen Studiendesigns, des niedrigen Rücklaufs im Studienverlauf als niedrig einzuschätzen. Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse haben aufgrund der relativ kurzen Beobachtungszeit im Vergleich zur gesamten Studiendauer nur eine sehr eingeschränkte Aussagesicherheit. Der Einfluss von Asciminib auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend eingeschätzt werden.

## **4.3 Lebensqualität**

Es wurden keine bewertungsrelevanten Daten vorgelegt.

## **4.4 Sicherheit**

Die mediane Beobachtungszeit war für den Interimsdatenschnitt (06.10.2021) im Interventionsarm mit 24 Monaten länger als im Kontrollarm mit 13 Monaten. Es wurden Überlebenszeitanalysen vorgelegt. UE sollten bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung erfasst werden.

Für die Gesamtraten der UE CTCTAE  $\geq 3$  (HR: 0,68; 95%-KI: [0,48; 0,96]), SUE (HR: 0,50; 95%-KI: [0,28; 0,90]) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (HR: 0,21; 95%-KI: [0,10; 0,44]), liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Asciminib gegenüber

Bosutinib vor. Auf SOC- und PT-Ebene liegen überwiegend für alle UE und CTCAE Grad  $\geq 3$  statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib vor.

Für folgende UE auf SOC- und PT-Ebene mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich Unterschiede zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib: SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR: 0,22 [0,15; 0,32]), PT „Abdominalschmerz“ (HR: 0,39 [0,18; 0,87]), PT „Diarrhö“ (HR: 0,09 [0,05; 0,15]), PT „Übelkeit“ (HR: 0,16 [0,09; 0,29]), PT „Erbrechen“ (HR: 0,22 [0,11; 0,46]), SOC „Untersuchungen“ (0,51 [0,34; 0,77]), PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR: 0,10 [0,04; 0,25]), PT „Aspartataminotransferase erhöht“ (HR: 0,20 [0,09; 0,47]), PT „Ausschlag“ (HR: 0,26 [0,13; 0,54]).

Für UE CTCAE Grad  $\geq 3$  zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in vergleichbarer Größenordnung für SOC „Untersuchungen“, PT „Alaninaminotransferase erhöht“, „Aspartataminotransferase erhöht“, SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Zusätzlich wurden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Asciminib gegenüber Bosutinib beim SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR: 0,06 [0,01; 0,45]) gezeigt. Nur beim PT „Thrombozytopenie“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib vor (HR: 2,79 [1,08; 7,23]). Es trat nur 1 SUE bei 4 Personen (5,3 %) im Kontrollarm auf, nicht jedoch im Interventionsarm.

Bei den UE von besonderem Interesse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib für „Gastrointestinale Toxizität“ (unabhängig des Schweregrads und schwere UE), „Hepatotoxizität (einschließlich Laborparameter)“ unabhängig des Schweregrads und für schwere UE sowie für „Überempfindlichkeit“ unabhängig des Schweregrads und schwere UE. Lediglich für Myelosuppression (Thrombozytopenie) Grad  $\geq 3$  liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Asciminib gegenüber Bosutinib vor (HR: 2,58 [1,14; 5,80]).

Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Es konnten Anzeichen und Symptome, die eindeutig mit der CML-Erkrankung assoziiert sind, sofern sie neu auftreten, vom ärztlichen Prüfpersonal als ungewöhnlich schwer oder schnell auftretend oder als direkt durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft wurden, als UE erfasst werden. Die Beurteilung konnte ggf. subjektiv durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin vorgenommen werden. Eine Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome konnte nicht identifiziert werden.

Im Kontrollarm wechselten aufgrund eines Therapieversagens 32 % der Teilnehmenden in die Interventionsgruppe im Median 7 Monate nach Randomisierung. Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgte jedoch nur für die bei der Randomisierung zugeteilte Behandlung. Bei den Überlebenszeitanalysen wurden Personen, sofern kein Ereignis auftrat, zum Zeitpunkt des Versterbens, Ende des Behandlungszeitraums + 30 Tage, Datenschnitts oder Zeitpunkts des Therapiewechsels bei Teilnehmenden im Bosutinib-Arm zur Intervention zensiert.

Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Eine Erhebung über den Therapieabbruch hinaus war nur 30 Tage nach Ende der Behandlung bzw. Therapieabbruch vorgesehen.

Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und einer möglichen informativen Zensierung als hoch angesehen und die Ergebnisse, die überwiegend einen Vorteil zugunsten der Intervention zeigen, sind in der Aussagekraft eingeschränkt.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Asciminib ist zugelassen für erwachsene Patienten und Patientinnen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, die zuvor mit 2 oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden. Die Nutzenbewertung von Asciminib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ASCSEMBL. Es handelt sich bei der Studie ASCSEMBL um eine pivotale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, bei der Asciminib im Vergleich zu Bosutinib verglichen wird. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1, stratifiziert nach MCyR (vollständiges oder partielles zytogenetisches Ansprechen (ja/nein) gemäß IRT. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es werden Daten zum Interimsdatenschnitt vom 06.10.2021 vorgelegt.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Asciminib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden Zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ASCSEMBL  
(Interimsdatenschnitt: 06.10.2021)*

Studie ASCSEMBL <sup>1)</sup> Darstellung der Ergebnisse	Asciminib N = 157		Bosutinib N = 76		Asciminib vs. Bosutinib	Effekt		
<b>Mortalität</b>								
	N <sup>2)</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%) <sup>3)</sup>	N <sup>2)</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%) <sup>3)</sup>	HR [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>			
Gesamtüber- leben <sup>6)</sup>	157	n. e. 5 (3,2)	76	n. e. 2 (2,6)	2,29 [0,27; 19,59] 0,438	$\leftrightarrow$		
<b>Morbidität</b>								
Progression in die Blasten- krise <sup>7)</sup>	157	n. e. 3 (1,9) <sup>8)</sup>	76	n. e. 4 (5,3) <sup>8)</sup>	0,29 [0,06; 1,32] 0,089	$\leftrightarrow$		
	N <sup>10)</sup>	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 8 LSM [95%- KI]	N <sup>10)</sup>	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 8 LSM [95%- KI]	Effektschätzer MWD [95%- KI]; p-Wert <sup>11)</sup>	
MDASI-CML <sup>9)</sup> Schwere krankheitsbe- zogener Symptome	152 <sup>12)</sup>	2,0 (1,8)	-0,4 [-0,6; - 0,2]	70 <sup>12)</sup>	1,9 (1,7)	0,1 [-0,2; 0,4]	-0,5 [-0,9; - 0,1] <sup>13)</sup> 0,007	$\uparrow$ <sup>14)</sup>

Studie ASCEMBL <sup>1)</sup> Darstellung der Ergebnisse	Asciminib N = 157			Bosutinib N = 76			Asciminib vs. Bosutinib	Effekt
MDASI-CML <sup>9)</sup> Auswirkung auf tgl. Leben	152 <sup>12)</sup>	2,2 (2,6)	-0,2 [-0,6; 0,1]	70 <sup>12)</sup>	2,5 (2,7)	-0,1 [-0,6; 0,4]	-0,1 [-0,7; 0,5] 0,769	↔ <sup>14)</sup>
EQ-5D-VAS <sup>15)</sup>	150 <sup>16)</sup>	71,5 (21,7)	1,5 [-1,6; 4,7]	69 <sup>16)</sup>	74,2 (18,8)	-0,6 [-5,3; 4,1]	2,1 [-3,4; 7,6] 0,450	↔ <sup>14)</sup>
PGI-C <sup>17)</sup>	125 <sup>18)</sup>	-	2,7 [2,5; 2,9]	54 <sup>18)</sup>	-	3,0 [2,7; 3,3]	-0,3 [-0,7; 0,0] <sup>19)</sup> 0,060 <sup>19)</sup>	↔
<b>Lebensqualität<sup>20)</sup></b>								
<b>Sicherheit<sup>21)</sup></b>								
	N <sup>22)</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis <sup>23)</sup> , n (%)		N <sup>22)</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]; Personen mit Ereignis <sup>23)</sup> , n (%)		HR [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>	
UE	156	0,66 [0,26; 0,95] 142 (91)		76	0,66 [0,26; 0,95] 74 (97,4)			-
UE CTCAE- Grad ≥ 3	156	9,26 [3,25; 21,19] 88 (56,4)		76	3,48 [1,84; 8,31] 52 (68,4)		0,68 [0,48; 0,96] 0,028	↑
SUE	156	n. e. 28 (17,9)		76	n. e. 20 (26,3)		0,50 [0,28; 0,90] 0,018	↑
UE, das zum Abbruch der Studienmedi- kation führte <sup>6)</sup>	156	n. e. 12 (7,7)		76	n. e. 20 (26,3)		0,21 [0,10; 0,44] < 0,001	↑

<sup>1)</sup> Es sind 24 Personen (32 %) der Kontrollgruppe im Median nach 7,2 Monaten (min; max: 4; 18) in den Interventionsarm gewechselt.

