

Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie)

Addendum zum Projekt A25-150
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-40

Version: 1.0

Stand: 30.04.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2229

DOI: 10.60584/A26-40

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie) – Addendum zum Projekt A25-150

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.04.2026

Interne Projektnummer

A26-40

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-40>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie); Addendum zum Projekt A25-150 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-40>.

Schlagwörter

Asciminib, Leukämie – Myeloische – Chronische – BCR/ABL-positiv, Nutzenbewertung, NCT04971226, NCT05456191

Keywords

Asciminib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Benefit Assessment, NCT04971226, NCT05456191

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Hardebeck
- Deborah Ingenhag-Reister
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Fabian Lotz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Erstlinientherapie ...	2
2.1.1 Studiencharakteristika.....	3
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	4
2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	4
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial.....	5
2.1.2.3 Ergebnisse	6
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	18
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	18
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	23
2.2 Bewertung der nachgereichten Daten zu Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Zweitlinientherapie	25
2.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
2.3 Zusammenfassung.....	27
3 Literatur	29
A.1 Kaplan-Meier-Kurven.....	32
A.1.1 Mortalität.....	32
A.1.2 Morbidität.....	33
A.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	39
A.2 Metaanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen	47
A.3 Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität	49
A.4 Ergebnisse zu Nebenwirkungen	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI	7
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI.....	13
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	20
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
Tabelle 5: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 6: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI	49
Tabelle 7: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS – RCT, direkter Vergleich – (Morbidität) Asciminib vs. TKI	53
Tabelle 8: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI (Studie ASC4FIRST)	55
Tabelle 9: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI (Studie ASC4FIRST)	57
Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI (Studie ASC4FIRST)	58
Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI (Studie ASC4FIRST).....	59

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation) Datenschnitt 22.10.2024.....	32
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise, Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024.....	33
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	33
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	34
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	34
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	35
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	35
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	36
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	36
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	37
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	37
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4START (Gesamtpopulation), Datenschnitt 15.05.2025	38
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	38

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	39
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	39
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	40
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	40
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	41
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	41
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	42
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	42
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Auswirkungen auf das tägliche Leben (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	43
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Auswirkungen auf das tägliche Leben (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	43
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Probleme mit dem Körperbild (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	44
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Probleme mit dem Körperbild (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	44
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zufriedenheit mit der Versorgung / Information (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	45
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zufriedenheit mit der Versorgung / Information (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	45

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024	46
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025	46
Abbildung 30: Metaanalyse für den Endpunkt SUEs, Studien ASC4FIRST und ASC4START	47
Abbildung 31: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UEs, Studien ASC4FIRST und ASC4START	47
Abbildung 32: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studien ASC4FIRST und ASC4START	47
Abbildung 33: Metaanalyse für den Endpunkt Gefäßerkrankung (SOC, schwere UEs), Studien ASC4FIRST und ASC4START	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CML	chronische myeloische Leukämie
CP	chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ELTS	European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph ⁺ CML CP	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-CML24	Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-150 (Asciminib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

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

- alle nachgereichten Auswertungen unter Berücksichtigung der mit Bosutinib behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ASC4FIRST
- Systematische Literaturrecherche zu Patientinnen und Patienten mit genau einer Vorbehandlung und Gegenüberstellung der Daten aus Studien zu neu diagnostizierten Personen, Personen mit genau einer Vorbehandlung und Personen mit mindestens zwei Vorbehandlungen

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

2 Bewertung

In der Dossierbewertung zu Asciminib (A25-150) wurden 2 Fragestellungen durch den G-BA festgelegt. Der pU hat im Stellungnahmeverfahren sowohl Daten für Fragestellung 1 (Erstlinientherapie) als auch für Fragestellung 2 (Zweitlinientherapie) nachgereicht. Die zu bewertenden Daten für Fragestellung 1 werden in Abschnitt 2.1 und die für Fragestellung 2 in Abschnitt 2.2 adressiert.

2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Erstlinientherapie

Für die Nutzenbewertung von Asciminib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP) wurden die vom pU vorgelegten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) ASC4FIRST [4-9] und ASC4START [10-14] eingeschlossen und die vom pU vorgelegte Metaanalyse beider Studien herangezogen (siehe die Dossierbewertung A25-150 [1]). In der Studie ASC4FIRST erfolgte ein Vergleich von Asciminib mit verschiedenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) (Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib), in der Studie ASC4START gegenüber Nilotinib.

Für die Nutzenbewertung hatte der pU mit Verweis auf die im Beratungsgespräch vom 15.02.2024 [15] vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie in Modul 4 A seines Dossiers für die Studie ASC4FIRST eine Teilpopulation vorgelegt, in der die Patientinnen und Patienten, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden, nicht berücksichtigt wurden. Der G-BA hat nach Dossiereinreichung eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen und für Patientinnen und Patienten in der Erstlinie Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib festgelegt. Da in der Studie ASC4FIRST nur 3,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden (4 vs. 11 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm), wurde die vom pU vorgelegte Teilpopulation exklusive der Patientinnen und Patienten, die einer Behandlung mit Bosutinib zugeteilt wurden, als hinreichende Annäherung an die für die Fragestellung relevante Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung A25-150 herangezogen. Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2] für die Studie ASC4FIRST Auswertungen zur Gesamtpopulation vorgelegt und die Metaanalyse entsprechend neu berechnet. Diese Auswertungen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Weiterhin hatte der pU in Modul 4 A seines Dossiers für das krankheitsspezifische Zusatzmodul European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items (QLQ-CML24)

Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vorgelegt. Diese wurden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen, da für das Verfahren der Nutzenbewertung für die validierten krankheitsspezifischen Zusatzmodule des EORTC Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen sind [16]. Diese hat der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt.

Die durch den pU nachgereichten Daten zur Gesamtpopulation der Studie ASC4FIRST sowie der Metaanalyse werden für die Nutzenbewertung herangezogen und unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier nachfolgend bewertet.

2.1.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studien ASC4FIRST und ASC4START einschließlich der Angaben zu Studiendesign, Charakterisierung der Intervention und geplanten Dauer der Nachbeobachtung findet sich in der Dossierbewertung A25-150 [1].

In der Dossierbewertung A25-150 erfolgten keine Angaben zum Einsatz von Bosutinib in der Studie ASC4FIRST. Die Verwendung von Bosutinib wird daher nachfolgend beschrieben. In der Studie ASC4FIRST wurde Bosutinib mit einer täglichen Dosis von 400 mg (oral) angewandt. Die Dosis konnte in Schritten von 100 mg auf maximal 600 mg täglich gesteigert werden. Dosisreduktionen von Bosutinib waren gemäß den jeweiligen lokalen Zulassungen erlaubt. Bei einer Dosisunterbrechung von mehr als 28 Tagen für nicht hämatologische Toxizität oder mehr als 42 Tagen bei hämatologischer Toxizität, musste die Studienbehandlung abgebrochen werden. Das Vorgehen in der Studie entspricht weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [17].

Angaben zu den Patientencharakteristika, dem Studienverlauf und den antineoplastischen Folgetherapien

In der Dossierbewertung A25-150 finden sich Angaben zu den Patientencharakteristika, dem Studienverlauf (bis auf Angaben zum EORTC QLQ-CML24) und den antineoplastischen Folgetherapien für die vom pU in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation der Studie ASC4FIRST und für die Studie ASC4START. Die Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie ASC4FIRST umfassen im Interventionsarm 4 und im Vergleichsarm 11 zusätzliche Patientinnen und Patienten (N = 405) im Vergleich zu der in Modul 4 A vorgelegten Teilpopulation (N = 390). Da sich die Angaben für die vom pU vorgelegten Teilpopulation nur geringfügig von den Angaben für die Gesamtpopulation unterscheiden, wird auf eine erneute Darstellung dieser Tabellen verzichtet.

In der Dossierbewertung wurde auf eine Darstellung der Angaben zur Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte, die mit dem EORTC QLQ-CML24 erhoben wurden,

verzichtet, da zu diesem Zeitpunkt keine geeigneten Daten für diesen Endpunkt vorlagen. Da nun geeignete Auswertungen vorliegen wird die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte nachfolgend für die Studien ASC4FIRST und ASC4START angegeben. In der Studie ASC4FIRST ist die mediane Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte, erhoben durch den EORTC QLQ-CML24, im Interventionsarm mit 22,0 [Min: 0,0; Max: 24,9] Monaten fast doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit 11,1 [Min: 0,0; Max: 24,9] Monaten. In der Studie ASC4START liegt die mediane Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte, erhoben durch den EORTC QLQ-CML24, im Interventionsarm bei 11,1 [Min: 0,0; Max: 22,6] und im Vergleichsarm bei 11,1 [Min: 0,0; Max: 26,4] Monaten.

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die eingeschlossenen Endpunkte entsprechen denen in der Dossierbewertung A25-150 [1]:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progression in die Blastenkrise
 - Symptomatik, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CML24
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-CML24
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-reported Outcome – CTCAE (PRO-CTCAE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Anmerkungen zu ausgewählten Endpunkten

Patientenberichtete Endpunkte – Umgang mit dem hohen Anteil fehlender Werte zum Zeitpunkt der Randomisierung

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben liegt für die Endpunkte zu Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten vor, die aufgrund fehlender Baselinewerte zum Zeitpunkt der

Randomisierung nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Dossierbewertung A25-150 [1]). Um diesen Aspekt zu adressieren legt der pU mehrere Zusatzanalysen und 3 verschiedene Auswertungen zu diesen Endpunkten vor. In der vom pU als Hauptanalyse bezeichneten Auswertung wurden Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung an Tag 1 zensiert. Weiterhin legt der pU 2 Sensitivitätsanalysen vor, eine mit einer erweiterten Definition der Baseline (beobachtete Effekte beruhen auf Patientinnen und Patienten mit einer Erhebung der Baselinewerte vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Patientinnen und Patienten ohne erweiterten Baselinewert wurden an Tag 1 zensiert) und eine mit multipler Imputation für Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung unter Verwendung der Daten von Patientinnen und Patienten mit Baselinewert zur Randomisierung. In der vorliegenden Situation wird ein Zusatznutzen nur dann abgeleitet, wenn in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Effekt mit mindestens geringem Ausmaß vorliegt, der durch beide Sensitivitätsanalysen bestätigt wird. Das Ausmaß des Zusatznutzens bei einem Endpunkt ist zudem nur dann quantifizierbar, wenn das Ausmaß der Effekte in allen 3 Analysen identisch ist.

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende und endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sowie die zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit ist für die Teilpopulation der Studie ASC4FIRST und für die Studie ASC4START in der Dossierbewertung A25-150 dargestellt. Die Angaben zum Verzerrungspotenzial sowie die Einschätzung der Aussagesicherheit für die Gesamtpopulation der Studie ASC4FIRST unterscheiden sich nicht von den Angaben für die Teilpopulation. Daher wird auf eine erneute Darstellung der Tabellen zum Verzerrungspotenzial verzichtet.

Für die patientenberichteten Endpunkte, erhoben anhand des EORTC QLQ-CML24, erfolgte in der Dossierbewertung A25-150 keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial, da zu dem Zeitpunkt keine geeigneten Daten vorlagen. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser Endpunkte für die Studien ASC4FIRST und ASC4START bewertet. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-CML24, ergibt sich analog zu der Einschätzung für die weiteren patientenberichteten Endpunkte jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies wird zum einen durch die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung begründet, zum anderen durch einen hohen Anteil (> 10 %) nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten, sowie einen im Studienverlauf sinkenden Rücklauf an Fragebogen. Grundsätzlich wäre der Anteil an berücksichtigten Patientinnen und Patienten (ca. 54 bis 56 %) für ein Heranziehen der Ergebnisse zu gering. Wie in der Dossierbewertung A25-150 [1] als auch im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, kann in der vorliegenden Datensituation unter bestimmten Voraussetzungen dennoch ein Zusatznutzen abgeleitet werden. Weiterhin

schränken neben dem geringen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Baselinewert-erhebungen die differenziellen Rückläufe im Studienverlauf die Aussagesicherheit der Auswertungen zusätzlich ein. So bestehen differenzielle Unterschiede in den Rückläufen zwischen den Studienarmen bereits zu Woche 24. Die Rückläufe betrugen für den EORTC QLQ-CML24 70 % vs. 56 % (ASC4FIRST) bzw. 74 % vs. 66 % (ASC4START).

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 1 und Tabelle 2 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Asciminib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU sowie die nachgereichten Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Haupt- sowie Sensitivitätsanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität befinden sich in Anhang A.2.

Für die Studie ASC4FIRST sind die Kaplan-Meier-Kurven zu allen Endpunkten und für die Studie ASC4START die Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte, die durch den EORTC QLQ-CML24 erhoben wurden, in Anhang A.1 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für weitere in diesem Addendum herangezogene Endpunkte der Studie ASC4START finden sich in der Dossierbewertung A25-150 [1]. Die Forest Plots der selbst berechneten Metaanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind in Anhang A.2 dargestellt.

Eine Auflistung der häufigen unerwünschten Ereignisse (UEs) befindet sich für die Gesamtpopulation der Studie ASC4FIRST in Anhang A.4 und für die Studie ASC4START in der Dossierbewertung A25-150 [1].