<sup>2)</sup> Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

<sup>3)</sup> Patienten und Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wurden zum letzten Kontaktzeitpunkt vor dem Datenschnitt zensiert.

<sup>4)</sup> Cox-Regressionsmodell (Hazard Ratio) stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>5)</sup> Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen eines MCyR (MCyR vs. kein MCyR) gemäß IRT.

<sup>6)</sup> Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Der Endpunkt wurde über das Behandlungsende bzw. den Abbruch der Studienmedikation hinaus erhoben. Die mediane Beobachtungszeit betrug für den Interventionsarm: 27,6 Monate (min; max: 0; 45) und für den Kontrollarm 28,0 Monate (min; max: 0; 44).

<sup>7)</sup> Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens einer Progression in die Blastenkrise (≥ 30 % Blasten in Blut oder Knochenmark). Der Endpunkt wurde über das Behandlungsende bzw. den Abbruch der Studienmedikation hinaus erhoben. Die mediane Beobachtungszeit betrug für den Interventionsarm 22,1 Monate (0; 44) und Kontrollarm 13,5 Monate (0; 41). Es wird die gleiche Beobachtungszeit wie für den Endpunkt PFS angegeben.



- <sup>9)</sup> Personen, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Ereignis (Progression in die Blastenkrise) aufgetreten war, wurden zum letzten Bewertungszeitpunkt (PCR, zytogenetisch, hämatologisch oder extramedullär) bzw. letzten Zeitpunkt im Follow-up nach Therapieende vor dem Datenschnitt zensiert.
- <sup>9)</sup> MDASI-CML ist ein patientenberichteter Fragebogen für erwachsene Patienten und Patientinnen mit CML mit 26 Items, der auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständig beeinträchtigt) erhoben wird. Symptome werden anhand von 20 Items erfasst. Das Ausmaß der Beeinträchtigung auf das alltägliche Leben wird anhand von 6 Items erhoben. Die mediane Beobachtungszeit betrug für den Interventionsarm 11,3 Monate (min; max: 0,7; 22,8) und im Kontrollarm 5,5 (0,8; 22,6). Der Endpunkt wurde nur bis zum Ende der 96-wöchigen Behandlungsphase bzw. Abbruch der Studienmedikation erhoben.
- <sup>10)</sup> Anzahl an Personen mit verfügbaren Angaben zu Baseline und mindestens einer darauffolgenden Visite.
- <sup>11)</sup> Es wurde ein MMRM mit Behandlung, MCyR gemäß IRT, Baseline-Wert, Alter, Zeit und Zeit\*Behandlung als fixe Terme eingesetzt. Die Auswertung enthält Daten bis Woche 8 (Rücklaufquote mindestens 70 % in einer der Behandlungsgruppen).
- <sup>12)</sup> Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. In die Analyse gingen 131 Personen (83,4 %) der Interventionsgruppe und 57 Personen (75,0 %) der Kontrollgruppe ein.
- <sup>13)</sup> Eigene Berechnung des Hedges' g: -0,35 [95% KI: -0,64; -0,07].
- <sup>14)</sup> Es werden Ergebnisse nur bis Woche 8 (MDASI-CML, EQ-5D-VAS) bzw. Woche 12 (PGI-C) dargestellt. Längerfristige Effekte, über Woche 8 bzw. Woche 12 hinaus, können nicht beurteilt werden.
- <sup>15)</sup> Mit dem EQ-5D-VAS bewertet die/der Teilnehmende, bezogen auf den aktuellen Tag, den eigenen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Die mediane Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt betrug im Interventionsarm 11,2 Monate (0,7; 22,8) und im Kontrollarm 5,5 Monate (0,8; 22,6). Der Endpunkt wurde nur bis zum Ende der 96-wöchigen Behandlungsphase bzw. Abbruch der Studienmedikation erhoben.
- <sup>16)</sup> Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. In die Analyse gingen 128 Personen (81,5 %) der Interventionsgruppe und 55 Personen (72,4 %) der Kontrollgruppe ein.
- <sup>17)</sup> Der PGI-C-Fragebogen besteht aus einer einzelnen Frage, mit Hilfe derer die Ansicht der Person bezüglich einer Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik unter der Behandlung erfasst wird. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1 (viel besser) bis 7 (viel schlechter). Werte von 1–3 repräsentieren eine Verbesserung, der Wert 4 keine Veränderung und 5–7 eine Verschlechterung. Die mediane Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt betrug 11,3 Monate (min; max: 0,7; 22,9) und im Kontrollarm 5,5 Monate (3,7; 11,1). Der Endpunkt wurde ab der ersten Visite und nur bis zum Ende der 96-wöchigen Behandlungsphase bzw. Abbruch der Studienmedikation erhoben.
- <sup>18)</sup> Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Der Endpunkt wurde nicht zu Baseline erhoben. Zu Woche 12 betrug in mindestens einem Behandlungsarm die Rücklaufquote mindestens 70 %.
- <sup>19)</sup> Es wurde ein MMRM mit Behandlung, MCyR gemäß IRT, Alter, Zeit und Zeit\*Behandlung als fixe Terme eingesetzt. Die Auswertung enthält nur Daten bis Woche 96 oder den Zeitpunkt, bei dem Daten von mindestens 15 Personen verfügbar sind in jeder Behandlungsgruppe.
- <sup>20)</sup> Es wurden keine bewertungsrelevanten Daten eingereicht.
- <sup>21)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.
- <sup>22)</sup> Sicherheitspopulation
- <sup>23)</sup> Personen, bei denen während der Therapie kein UE aufgetreten war, wurden zu folgendem Zeitpunkt zensiert (je nachdem, was früher auftrat): Tod, Ende des Zeitraums unter Therapie + 30 Tage, Datenschnitt, Zeitpunkt des Crossovers, sofern eine Person vom Kontroll- in den Interventionsarm gewechselt ist.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive response technology; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least square means; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

## Referenzen

1. **Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al.** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-884.
2. **Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Viqueira A, Reisman A, et al.** Relationship between molecular response and quality of life with bosutinib or imatinib for chronic myeloid leukemia. *Annals of hematology* 2020;99(6):1241-1249.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Scemblix: European public assessment report EMEA/H/C/005605/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 19. November 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 16.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5130/2021-11-19\\_AM-RL-XII\\_Bosutinib\\_D-692\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5130/2021-11-19_AM-RL-XII_Bosutinib_D-692_BAnz.pdf).
5. **Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S, Pffirmann M, Krause S, Kolb HJ, et al.** Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants (inkl. Supplementary Table 2: Survival and response according to milestones at 3, 6 and 12 months). *Leukemia* 2017;31(11):2398-2406.
6. **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):966-984.
7. **Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al.** Long-term outcomes of Imatinib treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine* 2017;376(10):917-927.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden; Vers. 6.1 [online]. 24.01.2022. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic Myeloid Leukemia; Version 3.2022 [online]. NCCN. [Zugriff: 12.12.2022]. (Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf).
10. **Novartis.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Asciminib (Scemblix), Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 26.09.2022.

11. **Novartis.** 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 (CABL001A2301); clinical study report inklusive appendizes 16.1.N, Behandlungswoche 96 [unveröffentlicht]. 2022.
12. **Novartis.** 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 (CABL001A2301); clinical study report, Behandlungswoche 24 [unveröffentlicht]. 2022.
13. **Novartis.** 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 (CABL001A2301); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
14. **Novartis.** Scemblix® 20mg/40mg Filmtabletten [online]. 09.2022. Berlin. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 2007;5:70.
16. **Williams LA, Garcia Gonzalez AG, Ault P, Mendoza TR, Sailors ML, Williams JL, et al.** Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. Blood 2013;122(5):641-647.