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtüberleben					
ASC4FIRST	201	n. e. 2 (1,0)	204	n. e. 4 (2,0)	0,49 [0,09; 2,67]; 0,398
ASC4START	284	n. e. 2 (0,7)	284	n. e. 1 (0,4)	1,98 [0,18; 21,89]; 0,568
Gesamt					0,79 [0,21; 2,93]; 0,719 ^d
Morbidität					
Progression in die Blastenkrise					
ASC4FIRST	201	n. e. 1 (0,5)	204	n. e. 2 (1,0)	0,44 [0,04; 4,92]; 0,494
ASC4START	284	n. e. 3 (1,1)	284	n. e. 0 (0)	6,99 [0,23; 214,0]; 0,083
Gesamt					1,89 [0,35; 10,37]; 0,455 ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e)					
Fatigue					
ASC4FIRST	201	22,1 [5,5; n. b.] 52 (25,9)	204	2,8 [1,8; 11,1] 65 (31,9)	0,65 [0,45; 0,95]; 0,021
ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 50 (17,6)	284	22,1 [11,8; n. b.] 58 (20,4)	0,74 [0,51; 1,09]; 0,214
Gesamt					0,70 [0,54; 0,91]; 0,012 ^d
Übelkeit und Erbrechen					
ASC4FIRST	201	n. e. 24 (11,9)	204	22,1 [10,9; n. b.] 46 (22,5)	0,41 [0,25; 0,68]; < 0,001
ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 39 (13,7)	284	n. e. [22,0; n. b.] 47 (16,5)	0,75 [0,49; 1,16]; 0,176
Gesamt					0,58 [0,42; 0,80]; < 0,001 ^d

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schmerzen					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,1; n. b.] 38 (18,9)	204	5,6 [2,7; n. b.] 59 (28,9)	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001
ASC4START	284	11,1 [5,6; n. b.] 76 (26,8)	284	11,1 [2,8; n. b.] 79 (27,8)	0,90 [0,66; 1,23]; 0,453
Gesamt				Heterogenität:	p-Wert = 0,025
Dyspnoe					
ASC4FIRST	201	22,2 [22,2; n. b.] 26 (12,9)	204	n. e. [22,1; n. b.] 37 (18,1)	0,58 [0,34; 0,97]; 0,033
ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 45 (15,8)	284	n. e. [11,8; n. b.] 50 (17,6)	0,86 [0,57; 1,29]; 0,524
Gesamt					0,74 [0,54; 1,01]; 0,067 ^d
Schlaflosigkeit					
ASC4FIRST	201	n. e. 33 (16,4)	204	n. e. [11,1; n. b.] 43 (21,1)	0,61 [0,39; 0,96]; 0,072
ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 55 (19,4)	284	22,0 [11,1; n. b.] 64 (22,5)	0,74 [0,52; 1,07]; 0,122
Gesamt					0,69 [0,52; 0,92]; 0,020 ^d
Appetitverlust					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,2; n. b.] 20 (10,0)	204	n. e. [22,1; n. b.] 38 (18,6)	0,36 [0,21; 0,64]; < 0,001
ASC4START	284	22,1 [22,1; n. b.] 31 (10,9)	284	n. e. [22,1; n. b.] 39 (13,7)	0,78 [0,48; 1,25]; 0,229
Gesamt				Heterogenität:	p-Wert = 0,045
Verstopfung					
ASC4FIRST	201	n. e. 36 (17,9)	204	n. e. [11,1; n. b.] 38 (18,6)	0,76 [0,47; 1,22]; 0,396
ASC4START	284	22,1 [11,3; n. b.] 44 (15,5)	284	n. e. [11,1; n. b.] 60 (21,1)	0,63 [0,42; 0,93]; 0,026
Gesamt					0,68 [0,50; 0,92]; 0,024 ^d

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie		Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt	Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Diarrhö						
	ASC4FIRST	201	n. e. 29 (14,4)	204	22,0 [5,6; n. b.] 49 (24,0)	0,44 [0,27; 0,71]; < 0,001
	ASC4START	284	n. e. [22,0; n. b.] 39 (13,7)	284	n. e. [22,2; n. b.] 53 (18,7)	0,72 [0,48; 1,09]; 0,055
	Gesamt					0,57 [0,42; 0,79]; < 0,001 ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e)						
	ASC4FIRST	201	n. e. 24 (11,9)	204	11,0 [5,5; n. e.] 53 (26,0)	0,34 [0,21; 0,56]; < 0,001
	ASC4START	284	n. e. [22,1; n. b.] 27 (9,5)	284	n. e. 44 (15,5)	0,55 [0,34; 0,89]; 0,023
	Gesamt					0,44 [0,31; 0,61]; < 0,001 ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)						
	ASC4FIRST	201	n. e. [22,2; n. b.] 20 (10,0)	204	n. e. [22,1; n. b.] 34 (16,7)	0,47 [0,27; 0,83]; 0,007
	ASC4START				Endpunkt nicht erhoben	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g						
globaler Gesundheitsstatus						
	ASC4FIRST	201	22,2 [22,0; n. b.] 40 (19,9)	204	22,0 [5,4; n. b.] 53 (26,0)	0,67 [0,44; 1,02]; 0,029
	ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 59 (20,8)	284	n. e. [11,1; n. b.] 63 (22,2)	0,89 [0,62; 1,27]; 0,529
	Gesamt					0,79 [0,60; 1,04]; 0,058 ^d
körperliche Funktion						
	ASC4FIRST	201	n. e. 25 (12,4)	204	22,1 [22,1; n. b.] 41 (20,1)	0,50 [0,30; 0,83]; 0,006
	ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 49 (17,3)	284	n. e. 50 (17,6)	0,91 [0,61; 1,35]; 0,616
	Gesamt					0,72 [0,53; 0,98]; 0,036 ^d

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Rollenfunktion					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,2; n. b.] 35 (17,4)	204	n. e. [6,7; n. b.] 45 (22,1)	0,57 [0,36; 0,90]; 0,018
ASC4START	284	22,1 [11,1; n. b.] 64 (22,5)	284	22,1 [11,1; n. b.] 59 (20,8)	1,08 [0,76; 1,55]; 0,587
Gesamt				Heterogenität:	p-Wert = 0,029
emotionale Funktion					
ASC4FIRST	201	n. e. 29 (14,4)	204	n. e. [22,1; n. b.] 38 (18,6)	0,71 [0,43; 1,15]; 0,149
ASC4START	284	n. e. [11,2; n. b.] 47 (16,5)	284	n. e. [11,1; n. b.] 59 (20,8)	0,65 [0,44; 0,96]; 0,120
Gesamt					0,69 [0,51; 0,94]; 0,035 ^d
kognitive Funktion					
ASC4FIRST	201	n. e. [22,1; n. b.] 40 (20,9)	204	11,1 [10,9; 22,1] 54 (26,5)	0,75 [0,49; 1,13]; 0,151
ASC4START	284	11,1 [11,0; 22,1] 75 (26,4)	284	11,1 [5,6; n. b.] 77 (27,1)	0,92 [0,67; 1,26]; 0,626
Gesamt					0,85 [0,66; 1,09]; 0,205 ^d
soziale Funktion					
ASC4FIRST	201	n. e. 35 (17,4)	204	22,1 [2,9; n. b.] 50 (24,5)	0,62 [0,40; 0,97]; 0,027
ASC4START	284	22,1 [11,2; n. b.] 58 (20,4)	284	n. e. [11,0; n. b.] 64 (22,5)	0,76 [0,53; 1,09]; 0,203
Gesamt					0,71 [0,54; 0,94]; 0,017 ^d
EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h					
Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung					
ASC4FIRST	201	22,2 [22,2; n. b.] 28 (13,9)	204	n. e. [22,0; n. b.] 36 (17,6)	0,64 [0,38; 1,06]; 0,087
ASC4START	284	n. e. 45 (15,8)	284	n. e. 44 (15,5)	0,92 [0,60; 1,39]; 0,904
Gesamt					0,79 [0,57; 1,09]; 0,235 ^d

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Auswirkungen auf das tägliche Leben					
ASC4FIRST	201	n. e. [11,1; n. b.] 41 (20,4)	204	5,6 [2,8; n. e.] 56 (27,5)	0,64 [0,43; 0,97]; 0,021
ASC4START	284	n. e. 42 (14,8)	284	n. e. [11,3; n. b.] 54 (19,0)	0,67 [0,44; 1,00]; 0,106
Gesamt					0,65 [0,49; 0,87]; 0,006 ^d
Probleme mit dem Körperbild					
ASC4FIRST	201	22,2 [22,2; n. b.] 33 (16,4)	204	n. e. [11,1; n. b.] 42 (20,6)	0,65 [0,41; 1,04]; 0,045
ASC4START	284	n. e. [11,1; n. b.] 62 (21,8)	284	22,1 [11,1; n. b.] 57 (20,1)	1,03 [0,72; 1,48]; 0,874
Gesamt					0,87 [0,65; 1,15]; 0,267 ^d
Zufriedenheit mit der Versorgung / Information					
ASC4FIRST	201	11,0 [2,8; n. b.] 54 (26,9)	204	n. e. [11,1; n. b.] 38 (18,6)	1,06 [0,68; 1,65]; 0,079
ASC4START	284	11,1 [8,3; 22,1] 76 (26,8)	284	n. e. [5,7; n. b.] 63 (22,2)	1,07 [0,76; 1,49]; 0,505
Gesamt					1,08 [0,83; 1,41]; 0,105 ^d
Zufriedenheit mit dem sozialen Leben					
ASC4FIRST	201	n. e. [21,9; n. b.] 41 (20,4)	204	25,7 [22,1; n. b.] 36 (17,6)	1,10 [0,68; 1,76]; 0,717
ASC4START	284	11,1 [5,6; n. b.] 79 (27,8)	284	11,3 [3,0; n. b.] 70 (24,6)	1,10 [0,80; 1,52]; 0,599
Gesamt					1,10 [0,84; 1,44]; 0,523 ^d

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Für die patientenberichteten Endpunkte: Hauptanalyse, in der Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zu Randomisierung an Tag 1 zensiert wurden. In der ASC4FIRST hatten im Interventions- vs. Kontrollarm für den EORTC QLQ-C30 112 (55,7 %) vs. 115 (56,4 %), für den EORTC QLQ-CML24 109 (54,2 %) vs. 110 (53,9 %) und für den EQ-5D VAS 108 (53,7 %) vs. 109 (53,4 %) einen Baselinewert zu Randomisierung; in der ASC4START hatten im Interventions- vs. Kontrollarm für den EORTC QLQ-C30 168 (59,2 %) vs. 165 (58,1 %) und für den EORTC QLQ-CML24 161 (56,7 %) vs. 157 (55,3 %) einen Baselinewert zu Randomisierung. c. Studie ASC4FIRST: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Faktoren ELTS-Score (IRT) und vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT); Studie ASC4START: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktor ELTS-Score (IRT) sowie der Kovariate Behandlungsarm; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Faktoren ELTS-Score (IRT). Die Firth-Korrektur wurde im Proportional-Hazard-Modell angewendet, falls dies aufgrund von Extremwerten des Hazard Ratios bei wenigen / keinen Ereignissen nötig war. d. berechnet aus Metaanalyse: HR + 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm und Baseline-Score; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn für die Skalen Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung, Auswirkungen auf das tägliche Leben und Probleme mit dem Körperbild sowie eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn für die Skalen Zufriedenheit mit der Versorgung / Information und Zufriedenheit mit dem sozialen Leben wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival Score; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a

Endpunktkategorie	Asciminib		TKI ^a		Asciminib vs. TKI ^a
Endpunkt Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
ASC4FIRST	200	191 (95,5)	201	197 (98,0)	–
ASC4START	284	249 (87,7)	282	257 (91,1)	–
SUEs					
ASC4FIRST	200	29 (14,5)	201	41 (20,4)	0,71 [0,46; 1,10]; 0,127
ASC4START	284	47 (16,5)	282	42 (14,9)	1,11 [0,76; 1,63]; 0,683
Gesamt ^c					0,91 [0,69; 1,22]; 0,536
schwere UEs ^d					
ASC4FIRST	200	89 (44,5)	201	110 (54,7)	0,81 [0,67; 0,99]; 0,044
ASC4START	284	102 (35,9)	282	114 (40,4)	0,89 [0,72; 1,10]; 0,289
Gesamt ^c					0,85 [0,74; 0,98]; 0,030
Abbruch wegen UEs					
ASC4FIRST	200	10 (5,0)	201	26 (12,9)	0,39 [0,19; 0,78]; 0,006
ASC4START	284	23 (8,1)	282	44 (15,6)	0,52 [0,32; 0,84]; 0,006
Gesamt ^c					0,47 [0,32; 0,70]; < 0,001
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^e		
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)					
ASC4FIRST	200	14 (7,0)	201	7 (3,5)	2,01 [0,83; 4,87]; 0,127
ASC4START	284	17 (6,0)	282	6 (2,1)	2,81 [1,13; 7,03]; 0,021
Gesamt ^c					2,38 [1,26; 4,50]; 0,007
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib					
b. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [18])					
c. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel					
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
e. zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-150 [1].					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progression in die Blastenkrise, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs und Gefäßerkrankungen in der Kategorie Nebenwirkungen maximal Belege, für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise und für die Endpunkte Symptome, Gesundheitszustand, und Endpunkte in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe dazu auch die Abschnitte zu den eingeschlossenen Endpunkten und zum Verzerrungspotenzial in der Dossierbewertung A25-150 [1]).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Progression in die Blastenkrise

Für den Endpunkt Progression in die Blastenkrise zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Hauptanalyse unter Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen.

EORTC QLQ-C30

Fatigue, Schlaflosigkeit und Verstopfung

Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Verstopfung, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START jeweils in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Das Ausmaß des Effektes ist jedoch in der Hauptanalyse für diese Endpunkte jeweils nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START in der Hauptanalyse und in beiden

Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib (siehe Tabelle 6). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schmerzen und Appetitverlust

Für die Endpunkte Schmerzen und Appetitverlust, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigen sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bereits in der Hauptanalyse jeweils heterogene Studienergebnisse ohne konkludente Effekte. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bereits in der Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START zwar in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib, allerdings zeigt sich in der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation für Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 6). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-CML24)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben durch den EORTC QLQ-CML24, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START in der Hauptanalyse und in beiden Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib (siehe Tabelle 6). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde ausschließlich in der Studie ASC4FIRST erhoben.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, zeigt sich in der Hauptanalyse zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil

von Asciminib, allerdings liegt in der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation für Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 7). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Hauptanalyse unter Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen.

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion und kognitive Funktion, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bereits in der Hauptanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen oder zeigen sich keine konkludenten Effekte bei heterogenen Studienergebnissen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperliche Funktion und emotionale Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion und emotionale Funktion, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START zwar jeweils in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib, allerdings nicht in der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation für Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung (siehe Tabelle 6). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START in der Hauptanalyse und in den beiden Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 6) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

EORTC QLQ-CML24

Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung, Probleme mit dem Körperbild, Zufriedenheit mit der Versorgung / Information und Zufriedenheit mit dem sozialen Leben

Für die Endpunkte Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung, Probleme mit dem Körperbild, Zufriedenheit mit der Versorgung / Information und Zufriedenheit mit dem sozialen Leben, erhoben durch den EORTC QLQ-CML24, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bereits in der Hauptanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Auswirkungen auf das tägliche Leben

Für den Endpunkt Auswirkungen auf das tägliche Leben, erhoben durch den EORTC QLQ-CML24, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START in der Hauptanalyse und in den beiden Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 6) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

PRO-CTCAE

Für den PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gefäß Erkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Gefäß Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Asciminib. Es ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Zur Beschreibung der betrachteten potenziellen Effektmodifikatoren sowie der zugrunde liegenden Methodik siehe die Ausführungen in der Dossierbewertung A25-150 [1].

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der in der Dossierbewertung A25-150 beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Geschlecht oder European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival (ELTS)-Score gemäß Interactive Response Technology (IRT) identifiziert.

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (Tabelle 3).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik und zu Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Verstopfung) und EORTC QLQ-CML24 (Symptomatik)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Verstopfung erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben anhand des EORTC QLQ-CML24 liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU in Modul 4 A und in seiner Stellungnahme zusätzlich Auswertungen zum Abbruch wegen schweren UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) vor. Aus diesen Auswertungen geht hervor, dass der Großteil der aufgetretenen UEs, die zum Therapieabbruch führten, schwere UEs waren. So lag der Anteil an schweren UEs, die zum Therapieabbruch führten, in der Metaanalyse der Studien ASC4FIRST und ASC4START bei 64 %. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird für die vorliegende Bewertung daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Asciminib vs. TKI ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,21; 2,93]; p = 0,719	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progression in die Blastenkrise	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,89 [0,35; 10,37]; p = 0,455	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^d		
Fatigue	Median: 22,1 bzw. n. e. vs. 2,8–22,1 HR: 0,70 [0,54; 0,91]; p = 0,012	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. 22,1 bzw. n. e. HR: 0,58 [0,42; 0,80]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
Schmerzen	heterogene Ergebnisse ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 22,1–22,2 vs. n. e. HR: 0,74 [0,54; 1,01]; p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. n. e. bzw. 22,0 HR: 0,69 [0,52; 0,92]; p = 0,020	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Appetitverlust	Heterogene Ergebnisse ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Asciminib vs. TKI ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Verstopfung	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. n. e. HR: 0,68 [0,50; 0,92]; p = 0,024	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Diarrhö	Median: n. e. vs. 22,0 bzw. n. e. HR: 0,57 [0,42; 0,79]; p < 0,001	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^h
Symptomatik (EORTC QLQ- CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^d	Median: n. e. vs. 11,0 bzw. n. e. HR: 0,44 [0,31; 0,61]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^{d, i}	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,47 [0,27; 0,83]; p = 0,007	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^h
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 22,1–22,2 vs. 22,0 bzw. n. e. HR: 0,79 [0,60; 1,04]; p = 0,058	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: n. e. vs. 22,1 bzw. n. e. HR: 0,72 [0,53; 0,98]; p = 0,036	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^h
Rollenfunktion	Heterogene Ergebnisse ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,69 [0,51; 0,94]; p = 0,035	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^h
kognitive Funktion	Median: n. e. bzw. 11,1 vs. 11,1 HR: 0,85 [0,66; 1,09]; p = 0,205	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: n. e. bzw. 22,1 vs. 22,1 bzw. n. e. HR: 0,71 [0,54; 0,94]; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Asciminib vs. TKI ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^d		
Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung	Median: 22,2 bzw. n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,57; 1,09]; p = 0,235	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Auswirkungen auf das tägliche Leben	Median: n. e. vs. 5,6 bzw. n. e. HR: 0,65 [0,49; 0,87]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
Probleme mit dem Körperbild	Median: 22,2. bzw. n. e. vs. n. e. bzw. 22,1 HR: 0,87 [0,65; 1,15]; p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zufriedenheit mit der Versorgung / Information	Median: 11,0–11,1 vs. n. e. HR: 1,08 [0,83; 1,41]; p = 0,105	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zufriedenheit mit dem sozialen Leben	Median: n. e. bzw. 11,1 vs. 11,3–25,7 HR: 1,10 [0,84; 1,44]; p = 0,523	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	14,5 %–16,5 % vs. 14,9 %–20,4 % RR: 0,91 [0,69; 1,22]; p = 0,536	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	35,9 %–44,5 % vs. 40,4 %–54,7 % RR: 0,85 [0,74; 0,98]; p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,9 \leq KI_o < 1,0$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	5,0 %–8,1 % vs. 12,9 %–15,6 % RR: 0,47 [0,32; 0,70]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Gefäßerkrankungen (schwere UEs)	6,0 %–7,0 % vs. 2,1 %–3,5 % RR: 2,38 [1,26; 4,50]; RR: 0,42 [0,22; 0,79] ^j p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,9$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Asciminib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Asciminib vs. TKI ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante und relevante Effekte in der Haupt- als auch in beiden Sensitivitätsanalysen vorliegen c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. Hauptanalyse: die Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden an Tag 1 zensiert. e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f. keine Quantifizierung möglich, da das Ausmaß in der Hauptanalyse und in den Sensitivitätsanalysen unterschiedlich ist (Tabelle 6) g. aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe einer gemeinsamen Effektschätzung und keine konkludenten Effekte h. In mindestens 1 Sensitivitätsanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 6 und Tabelle 7). i. nur in der Studie ASC4FIRST erhoben j. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Asciminib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Symptomatik: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Auswirkungen auf das tägliche Leben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Gefäßerkrankungen (schwere UEs): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Fragestellung 1 mehrheitlich positive und 1 negativer Effekt für Asciminib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie Morbidität für Übelkeit und Erbrechen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen nicht quantifizierbaren Ausmaßes und für den Endpunkt Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Endpunkte soziale Funktion und Auswirkungen auf das tägliche Leben jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit einem nicht quantifizierbaren Ausmaß.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein positiver Effekt bei den schweren UEs mit einem Beleg für einen geringeren Schaden geringen Ausmaßes und bei Abbruch wegen UEs mit einem Hinweis auf einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes. Demgegenüber

steht ein negativer Effekt bei dem Endpunkt Gefäßerkrankungen (schwere UEs) mit einem Beleg für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes.

In der Gesamtschau überwiegen die positiven Effekte von Asciminib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.2 Bewertung der nachgereichten Daten zu Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase; Zweitlinientherapie

Für Fragestellung 2 (Zweitlinie) wurde in der Dossierbewertung in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante RCT identifiziert. Der pU erweiterte daher seine Informationsbeschaffung und hat die Studie ASCEMBL [20] zum Vergleich von Asciminib mit Bosutinib, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP eingeschlossen wurden, die zuvor mit 2 oder mehr TKIs behandelt worden waren, identifiziert. Gemäß pU seien die Ergebnisse der Studie ASCEMBL auf Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinie, für die Bosutinib die individualisierte Therapieoption darstellt, übertragbar.

In der Dossierbewertung A25-150 [1] wurde beschrieben, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet sind, um für Fragestellung 2 Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Dies begründet sich insbesondere darin, dass der pU keine adäquate Informationsbeschaffung durchgeführt hat, um alle potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zur Intervention und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zielpopulation (Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie) zu identifizieren, die die Übertragung der Ergebnisse stützen. Zudem erfolgte keine adäquate Aufbereitung und Gegenüberstellung der Daten zur Ausgangs- (mehr als 2 Vortherapien) und Zielpopulation (Zweitlinientherapie) durch den pU.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens adressiert der pU die genannten Kritikpunkte teilweise. So legt der pU in seiner Stellungnahme eine Recherche nach weiteren Untersuchungen mit Asciminib für Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP und genau 1 Vorbehandlung vor, worüber er die 1-armige Studie ASC2ESCALATE [21] identifiziert, auf die er in Modul 4 A bereits selektiv verweist. Eine Recherche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU hingegen nach wie vor nicht durchgeführt. Der pU legt in seiner Stellungnahme eine Gegenüberstellung der Daten aus Studien zu neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten (Erstlinie, Studien ASC4FIRST und ASC4START), Patientinnen und Patienten mit genau 1 Vorbehandlung (Zweitlinie, Studie ASC2ESCALATE) und Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vorbehandlungen (Studie ASCEMBL) vor. Diese Gegenüberstellung betrifft Daten zu den Patientencharakteristika, zur Dauer der Exposition gegenüber Asciminib, sowie zu Ergebnissen ausgewählter Endpunkte.

Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Daten sind in Verbindung mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten nach wie vor nicht ausreichend, um für Fragestellung 2 Aussagen zum Zusatznutzen von Asciminib gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib abzuleiten. Es erfolgte keine Informationsbeschaffung, um alle potenziell relevanten Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zielpopulation zu identifizieren, die eine Übertragung der Ergebnisse stützen. Eine Aufbereitung von Informationen anhand derer der pU den Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie einschätzt, fehlt dementsprechend. In der Dossierbewertung wurde darüber hinaus angemerkt, dass aus dem Beratungsgespräch vom 15.02.2024 [15] hervorgeht, dass gemäß G-BA eine Übertragung der Evidenz von Patientinnen und Patienten, die zuvor mit 2 oder mehr TKI vorbehandelt wurden, auf Patientinnen und Patienten, die mit genau einem TKI vorbehandelt wurden, medizinisch nicht naheliegend sei, da es sich um unterschiedliche Behandlungssituationen und Patientenkollektive handele. Die CML sei eine progrediente Erkrankung, bei der davon auszugehen sei, dass sich die Patientencharakteristika und der Therapieverlauf mit zunehmender Anzahl an Vortherapien relevant verändere. Diesen Aspekt adressierte der pU in seinen Ausführungen zur Übertragung von Evidenz in Modul 4 A nicht explizit und legte mit dem Dossier auch keine Daten vor, die die Einschätzung des G-BA entkräften. In seiner Stellungnahme führt er mit Verweis auf die gegenübergestellten Daten zwar aus, dass die Patientencharakteristika über die Therapielinien hinweg in den präsentierten Asciminib-Studien sehr ähnlich seien. Eine adäquate Einschätzung zur Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika über die verschiedenen Therapielinien hinweg ist jedoch anhand der vom pU vorgelegten Daten nicht möglich, da diese bis auf Angaben zum Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) sowie jeglicher extramedullärer Beteiligung keine weiteren Angaben zu klinischen Charakteristika umfassen.

Insgesamt ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten, die mit 2 oder mehr TKIs vorbehandelt sind, auf Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nach wie vor somit nicht möglich.

2.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinientherapie, liegen auf Basis der Angaben im Dossier sowie in der Stellungnahme des pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU legt in seinem Dossier und im Stellungnahmeverfahren für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP in der Zweitlinientherapie keine geeigneten Daten zur

Bewertung des Zusatznutzens von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Asciminib aus der Dossierbewertung A25-150 für Fragestellung 1: anstelle eines Anhaltspunkts für einen geringen Zusatznutzen wird aufgrund der vom pU nachgereichten Daten ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Asciminib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Für Fragestellung 2 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A25-150.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Asciminib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-150 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Asciminib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP); Erstlinientherapie	▪ Imatinib - oder ▪ Nilotinib - oder ▪ Dasatinib - oder ▪ Bosutinib	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph ⁺ CML-CP), die zuvor mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden; Zweitlinientherapie	Eine individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von ▪ Nilotinib, ▪ Dasatinib, ▪ Bosutinib und ▪ Ponatinib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
 c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie der Komorbiditäten und des Mutationsstatus getroffen. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit BCR-ABL-TKI behandelt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen (und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie).
 d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).

ABL: Abelson murine Leukemia; BCR: Breakpoint Cluster-Region; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

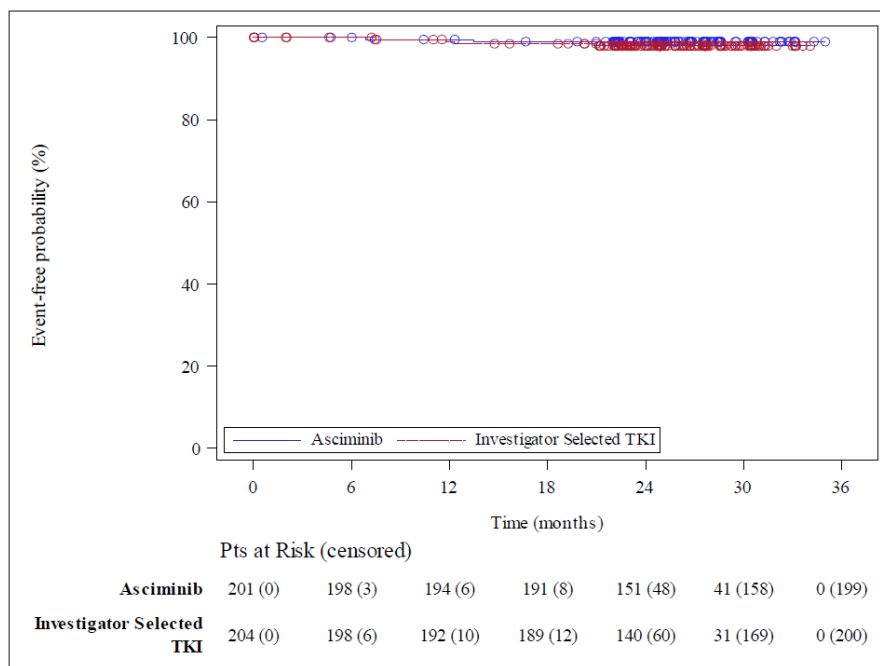
1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 02.03.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-150>.
2. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2196: Asciminib (CML, Erst- und Zweitlinientherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1287/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma. Asciminib (Scemblix); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1287/#dossier>.
4. Novartis. A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; study CABL001J12301; Clinical Study Report; Key secondary endpoint analysis at Week 96 [unveröffentlicht]. 2025.
5. Novartis Pharma. A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase [online]. [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000678-27.
6. Novartis Pharma. A phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral asciminib versus Investigator selected TKI in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508838-33-00>.
7. Novartis Pharma. A Phase III, Multi-center, Open-label, Randomized Study of Oral Asciminib Versus Investigator Selected TKI in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase, study ASC4FIRST/CABL001J12301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
8. Novartis Pharmaceuticals. A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226>.

9. Hochhaus A, Wang J, Kim DW et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2024; 391(10): 885-898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400858>.
10. Novartis Pharmaceuticals. A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP) (ASC4START) [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456191>.
11. Novartis. A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; study CABL001J12302; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
12. Novartis Pharma. A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase [online]. [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000995-21.
13. Novartis Pharma. A Phase IIIb, Multi-center, Open-label, Randomized Study of Tolerability and Efficacy of Oral Asciminib Versus Nilotinib in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase; study ASC4START/CABL001J12302; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
14. Novartis Pharma. A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510947-71-00>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-340 - Asciminib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie. 2024.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie ist bei der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umzugehen? [online]. [Zugriff: 29.01.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-ist-bei-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umzugehen>.
17. Pfizer. Bosulif 100 mg, 400 mg, 500 mg Filmtabletten / 50 mg, 100 mg Hartkapseln [online]. 12.2025 [Zugriff: 22.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

18. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 20.04.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
20. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021; 138(21): 2031-2041. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009984>.
21. Atallah EL, Mauro MJ, Sasaki K et al. Dose-escalation of second-line and first-line asciminib in chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC2ESCALATE Phase II trial. *Future Oncol* 2024; 20(38): 3065-3075. <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2402680>.