# Anhang

## Sicherheit

### Gesamtraten: UE CTCAE-Grad $\geq 3$

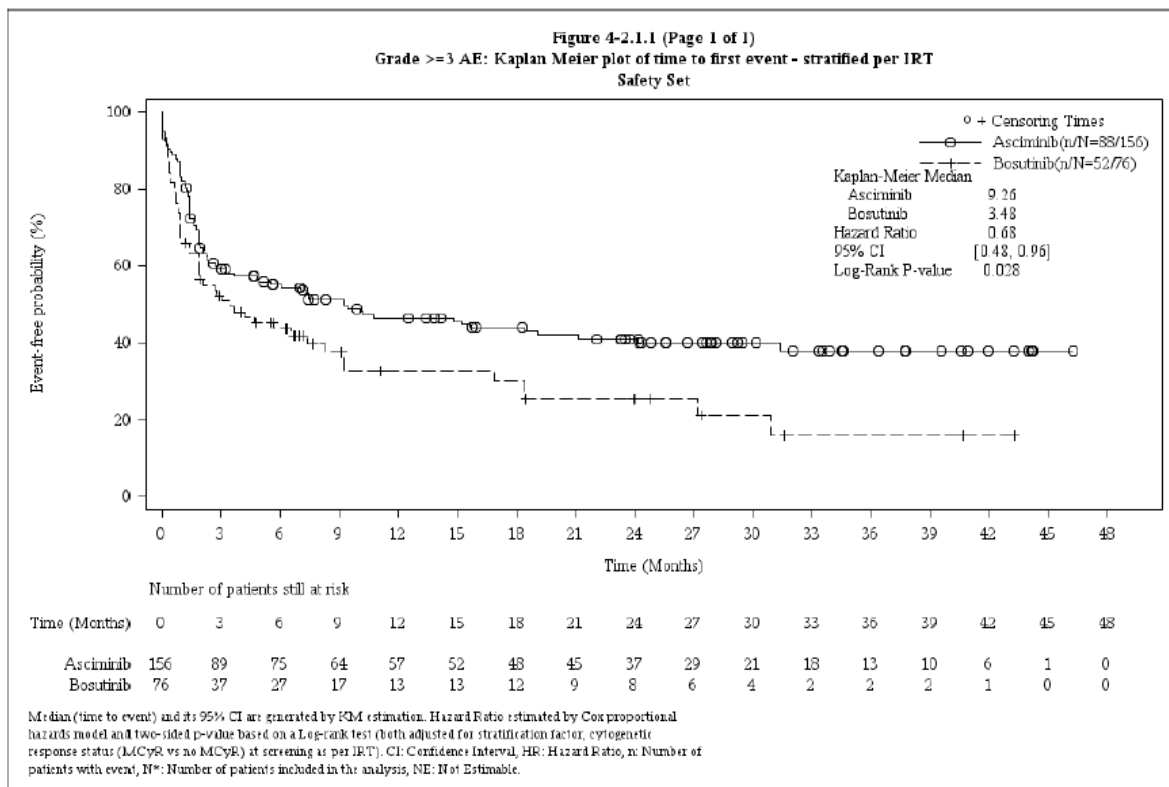


Abbildung 4: Überlebenszeitanalysen zu den Gesamtraten UE CTCAE-Grad 3, Sicherheitspopulation, ASCSEMBL-Studie (Datenschnitt: 06.10.2021) [10]

Gesamtraten: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

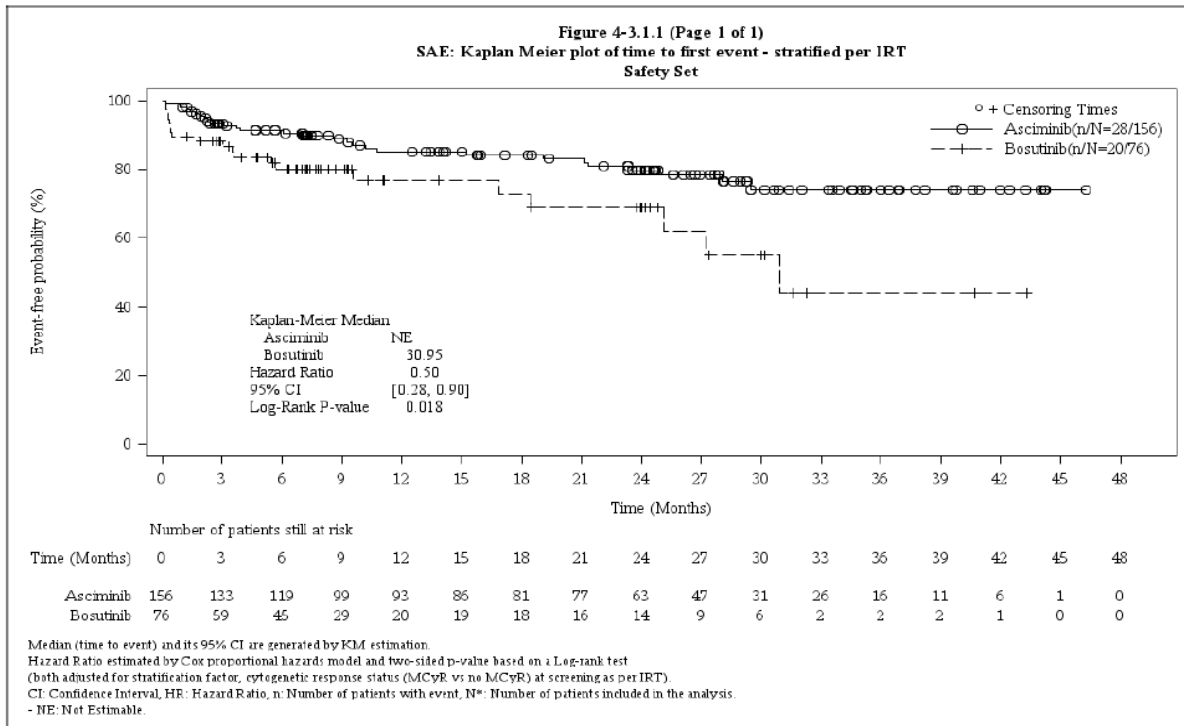


Abbildung 5: Überlebenszeitanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Sicherheitspopulation, ASCSEMBL-Studie (Datenschnitt: 06.10.2021) [10]

Gesamtraten: Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

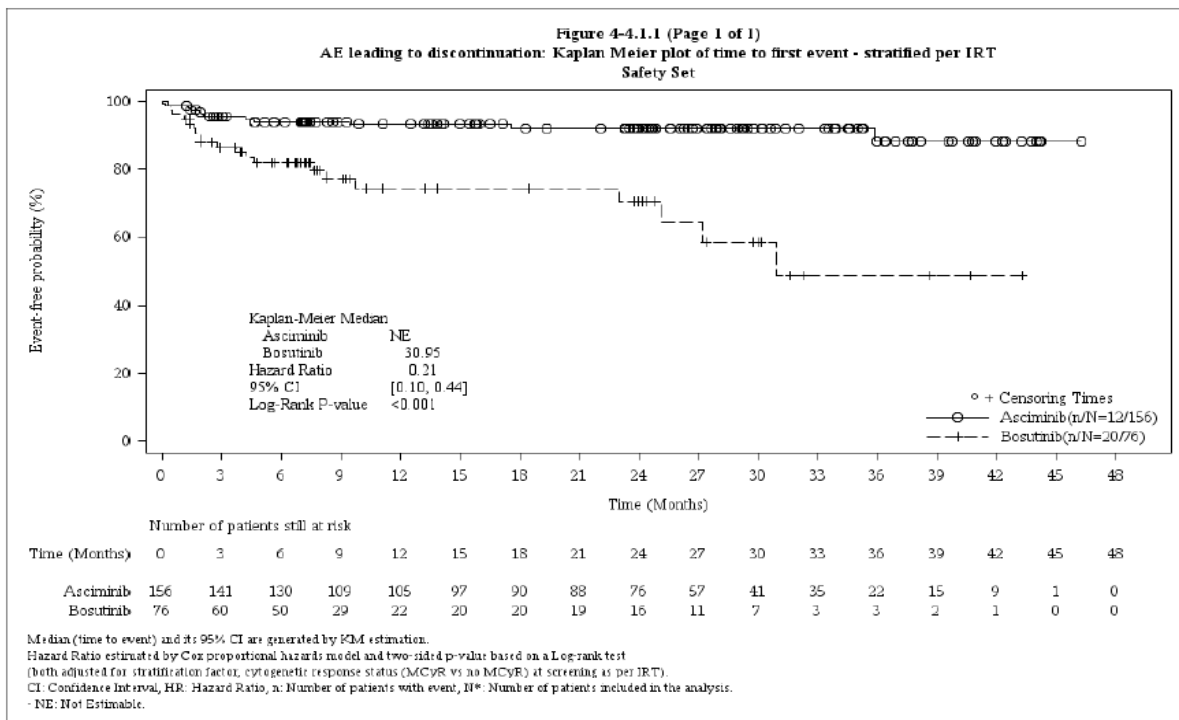


Abbildung 6: Überlebenszeitanalysen zu den Gesamtraten Therapieabbrüche aufgrund von UE, Sicherheitspopulation, ASCSEMBL-Studie (Datenschnitt: 06.10.2021) [10]