A.1 Kaplan-Meier-Kurven

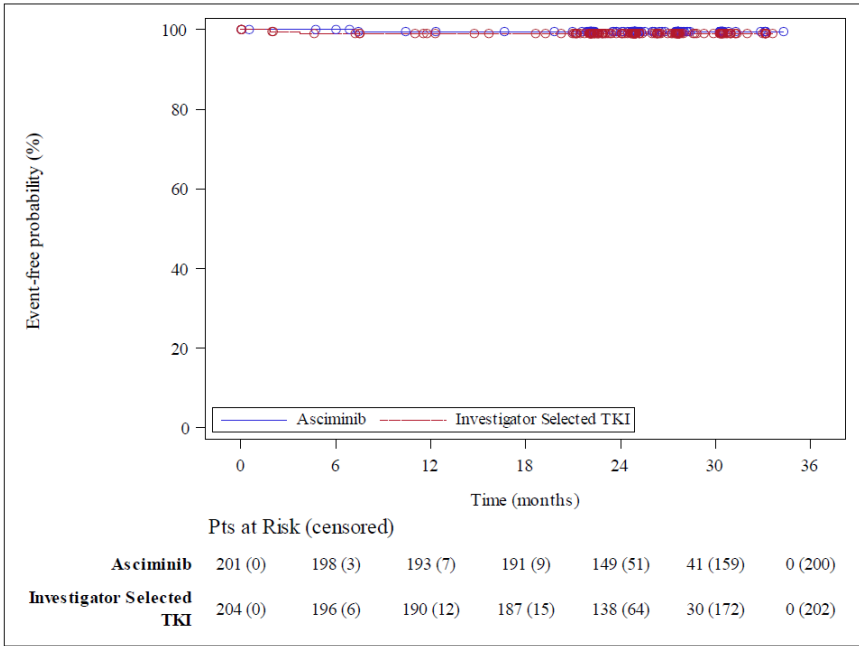
A.1.1 Mortalität



Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

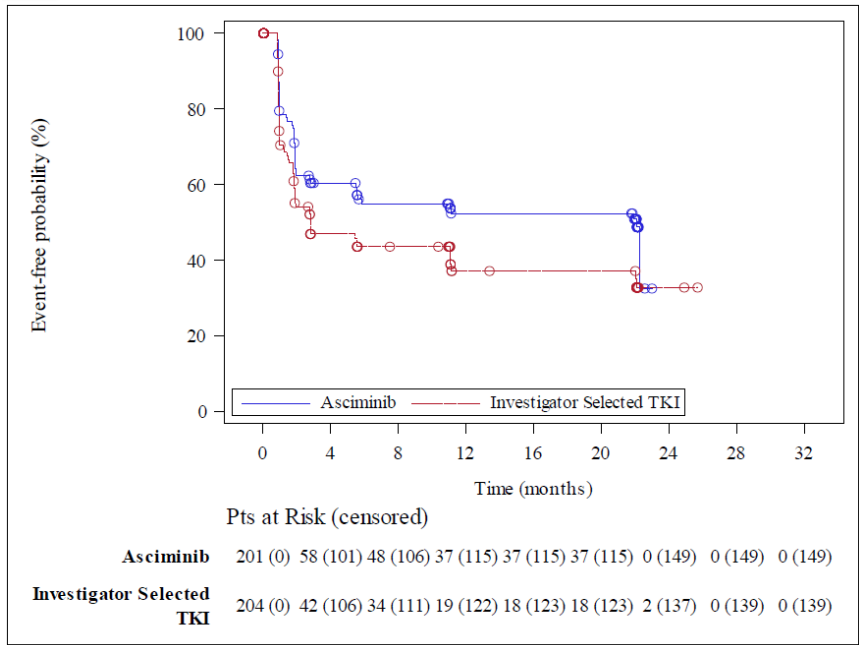
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation) Datenschnitt 22.10.2024

A.1.2 Morbidität



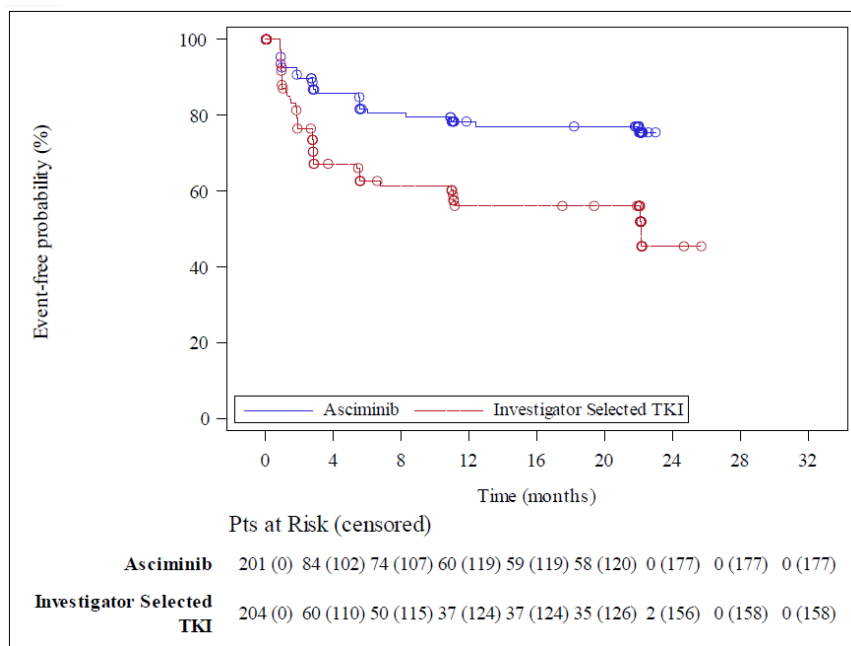
Note: o = Censored observations
Data Cut/22OCT2024

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Progression in die Blastenkrise, Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



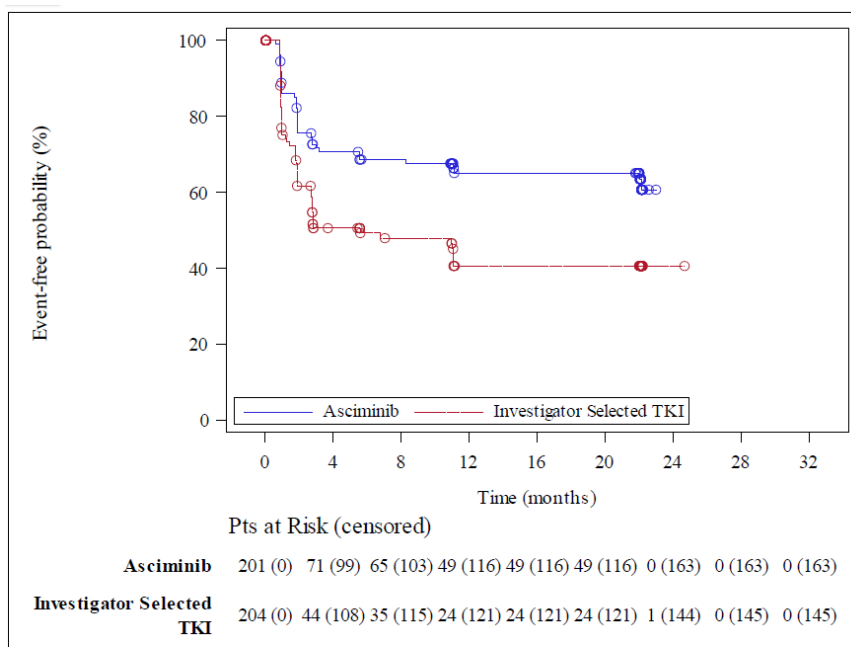
Note: o = Censored observations
Data Cut/22OCT2024

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



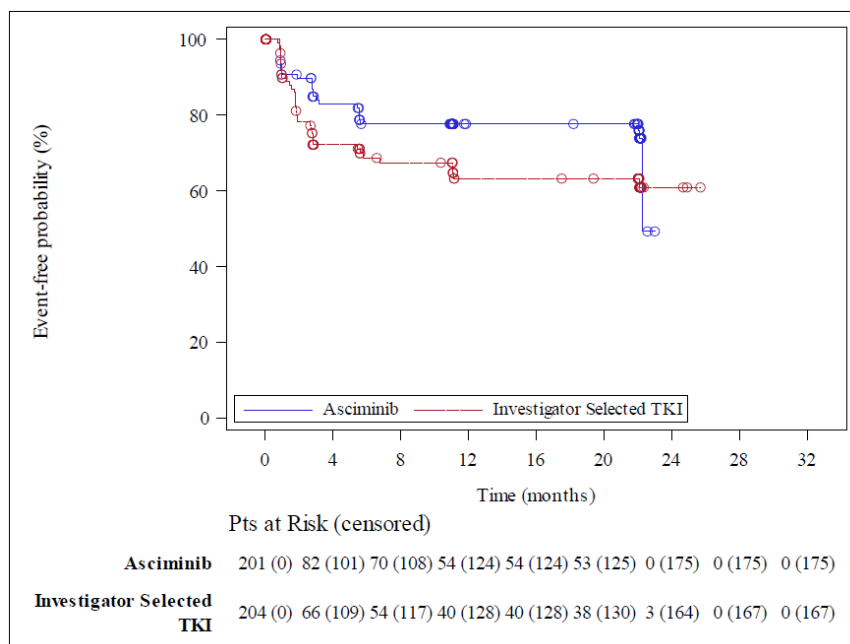
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



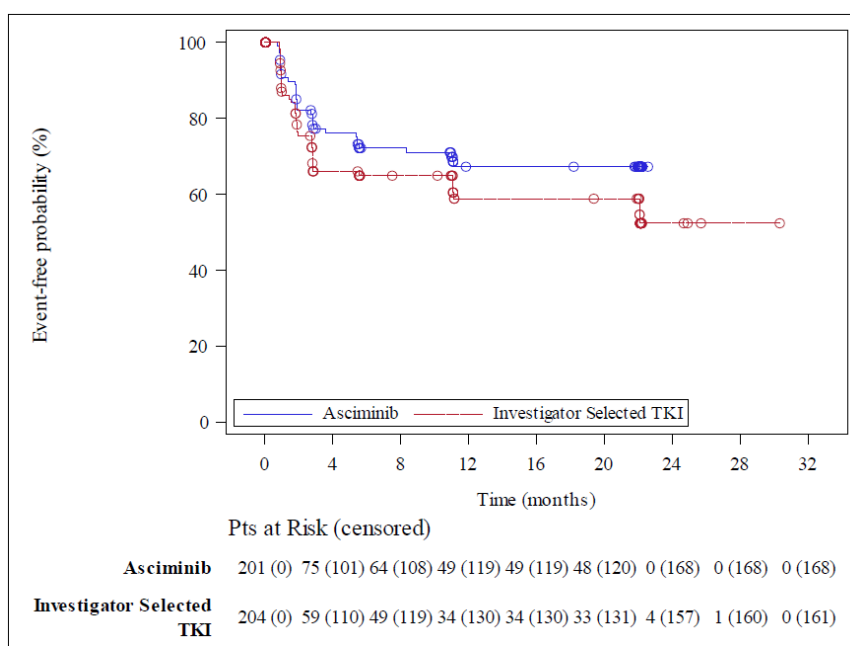
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



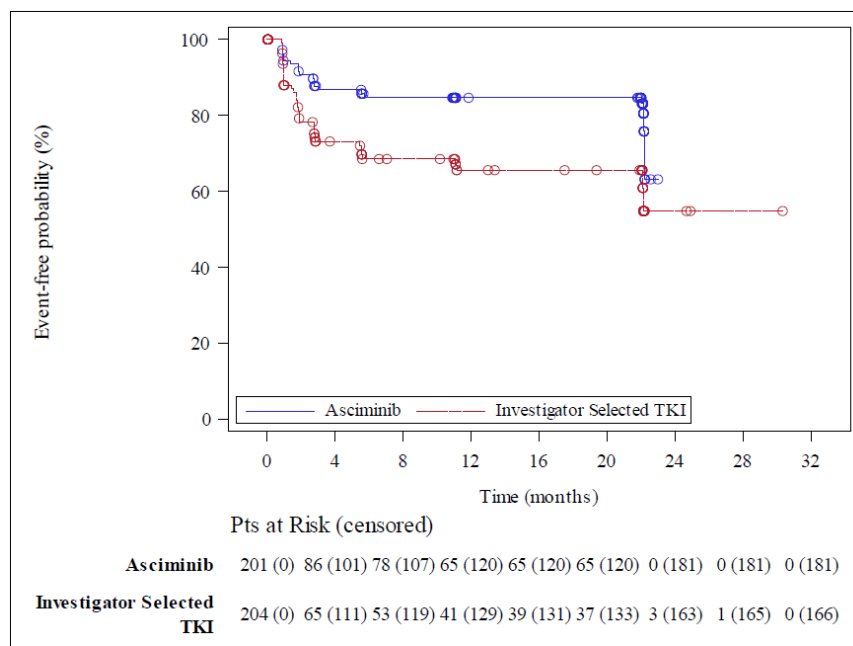
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



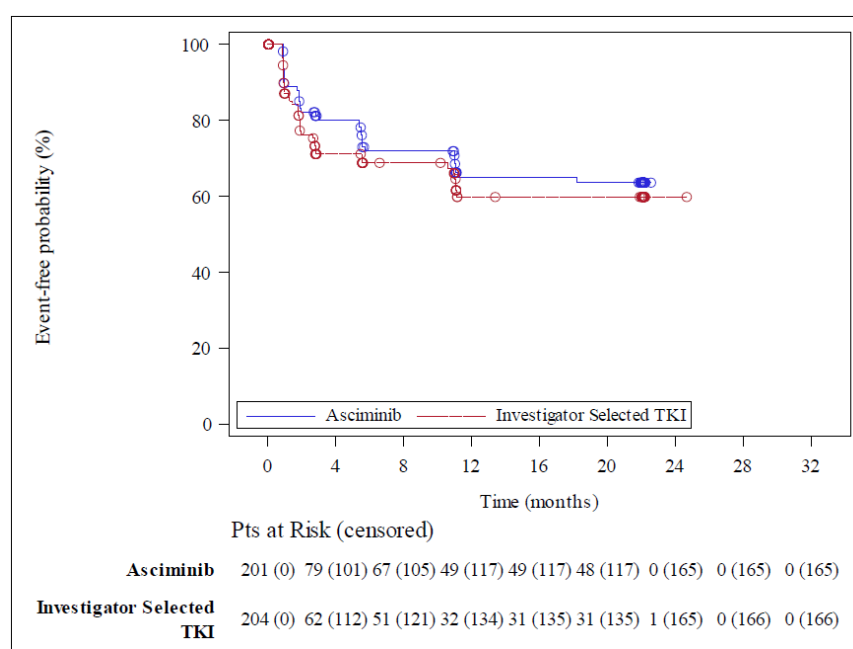
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



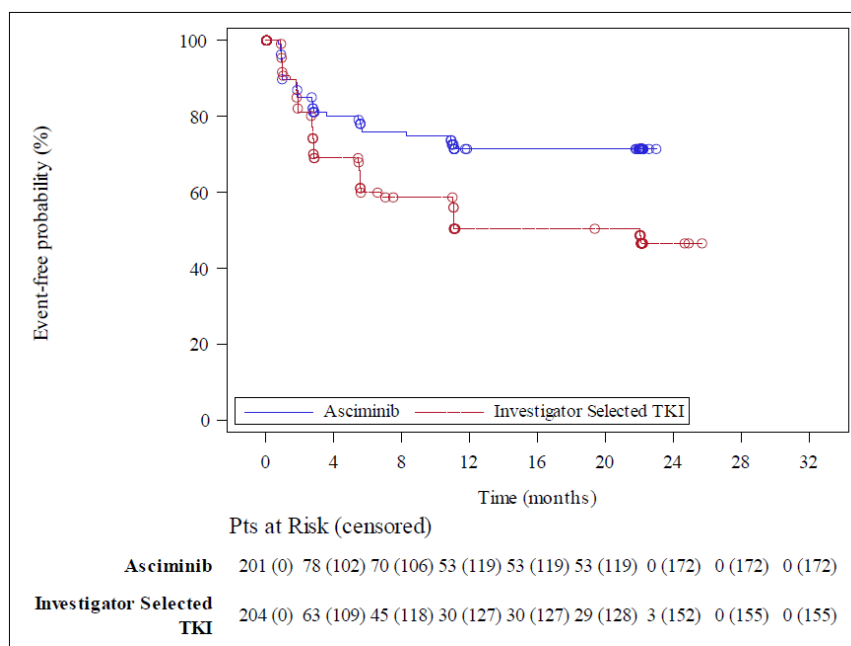
Note: o = Censored observations
Data Cut/22OCT2024

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



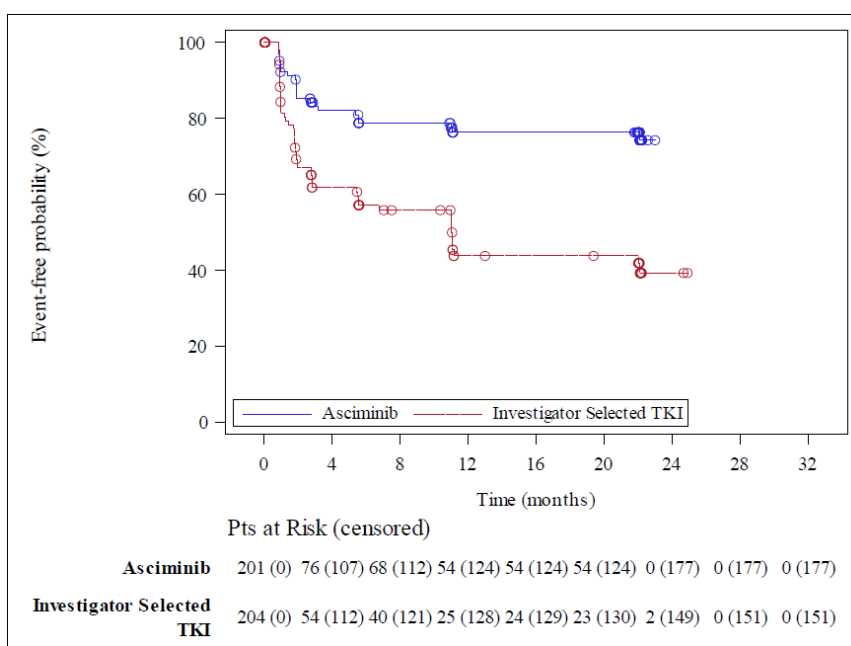
Note: o = Censored observations
Data Cut/22OCT2024

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



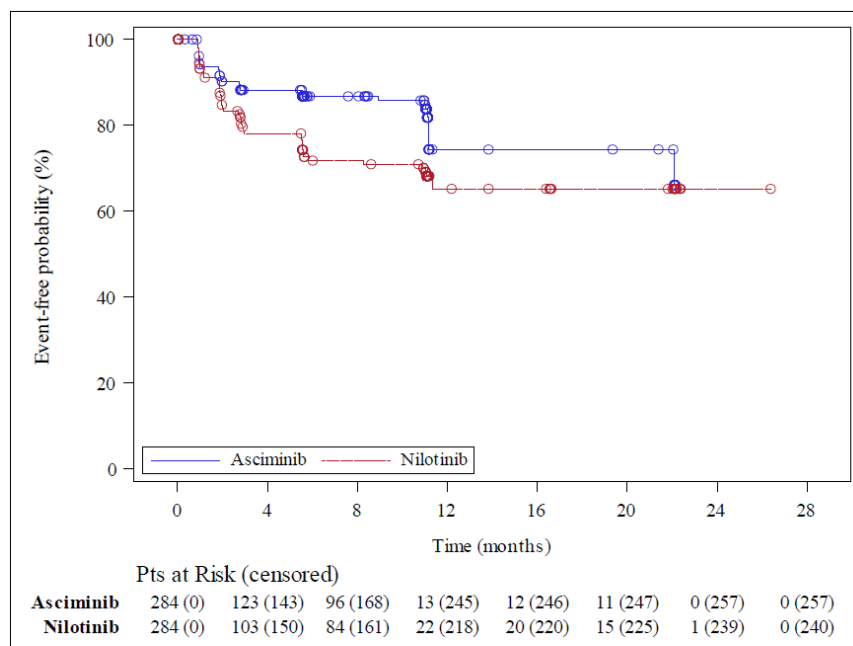
Note: o = Censored observations
Data Cut/22OCT2024

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



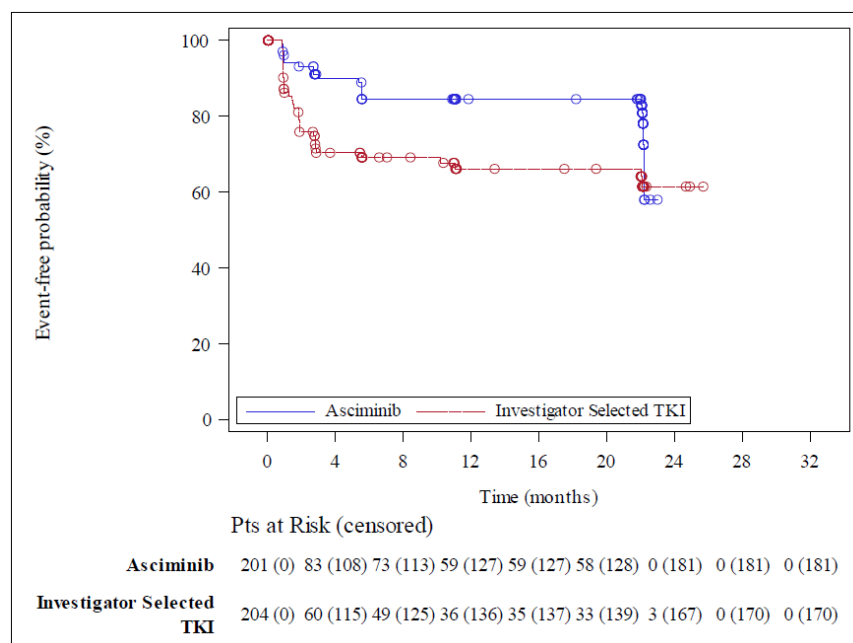
Note: o = Censored observations
Data Cut/22OCT2024

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



Note: o = Censored observations
 Data Cut/15MAY2025

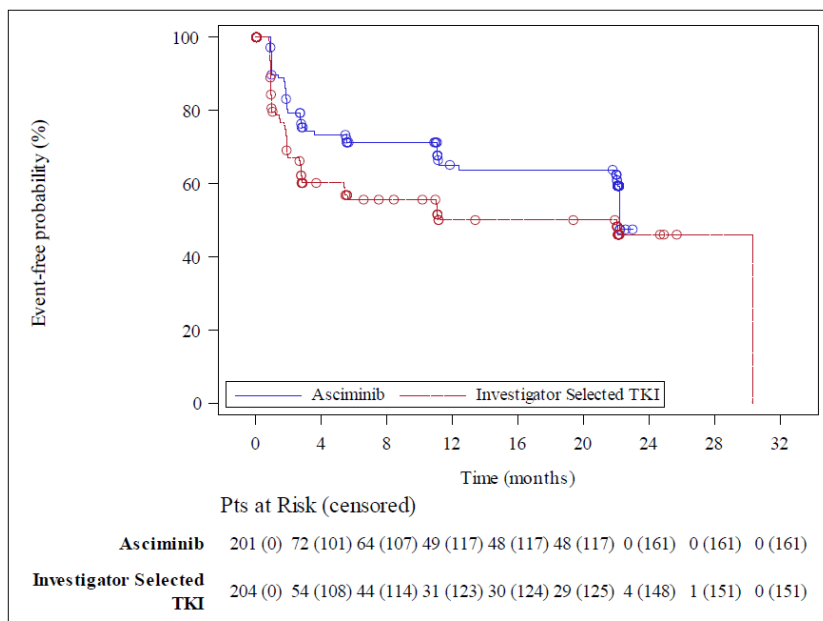
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4START (Gesamtpopulation), Datenschnitt 15.05.2025



Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

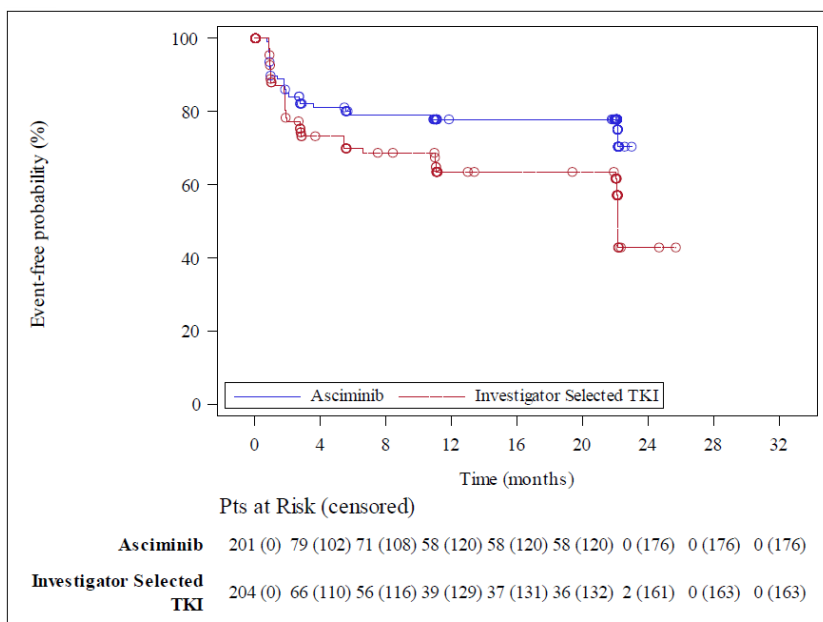
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

A.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität



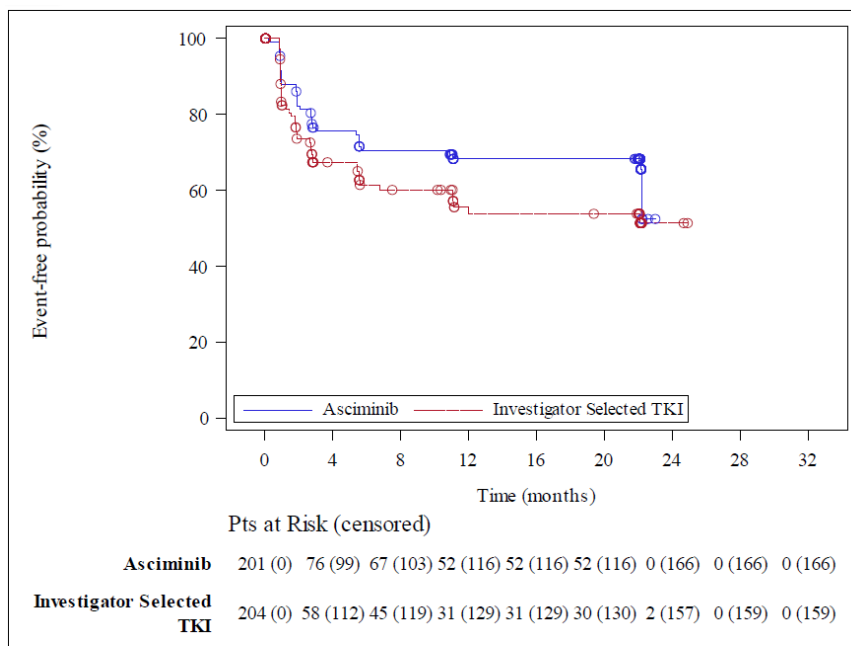
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



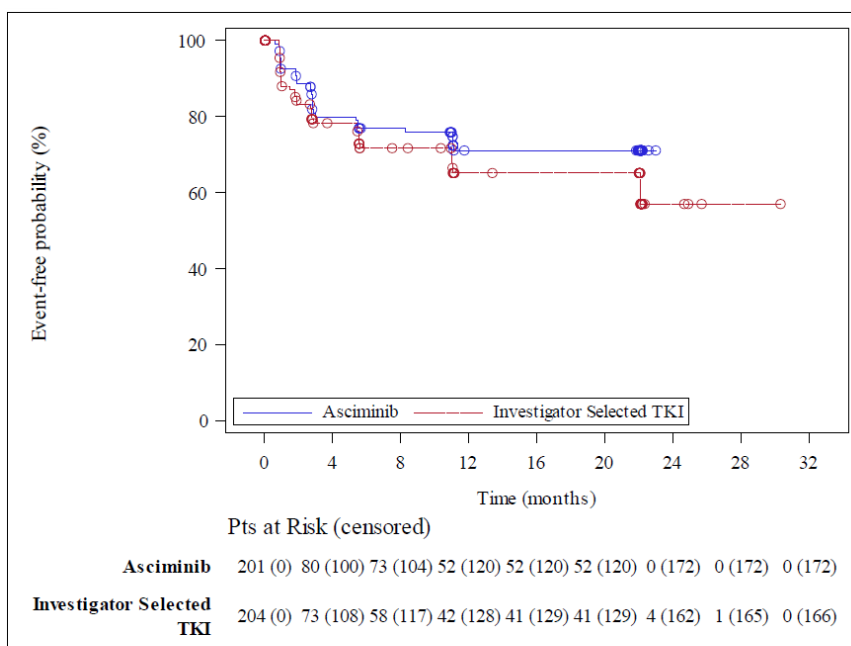
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

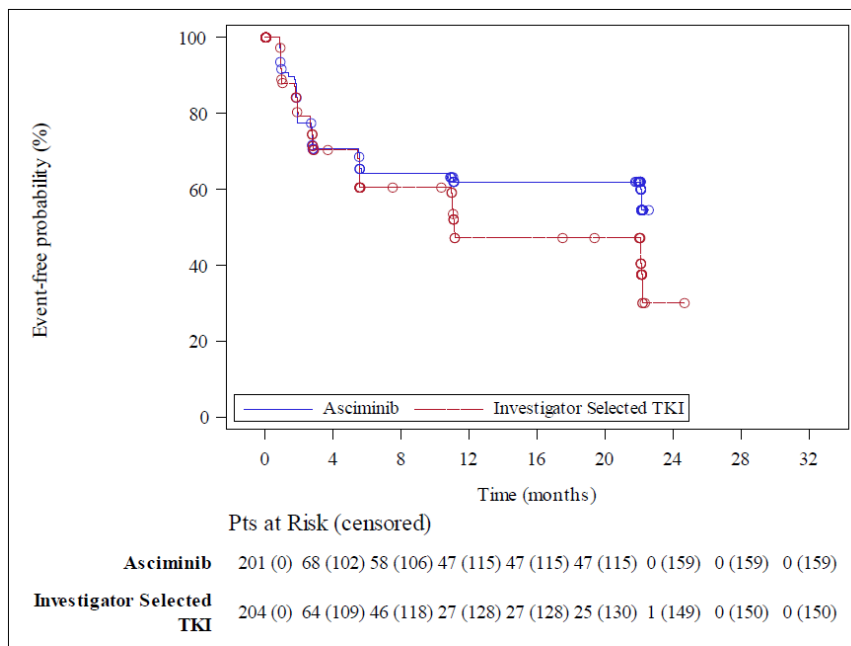


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024

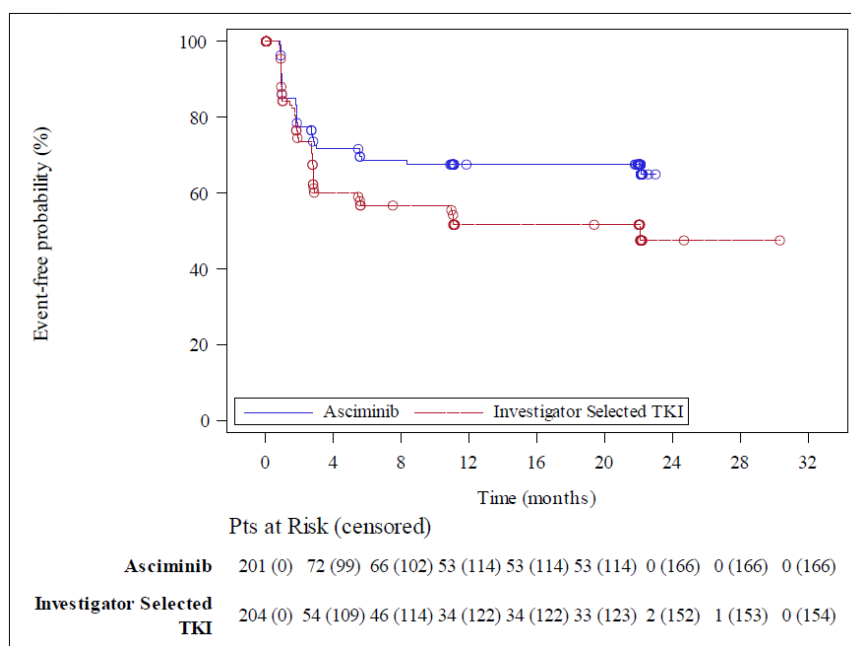
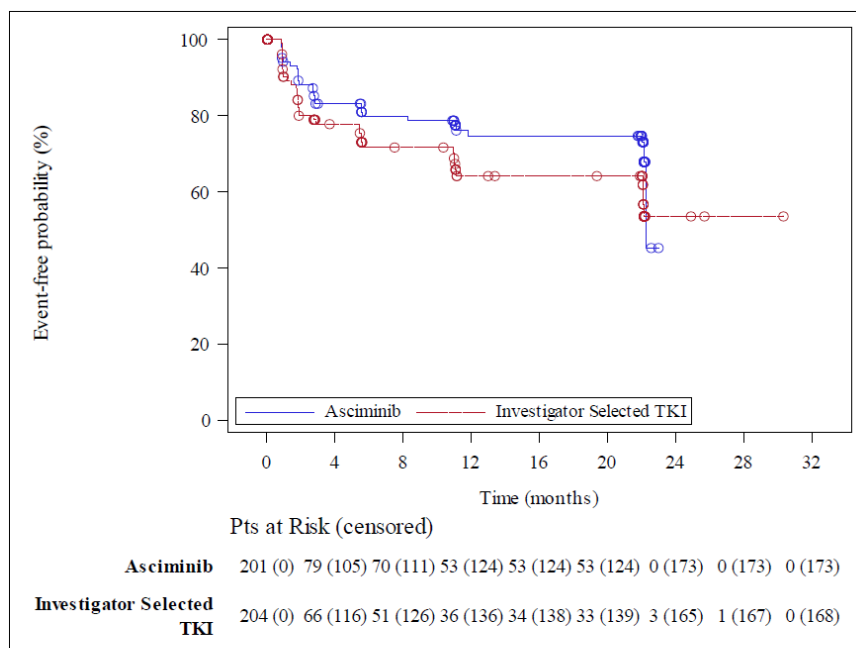
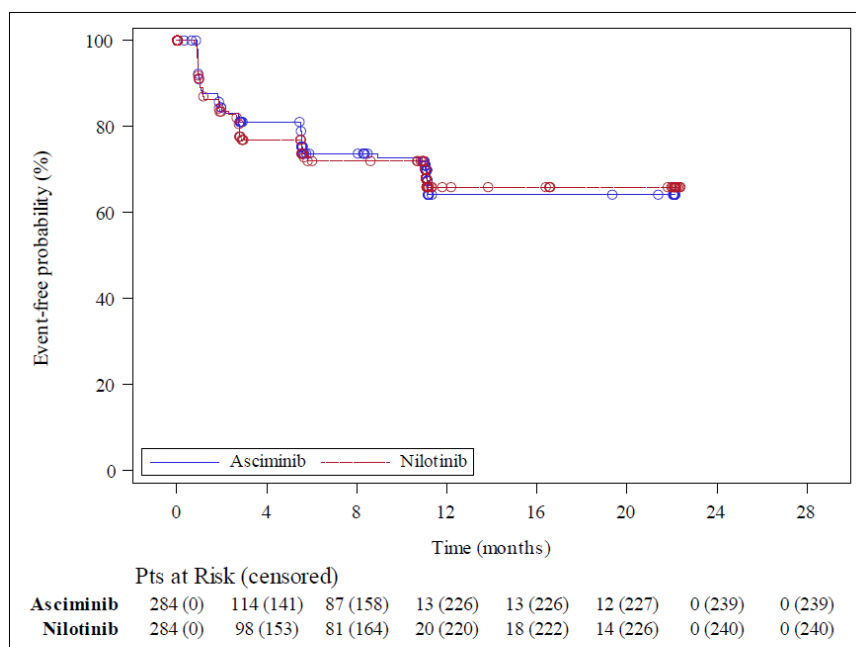


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



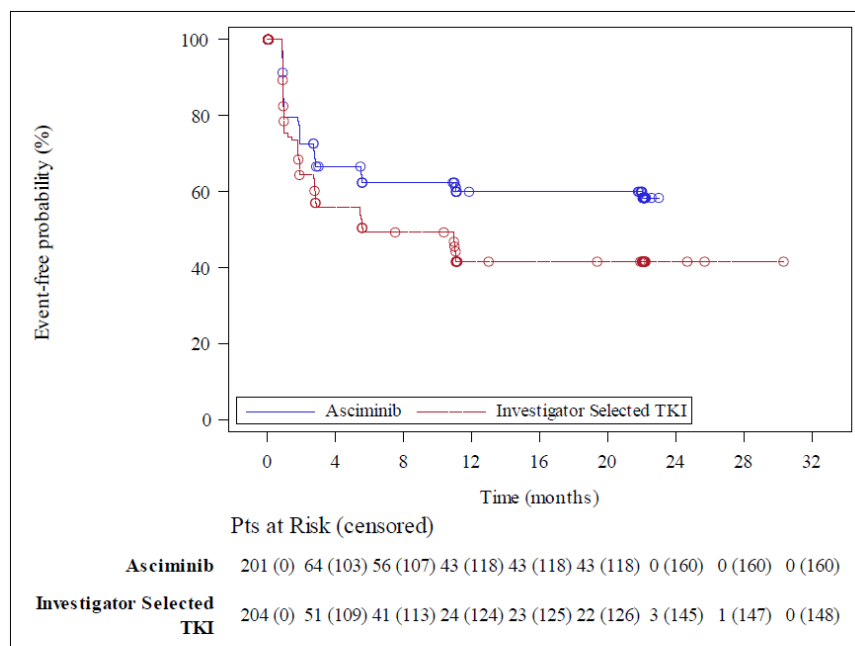
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



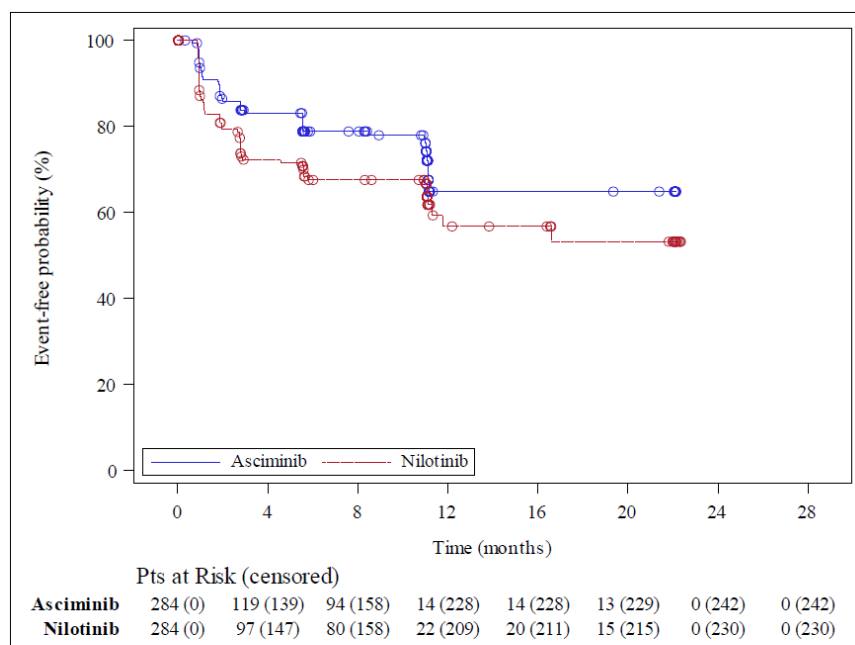
Note: o = Censored observations
 Data Cut/15MAY2025

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025



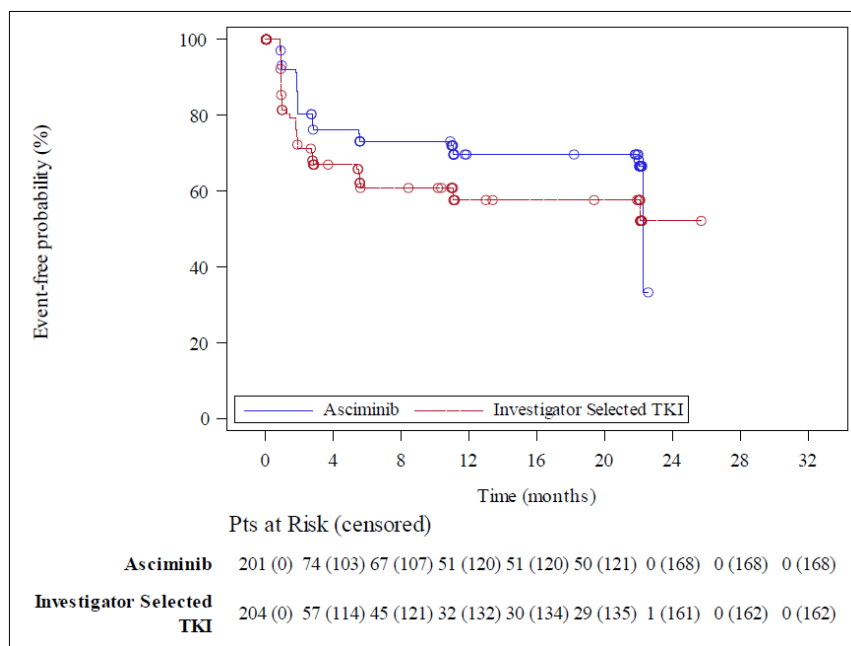
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Auswirkungen auf das tägliche Leben (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



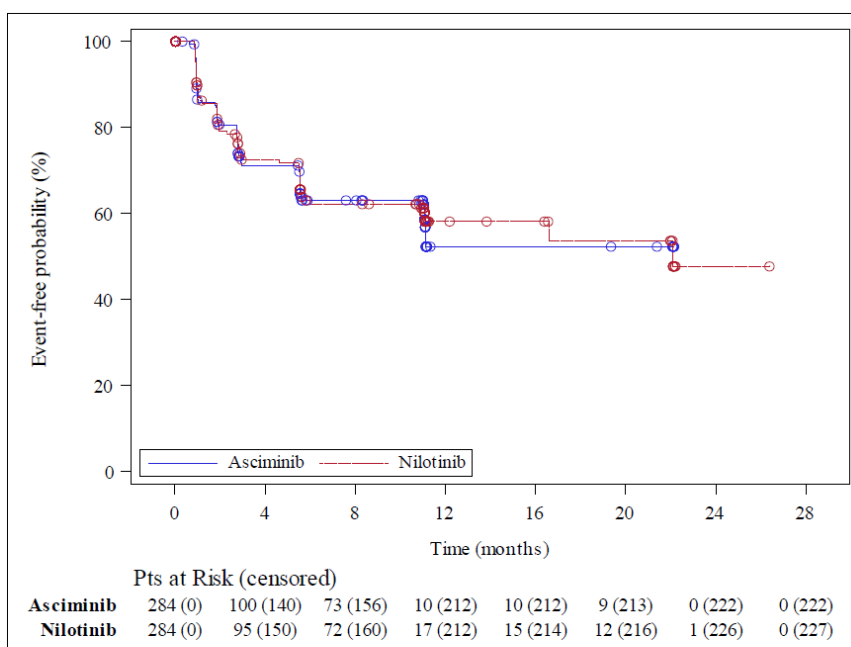
Note: o = Censored observations
 Data Cut/15MAY2025

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Auswirkungen auf das tägliche Leben (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025



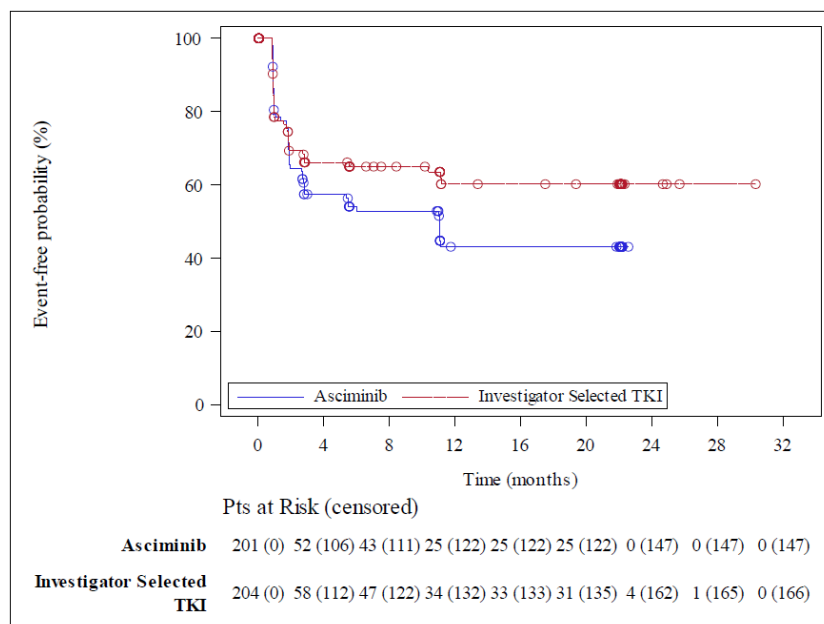
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Probleme mit dem Körperbild (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



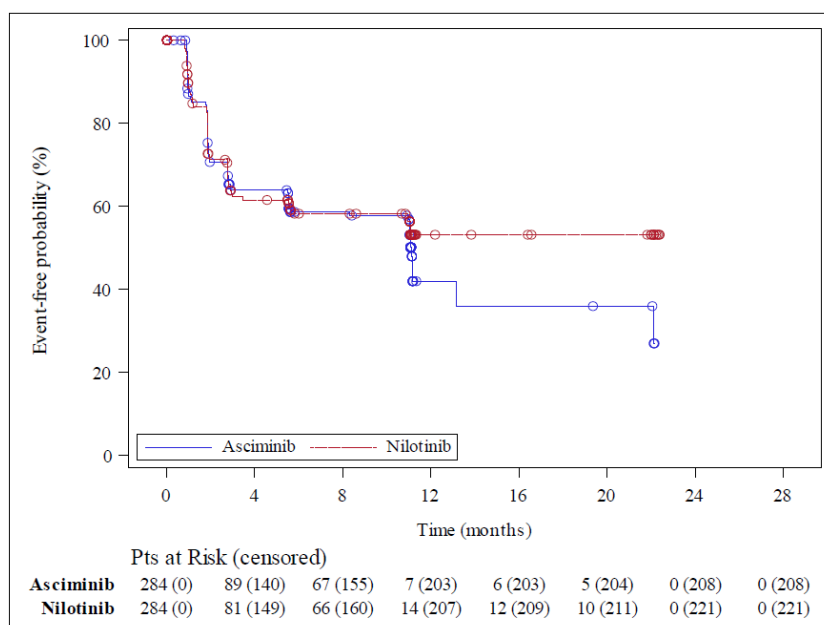
Note: o = Censored observations
 Data Cut/15MAY2025

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Probleme mit dem Körperbild (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025



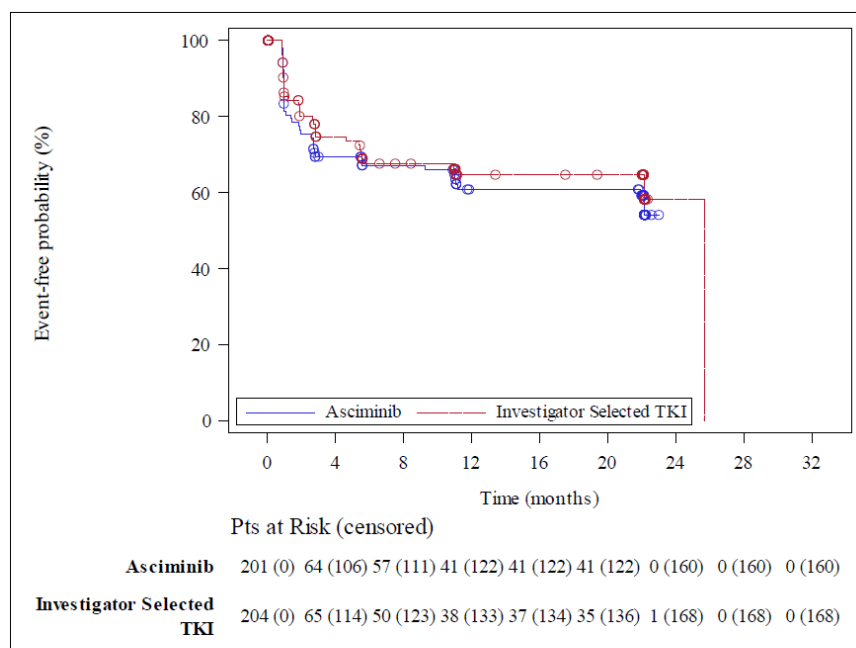
Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zufriedenheit mit der Versorgung / Information (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



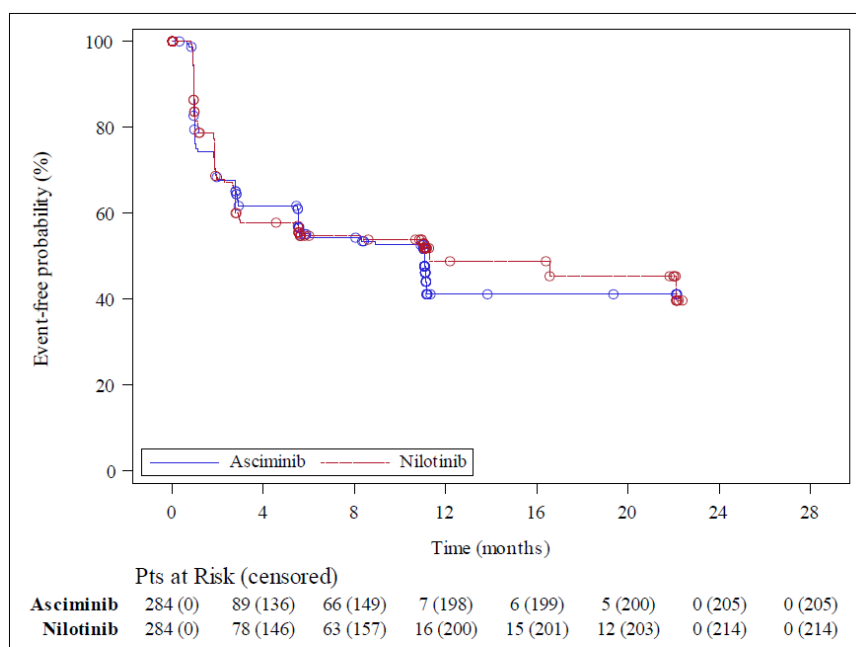
Note: o = Censored observations
 Data Cut/15MAY2025

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zufriedenheit mit der Versorgung / Information (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025



Note: o = Censored observations
 Data Cut/22OCT2024

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie ASC4FIRST (Gesamtpopulation), Datenschnitt 22.10.2024



Note: o = Censored observations
 Data Cut/15MAY2025

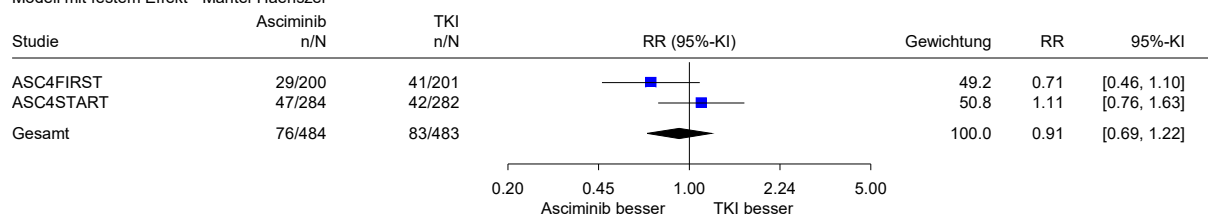
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zufriedenheit mit dem sozialen Leben (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), ASC4START, Datenschnitt 15.05.2025

A.2 Metaanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Asciminib vs. TKI

SUEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=2.30$, $df=1$, $p=0.130$, $I^2=56.4\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.62, $p=0.536$

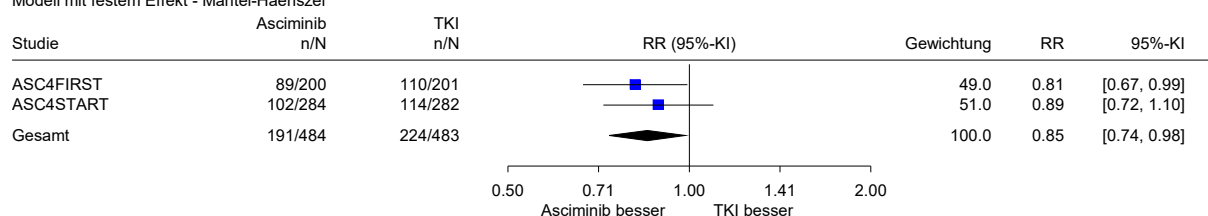
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST einen vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 30: Metaanalyse für den Endpunkt SUEs, Studien ASC4FIRST und ASC4START

Asciminib vs. TKI

Schwere UEs (CTCAE-Grad größer gleich 3)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.36$, $df=1$, $p=0.547$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-2.17, $p=0.030$

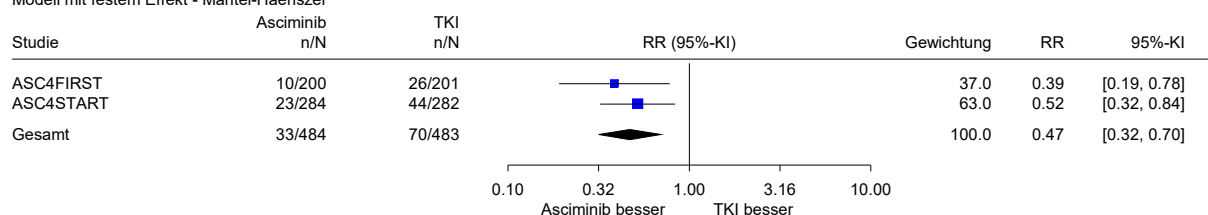
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST einen vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 31: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UEs, Studien ASC4FIRST und ASC4START

Asciminib vs. TKI

Abbruch wegen UEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

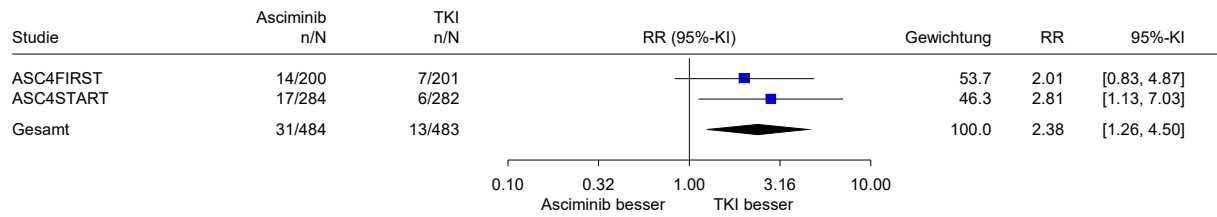


Heterogenität: $Q=0.46$, $df=1$, $p=0.496$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-3.76, $p<0.001$

TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST einen vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 32: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studien ASC4FIRST und ASC4START

Asciminib vs. TKI
 Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.27$, $df=1$, $p=0.605$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=2.68, $p=0.007$

TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. Vergleich zu TKI umfasst in der Studie ASC4FIRST einen vom Prüfarzt ausgewählten TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib) und in der Studie ASC4START Nilotinib

Abbildung 33: Metaanalyse für den Endpunkt Gefäßerkrankung (SOC, schwere UEs), Studien ASC4FIRST und ASC4START

A.3 Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 6: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Metaanalyse							
	ASC4FIRST	ASC4START	Hauptanalyse ^b		Sensitivitätsanalyse 1 ^c		Sensitivitätsanalyse 2 ^d	
	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}	p-Wert für Heteroge- nität
Morbidität								
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)								
Fatigue	0,65 [0,45; 0,95]; 0,021	0,74 [0,51; 1,09]; 0,214	0,70 [0,54; 0,91]; 0,012	0,609	0,71 [0,55; 0,90]; 0,009	0,704	0,77 [0,62; 0,95]; 0,049	0,727
Übelkeit und Erbrechen	0,41 [0,25; 0,68]; < 0,001	0,75 [0,49; 1,16]; 0,176	0,58 [0,42; 0,80]; < 0,001	0,067	0,60 [0,45; 0,80]; < 0,001	0,202	0,62 [0,48; 0,79]; < 0,001	0,584
Schmerzen	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001	0,90 [0,66; 1,23]; 0,453	– ^h	0,025	– ^h	0,048	0,79 [0,65; 0,97]; 0,029	0,323
Dyspnoe	0,58 [0,34; 0,97]; 0,033	0,86 [0,57; 1,29]; 0,524	0,74 [0,54; 1,01]; 0,067	0,238	0,68 [0,51; 0,91]; 0,009	0,109	0,79 [0,63; 1,01]; 0,164	0,392
Schlaflosigkeit	0,61 [0,39; 0,96]; 0,072	0,74 [0,52; 1,07]; 0,122	0,69 [0,52; 0,92]; 0,020	0,517	0,76 [0,58; 0,98]; 0,064	0,617	0,79 [0,63; 0,99]; 0,226	0,637
Appetitverlust	0,36 [0,21; 0,64]; < 0,001	0,78 [0,48; 1,25]; 0,229	– ^h	0,045	– ^h	0,014	0,59 [0,46; 0,78]; < 0,001	0,137
Verstopfung	0,76 [0,47; 1,22]; 0,396	0,63 [0,42; 0,93]; 0,026	0,68 [0,50; 0,92]; 0,024	0,448	0,66 [0,50; 0,87]; 0,005	0,497	0,66 [0,52; 0,84]; 0,007	0,194
Diarrhö	0,44 [0,27; 0,71]; < 0,001	0,72 [0,48; 1,09]; 0,055	0,57 [0,42; 0,79]; < 0,001	0,127	0,63 [0,48; 0,83]; < 0,001	0,386	0,86 [0,69; 1,09]; 0,409	0,227

Tabelle 6: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Metaanalyse							
	ASC4FIRST	ASC4START	Hauptanalyse ^b		Sensitivitätsanalyse 1 ^c		Sensitivitätsanalyse 2 ^d	
	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}	p-Wert für Heteroge- nität
Symptomatik (EORTC QLQ-CML24 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)	0,34 [0,21; 0,56]; < 0,001	0,55 [0,34; 0,89]; 0,023	0,44 [0,31; 0,61]; < 0,001	0,160	0,43 [0,31; 0,59]; < 0,001	0,156	0,54 [0,42; 0,70]; < 0,001	0,800
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC-QLQ-C30 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ								
globaler Gesundheitsstatus	0,67 [0,44; 1,02]; 0,029	0,89 [0,62; 1,27]; 0,529	0,79 [0,60; 1,04]; 0,058	0,322	0,79 [0,61; 1,01]; 0,030	0,250	0,83 [0,66; 1,03]; 0,089	0,620
körperliche Funktion	0,50 [0,30; 0,83]; 0,006	0,91 [0,61; 1,35]; 0,616	0,72 [0,53; 0,98]; 0,036	0,066	0,71 [0,52; 0,95]; 0,018	0,078	0,75 [0,58; 0,96]; 0,053	0,581
Rollenfunktion	0,57 [0,36; 0,90] 0,018	1,08 [0,76; 1,55]; 0,587	– ^h	0,029	– ^h	0,002	0,77 [0,62; 0,95]; 0,071	0,451
emotionale Funktion	0,71 [0,43; 1,15]; 0,149	0,65 [0,44; 0,96]; 0,120	0,69 [0,51; 0,94]; 0,035	0,881	0,73 [0,55; 0,97]; 0,028	0,956	0,78 [0,62; 0,98]; 0,210	0,824
kognitive Funktion	0,75 [0,49; 1,13]; 0,151	0,92 [0,67; 1,26]; 0,626	0,85 [0,66; 1,09]; 0,205	0,439	0,81 [0,65; 1,03]; 0,068	0,241	0,82 [0,67; 1,00]; 0,128	0,851
soziale Funktion	0,62 [0,40; 0,97]; 0,027	0,76 [0,53; 1,09]; 0,203	0,71 [0,54; 0,94]; 0,017	0,482	0,67 [0,52; 0,87]; 0,002	0,297	0,69 [0,56; 0,86]; 0,002	0,857

Tabelle 6: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Metaanalyse							
	ASC4FIRST	ASC4START	Hauptanalyse ^b		Sensitivitätsanalyse 1 ^c		Sensitivitätsanalyse 2 ^d	
	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}	p-Wert für Heteroge- nität
EORTC QLQ-CML24 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^j								
Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung	0,64 [0,38; 1,06]; 0,087	0,92 [0,60; 1,39]; 0,904	0,79 [0,57; 1,09]; 0,235	0,268	0,82 [0,61; 1,10]; 0,197	0,310	0,79 [0,62; 1,02]; 0,412	0,825
Auswirkungen auf das tägliche Leben	0,64 [0,43; 0,97]; 0,021	0,67 [0,44; 1,00]; 0,106	0,65 [0,49; 0,87]; 0,006	0,905	0,72 [0,55; 0,93]; 0,011	0,964	0,70 [0,55; 0,88]; 0,013	0,843
Probleme mit dem Körperbild	0,65 [0,41; 1,04]; 0,045	1,03 [0,72; 1,48]; 0,874	0,87 [0,65; 1,15]; 0,267	0,124	0,94 [0,73; 1,23]; 0,558	0,191	0,84 [0,68; 1,04]; 0,312	0,721
Zufriedenheit mit der Versorgung / Information	1,06 [0,68; 1,65]; 0,079	1,07 [0,76; 1,49]; 0,505	1,08 [0,83; 1,41]; 0,105	0,827	1,12 [0,87; 1,44]; 0,037	0,972	1,04 [0,84; 1,30]; 0,550	0,698
Zufriedenheit mit dem sozialen Leben	1,10 [0,68; 1,76]; 0,717	1,10 [0,80; 1,52]; 0,599	1,10 [0,84; 1,44]; 0,523	0,960	1,16 [0,90; 1,49]; 0,207	0,740	1,02 [0,82; 1,27]; 0,781	0,689

Tabelle 6: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich – Asciminib vs. TKI^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Metaanalyse							
	ASC4FIRST	ASC4START	Hauptanalyse ^b		Sensitivitätsanalyse 1 ^c		Sensitivitätsanalyse 2 ^d	
	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	p-Wert für Heteroge- nität	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}	p-Wert für Heteroge- nität
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Hauptanalyse: Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden an Tag 1 zensiert. c. Sensitivitätsanalyse mit erweiterter Baselinewertdefinition: Patientinnen und Patienten mit einer Erhebung der Baselinewerte vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Patientinnen und Patienten ohne erweiterten Baselinewert wurden am Tag 1 zensiert. d. Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: fehlende Baselinewerte zu Randomisierung wurden mittels multipler Imputation ersetzt. Multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by“-Argument, mit weiteren demografischen und klinischen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-PS, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) als Variablen im Modell. e. HR+ 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm und Baselinescore; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT). f. Die Testergebnisse wurden mittels Wilson-Hilferty Transformation zusammengefasst. g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. keine gemeinsame Effektschätzung aufgrund Heterogenität und dabei keine konkludenten Effekte i. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). j. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn für die Skalen Auswirkungen auf Sorgen / Stimmung, Auswirkungen auf das tägliche Leben und Probleme mit dem Körperbild sowie eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn für die Skalen Zufriedenheit mit der Versorgung / Information und Zufriedenheit mit dem sozialen Leben wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-CML24: Quality of Life Questionnaire chronische myeloische Leukämie 24 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor								

Tabelle 7: Vergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS – RCT, direkter Vergleich – (Morbidität) Asciminib vs. TKI^a

Endpunktkategorie	Hauptanalyse ^b	Sensitivitätsanalyse 1 ^c	Sensitivitätsanalyse 2 ^d
Endpunkt Studie	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	HR [95 %-KI]; p-Wert ^e	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{e, f}
Morbidität			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)			
ASC4FIRST	0,47 [0,27; 0,83]; 0,007	0,55 [0,35; 0,87]; 0,008	0,77 [0,53; 1,13]; 0,343
ASC4START	Endpunkt nicht erhoben		
a. Studie ASC4FIRST: unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung; Studie ASC4START: Nilotinib b. Hauptanalyse: Patientinnen und Patienten ohne Baselinewert zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden an Tag 1 zensiert. c. Sensitivitätsanalyse mit erweiterter Baselinewertdefinition: Patientinnen und Patienten mit einer Erhebung der Baselinewerte vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Patientinnen und Patienten ohne erweiterten Baselinewert wurden am Tag 1 zensiert. d. Ereigniszeitanalyse mit multipler Imputation: fehlende Baselinewerte zu Randomisierung wurden mittels multipler Imputation ersetzt. Multiple Imputation getrennt nach Abstammung, durch Berücksichtigung im „by“-Argument, mit weiteren demografischen und klinischen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ECOG-PS, TKI-Stratum und ELTS-Risikogruppe) als Variablen im Modell. e. HR+ 95 %-KI-Werte aus stratifiziertem Cox-PH-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT) und Studie sowie Kovariate Behandlungsarm und Baselinescore; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test mit Stratifizierungsfaktoren ELTS-Score (IRT), vor Randomisierung ausgewähltem TKI (IRT). f. Die Testergebnisse wurden mittels Wilson-Hilferty Transformation zusammengefasst. g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELTS: European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; p_H-Wert: RCT: randomisierte kontrollierte Studie TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala			

A.4 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)
(mehrseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 200	TKI ^b N = 201
Gesamtrate UEs	191 (95,5)	197 (98,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (31,5)	86 (42,8)
Herzerkrankungen	9 (4,5)	20 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (2,5)	16 (8,0)
Augenerkrankungen	31 (15,5)	49 (24,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	91 (45,5)	111 (55,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	67 (33,5)	87 (43,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (7,5)	8 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	108 (54,0)	118 (58,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (10,0)	17 (8,5)
Untersuchungen	94 (47,0)	113 (56,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	57 (28,5)	58 (28,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	76 (38,0)	91 (45,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (3,0)	15 (7,5)
Erkrankungen des Nervensystems	56 (28,0)	57 (28,4)
Psychiatrische Erkrankungen	22 (11,0)	18 (9,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (3,5)	14 (7,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (9,5)	16 (8,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (18,0)	47 (23,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	79 (39,5)	85 (42,3)
Gefäßerkrankungen	33 (16,5)	17 (8,5)
Abdominalschmerz	22 (11,0)	14 (7,0)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (8,5)	28 (13,9)
Alopezie	5 (2,5)	14 (7,0)
Amylase erhöht	11 (5,5)	10 (5,0)
Anämie	25 (12,5)	52 (25,9)
Arthralgie	26 (13,0)	19 (9,5)
Aspartataminotransferase erhöht	6 (3,0)	23 (11,4)
Asthenie	8 (4,0)	11 (5,5)
Rückenschmerzen	12 (6,0)	22 (10,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (6,0)	19 (9,5)
Bilirubin im Blut erhöht	8 (4,0)	13 (6,5)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (5,5)	15 (7,5)
COVID-19	43 (21,5)	44 (21,9)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)
 (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 200	TKI ^b N = 201
Obstipation	20 (10,0)	18 (9,0)
Husten	12 (6,0)	20 (10,0)
Appetit vermindert	6 (3,0)	11 (5,5)
Diarrhö	35 (17,5)	56 (27,9)
Trockenes Auge	14 (7,0)	9 (4,5)
Trockene Haut	12 (6,0)	8 (4,0)
Dyspepsie	9 (4,5)	11 (5,5)
Gesichtsödem	0 (0)	10 (5,0)
Ermüdung	30 (15,0)	35 (17,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (7,0)	13 (6,5)
Kopfschmerzen	33 (16,5)	33 (16,4)
Hypercholesterinämie	10 (5,0)	8 (4,0)
Hyperlipidämie	11 (5,5)	7 (3,5)
Hypertonie	21 (10,5)	10 (5,0)
Hypertriglyzeridämie	11 (5,5)	3 (1,5)
Hyperurikämie	12 (6,0)	9 (4,5)
Hypokalzämie	6 (3,0)	10 (5,0)
Hypophosphatämie	1 (0,5)	12 (6,0)
Grippeähnliche Erkrankung	5 (2,5)	10 (5,0)
Leukopenie	17 (8,5)	20 (10,0)
Lipase erhöht	27 (13,5)	30 (14,9)
Lymphozytenzahl erniedrigt	10 (5,0)	16 (8,0)
Muskelspasmen	6 (3,0)	24 (11,9)
Myalgie	31 (15,5)	35 (17,4)
Nasopharyngitis	15 (7,5)	15 (7,5)
Übelkeit	19 (9,5)	40 (19,9)
Neutropenie	21 (10,5)	33 (16,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	30 (15,0)	37 (18,4)
Ödem peripher	3 (1,5)	13 (6,5)
Schmerz in einer Extremität	10 (5,0)	11 (5,5)
Periorbitalödem	2 (1,0)	12 (6,0)
Thrombozytenzahl vermindert	29 (14,5)	33 (16,4)
Pleuraerguss	0 (0)	10 (5,0)
Juckreiz	19 (9,5)	9 (4,5)
Fieber	12 (6,0)	12 (6,0)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)
 (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 200	TKI ^b N = 201
Ausschlag	29 (14,5)	35 (17,4)
Thrombozytopenie	27 (13,5)	31 (15,4)
Infektion der oberen Atemwege	17 (8,5)	23 (11,4)
Vertigo	2 (1,0)	10 (5,0)
Erbrechen	14 (7,0)	20 (10,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	22 (11,0)	30 (14,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 9: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 200	TKI ^b N = 201
Gesamtrate SUEs	29 (14,5)	41 (20,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,5)	16 (8,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 27.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^b (Studie ASC4FIRST)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 200	TKI ^b N = 201
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	89 (44,5)	110 (54,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (10,5)	37 (18,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (4,0)	13 (6,5)
Untersuchungen	39 (19,5)	47 (23,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (5,0)	4 (2,0)
Gefäßerkrankungen	14 (7,0)	7 (3,5)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (2,0)	10 (5,0)
Anämie	4 (2,0)	12 (6,0)
Hypertonie	11 (5,5)	7 (3,5)
Neutropenie	9 (4,5)	21 (10,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	12 (6,0)	16 (8,0)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (5,0)	9 (4,5)
Thrombozytopenie	16 (8,0)	11 (5,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (Studie ASC4FIRST) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 200	TKI ^a N = 201
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	10 (5,0)	26 (12,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,0)	3 (1,5)
Lymphadenopathie	0 (0)	1 (0,5)
Lymphopenie	0 (0)	1 (0,5)
Neutropenie	0 (0)	1 (0,5)
Thrombozytopenie	2 (1,0)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (1,0)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,5)
Perikarderguss	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	5 (2,5)
Kolitis	0 (0)	1 (0,5)
Diarrhö	0 (0)	3 (1,5)
Übelkeit	0 (0)	1 (0,5)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,5)
Pankreatitis akut	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	5 (2,5)
Asthenie	0 (0)	2 (1,0)
Gesichtsödem	0 (0)	1 (0,5)
Fieber	0 (0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Lebertoxizität	1 (0,5)	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (0,5)
Überempfindlichkeit	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	4 (2,0)	4 (2,0)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Elektrokardiogramm QT verlängert	0 (0)	1 (0,5)
Lipase erhöht	3 (1,5)	0 (0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (0,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,5)
Appetit vermindert	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Asciminib vs. TKI^a (Studie ASC4FIRST) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Asciminib N = 200	TKI ^a N = 201
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	2 (1,0)
Muskuläre Schwäche	0 (0)	1 (0,5)
Myalgie	0 (0)	1 (0,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	2 (1,0)
Metastasierendes Magenkarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Prostatakarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	0 (0)
Apoplektischer Insult	1 (0,5)	0 (0)
Neuralgie	1 (0,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Delirium	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	3 (1,5)
Pleuraerguss	0 (0)	3 (1,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	0 (0)	2 (1,0)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,5)
Ausschlag makulopapulös	0 (0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Periphere Gefäßerkrankung	1 (0,5)	0 (0)
a. unter Auswahl von Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib vor der Randomisierung b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis		